

УДК 616.345-008.6-092

Дифференциальная диагностика синдрома раздраженного кишечника и глютеневой энтеропатии

Ю.О. Шулпекова, Е.К. Баранская

(ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава»)

Differential diagnostics of irritable bowel syndrome and celiac disease

Yu.O. Shulpekova, Ye.K. Baranskaya

Цель обзора. Проанализировать сходство и различия клинических проявлений и данных дополнительных методов исследований при синдроме раздраженного кишечника (СРК) и глютеневой энтеропатии.

Основные положения. Приводятся данные о характере клинических проявлений и основных лабораторных и гистологических маркерах глютеневой энтеропатии. Подчеркивается возможное сходство основных симптомов СРК и целиакии, особенно при малосимптомном, стертом, течении последней. Учитывая принципиально разный прогноз этих заболеваний, указывается на важность своевременного распознавания и лечения глютеневой энтеропатии. Сообщается о группах риска, чувствительности и специфичности различных серологических тестов и информативности гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии. Аргументируется необходимость комбинированного исследования основных серологических маркеров целиакии (антител к тканевой трансглутаминазе и антител к эндомизию) у пациентов с предполагаемым диагнозом СРК с преобладанием диареи и варианта смешанного типа.

Закключение. Следует признать, что на основании Римских критериев III не представляется возможным убедительно исключить наличие глютеневой энтеропатии у больных с симптоматикой СРК с диареей и смешанного течения. Подобным пациентам целесообразно рекомендовать исследование антител к тканевой трансглутаминазе и антител к эндомизию.

Ключевые слова: глютеневая энтеропатия, синдром раздраженного кишечника.

The aim of review. To analyze similarity and differences of clinical manifestations and data of additional investigations methods at *irritable bowel syndrome* (IBS) and celiac disease.

Original positions. Data on pattern of clinical manifestations and basic laboratory and histological markers of celiac disease is cited. Possible similarity of basic signs of IBS and celiac sprue is pointed out, especially at low-symptom, subtle course of the latter. Taking into account essentially different prognosis of these diseases, well-timed recognition and treatment of celiac disease is important. Groups of risk, sensitivity and specificity of various serological tests and information value of histological study of mucosa of small intestine at celiac sprue are presented. Necessity of combined investigation of basic serological markers of celiac sprue – antibodies to tissue transglutaminase and antibodies to endomysium at patients with prospective diagnosis of IBS with diarrhea-predominant and mixed variant is rationalized.

Conclusion. It is necessary to recognize, that according to Rome-III criteria it is not obviously possible to exclude convincingly the presence of celiac disease at patients with symptoms of IBS with diarrhea and mixed type. It is expedient to recommend a test for antibodies to tissue transglutaminase and antibodies to endomysium to these patients.

Key words: celiac disease, irritable bowel syndrome.

Шулпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — Juliash@mail333.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

С расширением знаний о патогенезе и вариантах течения различных заболеваний возрастает и круг загадок, возникающих в современной гастроэнтерологии. В качестве одной из подобных «областей неясного и сомнительного» выступает проблема проведения грани между функциональной и органической патологией.

В настоящей статье мы сделали попытку рассмотреть черты, которые могут объединять или отчетливо разделять *синдром раздраженного кишечника* (СРК) и глютеную энтеропатию. Нужно признать, что сходство симптоматики этих заболеваний, высокая частота стертых и скрытых форм гиперчувствительности к глютену, отсутствие методов, гарантирующих 100% диагностику целиакии, делают на сегодняшний день эту задачу трудноразрешимой.

Глютенная энтеропатия

Глютенная энтеропатия (синонимы целиакия, спру) — заболевание, развивающееся в случаях генетической предрасположенности больных при употреблении в пищу продуктов, содержащих глютен (и его компонент — глиадин), и характеризующееся развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с синдромом мальабсорбции.

Распространенность целиакии существенно варьирует в разных странах, что, по-видимому, можно объяснить генетическими различиями населения. Согласно традиционной статистике, в Западной Ирландии клинически манифестная целиакия встречается с частотой 1 на 300 населения, Европа и США характеризуются наиболее низкой ее распространенностью — 1 на 1000–5000 населения [14].

После изучения генетической основы глютенной энтеропатии и применения генетического скрининга оказалось, что в некоторых популяциях частота носительства специфических маркеров достигает 1%, а глютенная энтеропатия имеет скрытое течение. Предполагается, что в США врачами распознается не более 10–15% всех случаев целиакии [12]. Приведенные показатели говорят о том, что в ежедневной практике врача шанс повстречать пациента, страдающего целиакией, достаточно вероятен.

Возможность выявления глютенной энтеропатии наиболее высока у родственников 1-й и 2-й степени родства с больными целиакией (10–15%) и при следующих заболеваниях и состояниях: синдроме Дауна (12%), сахарном диабете 1-го типа (3–8%), аутоиммунных болезнях щитовидной железы (5%), железодефицитной анемии неясного происхождения (20–57,8%), установленном диагнозе микроскопического колита (15–27%), установленном диагнозе синдрома раздраженного кишечника (вероятность 3,4%), синдроме хронической усталости (2%), остеопении и остеопорозе (1–3%), рецидивирующем конъюнктивите, язвенном стоматите, аменорее и бесплодии неясного происхождения. Перечисленные состояния можно обозначить как «*группы высокого риска целиакии*», в которых глютенная энтеропатия встречается в среднем с частотой 5–10% [6, 18, 24, 25, 26, 28].

