

А.И. Парфенов

ЦЕЛИАКИЯ

Болезнь Ги–Гертера–Гейбнера

Издание 2-е, переработанное и дополненное



МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

Москва

2023

УДК 616.34
ББК 54.133
П18

*Издание монографии одобрено ученым советом
Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова*

Рецензенты:

Яковенко Э.П., доктор медицинских наук, профессор;
Алексеев В.Г., доктор медицинских наук, профессор

Парфенов, А.И.

П18 Целиакия (болезнь Ги–Гертера–Гейбнера) / А.И. Парфенов. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — Москва : «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2023. — 488 с. : ил. + цв. вкл.

ISBN 978-5-9986-0500-0

В монографии изложено учение о целиакии. В историческом аспекте рассмотрены этиология, теории патогенеза и эволюция сведений о распространенности. Показана зависимость клинических форм целиакии от степени чувствительности к глютену. Подробно описаны особенности клинической картины и ассоциированных с ней заболеваний. Подтверждается представление о целиакии как о междисциплинарной патологии, обусловленной аутоиммунным воспалением. На основе собственного многолетнего клинического материала обсуждаются современные классификации болезни, предлагаемые консенсусами, в том числе Российским консенсусом гастроэнтерологов и педиатров 2016 г. Выдвинуто новое направление в развитии учения о целиакии, основанное на исследовании у больных мембранного пищеварения и влияния цитопротекторов на активность мембранных ферментов тонкой кишки.

Для терапевтов, педиатров, гастроэнтерологов, врачей-диетологов, эндоскопистов и патологоанатомов. Будет полезна эндокринологам, ревматологам, кардиологам и гематологам, дерматологам, неврологам и психиатрам, а также студентам и преподавателям медицинских вузов.

УДК 616.34
ББК 54.133

ISBN 978-5-9986-0500-0

© Парфенов А.И., 2023
© Оформление. ООО «Издательство
«Медицинское информационное
агентство», 2023

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к первому изданию	12
Предисловие ко второму изданию	16
От автора	18
Введение	23
Список сокращений	25
Часть I. Эволюция представлений о распространенности целиакии и эффективности этиотропной терапии	27
Глава 1. Вехи познания целиакии	29
1.1. Изменение представлений о целиакии как о редком заболевании.....	34
1.2. Первые гипотезы патогенеза.....	35
<i>Заключительные замечания</i>	36
<i>Литература</i>	37
Глава 2. Этиология	39
2.1. Химический состав глютена.....	39
2.2. Предполагаемое количество глютенных пептидов, вызывающих целиакию.....	41
2.3. Эпитопы глютена на Т-лимфоцитах.....	41
2.4. Перспективы создания пшеницы с низким содержанием глютена.....	42
2.5. Влияние других факторов внешней среды.....	44
<i>Заключительные замечания</i>	47
<i>Литература</i>	47
Глава 3. Патогенез	51
3.1. Генетические факторы.....	51
3.2. Механизм запуска целиакии молекулами HLA-DQ2 или HLA-DQ8.....	53

3.3. Роль межэпителиальных лимфоцитов	54
3.4. Иммунный ответ слизистой оболочки тонкой кишки	55
3.5. Роль врожденного и приобретенного иммунитета	55
3.6. Образование антител	56
3.7. Иммунологическая гипотеза запуска патогенеза	57
3.8. Современная модель патогенеза целиакии	58
<i>Заключительные замечания</i>	60
<i>Литература</i>	60
Глава 4. Эпидемиология	63
4.1. Эпидемиологические исследования	63
4.2. Распространенность целиакии в регионах земного шара	64
4.3. Заболеваемость	66
4.4. Увеличение распространенности чувствительности к глютену	67
4.5. Влияние на распространенность целиакии и ее связи с другими болезнями	69
<i>Заключительные замечания</i>	70
<i>Литература</i>	70
Глава 5. Тонкая кишка в норме и при целиакии	73
5.1. Анатомия тонкой кишки	74
5.1.1. Ворсинки	74
5.1.2. Щеточная кайма	75
5.1.3. Эпителиоциты	75
5.1.3.1. <i>Энтероциты</i>	76
5.1.3.2. <i>Бокаловидные клетки</i>	77
5.1.3.3. <i>Клетки Панета</i>	77
5.1.3.4. <i>Энтероэндокринные клетки</i>	78
5.1.3.5. <i>M-клетки</i>	78
5.1.3.6. <i>Межэпителиальные лимфоциты</i>	78
5.1.3.7. <i>Обновление кишечного эпителия</i>	79
5.1.4. Базальная мембрана	80
5.1.5. Надэпителиальный слой слизи	80
5.1.6. Собственная пластинка слизистой оболочки	81
5.1.7. Мышечная пластинка слизистой оболочки	81
5.1.8. Подслизистая основа	82
5.1.9. Мышечная оболочка	83
5.1.10. Серозная оболочка	83
<i>Литература</i>	83
5.2. Патоморфология тонкой кишки при целиакии	86
5.2.1. Изменения ультраструктуры	89
5.2.2. Клиническое значение морфометрического и стереометрического исследования слизистой оболочки тонкой кишки	92
<i>Заключительные замечания</i>	94
<i>Литература</i>	95

