

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

для впровадження в лікувальних закладах та відділеннях терапевтичного,
гастроентерологічного профілю

(НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я)

СПОСОБИ ТА АЛГОРИТМИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦЕЛІАКІЇ З УРАХУВАННЯМ СУЧАСНИХ ДІАГНОСТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ РЕГІОНІВ УКРАЇНИ

Губська О.Ю.

Київ - 2019

УДК 616.341-008.6:616-056.11:664.236]-053.8-07

Методичні рекомендації складено за матеріалами
НДР «**УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ ВНУТРІШНІХ
ОРГАНІВ ШЛЯХОМ СИНДРОМОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ В
КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ**»

(№ держреєстрації 0116U000126 строки виконання 01.01.2016-
30.12.2019)

Рекомендовано для впровадження в закладах охорони здоров'я (обласних, міських, районних), центрах первинної медико-санітарної допомоги, відділеннях стаціонарів терапевтичного, гастроентерологічного профілів), в навчальному процесі в вищих медичних навчальних закладах та післядипломному навчальному процесі для лікарів різних спеціальностей

Способи та алгоритми діагностики целиакії в дорослих з урахуванням сучасних діагностичних можливостей регіонів України. О.Ю.Губська // 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., 34 с.

Рецензенти:

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

Шипулін В.П. – д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 НМУ імені О.О.Богомольця

Матеріал ухвалений та рекомендований Вченою Радою НМУ імені О.О. Богомольця, протокол № 8 від 28.05.2019 р.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	4
Вступ	5
Мета впровадження	8
Завдання	8
Клінічні ознаки та класифікація целиакії	9
Асоційована патологія	14
Сучасні підходи до каскадної діагностики целиакії відповідно до регіональних можливостей	18
Алгоритми діагностики целиакії згідно рекомендацій ESPGHAN	20
Особливості структурних змін слизової оболонки тонкої кишки у хворих на целиакію	24
Лікування целиакії	26
Важливі аспекти лікування хворих на целиакію	27
Висновки	29
Роль та місце громадських організацій у вирішенні проблем хворих на целиакію	29
Перелік літературних джерел	30
Додатки	33

Перелік умовних скорочень

АГА	антигліадинові антитіла
Анти-ЕМА	антиендомізієні антитіла
ВКЕ	відеокапсульна ентероскопія
ГКГ	головний комплекс гістосумісності
ДПК	дванадцятипала кишка
СО	слизова оболонка
ЦД	цукровий діабет
ЦНС	центральна нервова система
ШКТ	шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Незважаючи на значний розвиток медичної науки у сфері діагностики та лікування захворювань травного каналу, проблема поліпшення й розширення діагностичних та лікувальних можливостей захворювань тонкої кишки залишається актуальною. Одним із складних в діагностиці захворювань залишається целиакія (*син. - глютеніова ентеропатія*).

Целиакія визначається, як хронічне, довічне імунізапальне захворювання, яке виникає генетично схильних осіб (носіїв генів головного комплексу гістосумісності HLA-DQ2/DQ8) у відповідь на контакт із основним білком злакових – глютеніом, уражує слизову оболонку тонкої кишки та призводить до розвитку її атрофії з відповідними клінічними кишковими та позакишковими проявами, що відображують синдром мальабсорбції. Глютен – складова частина білків злакових культур (переважно - пшениці, жита, ячменя та вівса за умов забруднення останнього іншими злаками). Глютен та його алкоголь - розчинна фракція – гліадин, потрапляючи до організму генетично схильних осіб, призводять до запуску реакцій місцевого запального процесу в слизовій оболонці тонкої кишки та активації системних імуніологічних змін (аутоімунних реакцій) організму в цілому.

На сьогоднішній день середня поширеність целиакії за даними рекомендацій Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO) та Всесвітньої організації дигестивної ендоскопії (OMED) складає 1% популяції планети (1).

Офіційна статистика поширеності целиакії в Україні відсутня, проте – за результатами досліджень Українського товариства целиакії – у нашій країні вже нараховується приблизно 1600 хворих із доведеним діагнозом глютеніової ентеропатії. Таким чином, більшість українців, хворих на целиакію, не знають про свою проблему та не отримують адекватного лікування, перебуваючи в персистуючому хворобливому стані з різноманітними скаргами, які знижують якість життя та призводячи до формування тяжких та життєво небезпечних ускладнень (лімфоми, рефрактерної целиакії та кишкових кровотеч).

До 1970-х років поширеність целиакії за даними епідеміологічних обстежень складала від 1:6000 до 1:1000 населення. Завдяки впровадженню у 80-90-х роках методів специфічної серологічної діагностики стало можливим по - новому оцінити епідеміологію захворювання та встановити, що поширеність целиакії за результатами скринінгових досліджень є значно вищою. А саме, у 10 разів перевищує таку за результатами клінічної діагностики. Таким чином, співвідношення діагностованих до недіагностованих випадків целиакії на сьогоднішній час залежить від країни та її діагностичних можливостей. Наприклад, в Фінляндії вказане співвідношення складає 1:2; в США, Аргентині та Німеччині - 1:10) (2-5). Це пов'язано не лише з з діагностичними складностями, а й з величезною кількістю атипичних

та стертих форм захворювання та підкреслює необхідність проведення активного скринінгу в групах ризику та серед асоційованої патології.

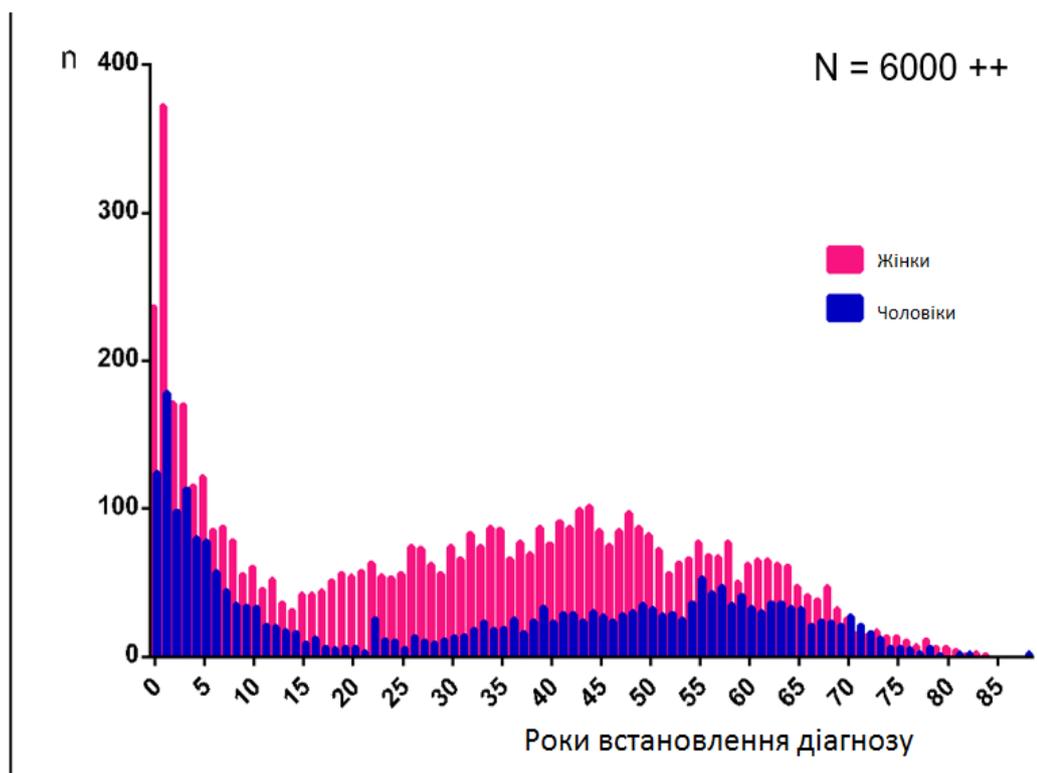
Суттєве значення у розвитку целиакії, як вказано вище, мають генетичні фактори. Целиакія - полігенне захворювання, яке унаслідкується за аутосомно – домінантним типом. Встановлена асоціація целиакії з генами основного комплексу гістосумісності (ГКГ), розташованого на шостій хромосомі. Основний HLA – гаплотип, наявний частіше, ніж в 90% хворих на целиакію, представлений DQ2 (DQ*0501-DQB1*0302 гетеродимером. В меншій кількості випадків целиакії зустрічається DQ8 (DQA *0301- DQB1*0302) - гетеродимер. Серед найближчих родичів (першої лінії спорідненості) целиакія виявляється у 10 разів частіше, ніж у загальній популяції. Приблизно 70% родичів першої лінії є HLA-DQ2 та/або HLA-DQ8–позитивними (6).

