

Губська О.Ю.

**Клінічні характеристики найпоширенішої
патології тонкої кишки**

**Навчальний посібник для
лікарів-інтернів за спеціальностями
«Внутрішні хвороби», «Загальна практика-сімейна медицина»,
лікарів терапевтичних спеціальностей**

Київ-2019

УДК 616.34(075.8)

Рекомендовано для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), центрах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів, у навчальному процесі протягом безперервної професійної освіти - для лікарів-інтернів, слухачів курсів тематичного удосконалення.

Клінічні характеристики найпоширенішої патології тонкої кишки.

Губська О.Ю. Посібник для лікарів-інтернів та слухачів курсів тематичного удосконалення (нововведення в сфері охорони здоров'я) для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), закладах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів) / Київ, НМУ імені О.О. Богомольця.- 2019р. -51с.

Рецензенти:

Осьодло Г.В. - начальник кафедри військової терапії Української Військово-медичної академії, доктор медичних наук, професор, полковник медичної служби

Анохіна Г.А. – професор кафедри дієтології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Шипулін В.П. – завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

***Матеріал рекомендований Вченою Радою НМУ імені О.О. Богомольця,
протокол № 07 від 20/05/2019 р.***

Перелік умовних скорочень

АГА	Антигліадинові антитіла
БГД	Безглютенова дієта
ГЕ	Глютенова ентеропатія
ГД	Герпетиформний дерматит
ДПК	Дванадцятипала кишка
ВК	Виразковий коліт
ЕМА	Антитіла до ендомізіуму
ЗДА	Залізодефіцитна анемія
ЗЗК	Запальні захворювання кишковика
ЖК	Жовчні кислоти
ЗНПЗ	Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози
ЛН	Лактазна недостатність
МВ	Мальабсорбція вуглеводів
МЖ	Мальабсорбція жирів
МЖК	Мальабсорбція жовчних кислот
НПЗП	Нестероїдні протизапальні препарати
ОД	Осмотична діарея
СД	Секреторна діарея
СНБР	Синдром надмірного бактеріального росту
СО	Слизова оболонка
СПК	Синдром подразненої кишки
ТК	Тонка кишка
ТТГ	Тканинна трансглютаміназа
ХК	Хвороба Крона
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	3
Вступ	5
Мальабсорбція	6
Мальабсорбція вуглеводів	7
Мальабсорбція жирів	10
Мальабсорбція білків	10
Мальабсорбція жовчних кислот	11
Загальні підходи до лікування синдрому мальабсорбції	13
Діарея	14
Синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці	26
Целіакія	30
Додатки	44
Задачі для самостійного контролю	44
Еталони відповідей до задач з поясненнями	48
Перелік літературних джерел	50
Рекомендовані інтернет-ресурси	51

Вступ

Тонка кишка являє собою життєво важливий орган, в якому відбуваються різноманітні функції. Основними функціями тонкої кишки (ТК) є тонкокишкове перетравлювання з подальшим всмоктуванням нутрієнтів й рідини; пересування хімусу по кишківнику; внутрішня та зовнішня секреція; екскреція; продукція кишкових гормонів та біологічно активних речовин, необхідних для відтворення нормального травлення та позакишково; захист організму від проникнення до внутрішнього середовища організму шкідливих речовин.

Тому захворювання ТК виникають як відображення порушення означених вище функцій й проявляються в різноманітних клінічних проявах - кишкових та позакишкових. Найважливішими та найпоширенішими синдромами, які відображують порушення функціонального стану ТК є синдроми мальабсорбції та діареї.

Синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці – відносно новий в клінічній практиці - так саме, як і целиакія (окрема нозологія, яка відображує ураження ТК аутоімунними механізмами) будуть представлені окремими розділами нашого посібника.

Мальабсорбція

Загальна інформація

Порушення основної функції тонкої кишки (ТК), а саме - процесів всмоктування, зазвичай відображується поняттям мальабсорбції. *Мальабсорбція* - це порушення всмоктування слизовою оболонкою (СО) тонкої кишки нутрієнтів. *Мальдигестія* – порушення процесів розщеплення/перетравлювання нутрієнтів у ТК. Обидва синдроми тісно пов'язані між собою, оскільки відображують розлади основних фізіологічних механізмів функціонування ТК. Процеси мальабсорбції та мальдигестії є близькими настільки, що для спрощення сприйняття їх значень та більш зручного використання зазначених понять виникло ще одне – *мальасиміляція*, що відображує наслідки вже обох цих процесів. Не зважаючи на те, що кожне з трьох поданих понять відображує порушення конкретних фізіологічних процесів, які відбуваються в ТК, термін «мальабсорбція» залишається історично більш вживаним, оскільки достатньо широко містить в своєму значенні прояви наслідків порушень кишкового перетравлювання та всмоктування.

Фізіологічні процеси, які відбуваються в ТК, проходять наступні фази:

- 1 *просвітну*, за якої відбувається безпосередній контакт між їжею, що потрапила до ТК, та ферментними системами шлунково-кишкового тракту (ШКТ);
- 2 *мукозну* (пов'язану з безпосереднім контактом хімусу зі СО ТК), за якої вже попередньо перетравлені та підготовлені до всмоктування речовини (розщеплені до необхідних розмірів) піддаються процесу всмоктування;

З *транспортну*, за якої нутрієнти, що всмокталися та знаходяться внутрішньоклітинно, транспортуються до лімфатичної або портальної систем.

Порушення фізіологічних процесів під час перерахованих фаз відображуються в організмі людини біохімічно та клінічно.

Таким чином, мальабсорбція є інтегрованим відображенням порушень трьох означених процесів – розщеплення, всмоктування та опосередковано – транспорту речовин, які всмокталися.

Порушення всмоктування стосується усіх видів нутрієнтів – білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мікроелементів, жовчних кислот і т.і.

Найпоширенішим видом мальабсорбції вважається мальабсорбція вуглеводів (МВ).

Мальабсорбція вуглеводів (МВ).

Етіологія та патогенез МВ.

Крохмаль, сахароза та лактоза складають левову долю усіх вуглеводів, що всмоктуються в людському організмі. Для всмоктування *крохмалю* він має попередньо піддатися розщепленню амілазою слини та панкреатичною амілазою до оліго- та дисахаридів (декстрин, мальтотріоза, мальтоза). Останні також піддаються дії ферментів ТК та розщеплюються до моносахариду глюкози, яка всмоктується на мембранах ентероцитів.

Сахароза гідролізується сахаразою на глюкозу та фруктозу; *лактоза* – ферментом лактазою до глюкози та галактози. Подальший транспорт фруктози відбувається дифузно, глюкози й галактози – за допомогою транспортних білків (SGLT-1).

Причинами мальабсорбції таким чином є: структурні порушення будови СО ТК (наприклад, атрофія ворсин СО при целиакії або вторинні ураження СО ТК, обумовлені прийомом медикаментів (НПЗП-ентеропатії),

зниження функціональної активності ферментів (дисахаридаз) або транспортних систем.

Внаслідок порушення всмоктування вуглеводів в просвіті кишкового компенсаторно підвищується осмолярність його вмісту, що призводить до збільшення водного компоненту. Клінічно означені порушення проявляються *діареєю*. Затримка в просвіті ТК вуглеводів, що не всмоктуються, призводить до активізації бактеріальної ферментації й підвищення газоутворення. Клінічно підвищене газоутворення в порожнині кишківника виражається *метеоризмом* (здуттям) та *флатуленцією* (надмірним відділенням газів назовні).

Таким чином, типовими проявами мальабсорції вуглеводів стають діарея та метеоризм.

Найпоширенішим видом МВ вважається мальабсорбція лактози, або **лактазна недостатність (ЛН)**, яка виникає внаслідок зниження активності фермента лактази. Лактаза - фермент щіткової облямівки ТК людини та ссавців, представник бета-галактозидаз, відповідальний за розщеплення дисахариду лактози на мономери - глюкозу та галактозу. Активність лактази в людському організмі є генетично детермінованою з неухильним зниженням протягом життя.

ЛН є первинною та вторинною. Первинна ЛН характеризується вродженою відсутністю здатності кишкового виробляти лактазу. Часто має відстрочене настання з найвищим рівнем захворюваності серед корінного населення Америки, Африки та Азії (до 95%). В скандинавських країнах поширеність ЛН складає 10%. Вроджена лактазна недостатність виявляється у новонароджених та є рідкісною патологією.

При вторинній (або набутій) ЛН дефіцит лактази виникає протягом життя на тлі кишкових інфекцій, патології ТК, перенесених оперативних втручань (резекції ТК) і т.і. Оскільки лактаза знаходиться на поверхні

мікроросин ентероцитів СО ТК, зазвичай саме вона стає першою мішенню несприятливих впливів та захворювань, які уражують СО.

