

Фторхинолоны являются препаратами резерва для профилактики ИЭ, так как снижают уровень бактериемии с 96 % до 57 % [1].

Согласно рекомендациям ESC для АБП возможно применение цефалоспоринов I поколения [2].

Однако использование цефалоспоринов нецелесообразно у пациентов, имеющих в анамнезе аллергические реакции на пенициллины (амоксциллин), вследствие развития перекрестной чувствительности на β -лактамы антибиотиков [4].

Вопрос об АБП ИЭ на стоматологическом приеме остается открытым, необходимы дополнительные научные изыскания. Эффективная стратегия

уменьшения уровня заболеваемости бактериальным эндокардитом будет приводить к снижению тяжести его осложнений, летальных исходов.

Выводы

1. Для профилактики ИЭ необходимо применение антибиотиков широкого спектра действия (аминопенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, линкозамиды).

2. АБП должна проводиться у пациентов с наиболее высоким риском ИЭ (пациенты с протезированными клапанами, имеющие бактериальный эндокардит в анамнезе, пациенты с врожденными пороками сердца).

Список литературы

1. Антибиотикопрофилактика инфекционного эндокардита на стоматологическом приеме / Е. Ф. Гайсина, Т. М. Еловникова, Н. В. Изможерова, С. А. Мотоусова // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 4–10.
2. Данилов, А. И., Козлов, С. Н., Евсеев, А. В. Обновленные рекомендации европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 63–70.
3. Инфекционный эндокардит: Клинические рекомендации. – М.: Минздрав РФ, 2016. – 50 с.
4. Практические аспекты профилактики инфекционного эндокардита / Г. Г. Тарадин, Г. А. Игнатенко, И. В. Ракитская [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 74–83.
5. Dayer, M., Thornhill, M. Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile? // J Infect Chemother. – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 18–24.
6. Van der Bijl, P. Jr., Van der Bijl, P. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis-an update for South African dental practitioners // SADJ. – 2014. – Vol. 69, № 3. – P. 118, 120–121.

Сведения об авторах

Гайсина Е. Ф. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Электронный адрес: egaisina68@mail.ru

Панюта А. А. – студент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Электронный адрес: panyuta@gmail.com

Мироненко А. В. – студент, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Электронный адрес: chernysheva.anastasijav@yandex.ru

.....

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ЦЕЛИАКИИ

УДК 61:001.89

Н. С. Галиуллина, Л. В. Федотова, А. А. Попов

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Целиакия, аллергия к злакам и другие виды непереносимости основного белка злаковых глютена, представляет значимую медицинскую и социальную проблему современного общества. Несмотря на разработку научно обоснованных принципов диагностики и ведения, доступных практическому здравоохранению, широкий спектр и различная степень выраженности клинических проявлений и осложнений непереносимости глютеновых продуктов при отсутствии достаточной информированности и настороженности врачей и средних медицинских работников существенно затрудняет своевременную диагностику и инициацию диетической коррекции, позволяющей не только полностью избавить пациента от проявлений целиакии и нецелиакийной глютеновой непереносимости (НГН), но предотвратить развитие тяжелых осложнений и ассоциированных заболеваний. В настоящем обзоре обсуждаются современные проблемы диагностики и дифференциального диагноза целиакии, НГН, аллергии на злаки в условиях реальной медицинской практики. Освещены основные положения действующих клинических рекомендаций по диагностике и ведению пациентов с целиакией, а также перспективы лечения тяжелых и осложненных форм непереносимости глютена.

Ключевые слова: целиакия, глютеновая энтеропатия, глютен, нецелиакийная чувствительность к глютену, аллергия на пшеницу.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE

N. S. Galiullina, L. V. Fedotova, A. A. Popov

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Celiac disease, allergy to cereals and other types of gluten intolerance represent a significant medical and social problem of modern society. Despite the development of scientifically based principles of diagnosis and management available to practical healthcare, a wide range and varying degrees of severity of clinical manifestations and complications of intolerance to gluten-containing products in the absence of sufficient awareness and alertness of physicians and nurses significantly complicates the timely diagnosis and initiation of dietary correction, which allows not only to completely rid the patient of manifestations of celiac and non-celiac gluten intolerance (NGN), but to prevent the development of severe complications and associated diseases. This review discusses the current issues of diagnosis and differential diagnosis of celiac disease, NGN, cereals allergy in current medical practice. The principles of the current clinical guidelines for the diagnosis and management of patients with celiac disease are reviewed, as well as the prospects for the treatment of severe and complicated forms of gluten intolerance.