Згідно з сучасною *імунологічною теорією* патогенезу целиакії на початку захворювання глютен зв'язується зі специфічними рецепторами епітеліоцитів, детермінованими генами ГКГ. Т-лімфоцити слизової оболонки тонкої кишки розпізнають лише ті пептиди гліадину, які належать до DQ- молекул та мають властивості антигенів. У відповідь на наявність останніх суттєво зростає кількість гліадин - специфічних інтраепітеліальних γ/δ форм CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів. Розпізнавання антигенів веде до підвищення продукції цитокінів та хронізації запалення. Запускаються аутоімунні механізми з виробкою антитіл (до гліадину, тканинної трансглутаминази, антиретикولیнових, антиендомізіальних та антитіл до дезамінованих пептидів гліадину). Ушкодження глікокалікса та щіткової облямівки ентероцитів з мембранними ферментами, до яких відносяться лактаза, сахараза, мальтаза, ізомальтаза та інші, призводить до приєднання несприйняття лактози, сахарози, мальтози. Внаслідок порушення пристінкового травлення певна кількість їжі потрапляє до дистальних відділів кишечника неперетравленою. Ушкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки викликає гіперплазію D-клітин тонкого кишечника, внаслідок чого спостерігається гіперпродукція соматостатину з подальшим гальмуванням секреції гастрину, глюкагону, холецистокініну, секретину, мотиліну, пригнічення екзокриної функції травного каналу, включаючи підшлункову залозу. Змінюється склад нормальної мікрофлори нижніх відділів кишечника з формуванням синдрому надмірного бактеріального росту у тонкій кишці, виникає порушення метаболізму жирних кислот, холестерину, жовчних кислот; зниження синтезу вітамінів К та групи В, ферментації залишків їжі. Хронічне запалення та пов'язана з ним підвищена інтестинальна проникливість сприяє потраплянню у загальний кровотік великої кількості нерозщеплених білків з антигенними властивостями, токсичних речовин, які утворюються в кишечнику внаслідок мікробного метаболізму (гістамін, кадаверин). З іншого боку – атрофія ворсин СО

ТК призводить до порушення всмоктування (мальабсорбції) нутрієнтів з подальшим формуванням дефіцитних станів (з боку мікроелементів та вітамінів). Дефіцит Са, Р та вітаміну D, зокрема, призводить до розвитку остеопенії й остеопорозу. Внаслідок порушення трофіки ЦНС та запуску аутоімунних механізмів з ураженням гіпофізу у частини хворих виникає зниження рівня соматотропного гормону, що призводить до стійкої затримки росту дітей та ін.

Целиакія характеризується щорічним, неухильним зростанням захворюваності. Так, за даними американських дослідників, за останні 50 років захворюваність не целиакою зростає у чотири рази (Rubio-Tapia A., Kyli R.A et al., 2009), при цьому кількість діагностованих випадків серед дорослих значно перевищує таку серед дітей, жінок над чоловіками. Целиакія уражує усі вікові групи, включаючи осіб похилого віку. Більше ніж 70% усіх нових випадків в світі діагностуються у віці старшому за 20 років [7] (рис.1)

Вік діагностики целиакії



2016 v Gils, JGLD

Рис.1 – Вікові та статеві особливості встановлення діагнозу целиакії

Така статистика вимагає від лікарів відповідної обізнаності та настороги щодо клінічного припущення про наявність целиакії з метою проведення подальших досліджень, необхідних для діагностики захворювання та його подальшого лікування.

Мета впровадження :

розробка алгоритмів діагностики целиакії в дорослих пацієнтів відповідно до регіональних можливостей

Завдання:

1. розробити та впровадити способи діагностики целиакії відповідно до існуючих міжнародних рекомендацій,
2. визначити чинники, що впливають на вибір алгоритму діагностики целиакії,
3. впровадити лікування целиакії
4. визначити ключові маркери оцінки успішності лікування целиакії

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ЦЕЛІАКІЇ

На сьогоднішній час встановлено, що целіакія діагностується незалежно від віку та виявляється переважно не в дітей, як вважалося раніше, а у дорослих людей працездатного віку (рис.1). За даними Murrey J.A., VanDyke, 2003 кількість діагностованих випадків целіакії серед дорослих значно перевищує таку серед дітей. Перебіг захворювання має свої вікові особливості. Так, перший пік маніфестації целіакії часто реєструється у ранньому дитинстві, що безпосередньо пов'язано з введенням у раціон харчування немовляти перших прикормів, які містять у своєму складі злакові.

За нашими власними даними, середній вік дорослих хворих на целіакію складає $36,07 \pm 0,5$ років, що свідчить про те, що захворювання уражує переважно молодих та працездатних осіб (8).

У зв'язку з зазначеними вище «віковими піками» целіакію тривалий час помилково розподіляли на первинну (яка виникає у ранньому дитинстві) та вторинну, або набуту (таку, яка може розвинути в дорослому віці внаслідок якихось негативних впливів на організм). На сьогоднішній час доведено, що **незалежно від часу виникнення та характеру клінічного перебігу целіакія є завжди первинним захворюванням**. А час клінічної маніфестації глютенної ентеропатії залежить від ступеня ураження кишечника та компенсаторних можливостей організму в цілому.

Діагноз “Целіакія” включений до Міжнародної класифікації хвороб X перегляду як самостійне захворювання: рубрика – ***K 90.0***.

Традиційно виділялися наступні клінічні форми захворювання:

- целіакія з типовим клінічним перебігом;
- атипова (прихована) целіакія;
- латентна форма целіакії.

З 2016 року було Всесвітньою гастроентерологічною організацією було запропоновано нову класифікацію клінічних форм целіакії (6). Відповідно останній виділяються 3 варіанти клінічного перебігу захворювання: класична, некласична (раніше – атипова) та безсимптомна (раніше – латентна, стерта)

Класичний варіант клінічного перебігу целіакії може дебютувати як у ранньому дитячому віці, так і в дорослих. Якщо захворювання розпочинається в дитини, це відбувається в середньому на третьому – дванадцятому місяцях життя (через декілький час після введення до раціону харчування немовляти перших продуктів, які містять злаки - каші).

У немовляти виникають різноманітні диспепсичні явища - діарея, здуття живота, абдомінальний біль. Означені скарги часто лишаються без належної уваги лікарів та розцінюються, як прояв незрілості травного каналу грудної дитини. З часом дитина починає відставати у рості, недостатньо набирає або втрачає вагу. Характерні прояви кишкової диспепсії: поліфекалія, кал сіро-жовтого кольору (стеаторея), з неприємним запахом, містить часточки неперетравленої їжі. Другим “критичним часом” початку “типової” целиакії вважають 25 - 45 років. Початок захворювання у дорослих залежить від факторів, які сприяють реалізації наявних генетичних дефектів: кишкових інфекцій, гострих або хронічних захворювань, які знижують загальний або місцевий імунітет, стресів, прийому лікарських засобів, надмірного глютенного навантаження, стресів і т.і. Клінічна картина «класичної» целиакії обумовлена глибиною ураження слизової оболонки тонкої кишки та проявляється хронічною діареєю з синдромом мальабсорбції та порушенням усіх видів обміну речовин: білкового (гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія з набряковим синдромом); жирового та вуглеводного (з подальшим порушенням енергетичного балансу). Мальабсорбція є причиною гіповітамінозу та мінеральної недостатності, одним з клінічних проявів якої є остеопороз, рахитоподібна деформація кісток у дітей. Цікаво, що типовий класичний перебіг целиакії не є основним в спектрі клінічних форм захворювання та - за даними статистики - реєструється не частіше, ніж у 25 - 40% хворих. Серед усіх обстежених нами хворих на целиакію класична целиакія склала лише 30%. Найпоширеніші прояви типової целиакії подані у вигляді табл. 1.

