

Міністерство охорони здоров'я України
Полтавський державний медичний університет

«Затверджено»
на засіданні кафедри
Внутрішньої медицини №1
Завідуюча кафедрою

_____ Ганна МАСЛОВА

Методичні вказівки
для самостійної роботи студентів під час підготовки
до практичного (семінарського) заняття та на занятті

Навчальна дисципліна	Внутрішня медицина
Модуль	«Основи внутрішньої медицини (гастроентерологія, гематологія, пульмонологія)»
Тема заняття	<i>Целіакія та інші ентеропатії</i>
Курс	IV
Факультет	Медичний № 1, № 2

1. Актуальність теми.

2. Конкретні цілі:

1. Визначати етіологічні і патогенетичні фактори целиакії та інших ентеропатій (непереносимості лактози, фруктози, галактози і ін.).
2. Проводити опитування і фізикальне обстеження пацієнтів з підозрою на целиакію та інші ентеропатії.
3. Аналізувати різні клінічні варіанти перебігу та ускладнення целиакії та інших ентеропатій.
4. Скласти план обстеження хворих з підозрою на целиакію та інші ентеропатії.
5. Трактувати результати основних інвазивних та неінвазивних діагностичних методів і визначати показання та протипоказання для їх проведення, можливі ускладнення.
6. Запропонувати захворювання для проведення диференціальної діагностики, обґрунтовувати і формулювати діагноз целиакії та інших ентеропатій.
7. Пояснювати тактику ведення (рекомендацією щодо режиму, дієти, лікування, реабілітаційні заходи) хворого, немедикаментозне і медикаментозне лікування, в тому числі прогноз-модифікуюче.
8. Діагностувати і надавати допомогу при невідкладних станах (шлунково-кишкова кровотеча).
9. Визначати необхідність проведення первинної і вторинної профілактики ускладнень целиакії та інших ентеропатій.
10. Обґрунтувати прогноз і працездатність хворих на целиакію і інші ентеропатії.
11. Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

3. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми. (міждисциплінарна інтеграція)

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1. Нормальна анатомія	Описувати анатомічні особливості будови тонкого кишечника
2. Нормальна фізіологія	Демонструвати знання нормальної фізіології травної системи
3. Біохімія	Мати уяву про хімічні реакції і процеси, що відбуваються в клітинах і тканинах при захворюваннях кишечника
4. Патологічна фізіологія	Визначати закономірності виникнення, розвитку та результату патологічних процесів; особливості і характер динамічного зміни фізіологічних функцій при захворюваннях тонкого кишечника
5. Патологічна анатомія	Описувати основи патологічних процесів і морфологічні аспекти патогенезу захворювань тонкого кишечника
6. Пропедевтика внутрішніх хвороб	Знати схему історії хвороби Демонструвати вміння проводити опитування (збір скарг, анамнезу захворювання і життя) Володіти методикою фізикального обстеження пацієнтів
7. Фармакологія	Застосовувати знання про класифікацію, фармакокінетику, фармакодинаміку препаратів, що призначаються при захворюваннях травної системи

4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття і на занятті

4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

№ п/п	Термін	Визначення
1.	Аутоімунне захворювання	це особлива група патологічних станів, яка характеризується агресією імунних факторів: антитіл, макрофагів, лімфоцитів проти власних клітин, їх фрагментів або окремих молекул. Причиною їх

		розвитку є розлади імунного гомеостазу, що може бути обумовлено дефектами певних ланок імунітету, зміною антигенів або порушеннями в системі імунокомпетентних клітин.
2 .	Афтозні виразки	це болісні виразки некератинізованої слизової оболонки, які варіюють за розміром і можуть виникати як поодинокі виразки або в групах (герпетиформні виразки). Типовим видом є еритематозна периферія з білим або жовтим опущеним центром. Як правило, загоюються протягом 10-14 днів.
3 .	Інтестинальні ензимопатії	це патологічні стани, які обумовлені відсутністю, недостатністю або порушенням структури тих чи інших ферментів, які беруть участь в процесі травлення.
4 .	Глютенова ентеропатія	генетично детерміноване або набуте захворювання тонкої кишки, яке характеризується гіперрегенераторною атрофією її слизової оболонки і недостатністю ферментів, які розщеплюють білок злакових - гліадин (одну з фракцій глютену - білка клейковини пшениці, жита, ячменю) з вторинним токсичним імунним пошкодженням кишечника
5 .	Синдром мальабсорбції	це комплекс розладів, пов'язаний з порушенням всмоктування в тонкій кишці нутрієнтів, вітамінів і мікроелементів
6 .	Синдром мальдигестії	порушення порожнинного травлення, обумовлене недостатністю надходження в кишечник травних ферментів

4.2. Теоретичні питання до заняття:

1. Етіологічні фактори розвитку целиакії та інших ензимопатій (непереносимості лактози, фруктози, галактози і ін.).
2. Основні патогенетичні механізми розвитку целиакії та інших ентеропатій.
3. Класифікація целиакії та інших ентеропатій.
4. Основні клінічні прояви, критерії діагностики целиакії та інших ентеропатій.
5. Критерії діагнозу синдрому мальабсорбції і мальдигестії.
7. Диференціальна діагностика целиакії та інших ентеропатій.
8. Тактика ведення (рекомендації щодо режиму, дієти, лікування, реабілітаційні заходи) хворого, немедикаментозне і медикаментозне лікування, в тому числі прогноз-модифікуюче, целиакії та інших ентеропатій і їх ускладнень.
9. Первинна і вторинна профілактика, прогноз і працездатність хворих на целиакію і інші ентеропатії.

