

СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ

**Профессор кафедры госпитальной
терапии ПСПб ГМУ**

**Виктор Игоревич Немцов
2021**

СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ (СМ)

- Под СМ понимают нарушения процессов переваривания и всасывания питательных веществ в тонкой кишке, что сопровождается хронической диареей, расстройством питания и системными метаболическими расстройствами
 - Иногда выделяют отдельно синдром мальдигестии (*maldigestion syndrome*) — синдром недостаточности пищеварения, связанный с нарушением переваривания пищевых веществ из-за дефицита пищеварительных ферментов и синдром мальабсорбции (*malabsortion syndrome*) — расстройства всасывания в тонкой кишке одного или нескольких питательных веществ и связанные с этим нарушения обмена веществ
-

СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ (СМ)

- ▶ С точки зрения выявления тонких особенностей патогенеза такое разделение процессов переваривания и всасывания, вероятно, правильно, но с практической точки зрения его можно не делать, тем более, что при многих заболеваниях эти два состояния идут рука об руку или являются двумя последовательными этапами
- ▶ Поэтому при дальнейшем изложении будет использоваться термин «мальабсорбция»

СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ (СМ)

- ▶ В патогенезе СМ играет роль сочетание разной степени выраженности нарушений полостного и мембранного пищеварения (мальдигестия), а также нарушения всасывания и транспорта нутриентов через кишечную стенку в кровь
 - ▶ Ведущим звеном является нарушение мембранного (пристеночного) пищеварения, в генезе которого большую роль играет кишечный дисбиоз
-

СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ (СМ)

- Выделяют первичный и вторичный СМ
- Первичный СМ связан с первичными ферментопатиями или с наследственными и врожденными нарушениями функции тонкой кишки
- Вторичный СМ является результатом различных хронических заболеваний, прежде всего — органов пищеварения, но также и других систем, а иногда может быть алиментарным

ВТОРИЧНЫЙ СМ

Гастрогенный СМ

Гепатогенный СМ

Панкреатогенный СМ

Энтерогенный СМ

ВТОРИЧНЫЙ СМ

- ▶ Клиническая картина вторичного СМ определяется сочетанием симптомов собственно СМ и симптомов заболевания, которое привело к развитию этого синдрома
 - ▶ Избирательная недостаточность только одного питательного вещества встречается крайне редко, чаще всего наблюдается нарушение переваривания и всасывания многих ингредиентов, что обуславливает разнообразные клинические проявления СМ
-

СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ (СМ)

К ведущим симптомам самого СМ, общим для любой его этиологии, относятся:

- ▶ диарея
 - ▶ полифекалия со стеатореей
 - ▶ непереносимость различных видов пищевых продуктов
 - ▶ метеоризм
 - ▶ урчание в животе
 - ▶ похудание
-

СМ

- ▶ При нарушении всасывания некоторых микроэлементов, витаминов, аминокислот изменения стула могут отсутствовать, а симптомы мальабсорбции проявляются дефицитными состояниями с нарушениями функций различных органов и систем
 - ▶ Постепенно присоединяются боли в костях и остеопороз, проявления дефицита железа, различных водорастворимых и жирорастворимых витаминов
-

СМ

- ▶ Возникают парестезии кожи рук и ног, боли в ногах, нарушения сна (**дефицит тиамина**); глоссит, пеллагроидные изменения кожи (*pelle agra* — «шершавая кожа» — **дефицит никотиновой кислоты**); кровоточивость десен, кожные геморрагии (**дефицит аскорбиновой кислоты**); расстройства сумеречного зрения (**дефицит витамина А**); различные варианты анемии (**дефицит витамина В12, фолиевой кислоты, железа**)
-

СМ

- ▶ **Дефицит натрия** приводит к тахикардии, снижению артериального давления, жажде, сухости кожи и языка
- ▶ Экстрасистолия, мышечная слабость и боли в мышцах могут быть связаны с **дефицитом калия**
- ▶ **Дефицит кальция** приводит к повышению нервно-мышечной возбудимости (формируется симптом «мышечного валика»), могут быть мышечные судороги, возникает ощущение онемения губ и пальцев, постепенно развиваются остеопороз, остеомалация, костные переломы

СМ

- ▶ **Дефицит марганца**, наряду с дефицитом витамина Е, вызывает нарушения половой функции (нарушение менструального цикла, нарушение сперматогенеза)
- ▶ Марганец также принимает большое участие в обмене витаминов В₁ и С и их совместный дефицит может взаимно усугублять его проявления
- ▶ **Дефицит селена**, наряду с дефицитом витамина Е, цинка и йода, приводит к нарушениям в функционировании антиоксидантной защиты

СМ

- ▶ Дефицит меди и цинка приводит также к нарушениям образования костной ткани, процесса кроветворения и функции иммунной системы
 - ▶ По мнению некоторых авторов, иногда имеется зависимость клинической симптоматики от локализации патологического процесса в тонкой кишке
-

СМ

- ▶ При преимущественном поражении проксимального ее отдела нарушается всасывание витаминов группы В, фолиевой кислоты, кальция и железа, если присоединяется поражение средних отделов кишки — присоединяется нарушение всасывания жирных кислот, моносахаридов и аминокислот
- ▶ При преимущественном поражении дистального отдела тонкой кишки прежде всего страдает всасывание витамина В₁₂ и жёлчных кислот

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ СМ

- ▶ Копрограмма — часто выявляется полный энтеральный синдром (стеаторея, креаторея, амилорея)
- ▶ Микробиологическое исследование кала выявляет разной степени выраженности дисбиоз
- ▶ УЗИ органов брюшной полости, рентгенологическое обследование пищеварительной трубки, при необходимости КТ, МРТ, фиброколоноскопия — для уточнения причин синдрома мальабсорции
- ▶ Биохимические анализы для уточнения степени выраженности нарушений белкового (гипопротеинемия и диспротеинемия), жирового (гипохолестеринемия), углеводного, витаминного и электролитного обменов
- ▶ Для оценки всасывающей способности тонкой кишки используется тест с Д-ксилозой
- ▶ К более сложным методам относится интестиноскопия с биопсией слизистой оболочки тонкой кишки и гистологическим изучением биоптата
- ▶ Методы диагностики зависят от причины синдрома мальабсорбции

ТЕСТ С D-ксилозой

- ▶ В норме пероральная доза D-ксилозы 25 г абсорбируется и выводится с мочой в количестве примерно 4,5 г за 5 часов
- ▶ При СМ наблюдается снижение экскреции D-ксилозы с мочой
- ▶ Если снижение экскреции D-ксилозы с мочой связано с инфекционными агентами (СИБР, болезнь Уиппла), то после курса антибактериальной терапии тест становится нормальным, если нет — причина СМ неинфекционная

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СМ

- ▶ Необходима качественная и количественная нормализация поступления нутриентов в организм
 - ▶ При непереносимости определенных групп продуктов показаны соответствующие элиминационные диеты
 - ▶ Базисная диета должна включать повышенное содержание белков, в том числе легко усвояемых белков сои (130-140 г) при ограничении жиров (до 70 г)
 - ▶ Следует применять продукты, богатые калием (бананы, изюм, курага) и кальцием (творог, сыр), молочнокислые продукты
-

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СМ

- ▶ Используют элементарные диеты (нутриционная поддержка) — хорошо растворяющиеся смеси, которые содержат частично гидролизированные белки, среднецепочечные триглицериды и углеводы без лактозы
- ▶ В таких смесях отсутствуют также глютен, жир и молочный белок
- ▶ Используются также диетические смеси с низкой осмолярностью — гидролизаты белка, полимеры глюкозы
- ▶ В тяжелых случаях декомпенсации — энтеральное зондовое или внутривенное питание
- ▶ Необходима коррекция дисбиоза и дефицита витаминов, применяются также ферментные препараты (минимикросферы), энтеросорбенты, омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты, смекта

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СМ

- ▶ Применяются препараты короткоцепочечных жирных кислот (например, препараты, в состав которого входит бутират)
 - ▶ Эти средства не только нормализуют состав кишечной микрофлоры, но также стимулируют абсорбцию
 - ▶ Стимулятором абсорбции является также соматостатин
 - ▶ Важным является лечение основного заболевания, вызвавшего синдром мальабсорции
-