Таблиця 1.	
Найхарактерніші ознаки “класичної” целиакії	
<i>В дорослих</i>	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Хронічна діарея (найпоширеніший сипмтом) 2. Втрата ваги 3. Залізодефіцитна анемія 4. Здуття живота, відчуття переповнення у черевній порожнині 5. Нездужання та слабкість 6. Прояви синдрому мальабсорбції: гіпопротеїнемія, набряки, асцит 7. Остеопороз
<i>В дітей</i>	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Затримка розвитку та росту, втрата ваги 2. Блювання

3. Хронічна діарея
4. Вздуття живота та флатуленція
5. Залізодефіцитна анемія
6. Слабкість, атрофія м'язів
7. набряки (гіпопротеїнемія)
8. Роздратованість, неспокій

Власні дослідження особливостей клінічної симптоматики класичної целиакії в дорослих (n=52) хворих свідчать про переважання в спектрі скарг хронічної діареї, проявів синдрому мальабсорбції, втрати ваги та скарг на загальну слабкість та нездужання (рис.2) (26).



Рис.2 – Спектр клінічних проявів класичної целиакії за результатами власних досліджень.

Некласична форма целиакії на відміну від класичної форми не має такої чіткої та яскравої симптоматики. Характеризується переважанням позакишкових проявів та асоційованої патології при слабо виражених, або поліморфних, неспецифічних скаргах на роботу органів ШКТ (табл.2).

Таблиця 2.**Найпоширеніші позакишкові прояви неklasичної целиакії
в дорослих та дітей**

Перебіг може бути моно- або олігосимптомним, або слабо вираженим

- Здуття живота
- Епізоди гострої діареї (холероподібний синдром)(56)
- Хронічна слабкість, нездужання
- Хронічна мігрень
- Нашкірні прояви (висипки, пухирці, псоріаз)
- Периферична нейропатія
- Нез'ясована гіпертрансаміназемія
- Дефіцит фолієвої кислоти
- Зниження кісткової щільності
- Затримка статевого дозрівання, пізні менархе/рання менопауза
- Нез'ясовані викидні, передчасні пологи або малий термін вагітності для немовлят гестаційного періоду
- Дефекти зубної емалі
- Диспепсія, раннє насичення, анорексія
- Депресія, тривога, знижений настрій
- Дефіцит вітаміну В12

У переважній більшості обстежених нами дорослих хворих целиакія також мала неklasичний перебіг. Так, за даними нашого дослідження, серед усіх хворих на целиакію атипичний варіант клінічного перебігу складав 68,3%. (рис 3)(26)

Особливості перебігу целиакії

Атипова целиакія (n=112) (власні дослідження)

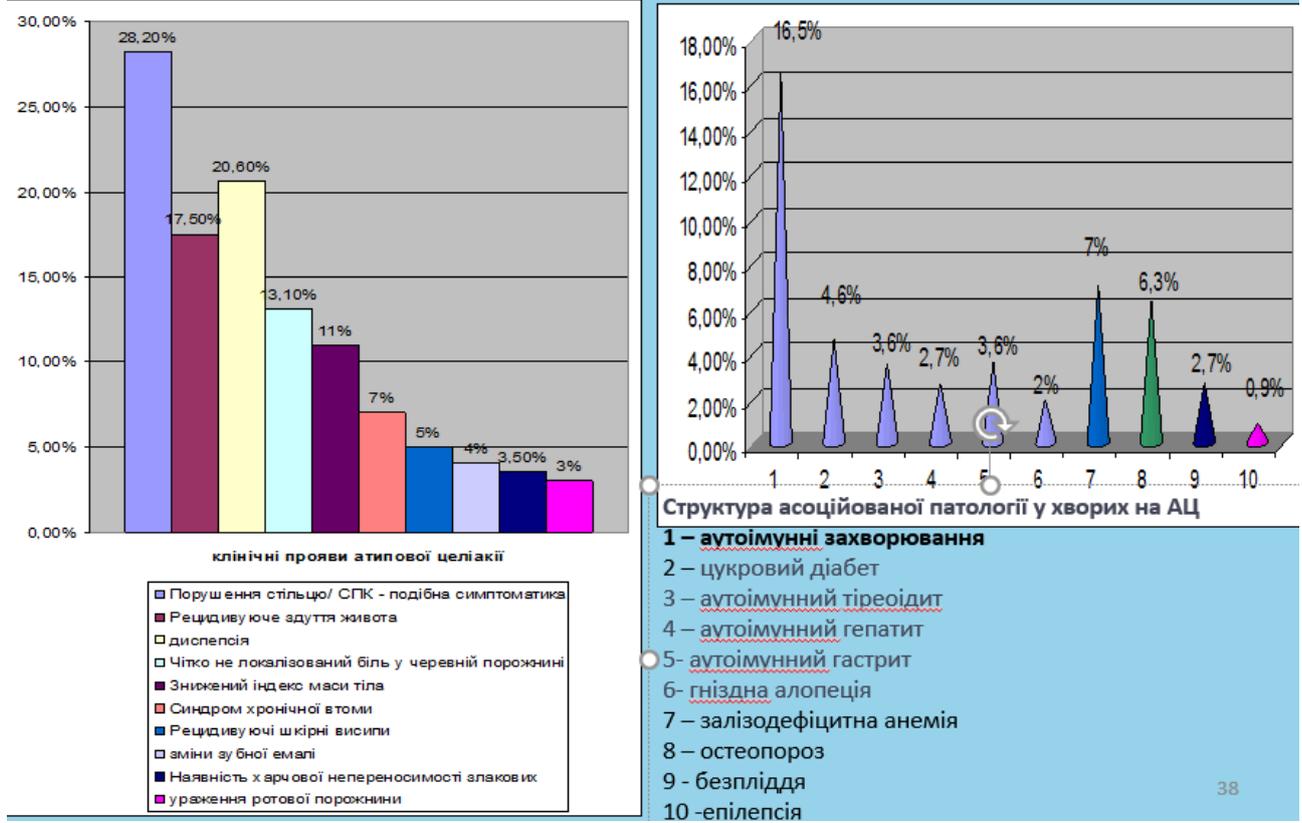


Рис.3 – Особливості перебігу неklasичної целиакії в обстеженій хворих за результатами власних досліджень

Безсимптомна целиакія супроводжує пацієнтів, які зовсім не мають скарг навіть під час ретельного опитування, не зважаючи на наявність пошкодження слизової оболонки тонкої кишки. Більшість хворих, особливо тих, в кого целиакію було діагностовано завдяки скринінгу, не мали скарг навіть за результатами детального опитування та, незважаючи на наявність вже сформованого існуючого інтестинального ураження. При цьому виключення з раціону харчування глютенвмісних продуктів призводить до покращення якості життя, не зважаючи на факт відсутності попередніх скарг на момент встановлення діагнозу (9-10).

Така розмаїття клінічних проявів целиакії часто викликає сумніви в лікарів, які ще не мають достатнього досвіду діагностики та лікування захворювання. Дослідження, які проводилися у родинх хворих на целиакію, встановили, що серед приблизно 50% хворих з вперше діагностованою глютенною ентеропатією виявлялися саме безсимптомні форми перебігу (11) При цьому більшість пацієнтів, які на момент встановлення діагнозу мали

безсимптомний перебіг целиакії, повідомляли про покращення стану здоров'я після початку лікування захворювання (12)

Незначна виразність або повна відсутність клінічної симптоматики при неklasичній та безсимптомній целиакії може пояснюватися сегментарним ураженням тонкої кишки, коли непошкоджені ділянки кишечника компенсують його функцію в цілому.

Таким чином, наявність різних комбінацій клінічних проявів целиакії повинно ставати підґрунтям для подальшого, специфічного обстеження пацієнта та виключення целиакії.