4.3. Практичні завдання, які виконуються на занятті:

1. Оволодіти навички фізикального обстеження хворого.
2. Аналізувати типову клінічну картину, ускладнення, а також клінічні прояви залежно від варіанту перебігу целиакії та інших ентеропатій.
3. Формулювати попередній діагноз хворого з підозрою на целиакію та інші ентеропатії.
4. Визначати показання, протипоказання для проведення фіброезофагогастроуденоскопії, фіброколоноскопії, рентгенографії шлунково-кишкового тракту, біопсії слизової оболонки тонкої кишки, відеокапсульної ендоскопії та ін. методів обстеження, які застосовуються для діагностики целиакії і ін. ентеропатій.
5. Тракувати результати лабораторних та інструментальних методів дослідження.
6. На підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстеження проводити диференційний діагноз, обґрунтовувати та формулювати діагноз целиакії та інших ентеропатій.
7. Складати план лікувальних заходів тощо пацієнтів з целиакією і іншими ентеропатіями.
8. Визначати показання та протипоказання для терапевтичних та хірургічних методів лікування.

9. Виписувати рецепти лікарських засобів, які використовують для лікування і профілактики цих захворювань.
10. Діагностувати і надавати невідкладну допомогу хворим при невідкладних станах (шлунково-кишкова кровотеча).
11. Визначати і прогноз і працездатність пацієнтів на целиацію і інші ентеропатії, призначати реабілітаційні заходи.
12. Демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації.

Зміст теми:

ВСТУП

Целиація (глютеніова ентеропатія) - хронічне аутоімунне захворювання, що вражає травний канал генетично схильних (HLA - DQ2, HLA - DQ8) осіб, які мають непереносимість основного білку злаків (глютену). Целиація викликає хронічне запалення слизової оболонки (СО) тонкої кишки, що призводить до її атрофії, мальабсорбції і, як наслідок, виникнення різноманітної клінічної симптоматики з можливістю повного відновлення архітекτονіки органу у відповідь на припинення контакту з глютеніом (так звану безглютеніову дієту).

Якщо раніше целиацію відносили до рідкісних захворювань, які виникають у дітей і виявляється типовіоу діареєю і мальабсорбцією, то зараз точно відомо, що такі уявлення застаріли і дуже далекі від істини. Поява в 60-х роках минулого століття спеціальних діагностичних тестів дозволило оцінити поширеність захворювання по-іншому. На сьогоднішній день поширеність глютеніовіоу ентеропатії в дорослій популяції більшості країн світу оцінена як складова приблизно 1: 100 - 1: 250 або 0,5-1% загальної популяції. Цікаві дані про прогнозовану, порівняльній поширеності глютеніовіоу ентеропатії в США опубліковані Національним інститутом здоров'я в 2006 році. Так, якщо на неспецифічний виразковий коліт страждає 500 тисяч американців, хворіоу Крона - 500 тисяч чоловік, розсіяним склерозом - 333 тисячі, муковісцидоз - 30 тисяч, то на целиацію в Америці має бути уражено не менше 3 мільйонів чоловік. І тільки 3% хворих в США на сьогоднішній день діагностовано і отримують адекватне лікування.

Глютеніова ентеропатія (ГЕ) може вперше проявитися як в дитинстві, так і у дорослих. Співвідношення хворих жінок до чоловіків становить 2:1. ГЕ частіше протікає без гастроентерологічної симптоматики, що робить діагностику захворювання досить складною. Ризик целиації особливо високий у родичів першої лінії спорідненості 1:10, другий лінії - 1:39; у осіб так званої «асоційованої» патологією 1:56 (наприклад, різними аутоімунні захворювання, цукровий діабет 1 типу, хворіоу Дауна та ін.) (Fasano, 2003).

Поширеність целиації була представлена у вигляді моделі айсберга в 1991 році Р. Логаніом. У даній моделі вся поширеність ГЕ (відбивається загальним розміром айсберга) - кількість випадків захворювання, які є в популяції в даний момент часу - приблизно однакова в усьому світі, хоча рівень ватерлінії може динамічно зміщуватися - залежно від регіону і контингенту. Виявлення клінічно випадки захворювання умовно розташовані над ватерлінією, тоді як область нижче ватерлінії відображає кількість випадків недиагностованої целиації. Крім того, існує особлива область - так звана «латентна» целиація, що лежить в основі трикутника. Вона відображає стан потенційної (генетичної) схильності до целиації, яка може розвинутися в будь-який момент у відповідь на різні тригерні впливу (глютеніове навантаження, зниження імунітету, стреси і т.д.). Згідно з концепцією Р.Логана співвідношення діагностованих до недиагностованих випадків целиації становить 1: 5 - 1:13. Проблема целиації вкрай актуальна ще й тому, що захворювання вражає не тільки тонку кишку, а й стає причиною всіляких функціональних розладів і захворювань шлунково-кишкового тракту і позакишкових органів (нервовіоу, ендокринної, статевої, кістково-м'язовіоу, психічної сфери і т.д.). Целиація розглядається, як передраковий стан, оскільки істотно збільшує ризик життєво небезпечних патологічних станів - тонкокишечної лімфоми, раку різних відділів травного каналу і кишкових кровотеч.

ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ

Целиація вважається ідеальною моделлю HLA - асоційованого захворювання. Практично всі (95%) хворих на целиацію є носіями алелів HLA-DQ2 і HLA-DQ8 (5-10%) гетеродімери

відповідних DR-DQ гаплотипов. Ці алелі здатні представляти дезаміновані пептиди гліадину Т-лімфоцитам і тому саме вони відіграють центральну роль в патогенезі захворювання. Генетична схильність на сьогоднішній день вважається важливим, але не єдиним фактором розвитку захворювання. Наприклад, популяції, які не мають генів DQ2 - китайці, японці - на целиацію не хворіють, за винятком носіїв DQ8.

ЕТИОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ

Ключовим фактором зовнішнього середовища, які лежать в основі патогенезу целиації, є пошкодження СО тонкої кишки глютенном. Глютен - збірна назва різних білків злаків: глютенів пшениці, гордеїнів ячменю і секалінів жита. Найбільш токсичним фрагментом молекули глютену є його алкоголь-розчинна фракція - гліадин. Без контакту з глютенном виникнення целиації неможливо. Взаємодія генетично схильного організму з глютенном веде до активації Т- і В-клітинної імунної відповіді, запуску каскаду патологічних аутоімунних реакцій, що викликають і підтримують запалення слизової оболонки тонкої кишки, так і ураження інших органів і систем організму. У відповідь на введення в травний канал генетично схильної людини глютену/ гліадину - виробляються специфічні антитіла - антигліадинові (АГА). Відкриття в 1958 р. АГА ознаменувало прорив в розумінні проблеми целиації і особливо - її поширеності. Саме завдяки цьому лабораторному тесту став можливим виявляти ті випадки захворювання, які протікають атипово - без типовою діареї, і лікувати їх. Саме завдяки появі цього маркера смертність від целиації і її ускладнень у другій половині минулого століття критично знизилася. На жаль, чудовий тест, який зіграв провідну роль і дозволив доторкнутися до вивчення проблеми целиації, на сьогоднішній день втратив своє значення внаслідок низької чутливості і специфічності (60-50%).

Далі були відкриті антитіла, що виробляються у відповідь на ураження СО тонкої кишки - до її сполучно - тканинних елементів - ретикуліну, ендомізію і пов'язаної з ним тканинної трансглютамінази. Антиретикулінові антитіла відкриті у 1971 р., мають високу специфічність, проте в практичній медицині зараз застосовуються рідко через недостатню чутливість (60-90%). Ендомізіальні антитіла виробляються безпосередньо до ендомізію (такневому протейну, що зв'язує міофібрили травного каналу приматів). Чутливість і специфічність ЕМА досить висока (87-95%). Безпосередньо з ЕМА зв'язана тканинна трансглютаміназа (ТТГ) - аутоантиген, розпізнається ЕМА. ТТГ каталізує кальцій - залежну реакцію дезамінування гліадину, в результаті чого залишки глутаміну перетворюються в модифіковані форми глутамінової кислоти. У людей, генетично схильних до целиації, молекули головного комплексу гістосумісності (HLA II класу) DQ2 та DQ8 мають здатність зв'язуватися з дезамінованим гліадином. Дезамінування пептидів гліадину ТТГ підвищує їх спорідненість до HLA - молекул, розташованих на мембранах антиген - презентуючих клітин. Комплекси, що при цьому створюються запускають патологічні імунні реакції, які призводять до зміни структури СО тонкої кишки, аж до повної атрофії. На сьогоднішній день ТТГ визнана ключовим лабораторним тестом для скринінгу і відбору пацієнтів з груп ризику наявності целиації, оскільки має дуже високу специфічність і чутливість.

Однак і цей біомаркер має свої недоліки, оскільки в недавніх дослідженнях чутливість ТТГ показала себе, як недостатня при невеликих пошкодженнях СО тонкої кишки і при помірних клінічних проявах захворювання. Крім того, ТТГ має різну точність при оцінці ефективності безглютенової дієти (БГД) .

Нещодавно відкриті нові антитіла, які продемонстрували найвищу чутливість. Це антитіла до дезамінованих пептидів гліадину (ДПГ) і тканинної трансглютамінази. Перевагою сучасних маркерів целиації є їх точність, можливість застосування в найбільш складних і спірних клініко-лабораторних ситуаціях (наприклад - при IgA - імунодефіцит, у хворих герпетичним дерматитом Дюринга). За даними останніх досліджень, опублікованими в 2007 р., чутливість антитіл до ДПГ (IgA + IgG) досягає відповідно 98,3-100% при специфічності 96,3-98,8% . Отже, можливо, в найближчому майбутньому серологія може стати не тільки доповненням, а й альтернативою традиційної біопсії.

Клінічні прояви целиації

Як уже згадувалося вище, клінічні прояви целиації досить поліморфні, а захворювання зустрічається в різних формах - «класичної», атипової »(син. - німий) і латентної.

Типова («класична») форма - розвивається в будь-якому віці, маніфестує важкої діареєю з поліфекалією, стеатореєю, анемією, синдромом мальабсорбції з порушенням обміну речовин,

властивим синдрому порушеного всмоктування II-III ступеня тяжкості. Зустрічається на сьогоднішній день нечасто - в 10-30% всіх випадків целиакії.

Атипова форма (найбільш часта) - характеризується переважанням в клінічній картині захворювання позакишкових проявів (наприклад - геморагічного синдрому, анемій, ендокринних порушень) без або при слабкій виразності клінічних проявів ураження шлунково-кишкового тракту; виявляється у осіб з асоційованою патологією, в групах ризику.

Латентна форма - протікає субклінічно (5-10% всіх випадків захворювання), виявляється випадково. Характеризується відсутністю клінічних проявів захворювання при можливо підвищених титрах специфічних для целиакії антитіл у осіб з відповідною генетичною схильністю. Слизова оболонка тонкої кишки ще, як правило, морфологічно не змінена. Атрофія та клінічні прояви захворювання можуть виникнути у відповідь на інтенсивне навантаження глютенном.