Глютенная энтеропатия имеет отчетливую генетическую предопределенность, а именно связана с определенными гаплотипами HLA, отвечающими за строение молекул II класса главного комплекса гистосовместимости, в частности с локусом DQ. Непереносимость глютена в подавляющем большинстве случаев наблюдается у пациентов, имеющих гаплотипы DR3-DQ2, DR5/7-DQ2, DR4-DQ8.

У носителей перечисленных аллелей мембранные рецепторы антигенпрезентирующих клеток имеют особое строение, вследствие чего приобретают способность связывать глютенные пептиды и осуществлять их представление Т-лимфоцитам CD4⁺. Активация Т-хелперов в конечном итоге ведет к развитию цитотоксических и антителоопосредованных иммунных реакций в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки [2, 3].

В патогенезе целиакии особую роль играет образование комплексов глиадина с тканевой трансглутаминазой. *Тканевая трансглутаминаза* (tTG) — фермент, который вырабатывается клетками различного типа и накапливается в межклеточном пространстве, значительное количество его содержится в эндомиозии. Этот фермент осуществляет деаминацию глиадина, принимает участие в тканевой репарации и катализирует образование связей между экстрацеллюлярными белками, участвует в реорганизации актина [20]. Он активирует трансформирующий фактор роста β , стимулирующий синтез коллагена и дифференцировку кишечного эпителия [2, 3, 14].

У носителей гаплотипов DQ2 и DQ8 комплекс «тканевая трансглутаминаза — глиадин» обладает сродством к главному комплексу гистосовместимости на поверхности лимфоцитов, что может приводить к активации цитотоксического и гуморального звеньев иммунитета. Отражением последнего служит выработка специфических *антиглиадиновых антител* (AGA), *антител к tTG* (анти-tTG) и *антител к эндомиозии* (ЕМА), определение которых используют в диагностике целиакии (см. ниже). Фактически формирование этих антител служит проявлением аутоиммунной реакции.

Выработка цитокинов (в частности, интерферона-гамма, фактора некроза опухоли-альфа) и металлопротеиназ лимфоцитами, инфильтрирующими собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки, ведет к непосредственному повреждению энтероцитов [2, 3, 23].

Клинические особенности глютенной энтеропатии. Целиакия имеет широкий спектр клинических симптомов, которые варьируют от тяжелых нарушений переваривания и всасывания, сочетающихся с многообразными внекишечными проявлениями, до изолированной внекишечной симптоматики, а подчас имеет скрытый характер. Согласно современным представлениям, тяжесть клинических проявлений взаимосвязана со степенью гиперчувствительности к глютену. Различают следующие клинические формы глютенной энтеропатии [2–4, 14]:

- классическая, при которой отчетливо выражены проявления мальабсорбции,
- атипичное течение, при котором на первый план в клинической картине выходят внекишечные проявления,
- «молчащая», бессимптомная, целиакия, при которой отсутствуют клинические симптомы, но обнаруживаются характерные серологические и гистологические изменения (см. ниже),
- латентная целиакия, диагноз которой устанавливается при отсутствии клинических симптомов и явных гистологических изменений тонкой кишки, но при наличии положительных серологических проб.

Классическая форма целиакии протекает с синдромом мальабсорбции различной степени тяжести и стеатореей. При тяжелой мальабсорбции у больного отмечаются диарея, выраженная потеря массы тела, гипопротеинемические отеки и другие признаки трофологической недостаточности. В основе развития диареи при глютенной энтеропатии лежат следующие механизмы:

- гиперсекреция электролитов и воды — в результате гиперрегенераторной атрофии и гиперплазии крипт;
- осмотический механизм — в результате вторичной лактазной недостаточности и стеатореи.

В части случаев на фоне целиакии может отмечаться не диарея, а запор, который связывают со снижением перистальтической активности кишечника.

Отсутствие изменений стула не исключает диагноза целиакии. Следует сказать, что стеаторея не всегда сопровождается отчетливо выраженной диареей. Необходимо обратить внимание на такие признаки, как плохо смывающиеся испражнения, видимые капельки жира на поверхности кала. Для стеатореи характерны похудание и признаки гиповитаминоза А (нарушение сумеречного зрения), К (кровоточивость), D (остеомаляция). Наиболее информативным, хотя и трудно выполнимым на практике способом, позволяющим объективно подтвердить наличие стеатореи, служит оценка содержания жира в кале, собранном за 24 ч. При качественной оценке о стеаторее свидетельствует наличие более 20 капель жира в поле зрения микроскопа при большом увеличении. По

данным количественного теста у здорового человека степень потери жира с каловыми массами составляет менее 7 г в сутки [14].

Многие авторы отмечают, что в последние десятилетия стали преобладать малосимптомные формы глютенной энтеропатии, когда это заболевание бывает трудно заподозрить и отличить от других патологических состояний [4, 14].