Розглянемо окремо *клінічні прояви целиакії*, які за рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації були визначені, як такі, *що свідчать на користь целиакії*:

- Хронічна або рецидивуюча діарея (у т.ч. – синдром подразненої кишки (СПК))
- Залізодефіцитна анемія
- Відчуття нездоров'я
- Втрата ваги
- Затримка в рості
- Затримка статевого дозрівання
- Первинна або вторинна аменорея
- Хронічна втома
- Герпетиформний дерматит Дюринга/ сверблячий дерматоз
- Переломи кісток після неадекватних травм/остеопенія/остеопороз
- Безпліддя
- Атаксія
- Нез'ясоване за причинами підвищення активності трансаміназ

АСОЦІЙОВАНА ПАТОЛОГІЯ

Перебіг нелікованої целиакії характеризується приєднанням великої кількості захворювань інших органів та систем та призводить до тяжких, життєво небезпечних ускладнень (кишкових кровотеч, неходжкінської лімфоми тонкої кишки).

Асоційовані з целиакією захворювання (6, 13)

- Цукровий діабет 1 типу (8-10%)
- Тиреоїдит Хашимото
- Синдром Шегрена (10%)
- Синдром Дауна (5-10%)

- Остеопороз (2-7%)
- IgA – імунодефіцит
- Розсіяний склероз
- Первинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит

Розглянемо окремі з них.

Захворювання ендокринної системи.

Цукровий діабет (ЦД). Целиакія виявляється з частотою 0,6% - 16,4% у хворих на ЦД першого типу (14). Маніфестація захворювання можлива як одночасно з дебютом ЦД (приблизно у 60%), так і окремо. Для хворих на ЦД характерний атиповий перебіг целиакії. У 2014 році Американська діабетологічна асоціація запропонувала скринінг серед хворих на ЦД 1 типу, тиреоїдну дисфункцію та дефіцит вітаміну В12, заснований на симптоматиці (15). Європейська асоціація педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології (ESPGHAN) рекомендує обстежувати усіх хворих на ЦД 1 типу на целиакію шляхом серологічного скринінгу з отриманням гістологічного підтвердження (16-17).

Порушення функції щитоподібної залози. Серед пацієнтів з патологією щитоподібної залози целиакія зустрічається приблизно у 5% випадків, тоді як серед хворих на целиакію у 10 – 15% виявляють різноманітні порушення функції щитоподібної залози. Дослідження свідчать про можливість зниження дози Т₄ при лікуванні аутоімунного тиреоїдиту на фоні суворої безглютенової дієти (14,18)

На фоні целиакії частіше, ніж у загальній популяції, виявляються *інші ендокринні захворювання*: хвороба Аддісона (8%), гіпопітуїтаризм, первинний гіперпаратиреоїдизм.

Безпліддя, гінекологічні порушення. У 4 - 8% жінок, що страждають на безпліддя нез'ясованої етіології виявляють недиагностовану, частіше - атипову або німу форму целиакії. Жінки з нелікованою целиакією часто страждають від повторних викиднів, у дівчат пізніше починаються менархе, а у жінок - раніше настає менопауза. Введення безглютенового раціону відновлює гормональний дисбаланс та сприяє настанню вагітності.

Захворювання кісткової системи. Гіпокальціємія, остеопороз, остеомаляція, гіпоплазія зубної емалі та артропатії є частими супутниками целиакії. Вірогідність наявності целиакії особливо висока серед пацієнтів з ідіопатичним остеопорозом (3 - 12%).

Ревматоїдний та інші серонегативні артрити вважаються також бути асоційованими із не діагностованою целиакією (6, 13).

Неврологічні порушення. При неврологічних порушеннях нез'ясованої етіології може виявлятися високий вміст циркулюючих антитіл (57% проти 5% у контрольній). Частим супутником целиакії є: спорадична мозочкова («глутенова») атаксія, яка, як і целиакія, пов'язана з HLA – гаплотипом; гіпоталамічні тіки, церебральна атаксія, судомні синдроми, прогресуюча міоклональна атаксія, мієлопатія, патологія стовбуру головного мозку та периферичної нервової системи. Відомі випадки повного виліковування стійких нападів мігрені на фоні безглутенової дієти.

Епілепсія з кальцинатами головного мозку або без них вважається асоційованим із целиакією захворюванням. Серед пацієнтів із епілепсією целиакія зустрічається значно частіше, ніж у загальній популяції 3,5 - 5,5% (19). Лікування целиакії значно покращує стан хворих на епілепсію (знижується кількість та покращується контроль над епілептичними нападами, знижуються дози протиепілептичних засобів).

У хворих на целиакію (навіть, при безсимптомному перебізі), можуть розвиватися порушення **психічних функцій**: аутизм, синдром гіперактивності та дефіциту уваги в дітей, синдром Аспергера, шизофренія – або погіршуватися їх перебіг.

Ураження органів шлунково- кишкового тракту.

Наявність недіагностованої целиакії призводить до зволікання до патологічного процесу майже усіх органів травного каналу. За результатами власних досліджень у 83% хворих на целиакію спостерігається ураження гастродуоденальної зони; у 18,7% виявляється зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози. Перебіг целиакії супроводжується порушенням функціонального стану печінки: від безсимптомного підвищення активності трансаміназ (9%) до тяжкого, аутоімунного гепатиту. Характерною ознакою гепатопатій при целиакії є можливість їх зворотного розвитку на фоні лікування основного захворювання. Найчастішим супутником целиакії є синдром подразненої кишки (19,5%) – зручний для сучасних лікарів діагноз, який часто переходить на основне захворювання (20)

Окремо - за рекомендаціями WGO - на сьогоднішній час виділяються *стани, асоційовані з підвищеним ризиком целиакії** (6):

- Цукровий діабет 1 типу
- А утоімунні захворювання щитоподібної залози
- А утоімунні захворювання печінки
- С синдром Дайна, Тернера, Вільямса
- С селективний дефіцит IgA
- Нез'ясоване підвищення активності трансаміназ

*Примітка: перераховані вище стани патогенетично не пов'язані з целиакією, проте серед таких хворих целиакія діагностується часто, тому рекомендується серологічний скринінг

Сучасні підходи до каскадної діагностики целиакії відповідно до регіональних можливостей

Прототипом поданих нижче стали рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної організації (WGO), запропоновані у 2016 році (6) .

В якості тестів першої лінії для діагностики целиакії в симптоматичних та без/малосимптомних хворих запропоновано проведення серологічного скринінгу з аналізом титрів антитіл до тканинної трансглютамінази (анти-ТТГІgA) в комбінації з загальним рівнем ІgA. Для підтвердження або перевірки позитивних або межових рівнів тестів першого ряду рекомендується використання інших : антитіл до ендомізіуму (анти-ЕМА) та-або антитіл до дезамінованих пептидів гліадину (анти-ДПГ). Комбінація анти-ДПГ ІgG та анти-ТТГІgA особливо придатна для виявлення хворих з селективним дефіцитом ІgA. Анти-ДПГІgG мають певні переваги у виявленні перед ІgA-дефіцитних пацієнтів, в яких відсутні позитивні реакції за результатами анти-ТТГ ІgA.

Каскадна діагностика целиакії на підставі регіональних можливостей (6)

Таблиця 3

Рівень можливостей регіону
«Золотий стандарт» діагностики
<i>Анамнез захворювання, дані фізикальних обстежень</i>
<ul style="list-style-type: none"> ● анти-ТТГ ІgA або анти-ЕМА ІgA, та рівень загального ІgA для виключення дефіциту ІgA
<ul style="list-style-type: none"> ● за наявності селективного ІgA-дефіциту - використання тестів, що базуються на ІgG: анти-ДПГ, анти-ТТГ, або ЕМА
<ul style="list-style-type: none"> ● Проведення інтестинальної біопсії є завжди необхідним за умов низького рівня або відсутності антитіл, та якщо відсутні клінічні прояви мальабсорбції.
<ul style="list-style-type: none"> ● в окремих ситуаціях можна нехтувати виконання біопсії після глибокого зваження та обговорення усіх «за» та «проти» з експертами у відповідній галузі знань <p>Європейське суспільство педіатричної гастроентерології, гепатології а нутриціології (ESPGHAN) дозволяє за наявності багатократного (більше 10 разів) підвищення титру анти-ТТГ ІgA та за наявності підвищеного титру анти-ЕМА у другому дослідженні в осіб з клінічними ознаками мальабсорбції, уникати виконання біопсії.</p>