Keywords: celiac disease, gluten enteropathy, gluten, non-celiac gluten intolerance, wheat allergy.

Введение

Целиакия – иммуноопосредованное системное заболевание, развивающееся в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидуумами, и характеризуется наличием широкой комбинации глютензависимых клинических проявлений, специфических антител (антител к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG), антител к эндомиозию (ЕМА), антител к деамидированным пептидам глина (anti-DGP), наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и энтеропатии [1].

Активное изучение проблем этиологии, патогенеза и клинических проявлений целиакии привело к серьезной трансформации ранее существовавших представлений о глютенной энтеропатии и других видах непереносимости глютена [2]. Реальная распространенность целиакии и нецелиакийной глютенной непереносимости (НГН) выше, чем число зарегистрированных случаев [3–5]. Мультицентровое исследование в Европе подтвердило 1%-ную распространенность целиакии с небольшими вариациями в разных странах [6]. В связи с многогранностью клинической картины целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену, совпадением симптомов с рядом других патологий и патологических состояний появляется необходимость уточнения диагностических алгоритмов, целью которых является полный охват контингента высокого риска развития целиакии, дифференцированный подход к постановке диагноза целиакии [7, 8].

Цель настоящей работы

Освещение современных подходов к дифференциальной диагностике глютенной энтеропатии.

Материалы и методы исследования

Проведен поиск публикаций в поисковых системах Pubmed, Google Scholar, elibrary.ru по указанным ключевым словам. В настоящий обзор включены работы, одобренные всеми соавторами. Были исключены дублирующие публикации, описания случаев, научно-популярные статьи.

Результаты исследования и их обсуждение

Целиакия рассматривается как системное хроническое аутоиммунное Т-лимфоцитопосредованное полисиндромное заболевание, поражающее тонкую кишку, возникающее при употреблении глютенсодержащей пищи у генетически предрасположенных лиц с генотипом HLA-DQ2 или HLA-DQ8 [3, 9]. Гаплотип HLA-DQ2 выявляется в 90–95 % случаев, HLA-DQ8 – у 10–15 % [9].

Золотым стандартом диагностики целиакии считается проведение клинической оценки, исследование высокочувствительных и специфичных антител и биопсия слизистой оболочки ретробульбарного отдела двенадцатиперстной кишки [9]. Серологические тесты первой линии включают определение IgA анти-tTG и общего IgA. При

пограничных титрах дополнительно исследуют уровень Ig A anti-ЕМА, Ig A anti-DGP [2, 9].

В 2012 году консенсусом экспертов было предложено разделить целиакию от нецелиакийной чувствительности к глютену и аллергии к пшенице, в связи с чем предложена новая номенклатура заболеваний, связанных с глютенном: целиакия, НГН (нецелиакийная глютенная непереносимость) и аллергия на пшеницу [11–13].

В настоящее время НГН представляет собой собирательный термин, отражающий совокупность симптомов (вздутие, боли в животе, диарея), которые пациенты связывают с употреблением глютена [11].

По данным исследований, 63 % пациентов, у которых была исключена целиакия и аллергия на пшеницу, испытывают уменьшение выраженности симптомов на безглютеновой диете [14]. На сегодняшний день не выявлено диагностических маркеров нецелиакийной чувствительности к глютену, ввиду чего этот диагноз остается диагнозом исключения [11].

Аллергия на пшеницу может проявляться следующими видами: ринит, пищевая аллергия (гастроинтестинальная аллергия, крапивница, отек Квинке, атопический дерматит), контактная крапивница. Установить аллергию на пшеницу возможно при наличии специфических IgE и положительных кожных прик-тестов на пшеницу [8].

HLA-DQ2, HLA-DQ8-типирование ограничено полезно в случае серонегативной целиакии, негативный результат практически исключает диагноз целиакии [9].