В **диагностике** целиакии большую вспомогательную роль играет выявление ее **внекишечных признаков**. Одним из самых ярких и типичных из них выступает *герпетиформный дерматит*, который проявляется сильным зудом и симметричной папулезно-везикулезной сыпью, наиболее часто располагающейся на коленях, локтях, плечах и ягодицах. Происхождение дерматита связывают с отложением IgA в сосочковом слое кожи. Несмотря на то, что только у относительно небольшой части пациентов с герпетиформным дерматитом выявляются симптомы, свидетельствующие о патологии *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), при гистологическом исследовании тонкой кишки практически во всех случаях определяются изменения, характерные для целиакии.

У больных целиакией может отмечаться также рецидивирующий *афтозный стоматит*. Аглютенная диета позволяет достичь разрешения изменений со стороны кожи и слизистых оболочек.

Анемия (железодефицитная или в части случаев смешанная — железо-, витамин В₁₂- и фолиевоедефицитная) — достаточно типичное гематологическое проявление как классической, так и малосимптомной целиакии.

При нелеченной целиакии у женщин возможно развитие *нарушений со стороны репродуктивной системы*: позднее наступление менархе, более ранняя менопауза, повышенная частота вторичной аменореи и бесплодия, риск невынашивания беременности и гипотрофии плода.

Нервно-психические нарушения при глютенной энтеропатии могут включать: гиперактивность или астеническое состояние, снижение когнитивных функций, раздражительность, депрессию, мигрень, образование кальцификатов в головном мозге, судороги, атаксию, проявления периферической нейропатии и миелопатии.

Изменения со стороны костно-мышечной системы развиваются вследствие нарушения усвоения пищевых веществ и системной воспалительной реакции и включают остеопению/остеопороз, остеомалицию, рахит, задержку роста, деформацию концевых фаланг по типу «барабанных палочек», дефекты эмали зубов. Иногда в клинической картине на первый план выступают проявления сочетающихся с целиакией диффузных заболеваний соединительной ткани — ревматоидного артрита, системной красной волчанки, синдрома Sjogren.

К другим заболеваниям, сочетание с которыми описано при глютенной энтеропатии, относятся сахарный диабет 1-го типа (3–8%), аутоиммунные заболевания щитовидной железы (5%), аддисонова болезнь, гнездная алопеция, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз и др. В круг диагностического поиска необходимо включать также непереносимость лактозы, инвазию *Giardia*, синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста, гипогаммаглобулинемическую, неклассифицируемую и коллагеновую спру [2–4, 14]. При целиакии повышен риск развития неходжкинской лимфомы кишечника и опухолей внекишечной локализации.

«Золотым стандартом» в диагностике глютенной энтеропатии является **гистологическое исследование** слизистой оболочки тонкой кишки. Биопсийный материал можно брать начиная с уровня горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, так как уже начальные отделы тонкой кишки подвергаются воздействию глютена. Необходимо получить не менее трех фрагментов слизистой оболочки из разных участков. В случае выявления в образцах желез Бруннера или желудочной метаплазии требуется повторное взятие биоптатов — из более дистальных отделов.

Выраженность гистологических изменений отражает тяжесть клинических проявлений и коррелирует со степенью гиперчувствительности к глютену. Отчетливые, классические симптомы целиакии обычно соответствуют III стадии гистологических изменений, а при малосимптомной или «молчащей» целиакии, как правило, отсутствуют признаки атрофии (стадии I и II по Marsh [21, 22]).

Несколько лет назад в практику введена немного видоизмененная гистологическая классификация Corazza и Villanacci [13]. Эти авторы выделя-

ют три степени гистологических изменений — А, В и С. Степень А соответствует стадиям I и II, степень В1 — стадиям IIIA и IIIB (их затруднительно различать при рутинном морфологическом исследовании), степень В2 — стадии IIIC по Marsh. Минимально выраженные изменения на стадии А не всегда позволяют с достоверностью поставить диагноз целиакии, их можно признать недостаточно специфичными. На стадии В, когда имеются явные признаки атрофии, диагноз становится убедительным [4].

Биопсия может привести к получению ложноположительных или ложноотрицательных результатов. Гистологические изменения, сходные с наблюдаемыми при глютенной энтеропатии (особенно на стадии А), могут обнаруживаться и при других патологических процессах в начальных отделах тонкой кишки — дуодените различной этиологии, язвенной болезни, паразитозах, ферментопатиях, избыточном бактериальном росте, инфекционном энтерите, тропической спру, аллергической энтеропатии, лучевом энтерите [4]. Типичные для целиакии признаки могут быть неотчетливо выраженными, оказаться невыявленными при недостаточном количестве ткани в образце, «пятнистом» типе поражения, вовлечении преимущественно дистальной части кишки.

Иммунологические методы диагностики включают определение антител (иммуноглобулинов классов А и G) к глютену, эндомизию, тканевой трансглутаминазе. Считают, что выработка антител и их титр прямо отражают степень сенсibilизации к глютену.