Типовими клінічними проявами «класичною» целиакії є:

- діарея (з частотою до десятком раз на добу) і зміна його характеру - рідкий, кашкоподібний різних відтінків (частіше - зеленуватий) поліфекалія, стеаторея, смердючий, пінистий;
- мальабсорбція;
- болі в животі (нечітко локалізовані), виражене здуття, відчуття дискомфорту;
- зниження апетиту аж до анорексії;
- зниження маси тіла;
- ураження слизової оболонки ротової порожнини - афти, глосити.

ДІТИ: відставання в розвитку (фізичному і психічному), алопеція, гіперреактивність, аутизм, вторинні імунodefіцити.

Найчастіше (у 65-85% випадків) ГЕ протікає атипово в двох варіантів: або без типовою гастроентерологічної симптоматики, або коли на тлі поліморфних розладів діяльності травного каналу домінують позакишкові прояви, часто витісняють симптоми ураження шлунково-кишкового тракту.

Так, на перший план може виступати ураження шкіри (герпетиформний дерматит, син.-дерматоз Дюринга - стандартний шкіряний прояв ГЕ) і її придатків; хронічні анемії; аутоімунні захворювання (аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 1 типу, гепатит); захворювання кістково-м'язової системи (остеопороз, остеомалія, артропатії); ураження нервової системи (мігрень, епілепсія, церебральна атаксія, мієлопатії) і розлади психічної діяльності (аутизм у дітей); порушення генеративної функції (жіноче і чоловіче безпліддя, спонтанні аборти).

Вищеперепаховані захворювання вважаються «асоційованими» з целиацією і їх наявність змушує відносити пацієнтів до групи ризику наявності целиакії для подальшого цілеспрямованого обстеження з метою виявлення у них ГЕ.

ГРУПИ РИЗИКУ НАЯВНОСТІ целиакії :

- герпетиформний дерматит Дюринга;
- аутоімунні захворювання: цукровий діабет 1 типу, тиреоїдит, ревматоїдний артрит, гепатит, синдром Шегрена;
- хронічні анемії (залізодефіцитна, фолієводефіцитна);
- остеопенія, остеопороз;
- порушення генеративної функції - безпліддя;
- афтозні ураження ротової порожнини, глосити;
- неврологічні розлади - глютенна полінейропатія, глютенна атаксія, епілепсія;
- онкопатологія (лімфоми кишечника);
- СПК;
- синдром Дауна;
- лімфоцитарний коліт;
- синдрому хронічної втоми;
- хвороба Аддісона;
- ревматоїдний або серонегативні артрити;
- приховані кишкові кровотечі;

ДІАГНОСТИКА целиакії

Клінічна діагностика целиакії сама по собі досить складна, що пояснюється неспецифічністю клінічних проявів, наявності інших захворювань, що мають схожу симптоматику і вкрай утруднена без додаткових методів дослідження.

На першому (клінічному) діагностичному етапі лікарі повинні здійснювати ретельний відбір пацієнтів з груп ризику наявності целиакії. Клінічний етап діагностики ГЕ заснований на ретельному зборі анамнезу, аналізі скарг як з боку шлунково-кишкового тракту, так і позакишкових, виявленні асоційованої патології, родичів з наявністю целиакії.

Другий (лабораторний) діагностичний етап базується на імуноферментному аналізі ELISA с визначенням специфічних серологічних біомаркерів целиакії - антитіл до гліадину (тільки для тих регіонів, в яких немає інших діагностичних можливостей!), тканинної трансглютамінази (ТТГ) і «сучасних» антитіл до дезамінованих пептидів гліадину і пов'язаної з ними ТТГ.

Подальша діагностика (третій етап) базується на аналізі стану слизової оболонки (СО) тонкої кишки у осіб з позитивними результатами серологічного дослідження. І тому проводиться верхня ендоскопія з біопсією СО дванадцятипалої кишки в її позацибулінному відділі. Целиакія має свої морфологічні критерії, запропоновані М.Марш у вигляді спеціальної, загальноприйнятої класифікації.

МОРФОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ целиакії.

Стадія 0 – Преінфільтративна - частіше за все не виявляє будь-яких змін в СО.

Стадія I - Інфільтративна - підвищення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів (ІЕЛ) більш, ніж 30 на 100 ентероцитів (рис.1).

Стадія II - Інфільтративно-гіперпластична – крім збільшення кількості ІЕЛ - поглиблення крипт без зниження висоти ворсин (рис.2).

Стадія III - Деструктивна атрофія ворсин: А - часткова, В - субтотальна, С - тотальна (як правило - оборотна) (рис.3-4).

Стадія IV - Тотальна атрофія ворсин.

Кінцеве (необоротне) пошкодження тонкої кишки при целиакії (рис.5) має несприятливий прогноз. Виявляється у невеликої кількості хворих, що не відповідають на безглютенову дієту і, як правило, ускладнюється виникненням злоякісної пухлини. Часто в слизовому і підслизовому шарах виявляються відкладення колагену (колагенова спру). Хворі з IV стадією крім базисної терапії не відповідають на лікування стероїдами, іммуносупресантами і хіміотерапію.



Рис.1.

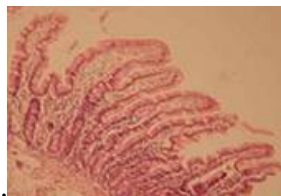


Рис.2

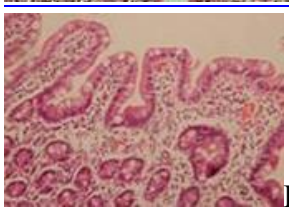


Рис.3а.