ПЕРВИЧНЫЙ СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ

ПЕРВИЧНЫЙ СИНДРОМ МАЛЬАБСОРБЦИИ

- ▶ Врождённые ферментопатии
 - ▶ Нарушение всасывания глюкозы и галактозы (моносахаридная мальабсорбция)
 - ▶ Врождённое нарушение транспорта аминокислот
 - ▶ Врождённые нарушения всасывания жиров, витаминов, микроэлементов и электролитов
-

ВРОЖДЁННЫЕ ФЕРМЕНТОПАТИИ

Врожденные (первичные) ферментопатии

- ▶ Их возникновение связано с генетическими дефектами синтеза одного или нескольких кишечных ферментов
- ▶ Наиболее часто встречаются **дисахаридазные энтеропатии** и глютеновая энтеропатия — **целиакия**
- ▶ Реже происходит нарушение всасывания моносахаридов
- ▶ При различных заболеваниях ЖКТ может возникнуть вторичная дисахаридазная недостаточность, клиническая картина которой ничем не отличается от проявлений первичных дисахаридазных энтеропатий

ДЕФИЦИТ ДИСАХАРИДАЗ

МКБ-10

E 73.0 — Врождённая непереносимость лактозы

E74 — Другие нарушения обменов углеводов

Дефицит дисахаридаз

- ▶ В настоящее время в слизистой оболочке кишечника определяют 6 дисахаридаз, но наиболее часто в клинической практике встречается недостаточность **лактазы** (непереносимость молока /молочного сахара/ — до 20% взрослых жителей Европы и белого населения США и до 75-100% коренных народностей Африки, Америки, Восточной и Юго-Восточной Азии; у русских недостаточность лактазы наблюдается у 16% популяции
-

Дефицит дисахаридаз

- ▶ Значительно реже наблюдается генетически детерминированная недостаточность других дисахаридаз — недостаточность **инвертазы** (непереносимость сахарозы), **трегалазы** (непереносимость грибов), **целлобиазы** (непереносимость продуктов, содержащих большое количество растительной клетчатки)
-

Дефицит дисахаридаз

- ▶ В результате недостаточности дисахаридаз не расщепленные (не гидролизированные) дисахариды, в частности, лактоза, не всасываются в кишечнике
 - ▶ Нарушается транспорт лактозы в слизистой оболочке кишки, и лактоза служит субстратом избыточного роста и размножения бактерий в тонком и толстом кишечнике — возникает **вторичный дисбиоз**
-

Дефицит дисахаридаз

- ▶ Изменение микробиоценоза тонкой кишки («синдром контаминации тонкой кишки» — «bacterial over-growth syndrome» — СИБР) приводит к метаболическим нарушениям, которые связаны не только с нарушением всасывания моно- и дисахаридов, но также с мальабсорбцией минералов, витаминов, электролитов
 - ▶ Может возникнуть расстройство абсорбции жиров и стеаторея из-за нарушения конъюгации жёлчных кислот, связанное, в частности, с микробной контаминацией
-

Дефицит дисахаридаз

- ▶ Под влиянием бактериальных ферментов дисахариды разлагаются с образованием, в частности, органических кислот и трехуглеродистых соединений, которые раздражают слизистую оболочку кишки и вызывают признаки бродильной диспепсии — вздутие живота, ощущение переполнения, громкого урчания и переливания в животе, осмотическая диарея — из-за гиперосмолярности химуса (водянистый понос через 30 мин — 1-2 часа после употребления непереносимых дисахаридаз)

Дефицит дисахаридаз

- ▶ При этом типична полифекалия и кислая реакция каловых масс
 - ▶ Иногда возникают отрыжка, изжога, неприятный вкус во рту, снижение аппетита
 - ▶ Имеются убедительные данные о прямой зависимости нарушения гидролиза углеводов со степенью дисбиоза кишечника
-

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Первичная лактазная недостаточность

- ▶ Это самая частая дисахаридазная недостаточность – может возникнуть сразу после рождения, а также в возрасте 3-13 лет, хотя иногда первые проявления относятся к более позднему возрасту
-

Первичная лактазная недостаточность

- ▶ Наследование первичной лактазной недостаточности — аутосомно-рецессивное
 - ▶ Выделяют два типа первичной лактазной недостаточности — с лактозурией (тип Durand) и без таковой (тип Holrel)
-

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- ▶ Первичная недостаточность лактозы типа Durand возникает после первого кормления грудным молоком и проявляется частым водянистым пенистым стулом с кислым запахом, метеоризмом, постепенным нарастанием симптомов обезвоживания и уменьшением массы тела
- ▶ Наблюдается отставание в росте
- ▶ В анализах — лактозурия, аминоацидурия, увеличение концентрации в крови лактозы
- ▶ При благоприятном течении болезни функция кишечника восстанавливается к 2-3 годам жизни, но при тяжелом течении развивается синдром мальабсорбции

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

- ▶ Первичная непереносимость лактозы типа Holrel возникает в более старшем возрасте и у взрослых, протекает более благоприятно и проявляется периодическим или хроническим поносом, метеоризмом, болями в животе при употреблении молока
 - ▶ Чаще всего выраженность симптомов зависит от количества поступающей лактозы
-

Вторичная лактазная недостаточность

- ▶ Вторичная лактазная недостаточность связана обычно с нарушением синтеза фермента D-галактозидгидролазы в эпителии кишечника из-за различных заболеваний ЖКТ, паразитозов, а также при постгипоксических энцефалопатиях
-

Вторичная лактазная недостаточность

- ▶ Последние две причины (паразитозы и постгипоксические энцефалопатии) чаще встречаются у детей и требуют дифференциальной диагностики с первичной лактазной недостаточностью
- ▶ У детей также возможно развитие острой транзиторной лактазной недостаточности при инфекционных заболеваниях (особенно часто при ротавирусной инфекции в осенне-зимний период у детей 1-3 лет)

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ САХАРАЗЫ

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ САХАРАЗЫ

- ▶ Сахаразная (аутосомно-доминантный тип наследования) и изомальтазная недостаточность проявляются при употреблении сахарозы (кормление подслащенным коровьим молоком, молочными смесями)
 - ▶ Встречаемость — 0,2% населения
-

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ САХАРАЗЫ

- ▶ Типичен частый водянистый стул
 - ▶ Обычно наряду с непереносимостью сахарозы имеется частичная непереносимость крахмала — как следствие снижения активности изомальтазы
 - ▶ Чаще всего к 2-3 годам жизни симптомы заболевания уменьшаются
-

ДИАГНОСТИКА ДИСАХАРИДАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ▶ Анамнестические данные о развитии бродильной диспепсии после приема дисахаридов и уменьшение проявлений бродильной диспепсии после ограничения приема с пищей дисахаридов
 - ▶ Плоская гликемическая кривая после нагрузки соответствующим дисахаридом, который у больного не расщепляется в тонкой кишке
-

ДИАГНОСТИКА ДИСАХАРИДАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ▶ Определение активности различных дисахаридаз в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки и/или в смывах надэпителиального слизистого слоя
- ▶ Определение pH фекалий (типична кислая реакция, $\text{pH} < 5,5$ при отсутствии воспалительных изменений в кале)
- ▶ Определение дисахаридов в кале и моче (хроматографический метод, электрофорез)

ДИАГНОСТИКА ДИСАХАРИДАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ▶ При лактазной недостаточности — повышение содержания молочной кислоты в кале, исследование водорода в выдыхаемом воздухе после лактозной нагрузки (при дефиците лактазы — повышение уровня из-за бактериального расщепления дисахарида в толстой кишке)
- ▶ Используется также тест на толерантность к лактозе (определение общей галактозы мочи после нагрузки лактозой)
- ▶ При выраженной бродильной диспепсии — в кале много перевариваемой клетчатки и йодофильной микрофлоры
- ▶ Исследование микробного пейзажа — признаки дисбиоза
- ▶ При необходимости дифференциальной диагностики — гидро-MPT, капсульная эндоскопия

ЛЕЧЕНИЕ ДИСАХАРИДАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ▶ Общий принцип диеты — исключение из пищи непереносимого дисахарида
 - ▶ При тяжелых формах лактазной недостаточности — отказ от кормления молоком и использование сухих молочных безлактозных или низколактозных смесей с солодовым экстрактом, мукой (рисовой или гречневой), низколактозное соевое молоко, миндальное молоко
-