Глава 6. Нарушения пищеварения и всасывания в тонкой кишке при целиакии	96
6.1. Хроническая диарея.....	96
6.2. Синдром нарушенного пищеварения.....	96
6.2.1. Полостное пищеварение.....	97
6.2.2. Мембранное пищеварение.....	97
6.2.2.1. <i>Лактазная недостаточность</i>	98
6.2.2.2. <i>Дисахаридазная недостаточность у больных целиакией</i>	100
6.3. Синдром нарушенного всасывания.....	110
6.3.1. Нарушение всасывания витаминов.....	110
6.3.2. Нарушение всасывания минеральных веществ.....	113
6.3.3. Нарушение всасывания белков и других пластических веществ.....	113
6.4. Синдром энтеропатии с потерей белка.....	116
6.5. Нарушение барьерной функции тонкой кишки.....	122
6.6. Дуоденальная недостаточность.....	128
6.7. Нарушения микробиоты тонкой кишки.....	128
<i>Заключительные замечания</i>	130
<i>Литература</i>	130
Глава 7. Иммунология целиакии	131
7.1. Антиглиадиновые антитела.....	132
7.2. Антиэндомизимальные антитела.....	133
7.3. Антитела к тканевой трансглутаминазе.....	135
7.4. Антитела к деамидированному пептиду глиадина.....	136
7.5. Диагностическое значение серологических тестов.....	141
7.6. HLA-DQ2 и -DQ8 генотипы.....	143
7.6.1. Генетическое тестирование новорожденных.....	143
7.6.2. Ценность генетического тестирования.....	144
<i>Заключительные замечания</i>	146
<i>Литература</i>	146
Глава 8. Классификация целиакии	151
<i>Заключительные замечания</i>	154
<i>Литература</i>	154
Глава 9. Клинические формы целиакии	155
9.1. Типичная форма.....	158
9.2. Латентная форма.....	164
9.3. Малосимптомная форма.....	166
9.4. Бессимптомная форма.....	167
9.5. Атипичная форма.....	167
9.6. Потенциальная форма.....	168
9.7. Прогрессирование.....	169
9.8. Особенности целиакии в пожилом и старческом возрасте.....	169
<i>Заключительные замечания</i>	170
<i>Литература</i>	170

Глава 10. Диагноз	173
10.1. Клинические проблемы	173
10.2. Интестиноскопия	175
10.3. Видеокапсула.....	175
10.4. Гистологическое исследование СOTК.....	178
10.4.1. Требования к биоптатам.....	179
10.4.2. Ориентировка биопсийного материала.....	180
10.4.3. Фиксация и окраска.....	180
10.4.4. Интерпретация биопсий	180
10.4.5. Гистологические стадии целиакии.....	182
10.4.6. Клиническое значение минимальных изменений (Марш I и II).....	184
10.4.7. Повторные биопсии	185
10.4.8. Провокации глютенем.....	186
10.5. Рентгенологическое исследование.....	186
10.6. Лабораторные методы.....	187
10.7. Иммунологические методы диагностики	188
10.8. Генетическое тестирование на HLA-DQ2 и -DQ8 генотипы	188
10.9. Абсорбционные тесты.....	189
10.10. Методы исследования барьерной функции тонкой кишки.....	194
10.10.1. Лактулозно-рамнозный тест	194
10.10.2. Метод оценки барьерной функции тонкой кишки с использованием яичного белка.....	194
10.11. Дыхательный водородный тест	195
10.11.1. Принцип метода	195
10.11.2. Методика проведения и диагностика гиполактазии.....	196
10.11.3. Диагностика бактериального обсеменения тонкой кишки.....	196
10.12. Водородно-метановый дыхательный тест	197
10.13. Копрологические исследования.....	197
10.14. Алгоритм диагностики целиакии	198
10.15. Затраты на диагностику.....	198
<i>Заключительные замечания</i>	200
<i>Литература</i>	201
Глава 11. Дифференциальный диагноз	204
<i>Заключительные замечания</i>	214
<i>Литература</i>	214
Глава 12. Осложнения	215
12.1. Метаболические нарушения.....	215
12.2. Эрозивно-язвенный дуоденоэюнит	219
12.3. Злокачественные опухоли тонкой кишки	223
12.4. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей.....	223
<i>Заключительные замечания</i>	227
<i>Литература</i>	227