Таблиця 3 (продовження)

Помірні можливості регіону
<p><i>Анамнез захворювання, дані фізикальних обстежень</i></p> <p>Оцінка рівнів антитіл , як єдина діагностична опція за умов неможливості виконання ендоскопії або відсутності обізнаного морфолога</p>
<ul style="list-style-type: none"> • анти-ТТГ IgA та загальний IgA – найдоречніша та економна комбінація в пацієнтів з підозрою на целиацію
<ul style="list-style-type: none"> • в хворих з дефіцитом IgA рекомендованими тестами є такі, що спираються на рівні IgG (анти-ДПП, анти-ЕМА)
<ul style="list-style-type: none"> • в хворих з позитивними результатами анти-ТТГ та неможливістю проведення біопсії ймовірність наявності останньої залишається підвищеним за наявності інших підтверджуючих тестів (анти-ДПП, ЕМА) у подальших дослідженнях крові
<ul style="list-style-type: none"> • У хворих з захворюваннями щитоподібної залози та печінки можуть виявлятися слабо-позитивні та хибно-позитивні титри анти-ТТГ
<p><i>Наявність результатів біопсії СО ДПК, як єдина діагностична можливість:</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • Помилки у гістологічному діагнозі є широко розповсюдженими та повинні розглядатися окремо кожного разу, коли експерт-морфолог не має достатнього досвіду діагностики целиакії. <p>NB! Гістологічні знахідки подібні до змін СО ДПК у хворих на целиацію не є суворо специфічними та можуть виявлятися й при інших патологіях.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Зазначений підхід повинний комбінуватися з оцінкою ефективності агліадинової дієти (клінічного покращення стану пацієнта)
<ul style="list-style-type: none"> • Виконання другої біопсії є необхідним за відсутності клінічного ефекту від лікування
Низькі можливості регіону
<p><i>Анамнез захворювання, дані фізикальних обстежень</i></p>
<p>Оцінка титрів антитіл, як єдина діагностична опція</p>
<ul style="list-style-type: none"> • тестування та титр анти-ТТГ IgA

● якщо результат негативний, а підозра наявності целиакії залишається високою, необхідне виконання та оцінка додаткових тестів за можливістю – загальний вміст IgA або анти-ДПГ IgG

Алгоритми діагностики целиакії згідно рекомендацій European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)

ESPGHAN пропонують диференційовані алгоритми діагностики целиакії залежно від наявної клінічної ситуації (16)

Алгоритм 1

Для пацієнтів з симптомами або ознаками, які вказують на наявність целиакії (у тому числі – з атиповим перебігом)¹ :

Початковим у стратегії ведення симптоматичних хворих є виконання серологічного аналізу крові з визначенням антитіл до тканинної трансглутамінази (ТТГ IgA) у комбінації з загальним вмістом IgA для виключення селективного IgA-дефіциту. Альтернативним може бути визначення антитіл до дезамінованих пептидів гліадину (ДПГ) IgG

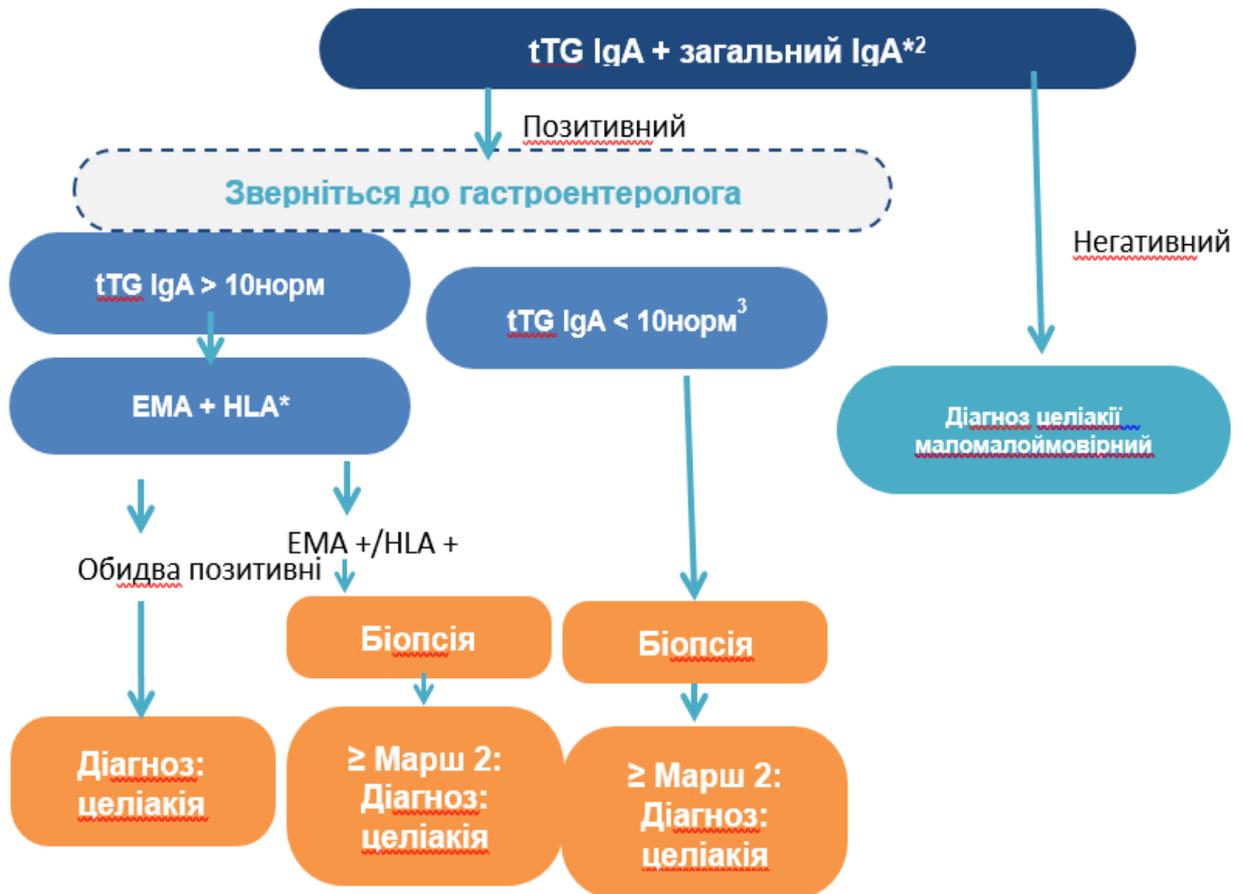
Якщо анти-ТТГ IgA є негативними, а вміст загальний IgA – нормальний (або негативними є анти- ДПГ IgG) наявність целиакії є малоюмовірною.

В дітей молодших 2 років можливий негативний титр анти-ТТГ, тому рекомендується використання додаткових антитіл - до дезамінованих пептидів гліадину.

Якщо виявляється підвищений титр анти-ТТГ, хворий має бути скерований до гастроентеролога для виконання наступних діагностичних кроків.

Залежно від ступеню підвищення титру анти-ТТГ також обираються різні тактичні кроки. Так, при встановленні підвищення титру анти-ТТГ нижче за 10 норм пацієнту рекомендується виконання верхньої ендоскопії з отриманням множинних біоптатів СО ДПК для подальшого гістологічного дослідження. При підвищенні титру ТТГ більше ніж в 10 разів, ESPGHAN дозволяє уникнути виконання біопсії. При виборі такої стратегії необхідно генетичне дослідження крові пацієнта та аналіз титрів антитіл до ендомізіуму. Якщо в пацієнта виявлені позитивні титри обох антитіл та наявність відповідного генетичного носійства, діагноз целиакії вважається встановленим (рис.4).