Менш частим проявом порушень дисахаридазної активності є **сахарозо-ізомальтозна недостатність** (спадкове захворювання) та **трегалазна недостатність**. Трегалаза – фермент, необхідний для розщеплення трегалози – природнього дисахариду, який міститься в грибах.

Фруктозна недостатність характеризується неприйняттям свіжих фруктів, овочів, меду та продуктів, виготовлених на підприємствах. Оскільки фруктоза солодша за цукор, її широко використовують в якості підсолоджувача в напоях, сиропях, шоколаді, джемах і т.і.

Клінічні прояви МВ є однотипними та характеризуються метеоризмом, флатуленцією зі смердючим запахом фекалій та осмотичною діареєю. Втрата ваги не є характерною для станів, пов'язаних суто з мальабсорбцією вуглеводів.

У діагностиці МВ допомагає ретельно зібраний анамнез, аналіз харчових звичок, результати копрограми (рН фекалій нижче 6). Вивчення активності ферментів ТК є складною та коштовною процедурою, тому виконується лише в наукових дослідженнях.

Для клінічної діагностики МВ використовуються *водневі дихальні тести*, які відображують харчову переносимість або мальабсорбцію тих чи інших вуглеводів, прийнятих перорально. Основою водневих тестів є реєстрація підвищення концентрації водню у повітрі, що видихається, після перорального прийому розчину відповідного цукру, обумовлене бактеріальною ферментацією вуглеводів, які не абсорбуються в порожнині ТК. Тест вважається позитивним на підставі збільшення концентрації водню (вище 20 часток на мільйон) в повітрі, що видихається, та /або якщо хворий відмічає несприятливу симптоматику, пов'язану з вживанням навантажувальної речовини: метеоризм, діарею, флатуленцію (традиційні наслідки мальабсорбції та харчового несприйняття певних сахарів).

Мальабсорбція жирів

Мальабсорбція жирів (МЖ) є відображенням комплексних процесів, які пов'язані з порушеннями функціональної активності підшлункової залози, печінки, СО ТК та ентеральної лімфатичної системи.

Клінічні прояви МЖ включають діарею, втрату ваги та наслідки порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів у вигляді гіпо- та авітамінозів (А, Д, Є, К).

«Золотим стандартом» діагностики МЖ вважається кількісний аналіз вмісту жирів в фекаліях. В нормі об'єм жиру в калі не перевищує 7 г на добу. Для об'єктивізації оцінки кількості фекального жиру в спеціалізованих центрах використовується 72-годинний збір фекалій з аналізом їх складу на фоні фіксованого добового споживання з їжею 100 г жиру протягом декількох підготовчих до дослідження днів.

Найпоширенішою причиною МЖ є зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗНПЗ). У диференціальній діагностиці МЖ, пов'язаної з ЗНПЗ або тонкокишковими причинами використовується тест з d-ксилозою. Д-ксилоза в нормі всмоктується СО ТК та екскретується з сечею. Зниження сироваткової та/або концентрації d-ксилози в сечі нижче за 5 г за 5 годин свідчить про наявні розлади з боку всмоктування. Підвищення концентрації d-ксилози в відповідних біологічних рідинах вказує на інтактність СО ТК та підтримує підозру про наявність ураження підшлункової залози (ЗНПЗ).

Мальабсорбція білків.

Етіологія та патогенез.

Перетравлювання та всмоктування білків також є комплексним процесом, обумовленим інтегральною функцією усього шлунково-кишкового тракту та підшлункової залози.

Білки, які потрапляють до травного каналу, обробляються пепсином (ендопептидазою) в шлунку. Після цього оброблений хімуc переходить до ТК, де на нього діють дуоденальні ферменти. Зокрема, ентерокіназа активує трипсин. Таким великі молекули протеїнів розщеплюються до поліпептидів. (Розщеплення пептидів пепсином гальмується при потраплянні хімуcу в тонку кишку). В ТК поліпептиди піддаються подальшому розщепленню протеазами соку підшлункової залози та на поверхні мікрворсин ентероцитів відповідними ферментами. Основне розщеплення пептидів відбувається панкреатичними ферментами-ендопептидазами (трипсином, хімотрипсином, еластазою, карбоксипептидазою). Ентерокіназа переводить трипсиноген до трипсину, який подальше активує й інші протеази. Під час протеолізу, який відбувається під впливом панкреатичних ферментів, утворюються олігопептиди та деякі вільних амінокислот. Мікрворсини ентероцитів на своїх поверхнях мають також ендо- та екзопептидази, які розщеплюють олігопептиди до амінокислот, ди- та трипептидів. Таким чином полі-олігопептиди перетворюються на амінокислоти, які далі вільно проникають до цитоплазми клітин. Будь-яке порушення на шляхах розщеплення-всмоктування білків супроводжується втратою білків. А патологічні процеси, які відбуваються в ШКТ та пов'язані зі втратою білків, отримали спільну назву *«протеїнвтрачаючі ентеропатії»*.

Клінічні прояви протеїнвтрачаючих ентеропатій, зумовлених втратою білків, включають діарею, набряки та асцит. Ізольована МБ, як самостійна одиниця, є рідкісною, та може ускладнюватися МВ та/або МЖ супутньо.

Діагностика МБ включає лабораторні аналізи крові, результати яких свідчать про білкову недостатність зі зниженням концентрації альбуміну,

гамма-глобуліну. Якщо протеїнвтрачаюча ентеропатія є наслідком лімфангіоектазії (первинної чи набутої), в пацієнтів також спостерігається лімфопенія.

Мальабсорбція жовчних кислот (МЖК)

Жовчні кислоти (ЖК) адсорбуються в здухвинній кишці. Тому основними причинами МЖК є захворювання, які уражують саме цю ділянку кишківника – хвороба Крона, кишкові резекції. Порушене всмоктування ЖК в здухвинній кишці призводить до збільшення секреції хлоридів та рідини у просвіт кишківника, що клінічно відображується діареєю. Стеатореї при цьому виді мальабсорбції зазвичай не виникає.

Окрім мальабсорбції білків, жирів та вуглеводів, ураження ТК супроводжується різноманітними *порушеннями всмоктування вітамінів та мікроелементів*. В таблиці 1 подані дані щодо можливих локалізацій ураження окремих відділів ТК та пов'язаних з ними наслідків порушень всмоктування.

Таблиця 1

Мальабсорбція нутрієнтів та її клінічні наслідки

Локалізація ділянки порушення всмоктування	Види нутрієнтів	Клінічні прояви та наслідки мальабсорбції
Проксимальні відділи тонкої кишки	Залізо	Глосит, блідість Анемія
	Кальцій	Остеопороз, болі в кістках Тетанія
	Фолієва кислота	Глосит, блідість, анемія, депресія
Дистальні відділи тонкої кишки	Вітамін А	«Куряча» сліпота, гіперкератоз, виразки рогівки
	Вітамін Д	Болі в кістках, слабкість м'язів, остеомаліяція
	Вітамін Е	Периферична нейропатія

		Ретинопатія
	Вітамін К	Кровотечі гематоми
	Вітамін В12	Периферична нейропатія, деменція, анемія

Загальні підходи до лікування синдрому мальабсорбції

У хворих з мальабсорбцією вибір методу лікування визначається причинами її виникнення.

При МВ хворим рекомендуються індивідуалізовані режими харчування, відповідні до встановленого порушення (дієти зі зниженням об'єму споживання або виключенням вуглеводів, які не всмоктуються). Хворим на лактазну недостатність, окрім зниження об'єму споживання молочних продуктів та переходу на кисломолочні, можна призначати препарати лактази в індивідуально підібраних дозах.

Якщо мальабсорбція викликана структурними змінами СО ТК, наприклад, целиакією, етіотропне лікування основного захворювання (агліадинова дієта) призводить до поступового відновлення СО та нормалізації процесів всмоктування (див. відповідний розділ). Медикаментозно обумовлені ентеропатії потребують відміни попередньої терапії.

Лікування мальабсорбції жирів, викликаной панкреатитом та ЗНПЗ, потребує призначення панкреатичних ферментів в дозах, що відповідають ступеню функціонального порушення підшлункової залози.

МЖК піддається лікуванню препаратами холестираміну в дозах 4-24 г/добу.

Діарея

Загальні положення, визначення

Діарея - це ненормально прискорене випорожнення кишківника зі змінами характеру випорожнень. Для діареї притаманне збільшення водного компоненту фекалій зі стійким підвищенням вмісту рідини з 60-75% до 85-90%, частоти випорожнень кишківника (більше 3 разів на добу) та об'єму калових мас, що перевищує 200г на добу.

Основні положення

Середнє добове споживання рідини людиною складає приблизно 1,5-2 літри. Рідина, що надходить ззовні, доповнюється соками, що активно секретуються органами ШКТ (слиною, шлунковим та кишковими соками, соком підшлункової залози та жовчю). Таким чином, до ТК потрапляє – та подалі всмоктується до 8,5 л рідини.