Глава 13. Аглютенная диета и пути повышения ее эффективности	229
13.1. Осуществление аглютенной диеты	229
13.2. Требования к аглютенной диете	230
13.2.1. Овес	230
13.2.2. Пшеничный крахмал	231
13.3. Стандарты безглютеновых продуктов	232
13.4. Характеристика аглютенной диеты	233
13.5. Дефицит нутриентов в диете	234
13.6. Согласие больных следовать диете (комплаенс)	236
13.7. Организация лечебного питания	236
13.8. Обучение больных и врачей	236
13.9. Перспективы создания ферментов, разрушающих глютен	238
<i>Заключительные замечания</i>	240
<i>Литература</i>	240
Глава 14. Медикаментозная терапия	244
14.1. Лечение хронической диареи	244
14.1.1. Антибактериальные препараты	244
14.1.2. Бактериальные препараты (пробиотики, пребиотики)	245
14.1.3. Симптоматические средства	246
14.1.4. Коррекция нарушений кишечного пищеварения	246
14.2. Коррекция метаболических нарушений	247
14.2.1. Коррекция нарушений белкового обмена	247
14.2.2. Коррекция нарушений водно-электролитного обмена	247
14.2.3. Лечение гиповитаминозов	248
14.2.4. Лечение анемии	248
14.2.5. Глюкокортикостероиды	248
14.2.6. Цитопротектор ребамипид в терапии целиакии	251
<i>Литература</i>	251
Глава 15. Критерии эффективности лечения	253
15.1. Клинические критерии	253
15.1.1. Оценка трофологического статуса	255
15.1.2. Оценка нутритивного статуса	257
15.1.3. Оценка качества жизни	258
15.2. Повторные морфологические исследования и гистологические критерии	258
15.3. Оценка повторных иммунологических исследований	259
15.4. Критерии эффективности терапии и роль преднизолона	259
<i>Заключительные замечания</i>	261
<i>Литература</i>	262
Глава 16. Система реабилитации больных целиакией	264
<i>Заключительные замечания</i>	280
<i>Литература</i>	281

Глава 17. Особые формы целиакии	283
17.1. Целиачный криз (<i>Л.М. Крумс</i>)	283
<i>Литература</i>	288
17.2. Серонегативная целиакия	289
<i>Литература</i>	292
17.3. Рефрактерная целиакия (<i>Е.А. Сабельникова</i>)	293
<i>Литература</i>	296
17.4. Коллагеновая целиакия (спру)	297
17.5. Гипогаммаглобулинемическая спру	301
<i>Заключительные замечания</i>	306
<i>Литература</i>	306
 Часть II. Целиакия – междисциплинарная патология	 307
 Глава 18. Аутоиммунная концепция патогенеза целиакии	 309
18.1. Особенности патогенеза атипичной целиакии	309
18.2. Генетические особенности атипичной целиакии	310
18.3. Иммунологические особенности атипичной целиакии	311
18.4. Аутоиммунная концепция патогенеза целиакии	313
18.5. Генетически связанные болезни у детей	315
<i>Заключительные замечания</i>	315
<i>Литература</i>	316
 Глава 19. Целиакия и органы пищеварения	 319
19.1. Целиакия и желудок	319
19.2. Целиакия и толстая кишка	332
<i>Заключительные замечания</i>	336
<i>Литература</i>	336
19.3. Целиакия и печень (<i>Е.А. Сабельникова</i>)	338
<i>Заключительные замечания</i>	342
<i>Литература</i>	342
 Глава 20. Распространенность целиакии среди больных гастроэнтерологического профиля (<i>С.В. Быкова</i>)	 345
<i>Заключительные замечания</i>	351
<i>Литература</i>	351
 Глава 21. Кожные проявления целиакии	 353
21.1. Герпетиформный дерматит Дюринга	353
21.2. Другие болезни кожи	356
<i>Заключительные замечания</i>	357
<i>Литература</i>	358
 Глава 22. Целиакия и минеральная плотность костей	 360
22.1. Снижение минеральной плотности костной ткани у больных целиакией	361