Чувствительность и специфичность различных серологических тестов у взрослых представлена в табл. 1 [30], из которой видно, что наиболее информативными из них являются определение антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию — anti-tTG и ЕМА. Ложноположительный

Таблица 1

Чувствительность и специфичность
различных серологических тестов на целиакию у взрослых, %

Тест	Чувствительность	Специфичность
Антитела к глиадину: класса IgA (AGA IgA)	<80 в 50% случаев	>80 у большинства обследуемых
класса IgG (AGA IgG)	Вариабельна	Не специфичны
Антитела к эндомизию класса IgA (ЕМА IgA)	96–97 (пищевод обезьян*), 90 (ткань пупочной вены человека*)	100
Антитела к тканевой трансглутаминазе: класса IgA (anti-tTG IgA)	90 — в общей популяции, 98 — в группах высокого риска	95 — в общей популяции, 98 — в группах высокого риска
класса IgG (anti-tTG IgG)	40	98

*Тестовый материал.

результат исследования на anti-tTG может наблюдаться в исходе вирусных инфекций [27].

Следует учесть, что хотя тест на anti-tTG и ЕМА обладает высокой специфичностью, его чувствительность снижается при развитии атрофии ворсин кишечника и при высоком числе *межэпителиальных лимфоцитов* (МЭЛ). Определение AGA сегодня не применяется в качестве первой линии диагностики целиакии вследствие недостаточной точности; информативность этого метода снижается с возрастом пациента. При врожденном дефиците IgA результаты тестов, в которых исследуются антитела класса IgA, могут оказаться отрицательными.

С целью повышения чувствительности и специфичности серологической диагностики разрабатываются новые методы, в частности определение антител к актину гладкомышечных клеток, антител к *деамидированным пептидам глиадина* (DGP) [9, 14]. Последний тест обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, чем определение антител к глиадину. DGP — это токсичные пептиды, вызывающие мощную активацию Т-клеток, сходную с таковой при контакте естественного глиадина с tTG. Тест на антитела к DGP в будущем, вероятно, будет широко применяться в практике [5, 31].

Какие серологические тесты наиболее целесообразно использовать в качестве скрининга больных целиакией? Наиболее подходящим следует признать определение anti-tTG IgA, хотя его информативность все же не достигает 100%. При негативном тесте на anti-tTG IgA вспомогательное значение имеет определение ЕМА. Необходимо отметить, что даже одновременное определение anti-tTG и ЕМА имеет более низкую чувствительность по сравнению с гистологическим исследованием, которое способно выявить даже мягко выраженные изменения слизистой оболочки (см. ниже).

По данным американских авторов, параллельное исследование антител к DGP IgA и IgG и anti-tTG IgA обладает чувствительностью 79 и 95% (в группах обычного и высокого риска целиакии соответственно) и 100% специфичностью в сравнении с «золотым стандартом» — биопсией. Подобный подход даже в условиях врожденного дефицита IgA позволяет получить серологическое подтверждение целиакии. При выявлении антител обоих типов положительная предсказательная ценность достигает 100%. При отсутствии антител обоих типов отрицательная предсказательная ценность данного теста составляет 99–100%. Примерно в 2% случаев результаты тестов могут оказаться противоположными [33].

Целиакию можно признать «серонегативной», если у больного имеются типичные клинические проявления (герпетический дерматит, гастроэнтерологические симптомы) и выявлены характер-

ные изменения в биоптате тонкой кишки. В ситуации «серонегативности» следует обсудить вопрос о повторном исследовании антител в другой лаборатории, исключить врожденный дефицит IgA у больного и возможность ложноположительного результата биопсии.

Определение гаплотипа HLA в диагностике целиакии. Выявление гаплотипов HLA DQ2 и DQ8 с помощью полимеразной цепной реакции позволяет получить данные об общей распространенности целиакии в данной популяции и риске ее развития у конкретного пациента. Частота выявления определенного гаплотипа при целиакии:

- DR3-DQ2 или DR5/7-DQ2 — 95%,
- DR4-DQ8 — 5%.

Риск целиакии и тип HLA (учитывая, что в общей популяции риск ее развития менее 1%):

- у гомозиготов по DQ2 — повышен в 31 раз,
- у носителей DQ2/DQ8 — соответственно в 14 раз,
- у гомозиготов по DQ8 — в 10 раз,
- у гетерозиготов по DQ2 — в 10 раз,
- у гетерозиготов по DQ8 — в 2 раза,
- у пациентов, не имеющих гаплотипов DQ2 и DQ8, риск в 10 раз ниже, чем в общей популяции; при отсутствии этих гаплотипов диагноз целиакии можно отвергнуть [14].

Роль аглютиновой диеты в диагностике целиакии. Диагностическим критерием целиакии служит также положительный клинический, серологический и в части случаев гистологический ответ при соблюдении аглютиновой диеты. Оценивая клинический ответ, необходимо помнить об эффекте плацебо. Известно, например, что лечебный эффект плацебо при функциональных расстройствах кишечника может наблюдаться более чем в половине случаев. Рекомендую пациенту продукты, не содержащие глютен, нельзя исключить, что положительный эффект такой диеты связан с элиминацией других пищевых веществ. Таким образом, чисто симптоматический ответ на аглютиновую диету, особенно преходящий, не может служить надежным критерием целиакии.