По разным причинам большое число лиц из общей популяции самостоятельно придерживается безглютеновой диеты, однако серологические и гистологические изменения при целиакии не исчезают при соблюдении безглютеновой диеты в период до 1 месяца. В таком случае следует ориентироваться на индивидуальные особенности, клиническую картину, серологические маркеры [9]. Если они отрицательны, далее возможно проведение HLA-генотипирования. Если HLA-DQ2/HLA-DQ8 не обнаружены, то на этом обследование должно прекратиться [8, 9, 11]. Если же выявлены HLA-DQ2/HLA-DQ8, это не подтверждает диагноз целиакии [15–18]. Требуется проведение провокации с глютенном (3 г глютена в день в течение двух недель). При этом стадия изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии MARSH 3 выявляется у 68 % пациентов, позитивная серология у 50 % пациентов и либо позитивная гистология, либо позитивная серология у 84 % пациентов [16–18]. Если пациент хорошо переносит безглютеновую диету, то ее продлевают еще на 6 недель, и затем производится биопсия тощей кишки [9, 16, 18].

Использование комбинации серологических тестов также оказалось эффективным для повышения выявляемости целиакии у взрослых пациентов [19]. Было проведено исследование, в кото-

ром анализировалась диагностическая ценность комбинации 4 серологических тестов (anti-DGP IgA, анти-DGP IgG, анти-tTG и anti-EMA IgA), что в сравнении с биопсией имеет позитивную предсказательную ценность в 99 % случаев и негативную – в 100 % ретроспективно [20]. Если исключается анти-EMA, не выявляется большой разницы в результатах (99 и 98 % соответственно) [21].

Однако на сегодняшний день нет достаточного количества данных, подтверждающих, что нормальная морфология биоптата тонкой кишки сопоставима с комбинацией из 4 негативных серологических тестов [8, 11].

У пациентов высокого риска целиакии необходимо выяснять историю приема лекарственных средств, особенно иммунодепрессантов и олмесартана [9, 15–18]. Также важно детализировать историю путешествий и историю диетических изменений. К дополнительным исследованиям при целиакии относят анализ кала на лямблии, паразитозы, дыхательный тест на синдром избыточного бактериального роста, ВИЧ, колоноскопию с биопсией [9].

На сегодняшний день предлагается упрощенная классификация изменений слизистой оболочки тонкой кишки, взамен системы Marsh-Oberhuber уменьшено количество степеней: А – неатрофическая; В1 – атрофия, ворсинка/крипта менее 3:1; В2 – атрофия, ворсинки не определяются и количество интраэпителиальных лимфоцитов более 25/100 энтероцитов [9, 16].

В 5 % случаев пациент с установленной целиакией не отвечает на терапию безглютеновой диетой [22]. Причинами чаще всего являются нестрогое соблюдение предписываемых требований, неправильно уточненный диагноз, рефрактерная целиакия, язвенный еюнит или кишечная лимфома, сопутствующие гастроинтестинальные нозологии [22–24].

В Австралии нормы минимального содержания глютена в продукции с маркировкой «gluten free» представлены 3 долями на 1 миллион, к тому же в них гарантируется отсутствие продуктов из овса и солода. Установленные же в Евросоюзе и США стандарты продукции с аналогичной маркировкой подразумевают наличие в продукте 20 долей на 1 миллион. Таким образом, продукты «свободные от глютена» из США или Европы будут признаны неудовлетворительными по качеству в Австралии.

Большинство пациентов с целиакией переносят наличие глютена в диете в дозе 10 мг/день, но тяжелые формы целиакии требуют снижения глютена в диете, стремящегося к нулю [9]. Учитывая возможное проявление лактазной недостаточности, в первые 6 месяцев безглютеновой диеты рекомендуется исключение лактозы для восстановления дисахаридазной активности щеточной каемки ворсинок кишечника [10]. Также в этот период следует избегать приема препаратов, в состав таблетированных форм которых входит лактоза как неактивный компонент [10].