22.2. Остеопения, остеопороз и остеомаляция.....	364
22.3. Переломы	366
22.4. Изменения костей у детей, больных целиакией.....	368
22.5. Влияние диеты на минеральную плотность костной ткани.....	368
<i>Заключительные замечания</i>	370
<i>Литература</i>	370
Глава 23. Целиакия и сердечно-сосудистая система.....	374
23.1. Кровеносные сосуды	374
23.2. Сердце.....	375
23.3. Нарушение проводимости.....	379
23.4. Ишемическая болезнь сердца	379
23.5. Нарушения сердечного ритма.....	379
23.6. Врожденный порок сердца.....	380
<i>Заключительные замечания</i>	380
<i>Литература</i>	380
Глава 24. Эндокринные нарушения у больных целиакией.....	384
24.1. Сахарный диабет 1-го типа	384
24.2. Болезни щитовидной железы.....	387
24.3. Другие эндокринные нарушения.....	391
24.4. Влияние АГД на аутоиммунные эндокринные нарушения.....	391
<i>Заключительные замечания</i>	394
<i>Литература</i>	394
Глава 25. Целиакия и репродуктивные нарушения у женщин (С.В. Быкова)	399
25.1. Частота выявления репродуктивных расстройств у женщин, больных целиакией.....	400
25.2. Патогенез нарушений репродуктивной функции у больных целиакией.....	400
25.3. Клинические проявления репродуктивных расстройств при целиакии	404
25.4. Целиакия и самопроизвольные выкидыши	404
25.5. Целиакия и бесплодие	405
25.6. Аменорея и целиакия	406
25.7. Целиакия и преждевременная менопауза.....	406
25.8. Особенности протекания беременности при целиакии.....	407
25.9. Влияние АГД на восстановление репродуктивной функции	408
25.10. Собственные данные по анализу репродуктивных расстройств у больных глютеновчувствительной целиакией	409
<i>Заключительные замечания</i>	415
<i>Литература</i>	416

Глава 26. Целиакия и железодефицитная анемия (Е.А. Сабельникова)...	421
<i>Заключительные замечания</i>	427
<i>Литература</i>	428
Глава 27. Неврологические и психиатрические нарушения	
у больных целиакией	430
27.1. Церебральная атаксия	431
27.2. Нейропатии	432
27.3. Эпилепсия.....	433
27.4. Головная боль.....	435
27.5. Депрессия.....	435
27.6. Аутизм	436
27.7. Шизофрения	437
27.8. Болезнь Дауна	438
27.9. Другие нервно-психические нарушения.....	438
27.10. Патогенез неврологических нарушений при целиакии	438
<i>Заключительные замечания</i>	441
<i>Литература</i>	442
Глава 28. Целиакия и опухоли	448
28.1. Лимфома тонкой кишки	448
28.2. Неходжкинская лимфома.....	449
28.3. Аденокарцинома тонкой кишки.....	451
28.4. Другие злокачественные опухоли желудочно-кишечного тракта	451
28.5. Другие злокачественные опухоли	451
28.6. Рак у детей, больных целиакией	452
28.7. Возможные механизмы канцерогенеза.....	452
28.8. Роль аглютиновой диеты в профилактике рака.....	452
28.9. Общие принципы диагностики онкологических болезней у больных целиакией.....	453
<i>Заключительные замечания</i>	454
<i>Литература</i>	454
Глава 29. Новые горизонты изучения чувствительности к глютену	457
29.1. Увеличение распространенности чувствительности к глютену	457
29.2. Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией.....	458
29.3. Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией, и синдром раздраженного кишечника	460
29.4. Связь целиакии с другими болезнями.....	460
29.5. Успехи диагностики.....	461
29.6. Новые данные о патогенезе глютенчувствительной целиакии.....	462
29.7. Перспективы лечения	463
29.8. Рефрактерная целиакия	464
<i>Заключительные замечания</i>	464
<i>Литература</i>	464

Глава 30. Итоги учения о токсических эффектах глютена	467
30.1. Токсические эффекты глютена и клинические формы целиакии.....	467
30.2. Изменение спектра клинической симптоматики целиакии: эволюция чувствительности к глютену или изменение питания населения?.....	471
30.3. Нужно ли следовать АГД людям, чувствительным к глютену?	471
30.4. Перспективы клинической медицины, связанные с повышением качества диагностики и лечения целиакии	472
<i>Заключительные замечания</i>	473
Послесловие	474
Предметный указатель	478