Алгоритм ведення симптоматичних пацієнтів з підозрою на наявність целиакії



Примітка до Алгоритму 1

*1- Для дітей та дорослих пацієнтів з симптомами або ознаками, які не мають видимої причини. Наприклад: хронічна або рецидивуюча діарея, відставання в розвитку в дітей, втрата розвитку в дитини (в рості, вазі); втрата ваги, затримка статевого дозрівання, аменорея, залізодефіцитна анемія, нудота або блювання, хронічний біль в животі, здуття живота, закрепи, хронічна втома, рецидивуючий афтозний стоматит, герпетичний дерматит Дюринга, переломи кісток на тлі неадекватних травм (у тому числі – повторні переломи), остеопенія / остеопороз, нез'ясовані лабораторні зміни з боку показників функціонального стану печінки

*2- за наявності IgA- дефіциту рекомендується використовувати як мінімум один додатковий тест з антитілами класу IgG (tTG IgG, DGP IgG)

*3- верхня межа норми

Алгоритм 2

Для дітей та дорослих без симптомів. Які свідчать про наявність целиакії, але належать до груп ризику

В повністю безсимптомних осіб залежно від приналежності до груп ризику целиакія діагностується завжди за результатами морфологічного аналізу біоптатів СО ДПК.

Обстеження починається з визначення наявності генів HLA-DQ2 та-або HLA-DQ8, що дає змогу виключити з подальшого обстеження не-носіїв згаданих генів (21). Якщо виконання генетичного тестування неможливе, процедура скринінгу має починатися з визначення титрів специфічних для целиакії антитіл (анти-ТТГ) в комплексі з загальним вмістом IgA. Якщо титр анти-ТТГ негативний, а дефіцит IgA відсутній, вірогідність целиакії малоімовірна. Однак, захворювання може виникнути пізніше, тому серологічне тестування необхідно повторювати протягом життя.

Якщо титр анти-ТТГ позитивний, подальший алгоритм діагностики залежить від ступеню їх підвищення. Так, якщо титр збільшений в 3 рази, хворий має бути скерований до гастроентеролога для проведення ендоскопії з множинними біопсіями (принаймні 4 зразки з нисхідної частини ДПК та 1 – з цибулини ДПК). Якщо виявляється незначно підвищений титр ТТГ, необхідна перевірка іншими серологічними тестами. Якщо титр анти-ЕМА також позитивний, наявність целиакії цілком можлива. І в цьому випадку хворий має бути скерований на проведення ендоскопічного дослідження.

Якщо титр анти-ЕМА негативний, хворий має дотримуватися загальної дієти, а серологічний аналіз з визначенням анти-ТТГ необхідно повторювати кожні 3-6 місяців до того часу, аж поки рівень антитіл не нормалізується, або не підвищиться до 3 норм, після чого пацієнт згідно алгоритму скеровується на ендоскопію (рис.5).

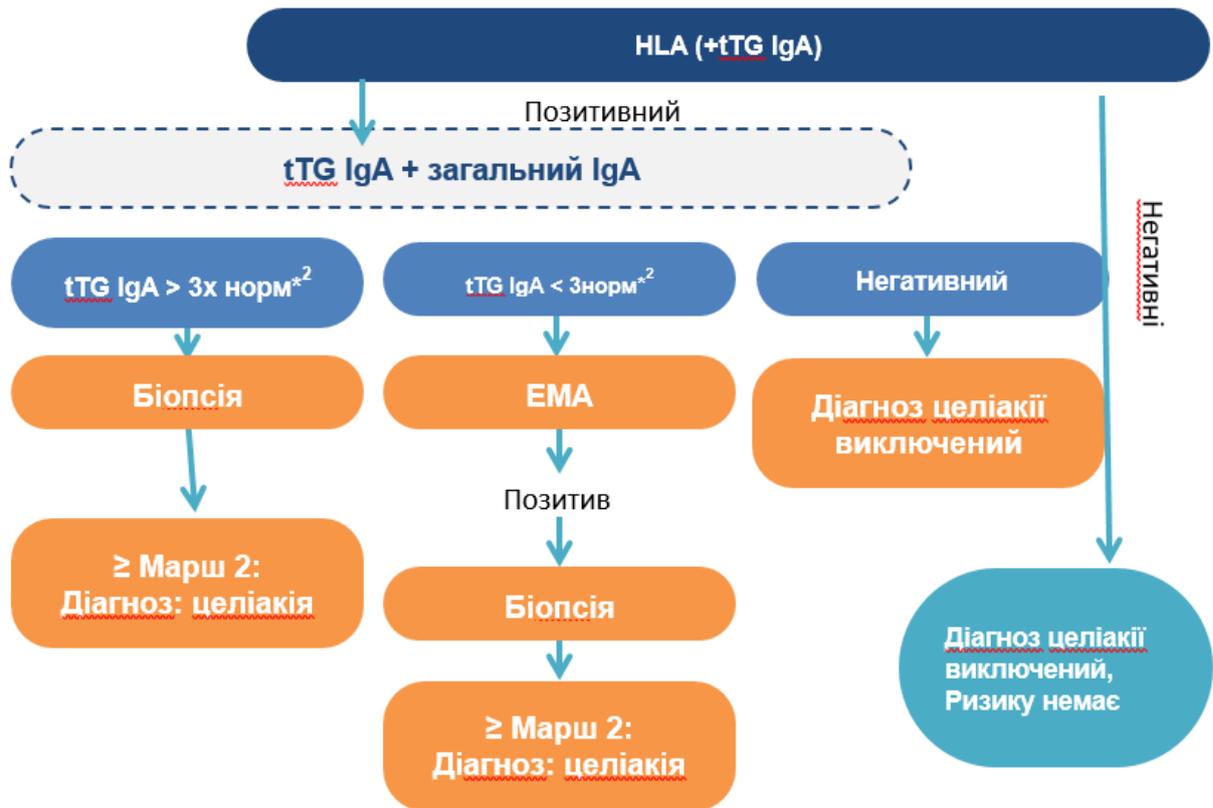


Рис.5– Алгоритм ведення безсимптомних пацієнтів зі станами, асоційованими з целиакією¹

Примітка до Алгоритму 2

*1- Асоційовані захворювання: цукровий діабет 1 типу, синдром Дауна, аутоімунні захворювання щитоподібної залози, синдром Тернера, синдром Уільямса, селективний дефіцит IgA, аутоімунні захворювання печінки, наявність родичів 1 лінії спорідненості з хворими на целиакію

*2- верхня межа норми

Особливості структурних змін слизової оболонки тонкої кишки у хворих на целіакію

Виявлення притаманної целіакії атрофії СО ДПК у комбінації з діагностично значущим підвищенням титрів серологічних біомаркерів целіакії вважається «золотим стандартом» діагностики захворювання.

На сьогоднішній день доведено, що структурні зміни СО ТК, які характеризують целіакію, не є патогномонічними лише для цієї патології. Існує велика кількість захворювань, ураження СО ТК за яких подібне такому при целіакії. Це тропічна спру, паразитарні інфекції, ВІЛ-асоційована ентеропатія, лямбліоз, медикаментозно-обумовлені ураження тонкої кишки, алергічні захворювання (наприклад, алергія на коров'яче молоко).

Целіакія уражує переважно верхні відділи тонкої кишки з поступовим зменшенням проявів ураження дистальніше (22) Ураження ТК характеризується фрагментарністю. Це пояснює необхідність множинного відбору біопатів. Відбір біопатів необхідно виконувати на фоні споживання хворим глютену (принаймні 3 грамів на добу протягом 2 тижнів) [23].

Характерними гістологічними ознаками вважаються зміни, які виявляються під час виконання світлової мікроскопії (22):

- Збільшення щільності інтраепітеліальних лімфоцитів (ІЕЛ) вище ніж 25 на 100 епітеліальних клітин
- Гіперплазія крипт зі збільшенням співвідношення ворсина/крипта
- Вкорочені/атрофічні ворсини
- Мононуклеарна інфільтрація власної пластинки
- Епітеліальні зміни, включаючи структурні в епітеліальних клітинах

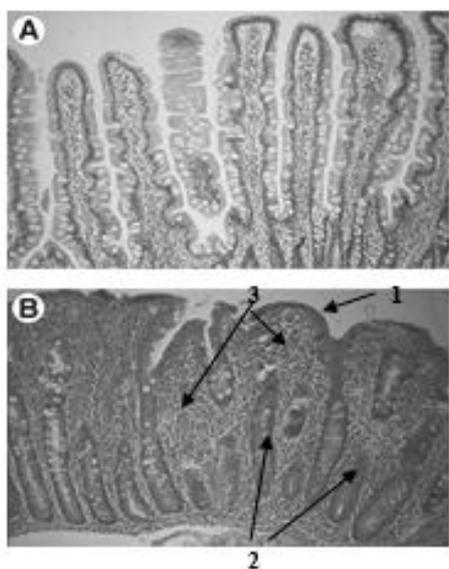


Рис. 6. Гістологічна картина здорової та атрофічної слизової оболонки хворого на целіакію:

А - нормальної слизової оболонки здорової людини (довгі ворсини, неглибокі крипти);

В - слизова оболонка тонкої кишки у хворого на целіакію (гладенька поверхня слизової оболонки (1), гіперплазія крипт (2), змінені ентероцити; виразна запальна інфільтрація *lamina propria* та епітеліального шару (3).