Более достоверными являются гистологическое исследование уровня антител и биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. У больных целиакией на фоне строгого соблюдения аглютиновой диеты уровень антител в крови снижается в течение ближайших 3–12 мес [14]. Биопсию следует проводить не ранее 12–18 мес соблюдения аглютиновой диеты; положительная динамика выражается в виде уменьшения глубины крипт, восстановления нормальной архитектоники ворсинок, однако число МЭЛ, как правило, остается повышенным [4].

Как указывалось выше, у части больных — носителей гаплотипов HLA DQ2, DQ8 глютен-

вая энтеропатия протекает с неотчетливыми клиническими проявлениями, без атрофии эпителия кишечника и наличия антител в диагностически значимых титрах; такие случаи обозначают терминами «скрытая целиакия» или «пограничная энтеропатия» [4]. Клинические проявления поддаются коррекции при соблюдении аглютеновой диеты [29, 34].

Провокационная проба с глютен.

В случае когда выявлены недостаточно специфические гистологические изменения, соответствующие стадии А, а титр антител не достигает диагностических значений, для установления диагноза глютенной энтеропатии не хватает требуемых обоснований. В такой ситуации рекомендуется применение более широкого спектра серологических проб и/или провокационной пробы с глютен (целевой уровень потребления глютена соответствует 4 кусочкам хлеба в день). При проведении провокационной пробы каждые 4–6 нед осуществляется контроль титра ЕМА и anti-tTG. При развитии диареи и/или получении положительного результата исследования антител показана эндоскопия с биопсией. При отсутствии антител в диагностическом титре спустя 3–6 мес «провокации» необходимо пересмотреть диагноз и обсудить индивидуальный план ведения пациента [4].

Синдром раздраженного кишечника

СРК представляет собой функциональное расстройство, в основе развития которого лежат отрицательное психосоциальное воздействие и изменение висцеральной чувствительности и двигательной активности кишечника [1].

Современные диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника известны как Римские критерии III [15].

- Основные симптомы: рецидивирующая боль в животе или дискомфорт*, наблюдающиеся по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 мес, связанные с двумя или более из нижеследующих признаков:

- уменьшение боли после дефекации или отхождения газов;

- появление боли имеет связь с изменением частоты стула;

- появление боли имеет связь с изменением формы стула.

- Дополнительные симптомы:

- патологическая частота стула (менее 3 раз в неделю или более 3 раз в день);

- патологическая форма стула (комковатый/твердый или жидкий/водянистый);

- натуживание при дефекации;

- императивный позыв или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие.

- Примечания: критерии присутствуют в течение последних 3 мес при условии появления

симптомов не менее чем 6 мес назад; *дискомфорт означает неприятное ощущение, не описанное как боль.

В клинической картине СРК важное место занимают **внекишечные проявления**, которые при тщательном расспросе можно выявить практически у каждого пациента и которые, по всей вероятности, отражают невротическое состояние больного: дизурия, чувство раннего насыщения, тошнота, фибромиалгия, диспареуния, боли в пояснице, мигрень, неудовлетворенность вдохом, ощущение кома в горле и др. Характерны разнообразные психические нарушения: навязчивые состояния, патологическая тревога, отчетливая тенденция к депрессии, астения.

СРК — «**диагноз исключения**», который устанавливается при условии отсутствия органических заболеваний ЖКТ. Поскольку симптомы, описанные в Римских критериях, недостаточно специфичны, важное значение имеет выявление так называемых «симптомов тревоги», которые ставят под сомнение диагноз СРК: немотивированная потеря массы тела, наличие симптомов в ночное время, постоянная интенсивная боль в животе как единственный ведущий симптом поражения ЖКТ, начало заболевания в пожилом возрасте, рак толстой кишки у родственников, наличие лихорадки, признаки органических заболеваний при осмотре (например, гепатомегалия, спленомегалия, пальпируемое образование в животе), примесь крови в каловых массах, лейкоцитоз в крови, анемия, повышение СОЭ, изменения в биохимическом анализе крови.

В круг дифференциальной диагностики СРК необходимо включать непереносимость лактозы, глютенную энтеропатию, *хронические воспалительные заболевания кишечника* — (ХВЗК) — болезнь Крона и язвенный колит, а также инфекции и паразитозы, синдром избыточного бактериального роста, опухоли кишечника, дивертикулярную болезнь кишечника, ишемический колит, хронический панкреатит, тиреотоксикоз и сахарный диабет с автономной диабетической энтеропатией. Необходимо также исключить развитие симптомов СРК из-за нерационального питания — употребления жирной пищи, алкоголя, кофе, продуктов и напитков, способствующих газообразованию, вследствие переизбытка, изменения привычного режима приема пищи, воздействия лекарств (слабительных, антибиотиков, препаратов калия, железа, желчных кислот) [1].