Великі всмоктувальні можливості ТК обумовлені її унікальними анатомо-фізіологічними особливостями – довжиною та особливою будовою СО, а саме – наявністю складок, ворсин та мікроросин (рис.1), які значно збільшують площу всмоктувальної поверхні.

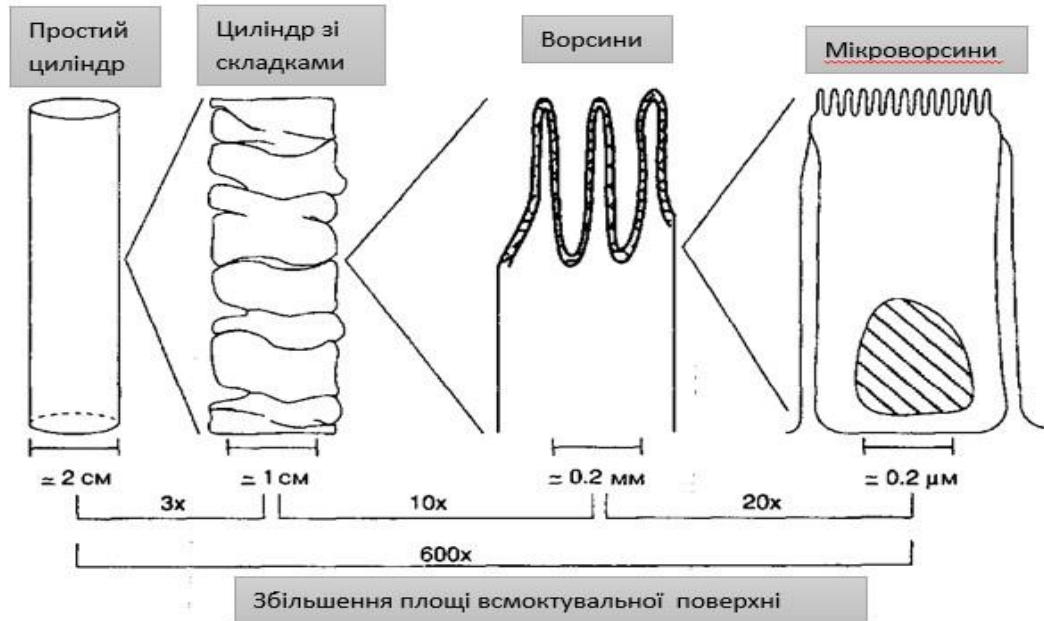


Рис.1. Анатомо-фізіологічні особливості будови тонкої кишки, відповідальні за всмоктування.

В товстій кишці, де формуються та накопичуються калові маси, вода продовжує всмоктуватися, але в значно меншому об'ємі. Оскільки всмоктувальні можливості товстої кишки обмежені, при надходженні до неї з ТК об'єму рідини, що перевищує її всмоктувальні можливості, виникає діарея. Величезна різниця між секреторною та всмоктувальною здатностями тонкої та товстої кишок пояснює той факт, чому діарея стає частим наслідком дисфункції ТК.

За патофізіологічними особливостями та механізмами виникнення виділяють наступні види діареї:

- **осмотична діарея (ОД)** виникає за рахунок збільшення кількості осмотично активних речовин, що не всмоктуються в просвіті кишки. Об'єм фекалій не перевищує 1 л/добу. *ОД припиняється після припинення ентерального прийому їжі.*
- **секреторна діарея (СД)** пов'язана зі збільшенням секреції рідини та порушенням всмоктування електролітів СО ТК. Об'єм фекалій

перевищує 1 л на добу; стул водянистий, без домішок крові. *СД не припиняється на тлі ентерального харчування.*

- **діарея з порушенням моторики** супроводжується підвищенням або зниженням контакту хімусу з поверхнею СО ТК та відповідними змінами швидкості кишкового транзиту. Зустрічається нерідко та є частим проявом синдрому подразненої кишки, наслідком внутрішньосекреторних розладів (при цукровому діабеті).
- **ексудативна діарея** супроводжується активною ексудацією з ураженої виразками, запаленої СО ТК та виділенням слизу, крові, гною. Діарея при цьому може бути також і наслідком наявності інших патофізіологічних чинників. А саме - осмотичного компоненту, підвищеної моторики та-або секреції. Об'єм стільця відображує локалізацію рівня ураження.

Окремими причинами діареї можуть ставати аноректальні захворювання або дисфункції, які супроводжуються нетриманням калу при незначному об'ємі фекалій.

Зазначені вище механізми виникнення діареї подані у вигляді таблиці 2.

Таблиця 2

Основні механізми виникнення діареї та їх клінічні наслідки

Види діареї	Приклади пов'язаних з видом етіопатогенетичних процесів та клінічних станів	Коментарі
Осмотична	Часті причини - мальабсорбція вуглеводів (ЛН, сахарозна недостатність) Провокується вживанням розчинів, що	Характеризується малим об'ємом фекалій. Припиняється за

	не адсорбуються (манітол, сорбітол, лактулоза) або солей, які погано всмоктуються (гідроокис магнію)	відсутності ентерального та переводу хворого на парентеральне харчування . рН фекалій нижче 6
Секреторна	Основні причини: - Бактеріальні токсини (холера, E.coli) - Гормональна гіперсекреція (вазоактивний інтестинальний пептид)	Характеризується великим об'ємом фекалій. Припинення ентерального харчування на відміну від ОД не призводить до припинення діареї
Продовження табл.2		
Види діареї	Приклади пов'язаних з видом етіопатогенетичних процесів та клінічних станів	Коментарі
Секреторна	- Синдром панкреатичної холери; карциноїд - Шлункова гіперсекреція (синдром Золлінгера-Елісона) - Прийом проносних препаратів (сенна, фенолфлалейн) - Мальабсорбція ЖК	
З порушенням моторики	Основні причини: - <i>З підвищеною моторикою</i> – гіпертиреозидизм, карциноїд, постгастректомічний демпінг-синдром - <i>Зі зниженою моторикою</i> – цукровий діабет,	Знижена моторика часто супроводжується вторинним СНБР

	гіпотиреоїдизм, склеродермія, амілоїдоз	
Аноректальна дисфункція	Неврологічні причини Ускладення оперативних втручань при ЗЗК	Малий об'єм стільця

Примітка до табл.2:

ОД – осмотична діарея, ЖК- жовчні кислоти, СНБР – синдром надмірного бактеріального росту, ЗЗК-запальні захворювання кишковика

За тривалістю перебігу діарею розподіляють на гостру (більше, ніж 3 випорожнення на добу з водянистим характером калових мас та тривалістю до 14 днів), персистуючу (тривалістю більше 14 днів) та хронічну (триває більше 4 тижнів).

Гостра діарея найчастіше є наслідком гострих кишкових інфекцій, а також реакцій харчової алергії, харчового несприйняття, застосування лікарських засобів (проносних, магнійвмісних антацидів, інгібіторів протонної помпи, сечогінних (фуросемід, тіазиди), антибіотиків та ін.).

Гостра інфекційна діарея зазвичай є станом, який самостійно припиняється та не призводить (за деякими виключеннями – лямбліоз, амебіаз) до хронізації (так звані «самолімітовані стани»). У пацієнтів з нормальним імунним статусом обов'язкової клінічної оцінки вимагають випадки гострої діареї, що супроводжується дегідратацією, патологічними домішками в фекаліях, лихоманкою та тяжким абдомінальним болем.

Гостра діарея в пацієнтів старших за 50 років, яка супроводжується абдомінальним болем та домішками крові вимагає виключення ішемічного коліту!

Хронічна діарея є наслідком великої кількості захворювань кишечника, органів ШКТ та позакишкових патологічних станів (ендокринної патології, системних захворювань) та ін. Основні причини хронічної діареї представлені в таблиці 3.

Найпоширеніші органи та нозологічні причини хронічної діареї

Орган, причина	Захворювання, пов'язане з хронічною діареєю
Шлунок	Атрофічний гастрит Демпінг-синдром
Захворювання тонкої кишки	Целиакія Лімфома Хвороба Уіппла Лямбліоз Мальабсорбція вуглеводів Мальабсорбція жовчних кислот Порушення моторики тонкої кишки СНБР Синдром короткої кишки
	Продовження таблиці 3
	Діарея після резекції здухвинної кишки внаслідок мальабсорбції ЖК
Захворювання товстої кишки	Запальні захворювання кишковика – виразковий коліт, хвороба Крона, мікроскопічний коліт Синдром подразненої кишки (представлений окремим розділом) Аденокарцинома ВІІ-асоційована діарея Аноректальна дисфункція
Захворювання підшлункової залози	Хронічний панкреатит, ЗНПЗ Пухлини підшлункової залози
Ендокринні захворювання	Гіпертиреоз Гіпопаратиреоз Хвороба Аддісона Цукровий діабет

Інші:	
Інфекційні чинники	Амебіаз Лямбліоз Clostridium difficile ВІІ-ентеропатія Yersinia, Campylobacter, Cryptosporidium, Cyclospora Інтестинальний шистосомоз
Нейроендокринні пухлини	ВІПоми, карциноїдний синдром Гастрономи
Медикаментозні	Проносні, НПЗП, антибіотикоасоційована діарея, антациди
Захворювання сполучної тканини	Склеродермія
	Амілоїдоз

Таким чином, хронічна діарея виникає внаслідок органічних захворювань (органічна діарея) або є проявом функціональних порушень (наприклад, синдрому подразненої кишки).