ЛЕЧЕНИЕ ДИСАХАРИДАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ▶ В более легких случаях детям дают молочнокислые продукты (кефир, йогурт, ацидофильная смесь), используются также продукты, содержащие фруктозу
 - ▶ При непереносимости сахарозы и изомальтозы вместо сахара используют глюкозу и фруктозу, ограничивают продукты, содержащие крахмал, исключаются молочные смеси с декстримальтозой и мукой
-

ЛЕЧЕНИЕ ДИСАХАРИДАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- ▶ Применяются, особенно если отсутствует быстрый эффект от элиминационной диеты, ферментные препараты, смекта, энтеросорбенты
- ▶ Может применяться препарат «Лактаза» в капсулах
- ▶ Обязательно — пре- и пробиотики (последние должны обязательно быть безлактозными)

ЦЕЛИАКИЯ

МКБ-10: К90.0

ЦЕЛИАКИЯ (ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютенom и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся наличием разнообразных глютен-зависимых клинических проявлений, специфических антител, HLA-DQ2 и DQ8 гаплотипов и энтеропатии

ГЛЮТЕН

- ▶ Глютен (пшеничная клейковина) — смесь водонерастворимых белков эндосперма зерна, предназначенных для питания зародыша при его прорастании
- ▶ Главные компоненты глютена — проламины (название связано с тем, что при гидролизе этих белков образуется много пролина и глутамина)
- ▶ Проламины состоят из глиадина и глютенина — оба компонента значимы для больных целиакией

ПРОЛАМИНЫ

- * Пшеница — глиадин
- * Рожь — секалин
- Ячмень — гордеин (хордеин)
- Пшено — каферин
- Овёс — авенин (токсичность обсуждается)

В пшенице наиболее высокое содержание проламинов — 3-6 г на 100 г муки

ГЛЮТЕН

- ▶ У больных целиакией в эпителии кишечника имеет место недостаток соответствующих гидролаз
- ▶ При повышенной проницаемости кишечного эпителия у больных целиакией происходит транспорт необработанных пептидов глютена через эпителиальный барьер
- ▶ Проникновение пептидов глютена в lamina propria в отсутствии окончательного их гидролиза стимулирует воспалительную реакцию, опосредованную, в частности, через активацию ИЛ 15

ИММУННАЯ РЕАКЦИЯ НА ГЛЮТЕН

- ▶ ИЛ 15 вызывает экспрессию группы рецепторов CD94 на межэпителиальных лимфоцитах, что определяет их цитотоксичность
 - ▶ ИЛ 15 также вызывает экспрессию на энтероцитах молекул разных классов системы HLA
-

ЦЕЛИАКИЯ

- ▶ Генетическая предрасположенность:
- ▶ - ассоциируется с наследственным гаплотипом носительство антигена HLA II класса (96-99% больных)
- ▶ - носительство антигенов HLA-DQ2.5 — 88%, HLA-DQ2.2 — 4% и HLA-DQ8 — 6%
- ▶ - при отсутствии перечисленных антигенов, — HLA-DQ7.5
- ▶ - носительство антигена HLA A1; HLA G1; B13; DR W3; DR W7

Bergseng E. et al. Immugenetics. 2015;67:73-84

СИСТЕМА HLA

- ▶ Следует отметить, что наличие генов DQ2 и DQ8 является только риском заболеть целиакией, и в популяции у приблизительно 25-30% здоровых людей экспрессируются эти гены
 - ▶ Для развития болезни значимую роль играют различные аллели этих генов, а также полиморфизм генов других генетических локусов
-

НЕ HLA-ГЕНЫ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

- ▶ Сейчас известно более 39 генов не HLA-системы, которые могут быть связаны с развитием целиакии и ассоциированных с ней аутоиммунных заболеваний

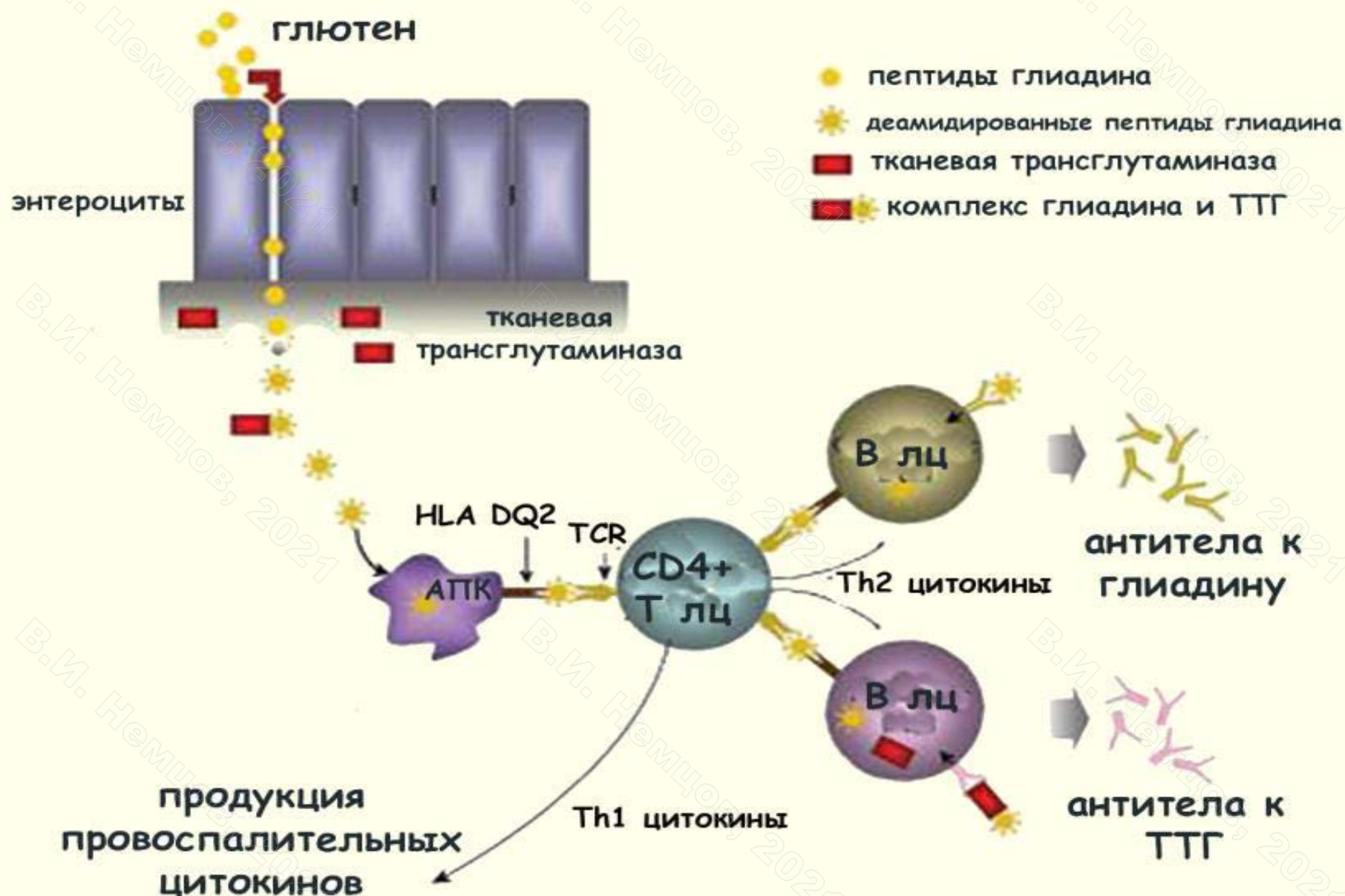
ТКАНЕВАЯ ТРАНСЛЮТАМИНАЗА (TG2)

- ▶ Благодаря обилию пролина и глутамина, пептиды, связанные с молекулами DQ2 и DQ8, являются идеальным субстратом для TG2
- ▶ TG2 относится к группе Са-зависимых трансглутаминаз и является мультифункциональным ферментом, уровень экспрессии которого играет патогенетическую роль при многих патологических состояниях

ЦЕЛИАКИЯ

- ▶ У носителей гаплотипов **DQ2 и DQ8** комплекс «тканевая трансглутаминаза-глиадин» обладает сродством к рецепторам главного комплекса гистосовместимости на поверхности Т-лимфоцитов, что приводит к активации цитотоксического и гуморального звеньев иммунитета