По заключениям экспертов, из-за достаточно низкой вероятности выявления органического заболевания у больного с типичными проявлениями СРК и при отсутствии «симптомов тревоги» проведение дополнительных диагностических обследований (даже таких несложных, как биохимический анализ крови, исследование функции щитовидной железы, анализ кала для исключения паразитоза,

Таблица 2

Вероятность выявления различных заболеваний у больных с ранее установленным диагнозом СРК по сравнению с общей популяцией, %

Органические заболевания ЖКТ	СРК	Общая популяция
Колит/ХВЗК	0,51–0,98	0,3–1,2
Колоректальный рак	0–0,51	0–6
Целиакия	3,6	0,7
Инфекция ЖКТ	0–1,5	—
Нарушение функции щитовидной железы	4,2	5–9
Непереносимость лактозы	38	26

Таблица 3

Частота выявления диагностических признаков целиакии, ХВЗК и непереносимости лактозы в группе обследованных с диагнозом СРК и в общей популяции, %

Признак	СРК, n=492	Общая популяция, n=458	Значение р
Антитела, характерные для целиакии	7,2	4,9	0,14
Гистологические изменения при целиакии	1,2	0,4	0,29
Антитела, характерные для ХВЗК	24,9	31,9	0,012
Непереносимость лактозы	23,6	26,4	Различие недостоверно

использование методов визуализации) признано не обязательным (рекомендации уровня 1С) [11].

Излишнее дополнительное обследование на этом этапе может быть не только дорогостоящим, но и вредным для психического состояния больного [19]. Одним из важных опорных пунктов распознавания СРК служит положительный эффект первого курса терапии, так что часто диагноз устанавливается *ex juvantibus*. Улучшение или хотя бы отсутствие ухудшения состояния больного является важным моментом в решении вопроса о том, следует ли проводить дополнительное обследование [8].

Трудности дифференциальной диагностики СРК и целиакии. Учитывая сходство клинической симптоматики, проведение дифференциальной диагностики СРК и глютеновой энтеропатии становится наиболее актуальным, когда у пациента имеет место диарея (формы IBS-D и IBS-M).

По мнению американских экспертов, ключевые пункты, которые помогают распознать функциональный характер диареи, — это продолжительность симптомов более 1 года, при этом отсутствие похудания, диареи в ночное время, необходимость натуживания при дефекации [11]. Однако преобладание запора (IBS-C) также не исключает возможного наличия целиакии.

В одном из исследований при оценке частоты выявления органических заболеваний, в том числе целиакии, у больных с ранее установленным диагнозом СРК по сравнению с общей популяцией не получено достоверных различий (табл. 2) [11].

В табл. 3 показана частота выявления различ-

ных диагностических признаков целиакии, ХВЗК и непереносимости лактозы в группе, состоявшей из 492 больных с диагнозом СРК, установленным на основании Римских критериев II, в сравнении с группой контроля, включавшей 458 обследованных общей популяции [11].

Согласно представленным в табл. 2 и 3 данным, нет оснований считать, что «под маской» СРК происходит накопление случаев нераспознанных серьезных органических заболеваний, в том числе целиакии. В то же время результаты других работ вступают в противоречие с приведенными выше. Проблеме изучения возможного течения целиакии «под маской» СРК посвящен систематический обзор, в котором проведен анализ 14 исследований по типу «серии случаев» и «случай—контроль», включавших в общей сложности 4204 пациента. В 2278 (54%) наблюдений на основании соответствующих диагностических критериев установлен диагноз СРК. Проводилось сравнение частоты выявления различных серологических и гистологических маркеров целиакии в этой группе и группе контроля; в последней показатель «относительного риска» выявления того или иного отклонения принят за 1,0. По итогам анализа установлено, что в группе больных с диагнозом СРК «относительный риск» выявления AGA IgA составляет 3,40, ЕМА или anti-tTGA — 2,94, гистологических признаков целиакии — 4,34 [7, 11].

Таким образом, остается широко обсуждаемым вопрос о возможно нераспознанных случаях глютеновой энтеропатии, скрывающихся «под маской» диагноза СРК, если последний установлен только

на основании Римских критериев и исключения «симптомов тревоги». Продолжаются исследования, посвященные этой проблеме и многолетнему наблюдению за течением СРК и его исходами.

В этой связи американские ученые задались вопросом, является ли экономически обоснованным обследование всех пациентов с диагнозом СРК на предмет исключения целиакии. Оценивалось соотношение «цена—эффективность» подобного обследования по сравнению с эмпирическим лечением больных с СРК. Анализ показал, что тактика активного поиска целиакии оправдана с экономической точки зрения только в группах высокого риска (см. выше), в которых распространенность гиперчувствительности к глютену может составлять более 8%. Исследователи делают оговорку, что в каждой конкретной ситуации на решение врача о необходимости дополнительных исследований влияют такие факторы, как распространенность глютенной энтеропатии среди местного населения, стоимость курса лечения указанных больных, качество лабораторных исследований [32, 35].

По мнению American College of Gastroenterology, в группах пациентов с СРК с диареей (IBS-D) и СРК смешанного типа (IBS-M) желательно проводить скрининг на целиакию в виде исследования высокоспецифичных anti-tTG и ЕМА (рекомендации уровня 1В) [11].