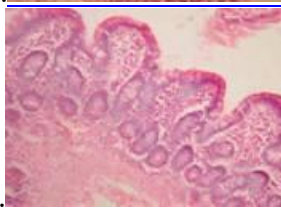


Рис.3б.

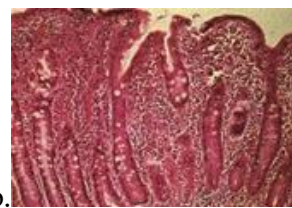


Рис.4.

Рис.1: нормальна слизова оболонка тонкої кишки.

Рис.2: інфільтративно - гіперпластична стадія пошкодження.

Рис.3: різні стадії атрофії ворсин у хворих з деструктивною стадією целиакії.

Рис.4: повна атрофія ворсин, виражена гіпертрофія крипт.

Таким чином, згідно з рекомендаціями Всесвітньої Асоціації гастроентерологів (2005-2007 р.р.) діагностика целиакії характеризується «каскадністю». «Золотим» стандартом був і продовжує залишатися комплексний аналіз з виявленням діагностичних титрів специфічних для целиакії антитіл в комбінації з характерними морфологічними змінами СО тонкої кишки, виявленими в біоптатах. Крім того, Рекомендації допускають можливість постановки діагнозу, заснованого на проведенні якогось одного з представлених діагностичних етапів. Так,

наприклад, діагноз целиакії може бути встановлений тільки на підставі характерної морфологічної картини або тільки за результатами серологічного аналізу. Крім того, для регіонів, в яких проведення другого і третього етапів дослідження неможливо, допускається постановка можливого діагнозу целиакії з призначенням «пробного» лікування і подальшою оцінкою клінічної (лабораторної) динаміки захворювання. У таких випадках лікар, виставляючи можливий діагноз целиакії, призначає хворому пробну безглютенову дієту на 1-2 роки з подальшою оцінкою клінічної та -або лабораторної динаміки. Найважливішим діагностичним критерієм глютенкової ентеропатії в таких випадках є зворотний розвиток клінічних/лабораторних (серологічних)/морфологічних змін слизової оболонки тонкої кишки з відновленням її структури у відповідь на специфічне лікування (сувора безглютенова дієта) протягом 1-2 років.

Диференціальний діагноз. Диференціювати глютенковою ентеропатією необхідно з:

- хронічним ентеритом
- первинними формами дисахаридазної недостатності
- Гострим вірусним та бактеріальним ентеритом
- лямбліозом тонкої кишки
- лімфомою кишечника
- хворобою Уіппла
- голодуванням
- амілоїдоз
- герпетиформним дерматитом
- дивертикулезом тонкої кишки
- склеродермії.

Диференціальний діагноз ГЕП і тропічної спру базується на епідеміологічних даних, клінічному і морфологічному поліпшенні від вживання фолієвої кислоти та антибіотиків.

При відсутності позитивної морфологічної динаміки у хворих ГЕП при суворому дотриманні аглутенової дієти доцільно перевірити результати додаткового виключення з дієти білків молока. При цьому виключаються молоко, кисломолочні продукти, сир, сметану, масло. Непереносимість білків пшениці і молока можуть об'єднуватися.

Диференціальну діагностику ГЕП необхідно проводити з усіма захворюваннями тонкого кишечника, так як для будь-якого з них в клінічній картині на перше місце виступають хронічна діарея і синдром порушеного всмоктування.

Найбільш істотними є загальна варіабельна гіпогаммаглобулінемія (гіпогаммаглобулінеміческой спру), для якої характерні дефіцит сироваткових імуноглобулінів класу G, A, M. Структура слизової оболонки тонкої кишки при цьому захворюванні нормальна, але в інфільтрації переважають лімфоцити.

Першими проявами хвороби Уіппла на відміну від ГЕП є лімфаденопатія, поліартралгія, полісерозит (плеврит, перикардит, асцит). Кишкова симптоматика з розвитком важкого порушеного всмоктування приєднується, як правило, пізніше. У пізніх стадіях захворювання можуть спостерігатися нервово-психічні розлади, амілоїдоз. Патогномонічні зміни слизової оболонки тонкої кишки, які дозволяють встановити діагноз навіть при відсутності вираженої клінічної симптоматики. Характерною ознакою є наявність РА- позитивних макрофагів, інфільтруються власну пластинку слизової оболонки. Атрофія слизової оболонки тонкого кишечника при хвороби Уіппла відсутня.

ГЕП необхідно диференціювати з такими важкими захворюваннями, як лімфома тонкої кишки і лімфогранулематоз. Для хворих з лімфомою, особливо з ураженнями лімфатичних вузлів брижі тонкої кишки, вже на ранніх стадіях захворювання характерне розвиток ексудативної ентеропатії з втратою білка. В результаті з'являються виражена стійка гіпопротеїнемія, резистентна до замісної терапії білковими препаратами. Поразка тонкої кишки може бути виявлено при ентероскопії, рентгенологічному дослідженні тонкої кишки, особливо зондової ентерографії в умовах штучної гіпотонії. При ураженні самої тонкої кишки виявляється ригідність стінок, при залученні в процес лімфатичних вузлів черевної порожнини можуть бути виявлені полумісячні дефекти наповнення - результат вдавнення в стінку кишки ззовні збільшеними лімфатичними вузлами. Для виявлення ураження заочеревинних лімфатичних вузлів найбільш інформативна комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія.

У цих випадках показана діагностична лапаротомія або лапароскопія з біопсією найбільш змінених лімфатичних вузлів.