Органічна діарея зазвичай супроводжується **«тривожними симптомами»:**

лихоманкою, немотивованою втратою ваги (більше 10% маси тіла), ознаками мальабсорбції, супроводжується нічними пробудженнями, повторним блюванням, домішками крові в калі або меленою, наявними абдомінальними утвореннями, що пальпуються, змінами лабораторних показників крові (анемія, підвищення ШЗЕ, лейкоцитоз, вмісту альбуміну плазми); найчастіше виникає в осіб старших 50 років та в родинах з наявним анамнезом онкологічної патології кишечника

Хронічна діарея може бути пов'язана з наявністю синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці (СНБР) (див.окремих розділ).

Діагностика хронічної діареї повинна включати обстеження першої (базові) та другої лінії (додаткові).

Обстеження 1 лінії:

Збір анамнезу

- Початок захворювання та фактори, які могли б сприяти початку діареї
- Особливості харчування
- Медикаментозний анамнез
- Супутні та перенесені захворювання (хронічний панкреатит, гострі кишкові інфекції, операції на органах ШКТ, роменева терапія в анамнезі)
- Родинний анамнез – ЗЗК, целиакія, онкологічні захворювання
- Зосередитися на характері стільця, симптоматиці, станах та патологіях, що могли б сприяти виникненню діареї (подорожі, ВІЛ, родинний анамнез ЗЗК, целиакія, прийом антибіотиків, НПЗП)
- *Характеристики стільця:*
 - частота
 - консистенція (рідкий, кашкоподібний)
 - об'єм (великий – поліфекалія, або незначний)
 - метеоризм
 - патологічні домішки (слиз, кров, гній)
 - наявність жиру
 - наявність видимих оком неперетравлених часток їжі (ліентерея)

Фізикальне обстеження:

- Пальпація живота

- Дослідження перианальної ділянки, пальцеве ректальне дослідження

Діагностичні процедури:

- Лабораторні дослідження калу :
 - Копроцитограма
 - На наявність паразитів
 - Культуральне дослідження
- Ендоскопічні дослідження
 - Ректоскопія (виявлення тріщин, геморою і т.і.)
 - Колоноскопія або сигмоїдоскопія показані за наявності крові в калі
 - Біопсія СО товстої кишки необхідні для діагностики ЗЗК, мікроскопічного коліта
 - Езофагогастродуоденоскопія з біопсією СО верхніх відділів ТК при підозрі на наявність целиакії
- Ренгенологічні дослідження
 - Іригоскопія при неможливості проведення ендоскопічного дослідження

Дослідження другої лінії у хворих на хронічну діарею виконуються в разі неможливості прояснення клінічної ситуації результатами досліджень першої лінії.

Лабораторні дослідження калу :

- На токсин *Clostridium difficile* – особливо в пацієнтів, які нещодавно приймали антибіотики
- 72-годинний збір калу для визначення кількості жиру на фоні дієти з фіксованим споживанням жиру (100г на добу) для визначення мальабсорбції жирів

- За можливості - аналіз калу на вміст електролітів для діагностики осмолярності: визначення концентрації Na, K. Осмолярність вища за 40 свідчить про наявність ОД, нижче – СД

Ендоскопічні дослідження:

- Відеокапсульна ентероскопія – сучасний метод беззондової візуалізації ТК на усьому її протязі - дозволяє діагностувати ураження ТК у хворих із діареєю за відсутності результатів попередніх ендоскопічних досліджень (езофагогастродуоденота колоноскопії)

Рентгенологічні дослідження :

- Пасаж барію по ТК для встановлення грубої, органічної тонкої кишки (низька інформативність)

Діагностика мальабсорбції :

- *Тест з d-ксилозою* для визначення абсолютної ємності проксимальних відділів ТК
 - Виконується після перорального прийому розчину, який містить 25г d-ксилози з визначенням концентрації дослідної речовини в сечі та крові.
 - інтерпретація тесту: зниження концентрації d-ксилози в крові та сечі нижче 5 г за 5 годин свідчить про порушення всмоктування в ТК. Нормальні показники тестів з d-ксилозою характерні для патології підшлункової залози , що супроводжується ЗНПЗ.
- Водневі дихальні тести *
 - З лактозою - для визначення мальабсорбції лактози - лактазної недостатності
 - З фруктозою при необхідності діагностики мальабсорбції фруктози
 - С сорбітолом

- З глюкозою - діагностика СНБР

**За неможливості виконання водневих тестів та підозрі на мальабсорбцію вуглеводів припускається проведення оцінки ефективності дієти з виключенням продуктів, які містять відповідні цукри - лактозу, фруктозу, сорбітол - з раціону харчування. Покращення стану та зменшення/зникнення симптоматики свідчить на користь мальабсорбції відповідних вуглеводів.*

Інші дослідження:

- Аналіз крові на визначення антитіл до тканинної трансглутамінази при підозрі на наявність целиакії
- Аналіз кала на вміст фекальної еластази при підозрі на ЗНПЗ
- Тести на харчове несприйняття

Лікування діареї

Лікування діареї завжди визначається етіологічним фактором її виникнення.

В лікуванні хронічної діареї рекомендується призначати етіопатогенетичне лікування (табл.5)

Таблиця 5

Основні підходи до лікування хронічної діареї

Етіопатогенетичний підхід:

- **Інфекційна діарея:**
 - Бактеріальні чинники – антибіотики: препарати вибору - фторхінолони або призначаються за даними визначеної чутливості збудника
 - Амебіаз – метронідазол

- Гельмінтози – антигельмінтні препарати
- *Cl.difficile*-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт – ванкоміцин, метронідазол
- **Мальабсорбція вуглеводів:**
 - Індивідуалізована дієтотерапія з виключенням або зменшенням споживання продуктів, які не всмоктуються (молочного при мальабсорбції лактози; фруктів, фруктових соків при мальабсорбції фруктози; солодких вод, жувальних гумок, сиропів при мальабсорбції сорбітолу)
- **Целіакія**
 - Дієта з повним виключенням злакових, які містять глютен, протягом усього життя (див.розділ «Целіакія»)

Продовження таблиці 5

Основні підходи до лікування хронічної діареї

- **ЗЗК**
 - Призначення відповідно існуючих протоколів та рекомендацій з лікування ВК та ХК
- **Хронічний панкреатит з ЗНПЗ**
 - Призначення ферментної терапії відповідно тяжкості недостатності підшлункової залози
- **СПК**
 - Лікування відповідно Римських критеріїв - 4
- **Нейроендокринні пухлини ШКТ**
 - Лікування відповідно до типу пухлини
- **Лімфома тонкої кишки**
 - Ерадикація Нр-інфекції, поліхіміотерапія, виключення целіакії

Симптопатичне лікування:

- Регідратаційна терапія (готові розчини електролітів)
- Лоперамід після виключення інфекційної етіології в стандартних або мінімально ефективних дозах
- Адсорбуючі агенти – препарати вісмуту, діосмектид
- Пробіотики

Синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці

У здорової людини нормальний склад мікрофлори кишковика в кількісному та якісному складі підтримується завдяки цілісності функціонування усього ШКТ.

Представляємо фактори, відповідальні за підтримку кількісної та видової сталості мікробного пейзажу кишковика людини:

- Нормальна моторно-евакуаторна функція ШКТ та його окремих відділів;
- Стан сфінктерів ШКТ;
- Рівень внутрішньопросвітного рН кожного відділу травного каналу (стравохід, шлунок, тонка та товста кишка);
- Стан загального та місцевого імунітету;

- Бактерицидні властивості біологічних рідин та слизових оболонок (шлунковий сік, жовч, панкреатичні ферменти, лізоцим, лактоферин та інші);
- Фагоцитарна активність макрофагів СО;
- Секреторний імуноглобулін А;
- Достатня виробка ендогенних пептидних антибіотиків мікробного походження.

Порушення на будь-якому рівні ШКТ можуть призвести до розвитку синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) в тонкій кишці.

СНБР - це патологічний стан, який полягає в порушенні нормальних співвідношень в мікробіоті ТК. В нормі ТК містить в своєму складі достатньо малу кількість бактерій (менше ніж 10^3 /мл) з переважанням грампозитивних мікроорганізмів. СНБР характеризується підвищенням вмісту умовно-патогенної флори, кількості грамнегативних мікроорганізмів та анаеробів зі зменшенням благородних форм.