Вопрос о необходимости проведения биопсии из горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки всем больным при подозрении на целиакию остается спорным. Большинство исследователей склоняются к тому, что биопсию следует проводить всем больным, у которых уже выявлены антитела, типичные для целиакии, либо имеются клинические признаки, подозрительные в отношении возможного наличия этого заболевания, например анемия, остеопения, гиповитаминоз, «необъяснимое» похудание и др. (даже в отсутствие антител). Если пациент относится к группе высокого риска гиперчувствительности к глютену, гистологическое исследование показано, также даже при отсутствии специфических антител.

Вероятно, в ближайшее время более широкое распространение получит генетическое тестирование пациентов. Выявление специфических для целиакии гаплотипов DQ2 и DQ8 существенно облегчит задачу дифференциальной диагностики.

Серьезность несвоевременного распознавания целиакии заключается в возможном развитии трагических последствий — тяжелой и подчас рефрактерной к лечению мальабсорбции, глубокой анемии и остеопороза, нарушения функций репродуктивной системы, вероятности снижения качества жизни, возникновения злокачественных новообразований. По данным американских исследователей, срок от появления первых признаков глютенной энтеропатии и до постановки пра-

вильного диагноза составляет в среднем 11 лет [17]. Основная причина несвоевременного распознавания целиакии, по-видимому, состоит в том, что классическая форма течения болезни стала встречаться существенно реже; врачи порой недооценивают внекишечные проявления болезни, а связь с другими аутоиммунными синдромами остается нераспознанной. К вероятным причинам ошибок в диагнозе можно отнести и применение недостаточно чувствительных методов серологической диагностики, недооценку возможностей гистологического исследования.

Общие принципы лечения диареи при глютенной энтеропатии и СРК

В данной статье мы не рассматриваем особенности специфического лечения каждого из этих заболеваний. Нельзя не подчеркнуть, что основной метод лечения целиакии подразумевает строжайшее соблюдение аглютенной диеты (исключение из рациона продуктов из пшеницы, ржи, ячменя, овса, ограничение употребления крахмала). Разрешен прием пищи из гречневой, рисовой и кукурузной круп. Лечебное действие диеты часто проявляется уже в течение первого месяца ее соблюдения, но может быть отсроченным. При выраженном синдроме мальабсорбции возникает необходимость в специальном энтеральном питании и медикаментозной коррекции нарушений коллоидно-осмотического гомеостаза, парентеральном введении препаратов белка, назначении витаминов и препаратов железа. С целью коррекции нарушений пищеварения, создания «функционального покоя» и благоприятных условий для регенерации слизистой оболочки тонкой кишки показан прием ферментных препаратов. Исследуется эффективность пробиотиков в лечении больных целиакией, в частности возможность создания средств на основе бактерий, принимающих участие в расщеплении глютена.

Симптоматическое лечение диареи как при целиакии, так и при СРК должно быть направлено на основные патогенетические механизмы ее возникновения. При наличии диарейного синдрома без лихорадки и патологических примесей в кале рекомендуется применение мер по регидратации, а также назначение обволакивающих и вяжущих средств — Смекта® (диосмектит) по 1–2 порошка 3–4 раза в сутки или висмута субцитрата по 120 мг 3 раза в сутки.

Смекта® — препарат, основное действующее вещество которого представляет собой алюмосиликат кристаллического строения. Это порошок с размерами частиц 1–3 мкм, каждая из которых состоит из множества пластин. Благодаря слоистой структуре площадь поверхности 1 г порошка составляет 100 м². Диосмектит удерживается на поверхности кишечного эпителия в течение 6 ч

и более. В просвете кишечника он сорбирует желчные кислоты, соляную кислоту, пепсин, энтеротоксины, газы, непереваренные сахараиды, инфекционные агенты и улучшает реологические свойства слизи. Изолируя патогенные и раздражающие вещества, диосмектит обеспечивает дезинтоксикацию и оказывает антидиарейное действие. Эффективность его по сравнению с плацебо в лечении пациентов с функциональной диареей и острой диареей различного происхождения доказана в многочисленных исследованиях у детей и взрослых [10, 16, 36].

С целью снижения перистальтической активности и повышения тонуса анального сфинктера

возможно назначение антагониста μ -опиоидных рецепторов (лоперамида по 2–4 мг 4 раза в сутки). Антидиарейным эффектом обладает также адсорбент желчных кислот холестирамин (внутри по 4 г 4 раза в сутки).

Заключение

Тщательное наблюдение за пациентами и своевременное назначение соответствующих лекарственных средств позволяют быстро достичь адекватного лечебного эффекта и стабилизировать состояние пациентов.