Одним з рідкісних захворювань, з яким треба проводити диференціацію є середземноморська лімфома (хвороба важких ланцюгів). Діагноз встановлюється імунологічними дослідженнями сироватки крові методом імуноелектрофореза по Манчіні з моноспецифічними сироватками. Виявляється патологічний Ig A, молекули якого складаються тільки з важких ланцюгів.

ЛІКУВАННЯ

Цілі лікування ГЕ складаються у відновленні структури СО тонкої кишки, збільшення тривалості життя, поліпшення якості життя і профілактики життєво небезпечних ускладнень - злоякісних, кишкових кровотеч.

Єдиним методом лікування хворих на целиакію є найсуворіша безглютенова дієта, заснована на повному, довічне виключення з раціону харчування всіх продуктів, які містять в своєму складі пшеницю, жито, ячмінь і овес. Хворі на целиакію можуть безпечно вживати в їжу м'ясо, рибу, птицю, овочі, фрукти, яйця і молочні продукти, рис, зернобобові, гречку, кукурудзу. На особливу увагу заслуговують небезпечні для хворих на ГЕ продукти, що містять з свого складу так званий «прихований глютен». Наприклад, глютен може потрапляти в продукти, що виготовляються фабрично з полотна виробничої лінії, входити до складу харчових добавок, стабілізаторів, барвників, емульгаторів і т.д. Крім того, глютен може виявитися в тарілці хворого на целиакію шляхом самого банального забруднення: з прилавків магазинів, обробних дощок, тостерів, міксерів і т.д. Прихований глютен найчастіше міститься в ковбасах, сосисках, м'ясних і рибних напівфабрикатах і консервах; в пастах і соусах; в морозиві, йогурті, майонезі і маргаринах з стабілізаторами, що містять глютен; концентрованих сухих супах і бульйонних кубиках; деяких видах розчинних напоїв (чаю, кави, какао) і сумішах для швидкого приготування; кукурудзяних пластівцях при використанні ячмінної патоки; в імітації морепродуктів - крабові палички і ін.; квасі і деяких алкогольних напоях. Повні переліки дозволених для вживання хворими на целиакію продуктів зазвичай публікуються на спеціальних офіційних сайтах товариств хворих на целиакію в кожній країні після проведення спеціального аналізу продукту на вміст в ньому прихованого глютену.

Хворі на целиакію вимагають постійної турботи з боку членів їх сімей і суспільства в цілому. Необхідно прагнути до насичення ринку спеціальними дієтичними продуктами для хворих на целиакію, виготовлених відповідно до строгих норм. При можливості слід віддавати перевагу готовим продуктам, прекрасно замінює загальноприйняті глютен-вмістні продукти харчування (хліб, макарони, кондитерські вироби і т.д.) і абсолютно безпечним при ГЕ.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

Лікування целиакії вважається ефективним, якщо протягом 1-2 років безглютенової дієти у хворого зникають клінічні прояви захворювання (кишкові та позакишкові), нормалізуються лабораторні показники, і в першу чергу - концентрації серологічних біомаркерів, відновлюється структура слизової оболонки тонкої кишки. Наступ повної клініко-лабораторної ремісії робить пацієнта з діагнозом «целиакія» практично здоровим, знижується до загальнопопуляційних показників ризик ускладнень, в першу чергу, - злоякісних кровотеч, відновлюються функції залучених в патологічний процес органів.

Дисахаридазна недостатність.

Зниження активності або відсутність однієї або декількох дисахаридаз вродженого або набутого характеру призводить до порушення перетравлення їжі та розвитку дисахаридаз-дефіцитних ентеропатій.

Етіологія і патогенез. Дисахариди гідролізуються специфічними ферментами слизової оболонки тонкої кишки - дисахаридазами, які поділяються на а-глюкозидази (сахараза, трегалаза, ізомальтаза), і б-галактозидази (лактази, целобіаза). Такі дисахаридази, як ізомальтаза, целобіаза розщеплюють дисахариди ізомальтози і целобіоза на дві молекули глюкози, сахароза (під дією сахарази) розщеплюється на молекулу глюкози і фруктози, лактоза (під дією лактази) - на молекулу глюкози і галактози.

Генетично-детерміновані варіанти дефіциту дисахаридаз успадковуються за аутосомно-рецесивним типом, придбані варіанти розвиваються при різних захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

Недостатність лактази (непереносимість лактози) зустрічається частіше за інших форм дисахаридазної недостатності. При цьому не завжди спостерігається повна відсутність лактази в слизовій оболонці тонкої кишки, активність ферменту може бути знижена в тій чи іншій мірі. У цих випадках невелика кількість молока переноситься добре, а значне викликає проноси і болі в животі. Відомо, що гідроліз лактози посилює всмоктування кальцію, навіть при дефіциті вітаміну Д. У зв'язку з цим при гіполактазії можливе зменшення всмоктування кальцію, що може призводити до патологічного зменшення кісткової тканини. Останнім часом з'явилися дані про те, що у людей похилого віку значно знижується активність лактази, що супроводжується порушенням всмоктування кальцію з кишечника і розвитком остеопорозу.

Механізм розвитку діареї при лактазній недостатності пов'язаний з тим, що нерозщеплена лактоза переміщається в товсту кишку, де підлягає гідролізу ферментами бактерій з утворенням молочної і оцтової кислоти з вивільненням водню і діоксиду вуглецю. Внаслідок цього підвищується осмотичний тиск в порожнині кишечника, посилюється надходження води в товсту кишку, збільшується обсяг вмісту, прискорюється пасаж, що призводить до появи одноразових або багаторазових рідкісних випорожнень.