Следует обратить внимание на пациентов, у которых сохраняются проявления нарушенного переваривания пищи и атрофия ворсин тонкой кишки на фоне отрицательных результатов серологического обследования, несмотря на проводимую безглютеновую диету сроком 6 месяцев [22]. В таких случаях требуется подозрение на диагноз рефрактерная целиакия, при котором применяется терапия глюкокортикостероидами и иммуносупрессорами [24]. Чаще всего рефрактерная целиакия сопровождается тяжелой мальабсорбцией, дефицитом массы тела, протеинурией, энтеропатией [22]. Необходимо также проводить дифференциальную диагностику для исключения язвенного еюнита и кишечной лимфомы, которые очень близки к рефрактерной целиакии, проявляются множественными ulcerациями, узелками в проксимальном отделе тонкой кишки [24]. Для уточнения используются ФГДС, КТ-, МРТ-энтерография, капсульная энтероскопия.

Для облегчения диагностики целиакии в будущем могут быть предложены для рутинного применения новые методики, чувствительность и специфичность которых выше, чем у современных алгоритмов. Методика определения глиадин-специфичных CD4-клеток используется после стимуляции малым количеством глютена (3 г в день в течение трех дней). Такие короткие курсы провокации позволяют не ухудшать клиническое состояние пациента, но в то же время повышают количество глиадин-специфичных CD4 клеток в организме [20].

Определение антител в супернатанте материала из двенадцатиперстной кишки (биоптат) после инкубации с глиадиновыми пептидами может быть полезно для определения серонегативной целиакии [21].

В настоящее время также ведутся исследования эффективности нового перспективного варианта лечения целиакии препаратом ZED1227, который является пероральным ингибитором транслутаминазы 2 [25]. Предварительные результаты у 160 пациентов продемонстрировали предотвращение повреждения слизистой оболочки, вызванного глютеном, контроль симптомов, связанных с целиакией. Все дозы ZED1227 (10, 50, 100 мг) оказались безопасными и хорошо переносимыми [25].

Выводы

1. Целиакия является потенциально контролируемым состоянием при соблюдении рекомендаций в рамках безглютеновой диеты. Появились новые данные по эффективности пероральных ингибиторов транслутаминазы 2.

2. Целиакию следует дифференцировать с нецелиакийной чувствительностью к глютену и аллергией на пшеницу, для которых разработаны диагностические критерии.

3. Рефрактерная целиакия и развитие осложнений – язвенного еюнита и лимфомы кишечника – требует смены тактики лечения и применения глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров.