ПАТОГЕНЕЗ ЦЕЛИАКИИ



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦЕЛИАКИИ

- ▶ Встречаемость среди жителей западных стран колеблется от 1:100 до 1:50 — одно из самых распространенных генетических заболеваний

(Parzanese I. et al. WJGP. 2017;8(2):27-38)

- ▶ Европа — 1:200 рождений
 - ▶ США — 1:100.000 населения (клинически явная форма); 1:180 (скрытая форма)
 - ▶ Швеция — 28.000 больных на 9 млн населения
-

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦЕЛИАКИИ

- ▶ Распространенность целиакии среди родственников первой линии родства 1:10
- ▶ В 20% случаев целиакии диагноз устанавливается после 60 лет
- ▶ Целиакия — одно из самых частых заболеваний тонкой кишки — 1% всей популяции

Красновский А.Л. и др. Российский медицинский журнал. 2011;2:31-42

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦЕЛИАКИИ

- ▶ По финским данным (скрининг всего населения страны), — 1% всей популяции
 - ▶ Тогда в СПб должно быть более 50.000 больных целиакией
 - ▶ Вероятно, имеет место гиподиагностика целиакии
-

ЦЕЛИАКИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ПОЯВЛЕНИЯ СИМПТОМОВ:

- ▶ в раннем детстве (через 4-8 недель после начала питания глютенсодержащими продуктами)
 - ▶ у взрослых
 - ▶ в пожилом возрасте
-

ПАЦИЕНТЫ С ЯВНЫМИ
СИМПТОМАМИ ЦЕЛИАКИИ

12.5%

ПАЦИЕНТЫ С
НЕДИАГНОСТИРОВАННОЙ
ЦЕЛИАКИЕЙ

87.5%

ПАЦИЕНТЫ С ЛАТЕНТНОЙ ЦЕЛИАКИЕЙ
(ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ПРИ
ПРОВОЦИРУЮЩИХ ФАКТОРАХ)



КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕЛИАКИИ

- ▶ В последнее время говорят не столько о типичной или атипичной формах целиакии, но, учитывая значительно большую частоту атипичной формы, выделяют симптомные (с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями) и бессимптомные формы заболевания
-

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕЛИАКИИ

► Выделяют периоды заболевания:

- латентный
 - клинической манифестации
(активный период)
 - ремиссии (неполной и полной)
 - декомпенсации
-

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕЛИАКИИ

- ▶ Латентный период продолжается от момента введения глютена до начала клинических проявлений заболевания и может продолжаться от нескольких дней до многих лет, часто не диагностируется и может быть выявлен только при целенаправленном диагностическом поиске в группах риска
-

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕЛИАКИИ

- ▶ **Активный период** (период клинической манифестации)
- ▶ **Период неполной ремиссии** (начальная ремиссия) наступает, как правило, спустя 3-6 месяцев после назначения строгой безглютеновой диеты; отмечается уменьшение выраженности основных симптомов, снижение титров специфических антител, уменьшение признаков атрофической энтеропатии

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦЕЛИАКИИ

- ▶ **Период полной ремиссии** (клинико-серологическая и морфологическая ремиссия) — возможен не ранее, чем через 1 – 1,5 года от начала строгой безглютеновой диеты и характеризуется отсутствием специфических антител и полной нормализацией морфологической структуры слизистой оболочки тонкой кишки
 - ▶ **Декомпенсация** — при несоблюдении аглютеновой диеты или наличии рефрактерной целиакии (РЦ)
-

ЦЕЛИАКИЯ

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ:

- ▶ частичная атрофия
 - ▶ субтотальная атрофия
 - ▶ тотальная атрофия
 - ▶ по распространенности — тощая кишка
или тотальное поражение всей тонкой
кишки
-

ЦЕЛИАКИЯ

- ▶ «Классический» вариант начала целиакии у детей связан с введением прикорма во втором полугодии жизни (чаще всего — манной каши) или на втором году жизни (использование хлеба и сухарей) — хроническая диарея, болевой синдром
- ▶ Иногда манифестация целиакии у детей происходит позже

ЦЕЛИАКИЯ

ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

- ▶ общая слабость, повышение температуры
- ▶ похудание, белковый дефицит
- ▶ остеопороз
- ▶ синдром мальабсорбции
- ▶ повышенная кровоточивость (носовые кровотечения, экхимозы, гематурия, кровохаркание, гемартрозы),
анемия
- ▶ изменения кожи (сухость, гиперкератоз,
герпетиформный дерматит — целиакия кожи —
15-25%)

ЦЕЛИАКИЯ

- ▶ **Герпетиформный дерматит** —
симметричная папулезно-
везикулярная зудящая сыпь
с преимущественной локализацией
на коленях, локтях, плечах и ягодицах
(отложение IgA в сосочковом слое
кожи)
-



ЦЕЛИАКИЯ ВЗРОСЛЫХ

ЦЕЛИАКИЯ – латентная форма

Латентная форма —

чаще у женщин:

- ▶ слабо выраженные симптомы со стороны ЖКТ
 - ▶ преобладают внекишечные проявления
-

ЦЕЛИАКИЯ — СИМПТОМЫ СО СТОРОНЫ ЖКТ

- ▶ Синдром желудочной диспепсии
 - ▶ СРК-подобный синдром
 - ▶ Хронический запор
 - ▶ Гастроэзофагеальный рефлюкс и рефлюкс-эзофагит
 - ▶ Неспецифический вялотекущий гепатит
 - ▶ Аномалии жёлчного пузыря
-

ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

ЦЕЛИАКИЯ

Гинекологические синдромы

- Бесплодие
 - Аменорея
 - Спонтанные выкидыши
-

НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

- ▶ Частота целиакии среди женщин с нарушениями репродуктивной функции (привычный выкидыш) составляет от 1,6 до 8%*
- ▶ По данным одного из первых в России исследований распространенности целиакии у женщин с привычным выкидышем (Н.К. Тетруашвили и др., 2014), целиакия была выявлена у 4,1% таких больных

* Быкова С.В., Парфенов А.И., Тетруашвили Н.К. и др. Терапевтический Архив. 2012;2:31-36

** Тетруашвили Н.К. и др. Акушерство и гинекология 2014;11:57-61

ЦЕЛИАКИЯ

Изменения со стороны системы крови:

- Различные анемии — железодефицитные, В₁₂-дефицитные, фолиеводефицитные (среди больных женщин детородного возраста с ЖДА неясной этиологии 21-58% больных целиакией)
 - Повышенная кровоточивость
-

ЦЕЛИАКИЯ

Метаболические расстройства

- Боли в костях
 - Остеопороз
 - Различные дефицитные состояния
(дефицит различных витаминов,
микро- и макроэлементов)
-

ЦЕЛИАКИЯ

Неспецифические проявления:

- Слабость
 - Утомляемость
 - Хроническая усталость
 - Артралгии
-

БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЦЕЛИАКИЕЙ

ВЗК

Первичный билиарный холангит

Первичный склерозирующий холангит

Аутоиммунный гепатит

СД 1 типа

Тиреоидит Хашимото

Болезнь Аддисона

Глютеновая (мозжечковая) атаксия

Аутизм

Рассеянный склероз

Системные заболевания соединительной ткани

Опухоли

- ▶ Аденокарцинома тонкой кишки (в 80 раз чаще, чем в общей популяции)
- ▶ Плоскоклеточный рак пищевода и ротоглотки
- ▶ Т-клеточная лимфома кишечника, неходжкинские лимфомы (риск их развития в 30-40 раз выше)

Иногда эти опухоли, а также язвенный еюноилеит, считают осложнениями целиакии после продолжительного её течения (особенно при рефрактерной форме болезни)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ

ГЛЮТЕН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ

- ▶ Истинная целиакия — аутоиммунный механизм патогенеза
- ▶ Не аутоиммунная, не аллергическая врожденная непереносимость к глютену
- ▶ Аллергия к глютену (может проявляться не только симптомами, сходными с целиакией — БА пекарей, аллергический ринит, отёк Квинке)

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮТЕНА

Сенсибилизация к глютену:

- ▶ отсутствуют антитела к тканевой трансглутаминазе и выраженные атрофические изменения слизистой оболочки тонкой кишки
- ▶ присутствуют антиглиадиновые антитела

Casella N. et al. Schizophr Bull 2011;1:94-100

Biesiekierski JR et al. Am J Gastroenterol 2011;3:507-514

НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮТЕНА

- ▶ Подробное обследование 80 таких больных, проведённое в нескольких центрах США и Италии четко показало достоверно более редкое обнаружение HLA DQ2 и/или DQ8 (26% по сравнению со 100% при истинной целиакии)
- ▶ Также было показано отсутствие значительных гистологических изменений слизистой оболочки ДПК (у 40% больных увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов — 1 степень изменений по шкале Marsh по сравнению со 100% изменений уровня Marsh 3 у больных истинной целиакией)

ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ

ЦЕЛИАКИЯ (диагностика)

- ▶ копрограмма
- ▶ посев кала — дисбактериоз
- ▶ снижение абсорбционной способности тонкой кишки по тесту с D-ксилозой
- ▶ титр антиглиадиновых (неспецифичный метод), антиретикулиновых и **антиэндомизийных антител**
- ▶ **титр антител к тканевой трансглутаминазе (в классе IgA)**
- ▶ **биопсия слизистой оболочки ТК**

ЦЕЛИАКИЯ (диагностика)

- ▶ Чувствительность основного биохимического теста (**титр антител к тканевой трансглутаминазе**) снижается при выраженной атрофии ворсин, при высоком числе межэпителиальных лимфоцитов, у пожилых больных и при дефиците IgA
 - ▶ **Антитела к деаминированному пептиду альфа-глиадина (во фракциях IgA и IgG) и** определение общего IgA (может быть снижен)
-

ЦЕЛИАКИЯ (диагностика)

- ▶ Обнаружение субэпителиальных депозитов антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе в слизистой оболочке тонкой кишки еще до развития атрофии — наиболее чувствительный и более ранний диагностический тест

ЦЕЛИАКИЯ

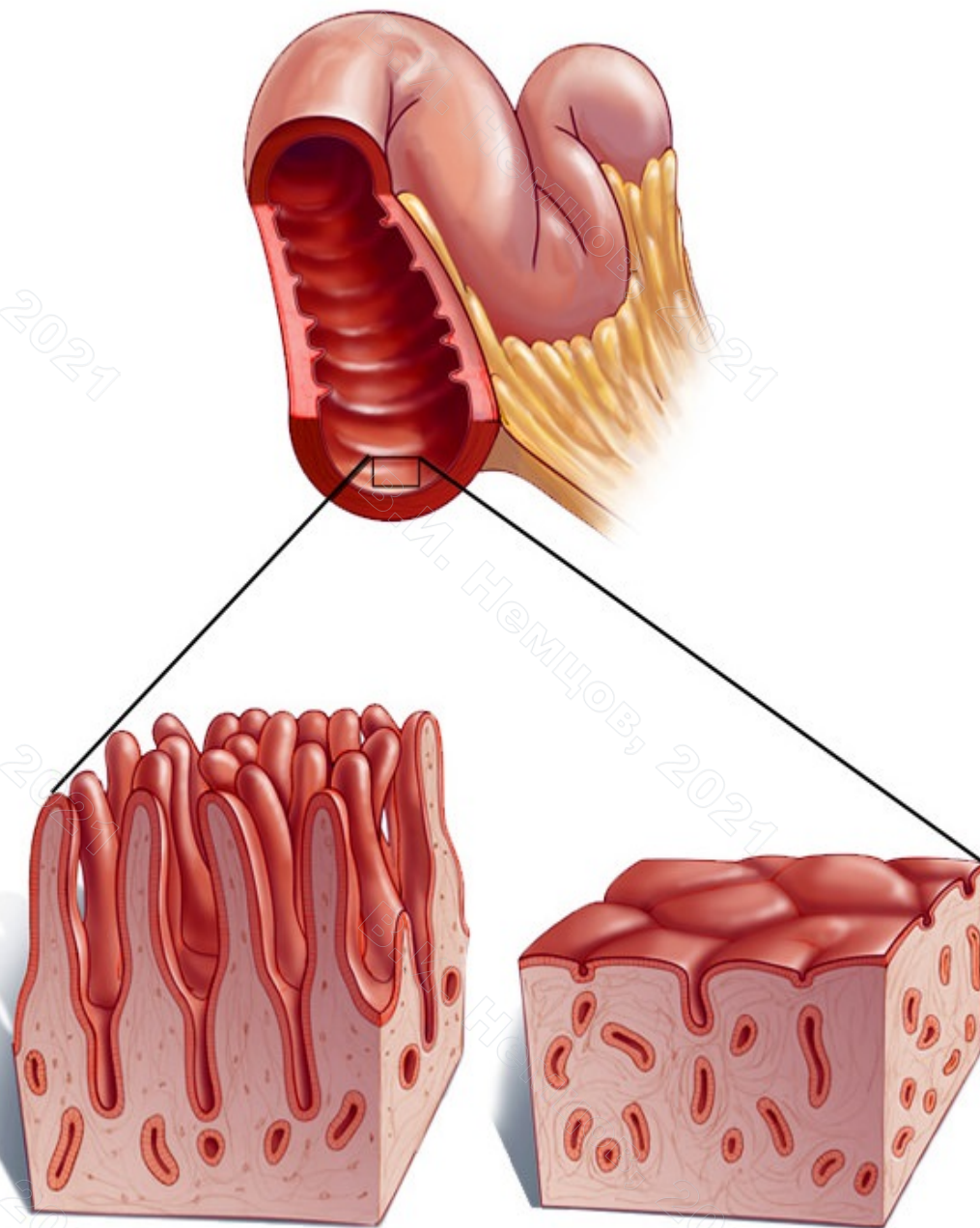
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

- 1) Биопсии должны быть множественными (оптимально — 4-6 кусочков из 2-3 участков ДПК)
- 2) Биоптаты должны быть **не только** из луковицы ДПК (в ней физиологически более короткие ворсинки и чаще, чем в других отделах ДПК встречается атрофия другой этиологии)
- 3) Биопсию следует делать до перевода больного на аглютеновую диету

ЦЕЛИАКИЯ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

- ▶ атрофия ворсинок (частичная, субтотальная или тотальная)
 - ▶ снижение числа энтероцитов и изменения их ультраструктуры
 - ▶ углубление крипт
 - ▶ межэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация
-



Нормальный кишечник

Целиакия

Значение генетического исследования при целиакии

1. Отрицательные результаты генетического типирования позволяют исключить целиакию. Наличие данных гаплотипов у 30% здорового населения не позволяет использовать данное исследование в качестве скринингового метода и не является основанием для постановки диагноза целиакии
 2. Генетическое типирование может быть использовано для исключения диагноза целиакии
- Ценность генетических маркеров определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на АГД или нет

Кого необходимо обследовать на целиакию?

1. Больные с клинико-лабораторными проявлениями синдрома мальабсорбции, такими как диарея, снижение массы тела, стеаторея, боли и вздутие в животе
2. Больные с синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР)
3. Больные с СД I типа при наличии гипертрансаминаземии
4. Больные с АИТ, герпетиформным дерматитом, рефрактерной ЖДА, мозжечковой атаксией, бесплодием, в особенности при наличии гастроэнтерологических жалоб

ЛЕЧЕНИЕ ЦЕЛИАКИИ

ЛЕЧЕНИЕ

- ▶ ЗАПРЕЩАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ продукты, содержащие глютен, — пшеница, рожь, ячмень, овес, просо и продукты их переработки: мука, хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия; крупы (манная, пшеничная, кус-кус, булгур, овсяная, перловая, «Геркулес», ячневая, толокно, «Артек», «Полтавская», «7 злаков» и т.п.), а также блины, манты, пельмени, котлеты, блюда в панировке
-

ЛЕЧЕНИЕ

- ▶ Запрещается использовать продукты, содержащие «скрытый глютен», в том числе — сосиски, колбасы, мясные и рыбные консервы, сухие супы, бульонные кубики, морепродукты, майонез, шоколад, мороженое, йогурты, крабовые палочки, кетчуп, мясная подливка, различные приправы
-