Первинна недостатність сахарози і ізомальтази (непереносимість сахарози і мальтози) відноситься до досить рідкісним спадковим захворюванням. Вторинний дефіцит цих ферментів зустрічається частіше, при цьому ступінь непереносимості залежить від ступеня морфологічних змін в слизовій оболонці тонкої кишки.

Дефіцит трегалази (непереносимість трегалози). Єдиним джерелом трегалази, специфічного ферменту, який розщеплює трегалозу, є гриби. Таким чином, синдром непереносимості їстівних грибів може зустрічатися у здорових людей і бути пов'язаним з первинною недостатністю кишкової трегалази, що пов'язано з генетичними факторами, які проявляються в різні періоди життя.

Клініка. Клінічна картина практично однакова при різних видах дисахаридазної недостатності, відмінності полягають лише в тому, що синдром порушення травлення викликають ті продукти, гідроліз яких не відбувається через відсутність відповідного ферменту. Найбільш частими симптомами спадкової дисахаридазодефіцитної ентеропатії є відчуття переповнення, бурчання, здуття живота, інтенсивні болі в животі, іноді блювота, проте основним симптомом є осмотична діарея. Вона проявляється важким водянистим проносом (поліфекалія), що виникає через 30 хвилин - кілька годин після вживання дисахариду, який погано переноситься. Можуть спостерігатися такі позакишкові прояви, як загальна слабкість, пітливість, озноб, головний біль, запаморочення, тахікардія, іноді біль у ділянці серця і екстрасистолія. При дефіциті лактази можуть спостерігатися ознаки остеопорозу.

Діагностика. В діагностиці дисахаридазодефіцитних ензимопатій використовуються анамнестичні дані, зокрема, скарги на непереносимість молока, сахарози і інших дисахаридів, а також зникнення або зменшення проявів бродильної диспепсії після виключення з харчового раціону певних дисахаридів.

При діагностиці лактазної недостатності допомагає використання дихального водневого тесту з міченої лактозою. Принцип методу полягає в тому, що незасвоєна лактоза досягає товстої кишки, де внаслідок бактеріальної ферментації з неї утворюється водень, він всмоктується через слизову оболонку товстої кишки, проникає в кров і виділяється через легені. Останнім часом впроваджуються наступні водневі дихальні тести: H₂-лактозна тест, H₂-фруктозно тест, H₂-дихальний тест з сорбітолом та інші.

Існують також інші методи лабораторної діагностики лактазної недостатності:

- пряме визначення активності лактази в біоптаті слизової оболонки тонкої кишки;
- навантажувальний лактозний тест (1 г лактози на 1 кг маси тіла з визначенням вмісту глюкози і галактози в крові натще, через 15, 30, 60, 90 і 120 хвилин. У нормі підвищення концентрації моносахаридів після навантаження лактозою становить більше, ніж 1,1 ммоль/л);
- визначення толерантності до лактози після завантаження (визначають мінімальну кількість лактози, починаючи з 50 г, прийнятої натщесерце, що викликає одноразову появу рідких випорожнень протягом 4-х годин після прийому);

- визначення вмісту галактози в крові і в сечі;
- тест з прийомом лактози, міченої радіоактивним вуглецем.

Для визначення дефіциту сахарози використовуються такі лабораторні методи дослідження:

- визначення активності сахарози в гомогенаті слизової оболонки тонкої кишки, отриманої методом аспіраційної біопсії;
- застосування навантажень сахарозою і моносахаридами, з яких вона складається (глюкоза + фруктоза) з визначенням приросту глікемії натщесерце, через 15, 30, 60, 90 і 120 хвилин після навантаження;
- визначення толерантності до сахарози.

Для визначення дефіциту трегалази проводять:

- вивчення активності трегалази в біоптаті слизової оболонки тонкої кишки (в нормі вона становить 4-8 мкг / (мг-хв);
- навантажувальний тест з трегалозою (0,5- 1 г на кг маси тіла), а через день навантаження глюкозою (1 г на 1 кг маси тіла) з визначенням рівня глюкози крові натще, через 15, 30, 60, 90 і 120 хвилин після навантаження. Низький вміст цукру при навантаженні трегалозою свідчить про ферментну недостатність.

Лікування. Основним в лікуванні дисахаридазної ензимопатії є виключення з харчового раціону продуктів, які містять дисахариди, що погано переносяться хворими (молоко при лактазній недостатності, солодощі, які містять сахарозу і ізомальтозу, при відповідній недостатності, гриби при недостатності трегалази). Особам, у яких зберігається хоча б невелика активність лактази, дозволяється вживати 30-50 мл молока на прийом при добовій дозі 200 мл. Іноді хворі краще переносять певну кількість кислого молока (кефір, йогурт та ін.), сир, бринзу. Можна рекомендувати низьколактозні або безлактозні молоко і кисломолочні продукти, які випускає промисловість. Існують відомості про успішне лікування лактазної недостатності похідними фенілалкіламінів - антагоністами кальцію групи верапамілу. Вони сприяють зменшенню болю в животі, метеоризму, покращують переносність молока. Покращують мембранне травлення і адреноміметики, зокрема ефедрину гідрохлорид (25 мг 3 рази на добу). Для усунення проносу і зменшення болю в животі призначають реасек (10 мг 3 рази) і імодіум (лоперамід 2-4 мг до припинення проносу).