Фактори ризику виникнення СНБР подані в табл.4.

Таблиця 4

Фактори ризику розвитку СНБР

Структурні	Тонкокишкові дивертикули Стрикттури ТК при хворобі Крона, НПЗП-ентеропатіях, після променевої терапії Ентероколітичні фістули
Хірургічні	Сліпі петлі Резекції ілеоцекального клапану
Моторні	Гастропарез

	Склеродермія Діабетична автономна дисфункція
Зниження кислотності шлунку	Атрофічний гастрит Резекції шлунку Кислотосупресивна терапія (тривалий прийом інгібіторів протонної помпи)
Інші	Цироз печінки Хронічний панкреатит, ЗНПЗ Імунодепресивні стани Целиакія Ідіопатичні

Клінічно СНБР проявляється хронічною діареєю, мальабсорбцією (переважно жирів, вітаміну В12), втратою ваги, здуттям, флатуленцією. Вторинно може приєднуватися мальабсорбція жирів (МЖ), білків, вуглеводів (МВ) або їх комбінації. МЖ виникає внаслідок бактеріальної декон'югації жовчних кислот та призводить до стеатореї. МВ виникає на тлі змін бактеріальної ферментації вуглеводів та зниження активності дисахарідаз ураженої продуктами бактеріального метаболізму СО ТК.

«Золотим стандартом» діагностики СНБР вважається пряма аспірація тонкокишкового вмісту з виявленням підвищення кількості мікроорганізмів більше ніж 10^5 колонієутворюючих одиниць в мілілітрі. Оскільки виконання подібного дослідження в рутинній клінічній практиці майже неможливе, з метою діагностики СНБР використовуються *водневі дихальні тести* з глюкозою, лактулозою або д-ксилозою.

Методика водневих дихальних тестів полягає в наступному: пацієнт випиває розчин відповідного цукру, після чого регулярно (кожні 15-30 хвилин) видихає в аналізатор протягом 2-4 годин. Підвищення концентрації водню в повітрі, що видихається, більше ніж на 20 часток на мільйон (ppm) за перші 90 хвилин дослідження, свідчить про наявність СНБР (рис.2).

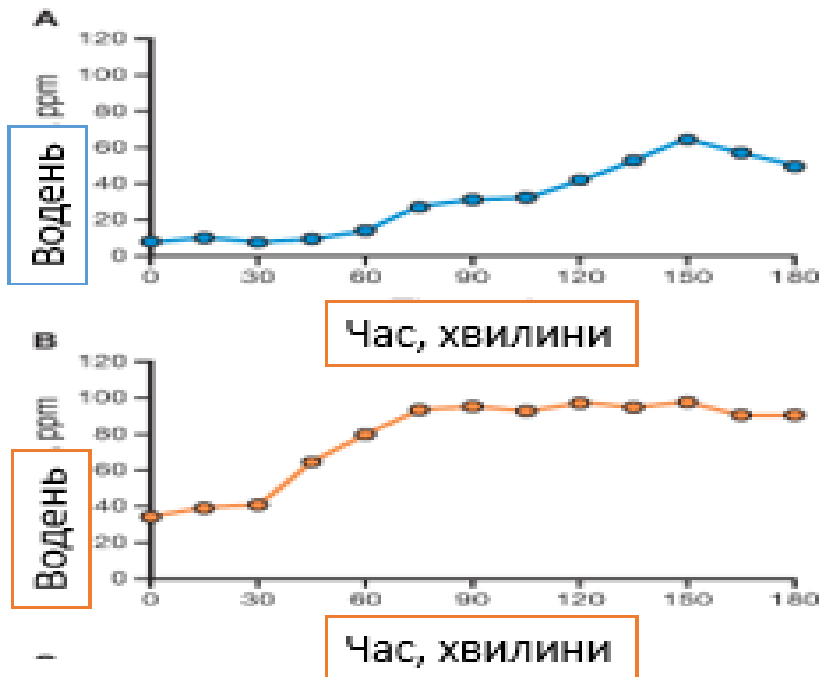


Рис.2 - зразок результатів водневого дихального тесту з лактулозою у здорової людини (А) та за наявності СНБР (В)

Лікування СНБР засноване на:

- усуненні причини, яка викликала порушення – наприклад, хірургічне лікування анатомічних аномалій, лікування хронічного атрофічного гастриту, ЗНПЗ, корекція глікемічного профілю у хворих на цукровий діабет і т.і.
- корекції наслідків дефіцитних станів у відповідності зі встановленими лабораторними змінами
- призначенні антибактеріальних препаратів – рифаксимін (1200 мг на добу перорально), метронідазол, фторхінолони в стандартних дозах курсами по 7-10 днів та - для рифаксиміну - повторними курсами за умов відновлення симптоматики.

Целиакія

Визначення

Целиакія (глютенова ентеропатія) – хронічне аутоімунне довічне захворювання, яке уражує тонку кишку (ТК) генетично схильних осіб на тлі абсолютного харчового несприйняття глютену (основного білка злакових) та призводить до атрофії слизової оболонки (СО) тонкої кишки та характеризується відновленням стану пацієнта після виключення глютену з раціону харчування.

Епідеміологія

Целиакія уражує у середньому 1% популяції Земної кулі, а саме осіб, які є носіями генів головного комплексу гістосумісності класу II - HLA - DQ2 та DQ8. Родичі першої лінії та – меншою мірою – другої лінії спорідненості

мають підвищений ризик целіакії. Особи жіночої статі страждають на целіакію приблизно удвічі частіше, ніж чоловіки.

Етіологія та патогенез

Целіакія – генетично обумовлене захворювання, пов'язане з носійством генів HLA–DQ-2 (DQA1*05/DQB1*02) та HLA–DQ8 (DQA1*0301/DQB1*0302). Саме наявність цих генів обумовлює патологічну відповідь організму на контакт з гліадином (алкогольрозчинна фракція глютену – основного білка злакових пшениці, жита та ячменя). Генетичні дефекти реалізуються лише після початку вживання продуктів, які містять в своєму складі глютен та виражаються у імуноопосередкованих реакціях, пов'язаних з виробкою ряду аутоантитіл – до гліадину (антигліадинові антитіла (АГА) та його пептидів, тканинної трансглютамінази (ТТГ), ендомізіуму); ураженні СО ТК у вигляді атрофії та зумовлених останньою порушень всмоктування з різноманітними клінічними проявами. Існує окрема теорія патогенезу целіакії, пов'язана з функціональною недостатністю пептидаз щітчастої облямівки ентероцитів справляти нормальне перетравлення злаків.

Целіакія представляє собою модель захворювання, виникнення та перебіг якого зумовлений абсолютним харчовим несприйняттям. Тому виключення з раціону харчування хворих на целіакію усіх продуктів, які містять глютен (агліадинова дієта, як єдиний спосіб лікування глютенкової ентеропатії), сприятиме відновленню клініко-імунологічного та структурного (з боку СО ТК) стану пацієнтів.

Клінічна картина та класифікація целіакії

У минулому столітті целіакія вважалася хворобою дитячого віку. Зараз глютенкова ентеропатія (ГЕ) відома, як хвороба, яка уражує усі вікові групи, включаючи осіб похилого віку. Більше, ніж 70% ”нових хворих” виявляються у віці старшому за 20 років.

Загальноприйнята модель клінічних форм та **класифікація** целиакії представлена у вигляді айсберга (рис.2)



Рис. 2 - Айсберг клінічних проявів целиакії (by R.Logan, 2007).

***Примітка до рис.2:** над поверхнею води - випадки «класичного» перебігу целиакії. Нижче – «атипові», не-класичні форми та латентні (не мають клінічних проявів, але можуть бути виявлені при серологічному аналізі крові або морфологічному аналізі біоптатів СО ТК.*

Основним клінічним проявом класичної (симптоматичної) целиакії є хронічна діарея. Стілець у хворих рідкий, частий, може бути пінистий, водянистий, до десятків разів на добу. Часті скарги на біль в животі, без чіткої локалізації або в навколопупкової ділянці; виражене здуття живота. Для класичного перебігу характерна втрата ваги в дорослих; в дітей – відставання у фізичному (у рості, наборі ваги, статевому дозріванні) та психічному розвитку внаслідок порушень всмоктування. Відповідно ступеню мальабсорбції білків можуть виникати набряки до анасарки. Часто захворювання супроводжується метеоризмом, флатуленцією, вторинним

порушенням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (вторинною ЗНПЗ).

У клінічному спектрі целиакії на сьогоднішній день переважають атипові або не-класичні форми захворювання (рис.2). Тому необхідно розуміти, що очікування лікарями наявності хронічної діареї в усіх хворих на целиацію є необґрунтованим.