Таблиця 4

Модифікована класифікація глютен-індукованих уражень СО ТК (М.Марш) (22,24-25)

Стадія 0	Преінфільтративна Виявляється до 30% у хворих на герпетиформний дерматит або глютенівій атаксії – практично не змінена СО
Стадія 1	Збільшення кількості ІЕЛ до 25 на 100ентероцитів з нормальним співвідношенням ворсина/крипта
Стадія 2	Гіперплазія крипт без зменшення довжини ворсин
Стадія 3	Зміни ворсин СО. Класичне ураження СО ТК при целиакії. Не зважаючи на наявність ураження, у великої кількості хворих скарги відсутні Необхідна диференційована діагностика з іншими патологічними станами, які також уражують СО ТК

Лікування целиакії

Єдиним методом лікування з доведеною ефективністю для хворих на целиакію є повна відмова від споживання продуктів, які містять глютен та його похідні, тобто призначення суворої безглютенової дієти протягом усього життя (6, 13, 16)

Лікар повинен проінформувати не лише пацієнта, а й членів його родини, на чому базується лікування, приділити особливої уваги необхідності чіткого дотримання дієти, роз'яснити причини необхідності лікування протягом усього життя, а не лише у період загострення; ознайомити з переліком дозволених та заборонених продуктів харчування (додаток 1), пояснити, що медикаментозна терапія призначається лише за наявності чітких показань та/або ускладнень та не дає можливості уникнути безглютенової дієти. Лікування хворих на целиакію вимагає повної зміни способу харчування, а саме - переходом пацієнта на **безглютеновий спосіб життя**. Доведено, що випадкове чи несвідоме споживання навіть мінімальної кількості глютену, перехованого у продуктах харчування, значно зменшує вірогідність покращення стану пацієнта та настання клінічного одужання. Вимога дотримання специфічної дієти стосується не лише хворих із наявністю клінічних проявів целиакії, а й пацієнтів зі стертим перебігом захворювання. Метою безглютенової дієти є досягнення та підтримання повної клінічної та лабораторної ремісії завдяки споживанню добре збалансованої, різноманітної їжі, в якій повністю відсутній глютен та його похідні. До продуктів, споживання яких категорично заборонено, належать: пшениця, жито та ячмінь. Хоча токсичний вплив вівса дискутується і до сьогоднішнього часу, ми рекомендуємо відмовитися від його споживання протягом усього періоду загострення захворювання аж до настання повної клініко – лабораторної ремісії з подальшим вживанням його в обмежених кількостях, або споживання лише тих видів вівса, в яких доведена відсутність глютену у спеціальних лабораторіях. Злаки, споріднені із пшеницею та генетично модифіковані, можуть також містити глютен.

Особливої уваги слід приділяти продуктам, які містять так звані “приховані” джерела глютену. Так, глютен може виявлятися у продуктах харчування, які виготовляються промисловим шляхом, входити до складу харчових домішок, стабілізаторів, барвників, емульгаторів, деяких медикаментів (капсул), бути компонентом полівітамінних комплексів, зубних паст, жувальних гумок і т.і. Глютен може потрапляти на стіл шляхом банального “забруднення” продуктів на прилавках магазинів, у тостерах, де знаходився звичайний хліб, міксерах, будь – якому кухонному посуді.

Важливі аспекти лікування хворих на целиацію

- Безпечна кількість глютену на добу не повинна перевищувати 50 мг (27-28)
- Приблизно 70% хворих свідчать про покращення стану та зниження скарг протягом 2 тижнів від початку дієти (28)
- Чистий, незабруднений глютенем вівес є нетоксичним для 95% хворих на целиацію
- Існує невелика група (< 5%) хворих на целиацію, яка повністю не сприймає вівес (29-30)
- В перші місяці лікування целиакії рекомендується дотримуватися дієти, що виключає зі споживання вівес
- Хворі в тяжкому стані можуть вимагати госпіталізації з призначенням відповідно необхідної терапії (заміщення рідини та електролітів, парентеральне харчування, препарати заліза, вітамінів, за необхідності – стероїдів (31).

Критерії успішності лікування

Покращення стану хворого після введення безглютенового раціону відбувається у середньому за 3 - 6 місяців за умов виконання усіх призначень. Критерії успішності лікування хворих на целиацію подані у табл.5

Таблиця 5. Критерії успішності лікування хворих на целиацію .

	Критерій	Характеристика
1.	Клінічний	<ul style="list-style-type: none">• Повна клінічна ремісія• Відсутність кишкових та позакишкових проявів захворювання• Відновлення якості життя пацієнта
2.	Морфологічний	<ul style="list-style-type: none">• Відновлення або покращення структури слизової оболонки за даними морфологічного аналізу* <p>*- відновлення гістологічної структури СО тонкої кишки спостерігається не в усіх хворих (32)</p>
3.	Лабораторний (імунологічний)	<ul style="list-style-type: none">• Нормалізація імунологічних показників (концентрації серологічних маркерів целиакії – АГА, тТГА, АЕМА, ДПГ/лТТГ)

Відновлення структури слизової оболонки тонкої кишки відбувається повільніше та не завжди є повністю оборотним (32-34), у порівнянні з клініко – лабораторною динамікою стану пацієнта. У дітей процеси відновлення відбуваються швидше та повністю на відміну від дорослих, особливо - літніх пацієнтів, у яких швидкість та глибина відновлення корелює з тривалістю перебігу та глибиною ураження слизової оболонки тонкої кишки. Рання діагностика та початок лікування целиакії визначають можливість та ступінь регресу

захворювання, однак деякі ускладнення та прояви можуть не мати зворотного плину. Це стосується відставання у рості, декальцинації зубів тощо. Порушення дієти веде до повернення клініко - лабораторної симптоматики та загострення захворювання.. При цьому час повернення клінічних проявів найчастіше не співпадає з часом “помилки” в дієті: клінічні прояви значно “запізнюються” у порівнянні зі швидкістю пошкодження слизової оболонки.

Кожен лікар повинен вміти пояснити пацієнту, що призначення лікарських засобів є лише додатковим методом лікування та не може бути ефективним самотійно, без виконання вимог безглютенової дієти.

У комплексі з безглютеновою дієтою усі пацієнти за наявності синдрому мальабсорбції повинні отримувати полівітамінні та мікроелементні препарати; засоби, які коригують дефіцит заліза та фолієвої кислоти. Пацієнти зі стеатореєю, гіпокальціємією, остеопенією потребують призначення препаратів кальція та вітаміну D. Наявність лактазної недостатності у період загострення є показанням до призначення низколактозної дієти (виключення або обмеження молока та молочних продуктів). Хворим із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози потрібно індивідуальне призначення ферментних препаратів. За наявності надмірного зросту бактерій у порожнині тонкої кишки призначають антибактеріальні препарати з метою пригнічення їх зросту з подальшим переходом на еубіотики. Необхідно пам'ятати, що оболонки пероральних лікарських засобів можуть містити глютен, тому бажано віддавати перевагу препаратам у формі *таблеток без оболонки*.

ВИСНОВКИ

Таким чином, проблема діагностики захворювань тонкої кишки, зокрема – целиакії - є надзвичайно актуальною для нашої країни, де на сьогоднішній час за статистикою ВГО «Українська спілка целиакії» про свій діагноз знає трохи більше ніж 1600 осіб. Невисока частота класичного перебігу целиакії, наявність великої кількості позакишкових та безсимптомних форм захворювання робить діагностику захворювання дійсно складною. Тому лікарі повинні бути обізнаними та готовими до того, що наявність целиакії серед пацієнтів, які часто звертаються до них (особливо – первинної ланки, терапевтів, гастроентерологів, ендокринологів та інших) з невизначеними клінічними проявами, є достатньо високою. Існуючий досвід роботи зі згаданою категорією пацієнтів свідчить про те, що діагностика целиакії на сьогоднішній час стала дійсно можливою та доступною, а призначення грамотного та вчасного лікування дозволяє впевнено дивитися у майбутнє, підтримуючи якість та тривалість життя пацієнтів та належному рівні.