ЛЕЧЕНИЕ

- ▶ Жирные соусы, маргарин с глютенсодержащими стабилизаторами, соевые соусы, некоторые виды чая, кофе- и какао — смеси для быстрого приготовления, кукурузные хлопья при использовании ячменной патоки, квас, пиво, водка, виски
-

ЛЕЧЕНИЕ

- ▶ Нельзя использовать продукты с пищевыми красителями и консервантами
 - ▶ Рекомендуется также исключить продукты, содержащие лактозу и аллергены
 - ▶ Прием даже 100 мг глютенсодержащего продукта (например, щепотка хлеба) может вызвать атрофию ворсинок
 - ▶ Соблюдение строгой аглютеновой диеты обычно приводит к восстановлению слизистой оболочки в течение 3-6-12-18 месяцев
-

Возможные непищевые источники глютена

- ▶ Губная помада
 - ▶ Бальзам для губ
 - ▶ Блеск
 - ▶ Зубная паста
 - ▶ Клей на марках и конвертах
 - ▶ Растительные и минеральные добавки
 - ▶ Медикаменты
-

ЛЕЧЕНИЕ (перспективы)

- ▶ В настоящее время создан иммунологически безопасный овес
- ▶ Создана линия ячменя с низким содержанием гордеина
- ▶ Создана трансгенная линия пшеницы с низким содержанием глиадина
- ▶ Синтезируются препараты, нормализующие нарушенную проницаемость слизистой оболочки кишки

Marine M. et al. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:477-486

Pinier M. et al. Am J Gastroenterol 2010;105:2551-2561

Парфенов А.И. Терапевтический архив 2013;2:4-7

ЛЕЧЕНИЕ

РАЗРЕШАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ:

- ▶ - рис, гречиха, амарант, кукуруза, сорго, тапиока (содержат мало проламинов) и продукты из них, картофель, соевые продукты, мука из орехов, бобов, семян, бобовые, непшеничный крахмал (картофельный крахмал), мальтодекстрин, овощи, фрукты, растительное масло, соки, сахар, джемы, мед, мясо, рыба, птица

ЛЕЧЕНИЕ

- ▶ молочные продукты (свежий не кислый творог, сыры, брынза, при переносимости — кисломолочные продукты, сметана, молочный соус-бешамель — на рисовой муке или пшеничном крахмале), яйца, какао, кофе, чай, фруктовые и ягодные соки
-

ЛЕЧЕНИЕ

- ▶ Крахмал — это зерновой сахар, глютен — зерновой белок
 - ▶ Не содержит глютен только тот пшеничный крахмал, который произведён в соответствии с Европейскими стандартами производства продуктов без глютена — Codex standard labelling
 - ▶ На продукте, в составе которого есть пшеничный крахмал, должно быть отмечено, что он не содержит глютен
-

ЛЕЧЕНИЕ

Специально сделанные
без глютена продукты:

- хлеб
 - шоколадные изделия
 - кондитерские изделия
-

ЛЕЧЕНИЕ

Использование безглютеновых продуктов промышленного производства со специально сбалансированным составом нутриентов позволяет уменьшить дефицит железа, кальция, магния, цинка, витаминов D, B₁₂ и рибофлавина, пищевых волокон

Бельмер С.В. Современные принципы диетотерапии целиакии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012;6:97-100

Парфенов А.И. Целиакия. М., 2007

ЛЕЧЕНИЕ

- ▶ лечение дисбиоза (пре- и пробиотики, метабиотики)
 - ▶ Из пробиотиков, например, — *Saccharomyces boulardii*
 - ▶ Эти дрожжи, помимо пробиотического действия, повышают активность ферментов щеточной каймы, стимулируют гидролиз концевых пептидов, стимулируют местный и общий иммунитет, подавляют синтез некоторых провоспалительных цитокинов
-

The European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) (июнь 2019)

- ▶ Большая часть людей с целиакией хорошо переносит **овёс**, но введение овса в диету должно быть осторожным с отслеживанием необычных реакций
 - ▶ Взрослые пациенты с впервые выставленной целиакией должны быть обследованы на дефицит микронутриентов (железо, фолиевая кислота, витамины D и B₁₂)
 - ▶ Пациентам желательна диета с большим количеством клетчатки
-

Нарушение всасывания глюкозы и галактозы

**(глюкозо-галактозная мальабсорбция или
моносахаридная мальабсорбция)**

E74 – Другие нарушения обменов углеводов

Моносахаридная мальабсорбция

- ▶ Мальабсорбция глюкозы-галактозы — редкое генетическое заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования
 - ▶ Во всем мире описано всего несколько сотен пациентов, но до 10% населения имеют несколько сниженную способность усваивать глюкозу без явных клинических проявлений
 - ▶ В основе болезни — мутация в гене SLC5A1 (22q12.3), который отвечает за синтез белка-котранспортёра натрия и глюкозы — белок SGLT1
-

Моносахаридная мальабсорбция

- ▶ Белок SGLT1 находится в основном в кишечном тракте, а также в почках, где он участвует в транспортировке глюкозы и структурно подобной галактозы через клеточные мембраны
- ▶ Белок-котранспортер натрия / глюкозы важен для функционирования кишечных микроворсинок — он участвует в процессе поглощения глюкозы клетками щёточной каёмки из-за градиента натрия через клеточную мембрану
- ▶ Это вторичный активный транспорт — градиент натрия, создаваемый для функционирования обмена натрия / кальция, создается насосом натрия / калия, которому требуется АТФ

Моносахаридная мальабсорбция

- ▶ При этом натрий и вода переносятся вместе с моносахарами
- ▶ Мутации, которые не позволяют белку SGLT1 выполнять эту функцию, приводят к накоплению глюкозы и галактозы в кишечном тракте
- ▶ Вода, которая обычно переносится через щёточную каёмку с сахаром, остается в кишечном тракте и выводится с калом, что приводит к обезвоживанию и диарее
- ▶ У людей с одним измененным аллелем гена SLC5A1 уровень абсорбционной способности глюкозы также снижен, и это может быть измерено в лабораторных тестах, но, как правило, клинических проявлений не имеет

Моносахаридная мальабсорбция

- ▶ Мальабсорбция глюкозы-галактозы обычно проявляется в первые несколько недель жизни ребенка — диарея, приводящая к обезвоживанию, ацидозу и потере веса при кормлении грудным молоком или обычными молочными смесями
 - ▶ Возможно также образование камней в почках
 - ▶ Периодически может возникать умеренная глюкозурия
-

Моносахаридная мальабсорбция

- ▶ Лечение – отказ от грудного вскармливания и вскармливания молочными смесями
- ▶ Могут быть использованы смеси на основе фруктозы (вероятно, в России не зарегистрированы)
- ▶ Возможно использование безлактозных смесей
- ▶ При обезвоживании — парентеральное питание, введение глюкозо-солевых растворов

Моносахаридная мальабсорбция

- ▶ Необходимо пожизненное соблюдение безмолочной диеты (поскольку при метаболизме молочных продуктов образуется галактоза)
- ▶ Также исключаются из рациона сахар, сладости и любые другие источники глюкозы
- ▶ Следует иметь в виду, что с возрастом толерантность к глюкозе и галактозе может возрасть
- ▶ Разрешаются овощи, фрукты, мясо, рыба, яйца, жиры, фруктоза, мед

НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ АМИНОКИСЛОТ

Болезнь Хартнапа (Hartnup)

(МКБ-10 – E72.8)

- ▶ У больных нарушен кишечный транспорт моноаминомонокарбоновых аминокислот с нейтральными или ароматическими боковыми цепями, прежде всего — **триптофана**, и повышена экскреция аминокислот с мочой из-за нарушения их реабсорбции в почечных канальцах
- ▶ Наследование аутосомно-рецессивное (полиморфизмы гена SLC6A19 — Solute Carrier Family 6 Member 19)
- ▶ Болезнь названа в честь впервые описанного пациента — Хартнап — фамилия больного, родители которого были родственниками (двоюродными братом и сестрой)

Болезнь Хартнапа

- ▶ Клинические проявления обуславливаются не только (а иногда и не столько) пищевой недостаточностью незаменимой аминокислоты триптофана из-за его нарушенного всасывания в кишечнике, но также недостатком никотиновой кислоты, которая синтезируется в организме на основе триптофана
-