Некласичний (атиповий) перебіг целиакії може бути безсимптомним (повна відсутність скарг), або супроводжуватися різноманітною гастроентерологічною симптоматикою. Некласичну форму целиакії зазвичай супроводжують різноманітні позакишкові ураження, які відображують наслідки мальабсорбції: анемії (залізо-, фолієводефіцитна), остеопороз та остеопенія (порушення всмоктування кальцію), неврологічні розлади (наслідки мальабсорбції вітамінів), порушення зору, безпліддя і т.і.

Перелік типових та позакишкових проявів целиакії поданий в таблиці 5.

Таблиця 5

Клінічні прояви целиакії

Прояви «класичної целиакії»	
Хронічна діарея – часті, рідкі, водянисті випорожнення, які супроводжуються нічними пробудженнями	
Метеоризм	
Біль в животі (переважно – навколупупкова ділянка) – спастичний, переймоподібний	
Втрата маси тіла	
При тяжкій мальабсорбції - периферичні набряки, анасарка, гіповітамінози, гіпопротеїнемія	
Появи некласичної целиакії	
Загальні	нестача маси, низький ріст

Гематологічні	залізодефіцитна/фолієводефіцитна анемія
З боку кісткової системи	остеопороз, остеопенія, повторні переломи, болі в суглобах
З боку м'язів	м'язова слабкість (міастенія), судоми
Неврологічні	периферичні нейропатії, глютенічеська атаксія, кальцифікати в головному мозку, неврози, синдром хронічної втоми
Шкіра	Герпетиформний дерматит Дюринга, фолікулярний гіперкератоз, дерматити,
Стоматологічні	зміни зубної емалі, глосити, афтозний стоматит
Статеві	Безпліддя жіноче та чоловіче, викидні, аменорея

Таким чином, відсутність чітких та патогномонічних проявів целиакії та наявність великої кількості позакишкових наслідків робить її клінічну діагностику досить складною.

Для покращення діагностики атипових/некласичних форм целиакії лікарям необхідно знати особливі групи ризику (табл.8) та асоційовані з глютенічеською ентеропатією захворювання (табл.6). Діагностичний пошук саме серед зазначених категорій, особливо за наявності гастроентерологічних скарг, підвищує вірогідність встановлення діагнозу целиакії (значно вищу за таку в загальній популяції).

Таблиця 6

Основні асоційовані з целиакією захворювання та патологічні стани:

- Дефіцит IgA - вияляється в 2-5% випадках целиакії та 5% загальної популяції
- **Гастроентрологічні захворювання** – аутоімунний гепатит, вторинна ЗНПЗ, СПК
- **Асоційовані аутоімунні захворювання** – гепатит, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, аутоімунний нефрит

- Тонкокишкова лімфома
- Синдроми Дауна, Тернера
- **Нашкірні ураження:** герпетиформний дерматит Дюринга, псоріаз
- **Ендокринні захворювання:**
 - Цукровий діабет 1 типу*
 - *Приблизно 90% хворих на ЦД1 типу є носіями генів HLA- DQ2 або DQ8 (у порівнянні з загальною популяцією (40%));*
 - Аутоімунний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб, хронічна наднирникова недостатність
- **Статеві розлади:** безпліддя, невиношування вагітності, затримка статевого розвитку, передчасна менопауза
- **Кісткові зміни** – остеопороз, остеопенія, серонегативні артрити
- **Неврологічні захворювання** – глютенічна полінейропатія, глютенічна атаксія

Примітка до табл.6 – наявність в хворого будь-якого віку цукрового діабету 1 типу є показанням до виключення в нього целиакії (Рекомендації Американської діабетологічної асоціації, 2016 рік)

Герпетиформний дерматит Дюринга (ГД) – це типове для целиакії ураження шкіри, яке характеризується наявністю згрупованих, інтенсивно сверблячих папуловезикулярних висипів, пухирів, пухирців переважно на розгинальних поверхнях ліктів, колін, сідницях та голові, які заміщуються ерозіями та кірочками. Після себе залишає ділянки гіперпігментації (рис.3)



Рис.3 - Нашкірні прояви целиакії - герпетиформний дерматит Дюринга (Хвора Н., власні спостереження)

Рефрактерна целиакія – це особлива форма та ускладнення целиакії, що вчасно не лікувалася, та-бо яка не відповідає на традиційне лікування (призначення агліадинової дієти, як єдиного методу лікування целиакії). Рефрактерна целиакія уражує осіб старших за 50 років (переважно чоловіків) та характеризується відсутністю нормалізації клініко-лабораторної картини (наявність характерних морфологічних змін СО ТК, позитивних титрів антитіл) на тлі суворої агліадинової дієти. Прогноз несприятливий.

Ускладнення целиакії

Хворі з тривалим перебігом недиагностованої та вчасно нелікованої целиакії мають підвищений ризик онкологічних ускладнень та рівня смертності.

Перелік поширених ускладнень целиакії поданий у таблиці 7

Ускладнення целиакії

Стани, пов'язані з наслідками мальабсорбції – нутритивна недостатність, кахексія

Онкологічні ускладнення (найвищий ризик в перші роки після діагностики з поступовим зниженням на фоні етіотропного лікування протягом 5 років):

- Злоякісні лімфоми
- Тонкокишкова аденокарцинома
- Орофарінгеальний рак

Нез'ясоване безпліддя (12%) жіноче та чоловіче

Порушення структури кісткової тканини та росту в дітей (остеопороз 30–40%)

Виразки тонкої кишки

Кишкові кровотечі

Кісткові переломи (ризик 35% для класичної форми)

Несприятливі витоки вагітності

Анемії

Діагностика целиакії

У діагностиці целиакії виділяють чотири основні етапи:

клінічний - відбір пацієнтів з класичною симптоматикою або з груп ризику наявності целиакії для подальшого обстеження;

лабораторний – серологічна діагностика з визначенням титрів специфічних для целиакії антитіл;

інструментальний (виконання езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) з біопсією СО дванадцятипалої кишки (ДПК));

морфологічний (аналіз стану СО ТК в отриманих біоптатах).

Клінічний етап стосується, перш за все, осіб з проявами класичної целиакії – хронічною діареєю, мальабсорбцією, втратою або нестачею ваги, відставанням у розвитку в дітей. На жаль, враховуючи домінуючу кількість випадків целиакії, які не мають класичного перебігу, самостійна клінічна діагностика вкрай складна та майже неможлива. Тому на цьому етапі лікарям необхідні знання груп ризику целиакії та асоційованих з нею захворювань, наявність яких повинна спонукати до проведення наступних діагностичних етапів.

Лабораторна діагностика полягає у проведенні серологічного аналізу крові з визначенням титрів антитіл до тканинної трансглютамінази IgA (ТТГ IgA) (чутливість 90-98%, специфічність 95-97%), ендомізіуму (ЕМА IgA) (чутливість 85-98%, специфічність 97-100%) та/або пептидів гліадину. Антитіла до гліадину IgA та IgG мають низьку чутливість та специфічність в діагностиці целиакії проте можуть використовуватися для виключення спорідненої патології - несприйняття глютену без целиакії.

Виявлення підвищених титрів перерахованих вище антитіл є показанням до проведення ендоскопічного аналізу (гастродуоденоскопії) з забором біоптатів СО ДПК для морфологічного аналізу її стану.

Якщо у хворого ризик наявності целиакії високий (класичний перебіг, наявність родичів хворих на целиакію), а результати визначення антитіл IgA від'ємні, рекомендується визначити концентрацію загального IgA для виключення IgA-імунодефіциту. За наявності IgA-імунодефіциту, рекомендується використання антитіл класу IgG (ТТГ IgG, ЕМА IgG).

Окрім ініціального скринінгу серологічний аналіз допомагає вирішувати й інші завдання (табл.8)

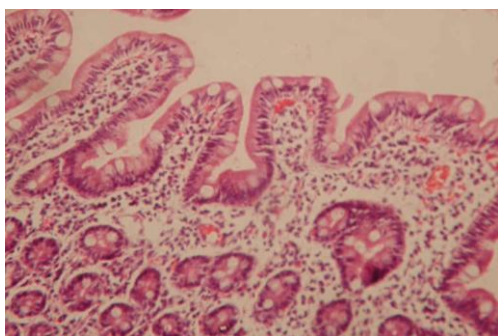
Таблиця 8

Роль серологічного аналізу крові в діагностиці та подальшому веденні хворих на целиакію

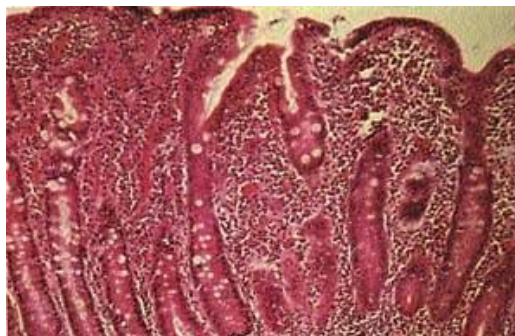
- Виявляє осіб с характерною для целиакії імунологічною відповіддю
- Використовується в групах ризику для виявлення осіб з атиповим перебігом целиакії
- **Повинен обов'язково виконуватися в родинях, де встановлено наявність целиакії**
- Відбирає осіб для подальшого проведення морфологічного аналізу стану СО ТК
- Визначає ефективність агліадинової дієти

Інструментальний етап діагностики целиакії вимагає проведення езофагогастродуоденоскопії (ЕГДС) з обов'язковим забором біоптатів СО позацибулинного відділу дванадцятипалої кишки.