РОЛЬ ТА МІСЦЕ ГРОМАДСЬКИХ ОРГАНІЗАЦІЙ ПАЦІЄНТІВ У ВИРІШЕННІ ПРОБЛЕМ ХВОРИХ НА ЦЕЛІАКІЮ

Величезного значення в усьому світі набуває робота громадських організацій – асоціацій та спілок хворих. Такі організації створюються для впровадження знань з проблеми певного захворювання серед населення з метою допомоги та соціальної адаптації хворих у суспільстві. ВГО «Українська спілка целиакії» була створена у 2008 році та піклується про хворих на глютензалежні захворювання вже понад 10 років, маючи своїх представників в усіх регіонах країни. Члени громадської організації плідно працюють для покращення якості життя одне одного, проводять регулярні тестування продуктів харчування на вміст прихованого глютену, проводять просвітницьку роботу для «нових» пацієнтів та медичної спільноти. Повну інформацію про роботу Української спілки целиакії можна знайти на сайті www.celiac-ukraine.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bai J., Zeballos E., Fried M., Corazza G.R., Schuppan D., Farthing M.J.G., Catassi C., Greco L., Cohen H., Krabshuis J.H. WGO-OMGE Practice guideline. Celiac disease. World Gastroenterol News.- 2005. – Vol. 10. –P.1-8
2. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120(3):636–51
3. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2700–4
4. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348(25):2517–24;
5. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S74-78
6. WGO Global Guidelines Celiac disease/2016
7. Smecuol E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(1):63–89.
8. Губська О.Ю. Вікові особливості целиакії у дорослих в Україні // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. – 2009. - №12. – С.38-39
9. Nachman F, Mauriño E, Vázquez H, Sfoggia C, Gonzalez A, Gonzalez V, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009;41(1):15–25
10. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011;30(4):185–96
11. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lähdeaho ML, Huhtala H, et al. Burden of illness in screen-detected children with celiac disease and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55(4):412–6

12. Kurppa K, Paavola A, Collin P, Sievänen H, Laurila K, Huhtala H, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014;147(3):610–617.e1
13. *Frontiers in celiac disease*. A.Fasano, R.Troncone, D.Branski / *Pediatric and adolescent medicine*. – 2008.-Vol.12 – 222p.
14. F. Lazzarotto, D. Basso, M. Plebani, A. Moscon, R. Zanchetta, et al. Coeliac Disease and Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. – 2003.- Vol.26.-P.248-249
15. Standards of medical care in diabetes--2014.American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014 Jan; 37 Suppl 1:S14-80
16. 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.
17. Standards of medical care in diabetes--2014.American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014 Jan; 37 Suppl 1():S14-80
18. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Dorato M, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid disease // *Horm. Res.*- 1999.-51.- P.124–127
19. Губская Е.Ю. Распространенность целиакии у больных с эпилепсией и возможности улучшения контроля над эпилептическими припадками при лечении ассоциированной целиакии. -*Український вісник психоневрології*. – Том 12, вип. 1 (38) – 2004, с. 114 – 117
20. Губська О.Ю. Целиакия: поширеність, особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування та одужання хворих//*Автореф.докт.дис.-К.-2009-33с.*
21. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2000;137:756–61).
22. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (“celiac sprue”). *Gastroenterology* 1992;102(1):330–54
23. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, 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

24. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185–94
25. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):888–94
26. Целіакія: поширеність, особливості клінічного перебігу, діагностики, лікування та одужання хворих: дис. На здобуття наукового ступеня доктора медичних наук: 14.01.36 / ОЮ Губська - К., 2009.–378 с, 2009
27. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Niveloni S, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(6):473–80.
28. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010;42(10):685–91.
29. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, Dubois S, Vavasour E, Rashid M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res* 2009;57:235–85.
30. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(11):1044–52.
31. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36(12):1170–6.
32. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):1175–86
33. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Czech A, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010;42(5):352–8.
34. Moreno M de L, Cebolla Á, Muñoz-Suano A, Carrillo-Carrion C, Comino I, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2015 Nov 25. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310148 [Epub ahead of print].

**Перелік продуктів харчування, рекомендованих та заборонених
хворим на целиацію**

	Рекомендовано:	Заборонено:
Злаки	Мука та каша кукурудзяні. Кукурудзяний крохмаль. Кукурудзяні пластівці, які не містять екстракт солоду* Рис, рисова мука та їх похідні. Пшоняна каша (за умов ретельного промивання крупи). Гречка, гречана мука. Макаронні вироби з рисової, гречаної, кукурудзяної та соєвого борошна	Пшеничне борошно. Житнє борошно Випічка з пшеничного та житнього борошна. Манна каша. Вівсяні, пшеничні та ячмінні пластівці Ячмінна та перлова каша.
М'ясо	Будь-яке свіже натуральне м'ясо. Копчене м'ясо – шинка цільна, окорок, буженина.	Фарш, виготовлений у магазині або на виробництві. Ковбаса варена, напівкопчена, сосиски, сардельки Шинка рублена. Будь – які напівфабрикати М'ясні консерви.
Жири	Свіже вершкове масло (бажано - домашнє) Будь-яка рослинна олія соняшникова, кукурудзяна, соєва, оливкова. Маргарин.	обмежень немає
Риба	Свіжа, заморожена риба. (Під час приготування риби забороняється використання паніровки та соусів з додаванням борошна або пшеничного крохмалю). Усі морепродукти (мідії, креветки, омари і т.п.).	Рибні консерви, особливо – у томатному соусі.
Молоко, молочні продукти, яйця	Яйця. Молоко (цільне), сметана, кефір, простокваша, ряжанка, біфідопродукти. Сир, сир твердий* Сухе молоко (у разі відсутності у його складі борошна!)*	Молоко порошкове Шоколадне молоко. Йогурт. Глазуровані сирки Майонези (дозволяється майонез власного виробництва, без додавання борошна з заборонених злаків).
Овочі та фрукти	Усі овочі та фрукти Маленьким дітям та особам, діагноз яким тільки встановлено, не рекомендується споживати продукти, які важко засвоюються та призводять до здуття живота (горох, фасоль, білокачанна капуста) Варення та джеми власного виробництва. Картопляний крохмаль.	обмежень немає

Напої	<p>Домашні соки, компоти, узвар. Нектар або сік, у складі якого немає солоду. Какао натуральне та натуральна кава. Чай, фруктові та трав'яні чаї. Киселі (на картопляному крохмалі). Лимонади та газовані напої (споживати з обережністю внаслідок наявності в їх складі газу).</p>	<p>Для маленьких дітей – соки в пакетах, дитяче харчування Напої – з кави, ячменю, какао - напої, які мають багатокомпонентний склад Пиво, пшенична горілка</p>
--------------	---	---

Продовження Додатку

Перелік продуктів харчування, рекомендованих та заборонених хворим на целиакію

	Дозволено:	Заборонено:
<i>Солодощі</i>	<p>Натуральний шоколад у невеликій кількості* Спеціальні безглютенові шоколадні цукерки, печиво, десерти фірми</p>	<p>Карамель з начинкою. Шоколадні цукерки з начинкою, молочний шоколад. Повидло Льодяники будь – які цукерки та шоколад, які містять солод або крохмаль. Вафлі, вафельна крошка Солодощі Сходу Морозиво</p>
<i>Приправи</i>	<p>Рослинні приправи</p>	<p>Багатокомпонентні приправи, які містять солод та пшеничне борошно. Кетчупи та томатні пасты.</p>

* - продукти, які рекомендується тестувати на вміст глютену

УВАГА: Повну інформацію про переліки дозволених та заборонених продуктів харчування ви зможете отримати на сайті Української спілки целиакії - www.celiac-ukraine