Список литературы

1. Husby, S. for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee / S. Husby, S. Koletzko, R. Korponay-Szabo [et al.] // European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – 54 : 136–160.
2. Sergi, C., Villanacci, V., Carroccio, A. Non-celiac wheat sensitivity : rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review // *BMC Gastroenterol.* – 2021. – Jan 6. – 21 (1) : 5. – DOI : 10.1186/s12876-020-01568-6. – PMID : 33407153. – PMCID : PMC7788993.
3. Green, P. H., Jabri, B. Coeliac disease // *Lancet.* – 2003. – 362 : 383–91.
4. Бельмер, С. В. Эпидемиология целиакии: факты и выводы // *Лечащий врач : Медицинский портал.* – 2013. – URL : <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435596/>.
5. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis / P. Singh, A. Arora, T. A. Strand [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2018. – 16 : 823–836.
6. Greco, L. The first large population based twin study of coeliac disease / L. Greco, R. Romino, I. Coto [et al.] // *Gut.* – 2002. – May. – 50 (5) : 624–628.
7. Elli, L. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity / L. Elli, F. Branchi, C. Tomba [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Jun 21. – 21 (23) : 7110 – 9. – DOI : 10.3748/wjg.v21.i23.7110. – PMID : 26109797. – PMCID : PMC4476872.
8. Catassi, C. The Overlapping Area of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) and Wheat-Sensitive Irritable Bowel Syndrome (IBS): An Update / C. Catassi, A. Alaedini, C. Bojarski [et al.] // *Nutrients.* – 2017. – Nov 21. – 9 (11) : 1268. – DOI : 10.3390/nu9111268. – PMID : 29160841. – PMCID : PMC5707740.
9. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией / А. А. Баранов. – Москва, 2015. – 22 с. – URL : <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php> (дата обращения : 01.03.2021). – Текст : электронный.
10. Нутрициология и клиническая диетология : национальное руководство / под ред. В. А. Тутельяна, Д. Б. Никитюка. – 2-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – С. 410 – 414.
11. Ma, M. X., John, M., Forbes, G. M. Diagnostic Dilemmas in Celiac Disease / M. X. Ma, M. John, G. M. Forbes, // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – 7 (7) : 643 – 655.
12. Roszkowska, A., Pawlicka, M., Mroczek, A., Bałabuszek, K., Nieradko-Iwanicka, B. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review / A. Roszkowska, M. Pawlicka, A. Mroczek, K. Bałabuszek, B. Nieradko-Iwanicka // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – May 28. – 55 (6) : 222. – DOI : 10.3390/medicina55060222. – PMID : 31142014. – PMCID : PMC6630947.
13. Losurdo, G. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm / G. Losurdo, M. Principi, A. Iannone, A. [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2018. – Apr 14. – 24 (14) : 1521–1530. – DOI : 10.3748/wjg.v24.i14.1521. – PMID : 29662290. – PMCID : PMC5897856.
14. Aljada, B., Zohni, A., El-Matary, W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond / B. Aljada, A. Zohni, W. El-Matary // *Nutrients.* – 2021. – Nov 9. – 13 (11) : 3993. – DOI : 10.3390/nu13113993. – PMID : 34836247. – PMCID : PMC8625243.
15. Parzanese, I. Celiac disease: From pathophysiology to treatment / I. Parzanese, D. Qehajaj, F. Patrinicola [et al.] // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2017. – May 15. – 8 (2) : 11 – 99.
16. Downey, L., Houten, R., Murch, S., Londson, D. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance / L. Downey, R. Houten, S. Murch, D. Londson // *BMJ.* – 2015. – 351 : h4513.
17. Al-Toma, A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma, U. Volta, R. Auricchio [et al.] // *United European Gastroenterology Journal.* – 2019. – Vol. 7 (5) : 583–613. – DOI : 10.1177/2050640619844125. – URL : journals.sagepub.com/home/ueg.
18. Husby, S. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease / S. Husby, S. Koletzko, I. Korponay-Szabó [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* – 2019. – DOI : 10.1097/MPG.0000000000002497.
19. Rubio-Tapia, A., Hill, I. D., Kelly, C. P., Calderwood, A. H., Murray, J. A. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, I. D. Hill, C. P. Kelly, A. H. Calderwood, J. A. Murray // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2013. – 108 : 656 – 676. – 20.
20. Volta, U. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity / U. Volta, G. Caio, E. Boschetti [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2016. – Sep. – 48 (9) : 1018 – 1022. – DOI : 10.1016/j.dld.2016.05.024.
21. Шаповалова, Н. С. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (ESsCD) 2019 года / Н. С. Шаповалова, В. П. Новикова, М. О. Ревнова [и др.]. – Текст : непосредственный // *Вопросы детской диетологии.* – 2019. – 17 (6) : 14 – 22. – DOI : 10.20953/1727-5784-2019-6-14-22.
22. Trovato, C. M. The Challenge of Treatment in Potential Celiac Disease / C. M. Trovato, M. Montuori, F. Vzlittuti [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice Volume.* – 2019. – Article ID 8974751. – 6 pages 40.
23. Cardoso-Silva, D. Intestinal Barrier Function in Gluten-Related Disorders / D. Cardoso-Silva, D. Delbue, A. Itzlinger [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Oct 1. – 11 (10) : 2325. – DOI : 10.3390/nu1102325. – PMID : 31581491. – PMCID : PMC6835310.
24. Alaedini, A., Green, P. Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a Complex Autoimmune Disorder / A. Alaedini, P. Green // *Ann Intern Med.* – 2005. – 142 : 289 – 298.
25. Jabri, B. Transglutaminase 2 Inhibition for Prevention of Mucosal Damage in Celiac Disease / B. Jabri // *N Engl J Med.* – 2021. – Jul 1. – 385 (1) : 76–77. – DOI : 10.1056/NEJMe2107502. – PMID : 34192435. – PMCID : PMC8514117.

Сведения об авторах

Галиуллина Н. С. — врач-ординатор по специальности «диетология» кафедры госпитальной терапии и СМП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; e-mail: galiullinadezda@gmail.com.

Федотова Л. В. — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и СМП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; e-mail: medlight65@mail.ru.

Попов А. А. — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии и СМП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; e-mail: art_porov@mail.ru.