Морфологічні зміни СО ДПК при целиакії характеризуються наявністю: атрофії ворсин, гіперплазії (поглиблення) крипт та інтраепітеліальним лімфоцитозом (рис.4).



A



B

Рис.4 - Морфологічна картина зміни структури СО ТК у хворого на целиацію: а) – субтотальна атрофія ворсин; в) – тотальна атрофія ворсин, виразна гіперплазія крипт (власні дані)

Окремим, важливим етапом ведення хворих на целиацію вважається клініко-лабораторна оцінка ефективності лікування, а саме впливу агліадинової дієти на симптоматику та лабораторні показники.

Вже за три місяці суворої дієти з повним виключенням з раціону хворого усіх продуктів, які містять злаки, повинна спостерігатися позитивна клінічна динаміка зі зменшенням попередньої симптоматики та нормалізацією або виразною тенденцією до нормалізації серологічних показників.

Відсутність позитивної динаміки на фоні агліадинової дієти свідчить про низький комплайєнс пацієнта й порушення дієти або про наявність рефрактерної целиакії.

Діагностичний алгоритм ведення пацієнтів з високим та низьким ризиком наявності целиакії наведений на рис.5

Діагностичний алгоритм для ведення осіб з підозрою на целиакію

Підозра на целиакію (в осіб, які не знаходяться на агліадиновій дієті)

Високий ризик	Низький ризик
<p>Біопсія + серологія</p> <p>Усі тести негативні ↓ Діагноз виключений</p> <p>Деякі тести негативні ↓ Біопсія</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Серологія + та морфологія- Повторити біопсію через 1-2 роки, спостереження 2. Серологія + морфологія+ Целиакію верифіковано 3. Серологія - морфологія- Целиакію виключено 4. Серологія - морфологія+ Встановити інші причини ентеропатії <p>Спроба призначити лікування, як при целиакії HLA- DQ2 / DQ8</p>

Рис.5 – Діагностичний алгоритм при підозрі на целиакію в осіб різних ризиків наявності целиакії

Примітка до рис 5: + аналіз позитивний ; - аналіз негативний

Диференційна діагностика повинна проводитися з усіма захворюваннями, які супроводжуються мальабсорбцією, хронічною діареєю та вимагає проведення серологічного аналізу крові з визначенням специфічних для целиакії антитіл. При встановленні підвищених титрів подальша діагностика целиакії проводиться у відповідності до алгоритму поданого на рис.5.

Стратифікація ризику

Обстеження на целиакію необхідно проводити серед хворих на асоційовані з целиакією захворювання (табл.7) та в групах ризику (табл.9).

Групи ризику целиакії

- Родичі 1-2 ліній спорідненості (10% та 5% ретроспективно)
- Нез'ясована ЗДА (3% - 15%)
- Нез'ясований дефіцит фолієвої кислоти, заліза, вітаміна В12, Д
- Гіпоальбумінемія
- Нез'ясована гіпертрансаміназемія
- Остеопороз
- Рецидивуючий абдомінальний біль, здуття живота
- Синдром подразненої кишки (3%)
- Мікроскопічний (лімфоцитарний) коліт
- Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози
- Інші аутоімунні захворювання: ЦД 1 типу, патологія щитоподібної залози, хвороба Аддисона, аутоімунний гепатит, запальні захворювання кишковика
- Системні захворювання - ревматоїдний артрит
- Атаксія й ідіопатична нейропатія,
- Епілепсія
- Синдром Дауна та Тернера
- Синдром хронічної втоми

До групи високого ризику

належать особи з хронічною діареєю, зменшенням маси тіла, полівітамінозами, нез'ясованою анемією (залізо- та/або фолієводефіцитної) та члени родин хвориз на целиакію

Лікування целиакії

Етіотропним лікуванням целиакії є агліадинова дієта, основним ефектом якої є припинення патологічного впливу на організм хворого глютену. Дієта базується на повному та безперервному, протягом усього життя пацієнта, виключенні з раціону харчування усіх продуктів, які містять глютен.

Продукти, категорично заборонені до вживання хворими на целиакію:

- Злакові: пшениця, жито, ячмінь та на початку лікування – овес
- Продукти, які містять перераховані вище злакові, пшеничний крохмаль, зародки пшениці
- Гібриди глютенвмісних злакових - тритікале, полба, камут, спельта

Хворим на целиакію дозволяється без обмеження вживати в їжу м'ясо, рибу, птицю, яйця, овочі та фрукти, картоплю, молочні продукти, рослинні олії, рис, кукурудзу, гречку.

В організації лікувального харчування хворих на целиакію слід розуміти, що більшість продуктів, які виготовлені промислово, містять глютен, тому споживатися хворими не можуть. Тому хворим рекомендується готувати їжу вдома, самостійно або використовувати спеціальні продукти сертифіковані за відсутністю глютену (glute-free). Такі продукти індикуються спеціальною позначкою (перехрещеним колосом).

Дієта сприятиме зникненню симптоматики та нормалізації усіх порушених лабораторних, імунологічних показників. Порушення дієти є основною причиною повернення симптоматики та погіршення стану хворих на целиакію.

Лікаряю необхідно оцінювати відповідь на дієту вже за 3 місяці від встановлення діагнозу та початку відповідного лікування. На фоні

ефективної дієти спостерігається нормалізація титрів антитіл, поступово покращується стан СО ТК.

Хворі на целиацію потребують моніторингу нутрієнтного стану – вмісту заліза, кальцію, фосфору, фолатів, вітамінів В12, жиророзчинних вітамінів – з необхідною обґрунтованою корекцією. Хворі на целиацію повинні піддаватися обов'язковому скринінгу на остеопороз.

Випадки рефрактерної целиакії лікуються в високоспеціалізованих центрах імуносупресивною терапією та аутотрансплантацією кісткового мозку. Також в усіх випадках рефрактерності до лікування необхідно виключати наявність тонкокишкової лімфоми.

Прогноз захворювання на целиацію

Хворі на неліковану целиацію мають підвищений ризик захворюваності та летальності зі зниженням цих показників до загальнопопуляційних за 3-5 років лікування.

При своєчасній діагностиці та призначенні БГД прогноз целиакії сприятливий: спостерігається поступове відновлення клініко-лабораторних показників до повної нормалізації.

Профілактика

Необхідний скринінг в родинах, де целиацію вже діагностовано. Серологічні обстеження немовлят після введення перших прикормів дозволяють здійснювати ранню діагностику целиацію (серологічний аналіз крові) та призначати відповідне лікування (первинна профілактика).

Вторинна профілактика стосується попередження тяжких ускладнень на тлі суворого, позиттєвого дотримання дієти, яка попереджує їх виникнення.

Додатки

Задачі для самостійного контролю до розділів посібника «Клінічні характеристики найпоширенішої патології тонкої кишки»

Задача 1

Хвора, 53 роки, звернулась до лікаря зі скаргами на підвищену втомлюваність, загальну слабкість.

З анамнезу хвороби: протягом останніх 6 років у загальному аналізі крові виявляють анемію легкого ступеня, однак усі попередні спроби встановити генез анемії були безрезультатними. Прийом препаратів заліза нормалізує вміст гемоглобіну та еритроцитів, однак ефект є нетривалим.

З анамнезу життя: за заключенням гінеколога має місце фіброміома матки, яка не потребує оперативного лікування. Півроку тому проходила курс лікування під контролем гастроентеролога з приводу хронічного неатрофічного гастриту, асоційованого з *Helicobacter pylori* інфекцією (ерадикація успішна).

При додатковому обстеженні встановлено наявність підвищеного титру антитіл до гліадину у 10 разів.

Яка подальша тактика ведення хворої?

- A. Призначення суворої агліадинової дієти
- B. Подальше дообстеження – аналіз крові на визначення титрів антитіл до тканинної трансглютамінази, ендомізіуму, дезамінованих пептидів гліадину
- C. Подальше дообстеження – генетичний аналіз на целиакію.

D. ЕГДС з біопсією слизової оболонки ДПК та морфологічним дослідженням біоптатів.

Задача 2

50-річний чоловік звернувся до терапевта зі скаргами на значне схуднення (на 15 кг протягом останнього року), наявність частих неоформлених випорожнень, дискомфорт у животі, здуття, флатуленцію.