Матеріали для самоконтролю:

Завдання і тести :

1. Целіакія - це захворювання, що протікає з синдромом порушеного кишкового всмоктування і обумовлене непереносимістю злакового білка глютену. При надходженні в стаціонар дитини з таким діагнозом яку дієту ви призначите:

- а) кетогенну
- б) агліадінову
- в) гіпоалергенну
- г) дієту Джорданом-Джіованетті
- д) безмолочну дієту

2. Основні напрямки в лікуванні непереносимості сахарози:

- а) виключення з дієти продуктів, багатих сахарозою
- б) введення в дієту продуктів, бідних сахарозою
- в) введення молока рослинного походження
- г) призначення ферментів вуглеводного циклу
- д) додавання у суміші з коров'ячого молока глюкози замість сахарози

3. Виділіть характер випорожнень при ексудативній ентеропатії:

- а) прискорений, рясний, з жирним блиском
- б) частий, рідкий, зі слизом
- в) частий, пінистий, з кислим запахом
- г) кашкоподібний, рясний, смердючий
- д) кашкоподібний, з домішкою крові

4. При целіакії в харчуванні використовують:

- а) крупи (кукурудзяна, рисова, гречана)
 - б) овочі та ягоди, фрукти
 - в) борошняні вироби
 - г) нежирне м'ясо
 - д) сосиски, сардельки, м'ясні і рибні консерви
5. «Золотим стандартом» діагностики глютенкової ентеропатії є:
- а) біопсія слизової тонкої кишки
 - б) ультразвукове дослідження черевної порожнини
 - в) визначення інтерлейкіну -1
 - г) біохімічний аналіз крові
 - д) реакція Грегерсена
6. Диференціювати целиацію необхідно із захворюваннями:
- а) дизентерією
 - б) дисахаридною недостатністю
 - в) ексудативною ентеропатією
 - г) неспецифічним виразковим колітом
 - д) сепсисом
7. Діагноз лактазної недостатності підтверджують всі дослідження, КРІМ:
- а) визначенням рН в калі (нижче 5,5)
 - б) навантажувальні тестом з лактозою
 - в) визначенням рівня цукру в крові
 - г) визначенням водню в повітрі, що видихається
 - д) ІФА
8. З дисахаридною недостатністю необхідно диференціювати:
- а) неспецифічний виразковий коліт
 - б) хворобу Крона
 - в) целиацію
 - г) кишкову форма муковісцидозу
 - д) дизентерію
- 9 Основною причиною розвитку набряків при синдромі мальабсорбції є:
- а) зниження в сироватці крові рівня натрію
 - б) зниження в сироватці крові рівня калію
 - в) зниження в сироватці крові рівня білка
 - г) зниження в сироватці крові рівня заліза
 - д) зниження в сироватці крові рівня фосфору
10. У біоптаті слизової оболонки тонкої кишки при целиакії виявляється:
- а) атрофія слизової оболонки
 - б) лімфоангієктазії
 - в) гіперплазія слизової оболонки
 - г) виразки
 - д) ерозії

Еталони відповідей : 1. - б ; 2. - а , г , д ; 3. - в ; 4. - а , б , г ; 5. - а ; 6 - б, в; 7 - г; 8 - в, г; 9 - в; 10 - а.

Література

Базова:

1. Внутрішні хвороби: у 2 частинах. Частина 1. Розділи 1-8: підручник / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник та ін. ; за ред. проф. Л.В. Глушка. --К.: ВСВ «Медицина», 2019. - 680с.
2. Внутрішні хвороби: у 2 частинах. Частина 2. Розділи 9-24: підручник / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник та ін. ; за ред. проф. Л.В. Глушка. --- К. : ВСВ «Медицина», 2019. - 584с.
3. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: у 3-х т. Т.1 / за ред. С. Ралстон, Я. Пенман, М. Стрекен, Р. Гобсон; наук. ред. пер.: В. Ждан, Л. Бабінець, Л. Пасієшвілі, В. Величко, Н. Михайловська. ---пер. 23-го англ вид. --- Київ : ВСВ "Медицина", 2020. --- 258 с.

4. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: посібник: пер. 23-го англ.вид.: у 3 т. Т.3 / за ред. С. Ралетона, Я. Пенмана, М. Стрекена, Р. Гобсона; наук. ред. пер.: І. Скрипник, О. Курята, Л. Соколова, Р. Скрипник, Г.Кожина, Я. Кутасевич, М. Щербина, О. Абатуров, Л. Бабінець, І. Галайчук, Ю. Кобеляцький, Л. Ляповець. - К.: ВСВ «Медицина», 2021. - 642 с.
5. Класифікації захворювань органів травлення: довідник / укладачі: Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, Н. Б. Губергріц, О. Ю. Губська, А. Е. Дорофєєв, І. А. Зайцев, Т. Д. Звягінцева, Х. Б. Квіт, О. В. Колеснікова, І. А. Коруля, І. Я. Лопух, Н. О. Носко, А. М. Пілецький, І. М. Скрипник, Г. А. Соловійова, Ю. М. Степанов, С. М. Ткач, В. В. Харченко, М. Б. Щербиніна; за ред. чл.-кора НАМНУ, проф. Н. В. Харченко. – К.: МПБП «Гордон», 2022. – 72 с.
6. Анна Хиць Целіакія: оновленні рекомендації ACG 2023 з діагностики і лікування. Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» № 3 (69) 2023 р.-С.15-17

Допоміжна:

1. Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник / Ф.С. Глумчер, Л.П. Чепкий, Л.В. Усенко та ін.; за ред. Ф.С. Глумчера. - К.: ВСВ «Медицина», 2019. - 352 с.
2. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. - 13-те вид., доп. - і перероб. Вінниця: ДП «Державна картографічна фабрика», 2020. - 582 с.

Методичну розробку підготував

асистент Ігор ТРЕТЯК