Список литературы

1. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение // *Consilium medicum*. — 2000. — Т. 2, № 7. — С. 25–29.
2. Парфенов А.И. Глютенчувствительная целиакия — от диагноза к лечению // *Рус. мед. журн.* — 2007. — № 6. — С. 458–464.
3. Парфенов А.И., Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Современная концепция, дефиниция и классификация целиакии: Материалы V съезда науч. об-ва гастроэнтерологов России. — М.: Анахарсис, 2005. — С. 473–475.
4. Хомерики С.Г. Патогенетические особенности и морфологические проявления целиакии // *Consilium medicum*. — 2007. — (прил. 1 «Гастроэнтерология»). — С. 34–37.
5. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, N 11. — P. 1276–1281.
6. Alonso Cotoner C., Casellas Jorda F., Chicharro Serrano M.L. Iron deficiency: not always blood losses // *An. Med. Interna.* — 2003. — Vol. 20, N 5. — P. 227–231.
7. Barclay L. Celiac disease linked to irritable bowel syndrome // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 651–658.
8. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 652–668.
9. Carroccio A., Brusca I., Iacono G. et al. IgA anti-actin antibodies ELISA in coeliac disease: a multicentre study // *Dig. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 39, N 9. — P. 818–823.
10. Chang F.Y., Lu C.L., Chen C.Y., Luo J.C. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, N 12. — P. 2266–2272.
11. Chey W.D. The complicated functional bowel disease patient: centrally acting agents and other treatment modalities // AGA Institute spring postgraduate course syllabus «Applying new evidence to clinical practice». — 2009. — P. 913–946.
12. Cook H.B., Burt M.J., Collett J.A. et al. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — Vol. 15, N 9. — P. 1032–1036.
13. Corazza G.R., Villanacci V. Coeliac disease // *J. Clin. Pathol.* — 2005. — Vol. 58. — P. 573–574.
14. Crowe S.E. Recognising and managing celiac sprue // AGA Institute spring postgraduate course syllabus «Applying new evidence to clinical practice». — 2009. — P. 665–694.
15. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130, N 5. — P. 1377–1390.
16. Dupont C., Foo J.L., Garnier P. et al. Oral diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7, N 4. — P. 456–462.
17. Green P.H.R., Stavropoulos S.N., Panagi S.G. et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96, N 1. — P. 126–131.
18. Lindh E., Ljunghall S., Larsson K. et al. Screening for antibodies against gliadin in patients with osteoporosis // *J. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 231. — P. 403–406.
19. Longstreth G.F., Drossman D.A. Severe irritable bowel and functional abdominal pain syndromes: managing the patient and health care costs // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3, N 4. — P. 397–400.
20. Maiuri L., Ciacci C., Ricciardelli I. et al. Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 129, N 5. — P. 1400–1413.
21. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 102, N 1. — P. 330–354.
22. Marsh M.N., Crowe P.T. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 9. — P. 279.
23. Mazzarella G., Maglio M., Paparo F. et al. An immunodominant DQ8 restricted gliadin peptide activates small intestinal immune response in *in vitro* cultured mucosa from HLA-DQ8 positive but not HLA-DQ8 negative coeliac patients // *Gut*. — 2003. — Vol. 52. — P. 57–62.
24. McCann J.P., Nicholls D.P., Verzin J.A. Adult coeliac disease presenting with infertility // *Ulster Med. J.* — 1988. — Vol. 57. — P. 88–89.
25. Meloni G.F., Dessole S., Vargiu N. et al. The prevalence of coeliac disease in infertility // *Hum. Reprod.* — 1999. — Vol. 14. — P. 2759–2761.
26. Murray J.A. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128, N 4. — P. 147.
27. Pastore S. et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies and infectious diseases in children // *Focused Clinical Updates. Digestive disease week*. — 2008. — Abstract S1254.
28. Patterson R.N., Johnston S.D. Iron deficiency anemia: are the British Society of Gastroenterology guidelines being adhered to? // *Postgrad. Med. J.* — 2003. — Vol. 79, N 930. — P. 226–228.
29. Rostani K., Kerckhaert J., Blomberg B.M.E. et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiacs: disappointing in clinical practice // *Am. J. Gastroenterol.* — 1990. — Vol. 94. — P. 888–894.

30. *Rostom A., Dube C., Cranney A.* et al. The diagnostic accuracy of serological tests for celiac disease: A systematic review // *Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 128, N 4, suppl. 1. — P. 38–46.
31. *Schwartz E., Kahlenberg F., Sack U.* et al. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease // *Clin. Chem.* — 2004. — Vol. 50, N 12. — P. 2370–2375.
32. *Spiegel B.M., DeRosa V.P., Gralnek I.M.* et al. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost-effectiveness analysis // *Gastroenterology*. — 2004. — Vol. 126, N 7. — P. 1721–1732.
33. *Sugai E.* et al. Celiac disease serology with very high accuracy may obviate diagnostic intestinal biopsy in different clinical scenarios // *Focused Clinical Updates. Digestive disease week*. — 2008. — Abstract M1212.
34. *Tursi A., Brandimarte G.* The symptomatic and histologic response to a gluten-free diet in patients with borderline enteropathy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 36, N 1. — P. 13–17.
35. *Van Koppen Ellen J.* et al. Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: A 10-year follow-up study // *Pediatrics*. — 2009. — Vol. 123. — P. 582–588.
36. *Yao-Zong Y., Shi-Rong L., Delvaux M.* Comparative efficacy of dioctahedral smectite (Smecta) and a probiotic preparation in chronic functional diarrhea // *Dig. Liver Dis.* — 2004. — Vol. 36, N 12. — P. 824–828.