З анамнезу хвороби: скарги наростали поступово. Пацієнт пов'язує погіршення самопочуття із операцією на шлунку. Зі слів хворого, оперували через наявність кровотечі з виразки шлунку 10 років тому по Більрот-ІІ.

Анамнез життя. Наявність хронічних захворювань заперечує. Регулярно медичні препарати не приймає. При болях у шлунку приймає пантопризол (з позитивною динамікою) на вимогу. Не палить, алкоголь вживає вкрай рідко. Вживання наркотиків заперечує. Батьки померли у віці 80 та 85 років, причину вказати не може.

Об'єктивно: загальний стан середнього ступеня тяжкості. Шкіра бліда, чиста. Температура тіла у пахвовій ямці – 36,5 °С. Серцебиття ритмічне, тони достатньої звучності. ЧСС – 78/хв. Пульс задовільний, 78/хв. АТ – 125/70 мм рт ст. Над легенями вислуховується везикулярне дихання, хрипи відсутні. ЧДР – 18/хв. Наявний рубець по серединній лінії живота. Живіт пальпаторно м'який, злегка здутий, дифузно чутливий при пальпації. Симптоми подразнення очеревини негативні. Випорожнення – неоформлені, водянисті. Діурез задовільний. Периферичні набряки відсутні.

В загальному аналізі крові виявлено макроцитарну анемію. ЕКГ та оглядова рентгенограма органів грудної клітки – в межах вікової норми.

Який діагноз є найбільш вірогідним у даному випадку?

A. Синдром короткої кишки

- В. Синдром надмірного бактеріального росту (СНБР)
- С. Неспецифічний виразковий коліт
- Д. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози
- Е. Стеноз пілоричного відділу шлунка

Задача 3

До лікаря звернувся молодий чоловік, 27 років, зі скаргами на відчуття здуття та діарею.

З анамнезу захворювання: погіршення самопочуття пов'язує із відвідуванням ресторану напередодні, де вживав страви з грибами. Пацієнт уже не вперше звертає увагу на те, що подібний стан виникає переважно після вживання супів-пюре, найчастіше – восени. Вважає, що причиною може бути несприйняття молока, у зв'язку з чим самостійно відмовився від його вживання.

Із якою патологією найвірогідніше пов'язаний стан пацієнта?

- А. Отруєння грибами з гастроентеротропною дією
- В. Дисахаридазна недостатність
- С. Відсутність ентерокинази
- Д. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози

Еталони відповідей до задач з поясненнями:

Правильна відповідь до задачі 1: В.

Пояснення

Вірогідно, наявність в жінки анемії на тлі підвищення титру антитіл до гліадину в 10 разів свідчить про наявність одного з видів несприйняття глютену. Тому ажливим є продовження обстеження до моменту початку агліадинової дієти. Необхідно виконати аналіз крові на визначення титрів антитіл до тканинної трансглютамінази, ендомізіуму, дезамінованих пептидів гліадину з метою виключення целиакії. Наявність підвищених титрів означених лабораторних показників у хворої з атипичним перебігом з високою вірогідністю буде свідчити про наявність целиакії.

Варіант А: початок суворої агліадинової дієти до моменту постановки остаточного діагнозу ускладнить діагностичний пошук та є не рекомендованим заходом.

Варіант С: генетичний аналіз дає відповідь щодо наявності генетичної схильності до целиакії та не дає самостійної діагностичної значущості.

Варіант D: морфологічний аналіз біоптатів буде необхідним подальшим кроком в діагностичному алгоритмі при некласичному перебізі целиакії. Однак виконання ЕГДС з біопсією до визначення титрів антитіл до тканинної трансглютамінази, ендомізіуму, дезамінованих пептидів гліадину є передчасним.

Правильна відповідь до задачі 2: В.

Пояснення:

Комбінація синдромів хронічної діареї та мегалобластної анемії, наявністю оперативного втручання в анамнезі з найбільшою вірогідністю вказує на СНБР.

Скоріше за все, відбулося формування стагнуючої привідної петлі у ході хірургічного лікування пептичної виразки шлунка. Це стало підґрунтям для дисбіозу у вигляді СНБР. Клінічні прояви у даному випадку супроводжуються В₁₂-дефіцитною анемією, однак часто можуть ускладнюватися проявами мальабсорбції та мальдигестії.

Лікування комплексне – антибіотикотерапія при необхідності має бути поєднана із хірургічною пластикою.

Варіант А: Синдром короткої кишки формується у разі хірургічного видалення частини тонкої кишки, що призводить до хронічної діареї та мальасиміляції. Однак хірургічне лікування виразки шлунка найчастіше проводять за типом Більрот I або Більрот II, що не призводить до виключення великого відрізка ТК із процесу травлення.

Варіант С: Запальні захворювання кишковика часто проявляються хронічною діареєю, схудненням, ознаками анемії. Однак характерний анамнез в даному випадку робить діагноз НВК малоімовірним.

Варіант D: Клінічно зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози проявляється схудненням, хронічною діареєю. За умовою задачі епізодів загострень чи наявності панкреатиту в анамнезі немає. Інакша також і клінічна картина захворювання, характер випорожнень буде також відрізнятися з урахуванням порушення перетравлення жирів (стілець повинен бути рясним, із жирним відблиском). Стан хворих покращуватиметься на тлі прийому ферментних препаратів.

Варіант E: Схуднення та дискомфорт у животі могли би бути симптомами стенозу пілоруса. Однак на перший план виступили б симптоми, пов'язані з порушенням просування їжі по ТК – нудота, блювання тощо. Характерним був би й зовнішній вигляд пацієнта – запалий живіт, можлива візуалізація моторики шлунка, пальпаторно виявлявся б збільшений компенсаторно шлунок. Діарея у такому випадку би не спостерігалась. З урахуванням описаної клінічної картини більш імовірним є діагноз СНБР.

Правильна відповідь до задачі 3: B

Пояснення:

Із найбільшою вірогідністю у хворого має місце комбінація лактазної та трегалазної недостатності – дисахаридазна недостатність. На користь лактазної недостатності свідчить зв'язок симптомів із вживанням молочних продуктів та повна ремісія на тлі елімінаційної дієти. Однак повторення симптомів після вживання грибів у даному випадку вірогідно пов'язане з одночасною недостатністю ферменту трегалази, яка є ключовим ферментом у перетравлюванні трегалози грибів.

Варіант A: Клінічна картина отруєння грибами з гастроентеротропною дією зумовлена дією біогенних амінів, які, як правило, не мають резорбтивної дії. Для таких випадків характерні швидкий початок захворювання (від 20 хвилин), клініка гастроентериту (найчастіше триває до доби). У даному випадку зазначалась повторюваність симптомів на тлі вживання певних груп продуктів, що свідчить на користь ферментної недостатності.

Варіант C: Недостатність ентерокінази виражається хронічною діареєю. Клінічна картина, описана у даному випадку, більш характерна для дисахаридазної недостатності.

Варіант D: Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози клінічно проявляється стеатореєю, втратою ваги тощо. Найчастіше стан

погіршується після вживання алкоголю, жирної їжі. Клінічна картина, описана у даному випадку не є характерною для ЗНПЗ.

Перелік рекомендованих літературних джерел

1. Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И. Клиническая энтерология.- СПб: Гиппократ, 2001.-288с.
2. Губська О.Ю. Способи та алгоритми діагностики целиакії в дорослих з урахуванням сучасних діагностичних можливостей регіонів України. // Методичні рекомендації (нововведення в сфері охорони здоров'я) для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), закладах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів)/ Київ, НМУ імені О.О. Богомольця, 2019р., 35 с.
3. Губська О.Ю. Целиакія: поширеність, особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування та одужання хворих//Автореф.докт.дис.-К.-2009-33с.
4. Передерий В.Г., Ткач С.М. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей.- Винница: СПД Каштелянов А.И., 2011.- 776с.: илл.
5. Хендерсон Дж.М. Патопфизиология органов пищеварения. Пер. С англ.- М.Издательство БИНОМ, 3-е изд., исправл., 2010.-272с., илл.
6. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M,

- Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP, ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis., ESPGHAN Gastroenterology Committee., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan; 54(1):136-60.
7. The Johns Hopkins Internal Medicine Board Review. 4th Edition- Elsevier
 8. J.West, R.Logan et al. The Iceberg of Celiac Disease: What Is Below the Waterline? *CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY.*- 2007.- Vol.5.- P.59–62
 9. Leffler D., Schuppan D., Pallav K., Najarian R., Goldsmith J.D., Hansen J. et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013;62(7):996–1004
 10. Kelly C.P., Bai J.C., Liu E., Leffler D.A. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):P. 1175–86
 11. Stephen C. Hauser Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board review. 4th ed.

РЕКОМЕНДОВАНИ ІНТЕРНЕТ-РЕСУРСИ

1. <http://guidelines.moz.gov.ua/documents>
2. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines>
3. <https://ukrgastro.com.ua/>
4. <https://celiac-ukraine.com/>