Болезнь Хартнапа

- ▶ В основе болезни — дефект переносчика аминокислот на щеточной каемке тощей кишки и проксимальных канальцев почек
- ▶ В кишечнике снижено всасывание свободных нейтральных аминокислот, хотя они могут всасываться в виде ди- или трипептидов
- ▶ Лица обоего пола болеют одинаково часто
- ▶ Предположительная распространенность — 1 случай болезни на 24000 живых новорожденных

Болезнь Хартнапа

- ▶ Не всосавшийся триптофан расщепляется кишечными бактериями, преобразуясь в индол
 - ▶ Индол всасывается и расщепляется с образованием индикана, который выделяется с мочой
 - ▶ При контакте с воздухом индикан превращается в синий краситель, который дает моче, а следовательно у маленьких детей и пеленкам, синий (голубой) цвет
-

Болезнь Хартнапа

- ▶ Течение болезни бывает бессимптомным , но часто в клинической картине доминирует поражение кожи, напоминающее пеллагру (гиперемия, шелушение, пузыри — на открытых участках тела — фотодерматоз); возможно приступообразное течение дерматоза
-

Болезнь Хартнапа

- ▶ Возможны изменения нервной системы и психической сферы — тремор, признаки мозжечковой атаксии, гиперкинез, депрессия, галлюцинации
 - ▶ У некоторых больных отмечают сниженный рост
 - ▶ Наблюдаются расстройство пищеварения, лихорадка, могут быть нарушения зрения
-

Болезнь Хартнапа – диагностика

- ▶ Повышенное выделение с мочой некоторых аминокислот (глутамин, аспарагин, гистидин, серин, треонин, триптофан) и продуктов их распада (индол, индикан)
 - ▶ Повышенное выделение триптофана с калом
-

Болезнь Хартнапа – диагностика

- ▶ Замедленное нарастание концентрации триптофана в крови после пероральной нагрузки триптофаном и повышенное выделение 5-гидроксииндолуксусной кислоты
- ▶ Молекулярно-генетический анализ — определение полиморфизмов гена SLC6A19

Болезнь Хартнапа — лечение

- ▶ Избегать провоцирующих обострение факторов (инсоляция, приём некоторых лекарств, лихорадочные состояния любой природы, эмоциональный и/или физический стресс, недостаточное питание)
-

Болезнь Хартнапа — лечение

- ▶ Диета — ограничение приёма кальция, витамин D и продуктов, особенно богатых триптофаном (при этом больным детям нужно давать большое количество белка — до 4 г/кг)
 - ▶ Кальций и витамин D ограничиваются, чтобы предотвратить повреждение почек
 - ▶ Рекомендуется длительный приём никотиновой кислоты (по 40-200 мг 4 раза в день) и других витаминов группы В
-

Болезнь Хартнапа — лечение

- ▶ Триптофана много в мясе кролика — наиболее насыщенное этой аминокислотой мясо (в 100 граммах продукта — более 130% от рекомендованной суточной нормы)
 - ▶ Несколько меньше триптофана в свинине, козлятине и телятине
 - ▶ Среди птичьего мяса лидируют цыплята, индейка, куры (крылья и ножки)
 - ▶ Много триптофана в молоке
-

Болезнь Хартнапа — лечение

- ▶ Во время приступа — парэнтеральное введение никотиновой кислоты
 - ▶ При необходимости — инфузионное введение аминокислотных смесей, содержащих высокое количество триптофана
 - ▶ Симптоматическая терапия
 - ▶ В большинстве случаев болезнь Хартнапа имеет доброкачественное течение, и на продолжительность жизни не влияет
-

Синдром голубых (синих) пеленок

У некоторых больных нарушение всасывания триптофана клинически ничем не проявляется, за исключением окрашивания мочи (у маленьких детей и пелёнок) в голубой (синий) цвет из-за синтеза синего индиго в кишечнике под действием микрофлоры, это соединение всасывается и выделяющейся с мочой индикан окисляется на воздухе — «болезнь синих пелёнок»

НАРУШЕНИЕ ВСАСЫВАНИЯ ЖИРОВ

**(МКБ-10 — K90 — Нарушение всасывания
в кишечнике**

**E75.5 — Другие нарушения накопления
липидов)**

Абеталипопротеинемия (синдром Бассена-Корнцвейга /Bassen-Kornzweig/)

- ▶ Редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования (частота 1:1.000.000)
- ▶ Вызвано мутацией в гене (04q24/MTP), ответственном за синтез микросомального триглицерид-трансферного фактора (MTP), что нарушает нормальную абсорбцию жира и жирорастворимых витаминов в кишечнике транспорт триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов, что приводит к нарушению синтеза в организме бета-липопротеинов — ЛПНП, ЛПОНП и хиломикронов

Абеталипопротеинемия (синдром Бассена-Корнцвейга /Bassen-Kornzweig/)

- ▶ Трансферный фактор (МТР) обеспечивает транспорт триглицеридов, эфиров холестерина и фосфолипидов
- ▶ Заболевание проявляется с раннего детства, реже — с юношеского возраста
- ▶ Прежде всего возникают нарушения стула — диарея, стул становится светлым, жирным и обладает неприятным запахом
- ▶ Быстро возникает дефицит витамина Е, который у маленьких детей проявляется прежде всего нарушениями сердечной деятельности и нейромускульными расстройствами из-за поражения задних столбов спинного мозга

Абеталипопротеинемия (синдром Бассена-Корнцвейга /Bassen-Kornzweig/)

- ▶ Дети не набирают вес, развивается анемия из-за нарушения абсорбции фолиевой кислоты и железа и постепенно развивается развернутая картина синдрома мальабсорбции с признаками дефицита всех, особенно жирорастворимых, витаминов, возможен геморрагический диатез
-

Абеталипопротеинемия (синдром Бассена-Корнцвейга /Bassen-Kornzweig/)

- ▶ Нарушения функции нервной системы прогрессируют, возникает мышечная слабость, несколько позже нарушается мышечная координация, атаксия, выраженный сколиоз, обычно после 10 лет возникает пигментная дегенерация сетчатки
-

Абеталипопротеинемия (синдром Бассена-Корнцвейга /Bassen-Kornzweig/) — диагностика

- ▶ Изменения липидного спектра крови — снижение содержания или отсутствие в крови холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, хиломикронов, апо-В
 - ▶ Изменённые эритроциты периферической крови — акантоцитоз (эритроциты со «звездчатыми» или «рогатыми» краями) — до 50-70% всех эритроцитов
 - ▶ Генетический анализ
-

Гипобеталиппротеинемия

- ▶ Наследственное заболевание, связанное с полиморфизмами гена апоВ на второй хромосоме (02p24)
 - ▶ Наследование аутосомно-доминантное, при некоторых полиморфизмах — аутосомно-рецессивное
 - ▶ Патология связана с нарушениями синтеза апопротеина В, что приводит к образованию аномальных хиломикронов и липопротеинов низкой плотности
-

ЛЕЧЕНИЕ А- И ГИПОБЕТАЛИПОПРОТЕИНЕМИИ

- ▶ Диета с ограничением жира
- ▶ Постоянный приём больших доз витамина Е (некоторые авторы рекомендуют до 170 мг/кг/сутки) – это может не только улучшить состояние больных, но также привести к предотвращению прогрессирования болезни
- ▶ Рекомендуется принимать другие витамины, особенно А (ретинола ацетат 100-400 МЕ/кг/сутки) и К (5 мг/сутки), особенно при наличии геморрагических проявлений, а также водорастворимые витамины, препараты кальция и железа по мере необходимости*

*Полякова С.И. и др. Российский педиатрический ж-л 2012;4:53-57

Первичное нарушение транспорта жёлчных кислот

- ▶ Возникает вследствие нарушения функции транспортных переносчиков жёлчных кислот в подвздошной кишке
 - ▶ Из-за воздействия не всосавшихся дезоксихолиевой и хенодезоксихолиевой кислот на слизистую оболочку кишечника возникает обильная секреторная диарея, типична стеаторея и потеря с калом жёлчных кислот, при этом концентрация жёлчных кислот в крови понижена
 - ▶ Постепенно развивается гипотрофия
 - ▶ Необходимо соблюдение диеты с низким содержанием жира
-

Нарушение всасывания ВИТАМИНОВ

(Изолированное наследственное нарушение всасывания витамина B_{12} или фолиевой кислоты встречается редко и чаще сочетается с нарушениями всасывания углеводов и белков)

Нарушение всасывания витамина B₁₂

- ▶ Существует несколько вариантов наследственного нарушения обмена витамина B₁₂ (нарушение синтеза внутреннего фактора Касла) или транспорта B₁₂
 - ▶ После истощения запасов фетального кобаламина начинают проявляться симптомы, типичные для дефицита витамина B₁₂ (обычно в возрасте 1-4 лет, но при частичном дефиците это происходит позже)
 - ▶ Наследование аутосомно-рецессивное
-

Нарушение всасывания фолиевой кислоты

- ▶ Наследственный дефект всасывания фолатов наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется симптомами макроцитарной анемии, диареи и нарастающими неврологическими симптомами (судороги), а также отставанием физического развития ребенка
-

Нарушение всасывания микроэлементов и электролитов

Первичная гипомagneзиемия (МКБ-10 – E83.4)

- ▶ Редкое наследственное заболевание (аутосомно-рецессивное), вызванное мутацией в гене TRPM6 (09q21.13), который кодирует транзиторный рецепторный потенциал катионного канала (подсемейство M, элемент 6)
 - ▶ При этом нарушается кишечная абсорбция магния (Mg), а также происходит потеря магния почками из-за нарушения его реабсорбции в дистальных извитых канальцах
 - ▶ При дефиците магния нарушаются цАМФ-зависимые процессы секреции паратиреоидного гормона, а также передача гормонального сигнала в клетках тканей-мишеней — возникает гипокальциемия
-

Первичная гипомагниемия

- ▶ Гипомагниемия обычно сопровождается гипофосфатемией и возникновением дефицита калия, что связано с повышенной его экскрецией почками и одновременно с нарушением регуляции активности Na^+/K^+ -насоса, в котором Mg^{2+} является кофактором Na^+/K^+ -АТФазы
- ▶ Следовательно, клинические проявления гипомагниемии обусловлены также присоединившимся недостатком калия и кальция
- ▶ При этом возможно возникновение судорог, тетании (положительные симптомы Труссо и Хвостека), тошнота, рвота, психические расстройства, различные нарушения сердечного ритма, а также на ЭКГ определяется увеличение длительности интервала QT, уплощение зубца T и депрессия сегмента ST

Первичная гипомагниемия – диагностика

- ▶ В крови — сниженный уровень магния, гипокальциемия и снижение (незначительное) уровня паратиреоидного гормона (гипокальциемия вызвана уменьшением высвобождения паратиреоидного гормона в результате глубокой гипомагниемии)
- ▶ Дефект реабсорбции можно обнаружить с помощью внутривенного теста нагрузки магнием
- ▶ Уровень кальция в моче остается нормальным
- ▶ Диагноз подтверждается с помощью генетического скрининга TRPM6

Первичная гипомагниемия – лечение

- ▶ Введение сульфата магния парэнтерально в дозе 0,2-0,4 мл/кг 1-2 раза в сутки
 - ▶ Поддерживающая терапия — 25% раствор сульфата магния по 0,4 мл/кг/сутки внутрь
-

Нарушение всасывания цинка (МКБ-10 – E83.2)

- ▶ При этом наследственном заболевании имеется нарушение синтеза цинксвязывающего протеина, необходимого для кишечной абсорбции цинка
- ▶ Заболевание проявляется с момента прекращения вскармливания материнским молоком, которое содержит цинксвязывающий белок
- ▶ Возникают изменения кожи на конечностях (акродерматит), ягодицах, диарея
- ▶ Типична повышенная склонность к инфекциям, алопеция, стоматит, блефарит, конъюнктивит, возможна потеря зрения, неврологическая симптоматика, трофологическая недостаточность

Нарушение всасывания меди (синдром Менкеса) МКБ-10 – E 83.0

- ▶ Синдром Менкеса — редкое генетическое заболевание, возникает почти исключительно у мальчиков (ген картирован на длинном плече X-хромосомы (локус Xq12-q13) — неправильное функционирование гена ATR7A
 - ▶ Около 30% случаев — результат новых мутаций, а 70% наследуются, почти всегда от матери
 - ▶ Это — орфанное заболевание, частота в мире 1:40 000-1:350 000 живых новорожденных мальчиков или от 1 на 100 000 до 1 на 250 000 новорожденных
 - ▶ Заболевание описано Джоном Хансом Менкесом в 1962 году
-

Нарушение всасывания меди (синдром Менкеса)

- ▶ Ген ATP7A кодирует трансмембранный белок, который переносит медь через клеточные мембраны
- ▶ В тонком кишечнике белок ATP7A контролирует всасывание меди из пищи
- ▶ В других клетках белок перемещается между аппаратом Гольджи и клеточной мембраной, поддерживая концентрацию меди в клетке
- ▶ В аппарате Гольджи этот белок обеспечивает медью ферменты, обеспечивающие структуру и функцию костей, кожи, волос, кровеносных сосудов и нервной системы
- ▶ Один из таких ферментов — лизилоксидаза — связывает тропоколлаген в фибриллы коллагена, а дефектный коллаген способствует многим проявлениям этого заболевания в соединительной ткани

Нарушение всасывания меди (синдром Менкеса)

- ▶ Поскольку медь входит в состав многих жизненно необходимых для роста организма ферментов, клинические проявления болезни разнообразны
 - ▶ Чаще всего симптомы начинают проявляться к третьему месяцу жизни ребенка, иногда — позже
 - ▶ На месте выпавшего младенческого пуха появляется небольшое количество ломких светлых волос, переплетенных друг с другом (поэтому это заболевание носит название «болезнь курчавых волос»)
-

Нарушение всасывания меди (синдром Менкеса)

- ▶ Возникают микроцитарная анемия, лейкопении, депигментация кожи (из-за нарушения синтеза тирозина), развиваются различные дефекты формирования соединительной ткани (из-за дефицита функции лизилоксидазы — фермента, необходимого для образования ковалентных сшивок между полипептидными цепями коллагена и эластина)
 - ▶ Типичны слабый мышечный тонус, гипотермия, судорожный синдром, остеопороз, дряблые черты лица
-

Нарушение всасывания меди (синдром Менкеса)

- ▶ Это приводит к аномалиям развития, в частности, сердечно-сосудистой системы (расслаивающая аневризма аорты, вазопатии), легких (развитие эмфиземы) и скелета (остеопатии)
 - ▶ Недостаток функции цитохромоксидазы и дофамин-бета-гидроксилазы приводит к нарушению формирования миелина и поражению нервной системы (нейродегенеративные проявления и отставание психического развития)
-

Нарушение всасывания меди (синдром Менкеса)

- ▶ Более благоприятно протекающий вариант болезни Менкеса — «синдром затылочных рогов» — результат других полиморфизмов гена *ATP7A*
- ▶ При этом варианте основные проявления — отложения кальция на затылке, жёсткие («стальные») волосы, повышенная растяжимость и дряблость кожи, гипермобильность суставов (поэтому иначе синдром называется синдромом Элерса-Данло 9-го типа)
- ▶ Начинается позже — от 1 года до 12 лет и протекает более доброкачественно

Нарушение всасывания меди (синдром Менкеса)

- ▶ **Диагностика** — определение уровня меди и церулоплазмина в крови (снижение), биопсия кожи и микроскопическое исследование волос для выявления характерных аномалий Менкеса
 - ▶ Определение соотношения гомованиловой кислоты и ванилилминдальной кислоты в моче
 - ▶ Генетическое исследование — поиск мутаций в гене ATR7A
 - ▶ **Лечение** — использование гистидината меди, симптоматическая терапия
-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▶ Наиболее часто у взрослых встречаются дисахаридазная недостаточность и целиакия
- ▶ Вероятно, имеет место гиподиагностика целиакии, особенно тех её форм, которые протекают с минимальной выраженностью симптомов со стороны кишечника
- ▶ Необходима диагностика целиакии при всех ассоциированных с ней заболеваниях, особенно при отсутствии явного эффекта от их лечения
- ▶ Орфанные заболевания, проявляющиеся с раннего возраста, при своевременной их диагностике, могут позволить продлить жизнь пациентов и улучшить качество их жизни

**БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!**
