

ЦЕЛИАКИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Данный клинический обзор посвящен целиакии – хроническому, иммунологически опосредованному заболеванию тонкой кишки, которое сопровождается синдромом мальабсорбции и полиорганной патологией, в том числе артропатией. Широко представлена история изучения заболевания, эпидемиологические данные. Подробно рассмотрены современные представления об этиологии и патогенезе целиакии, описаны различные клинические варианты течения болезни. Особое внимание уделяется вопросам диагностики целиакии. Приведены алгоритмы диагностики и основные принципы лечения заболевания.

В настоящее время активно разрабатываются и другие способы лечения целиакии: ферментная терапия с использованием пролилэндонептидаз, в том числе глутамин-специфической эндопротеазы, расщепляющих глютен и снижающих его токсичность; терапия пробиотиками, способными к гидролизу глютена; генетическая модификация глютеносодержащих зерновых с целью снижения содержания в них иммунотоксических пептидов; ингибирование белка зонulina, регулирующего кишечную проницаемость; иммуномодулирующая терапия, включающая применение антител к интерлейкину-15, селективное ингибирование тканевой трансглутаминазы тонкой кишки; использование специфической вакцины, вызывающей развитие толерантности к глютену.

Ключевые слова: целиакия, суставной синдром, диагностика, лечение.

V. E. Yagur, N. V. Kapralov, N. Y. Dostanko, A. V. Polyanskaya

CELIAC DISEASE

The presented clinical review covers the celiac disease – chronic, immunologically determined small intestine disease, which is associated with the malabsorption syndrome and multiple organ pathology including arthropathy. The history of the celiac disease studies and the epidemiological data are given, current knowledge on the aetiology and pathogenesis of the celiac disease are discussed in detail, different clinical forms of disease manifestations are described. Special attention is devoted to the diagnosing of celiac disease. The diagnostic algorithms and basic treatment principles are considered.

Now also other ways of treatment of a tseliakiya are actively developed: fermental therapy with use пролилэндонептидаз, including a glutamine – specific endoprotease, splitting gluten and reducing its toxicity; therapy by the probiotics capable to gluten hydrolysis; genetic modification the glyu-tensoderzhashchikh grain for the purpose of decrease in contents in them immunotoxic peptides; inhibition of protein of the zonulin regulating intestinal permeability; the immunomodulatory therapy including application of antibodies to interleykinu-15, selective inhibition fabric transglutaminelements of a small intestine; use of the specific vaccine causing development of tolerance to gluten.

Key words: celiac disease, joint involvement, diagnosis, treatment.

К заболеваниям тонкой кишки, которые сопровождаются синдромом мальабсорбции и полиорганной патологией, в том числе артропатией, наряду с болезнью Уиппла, относится целиакия (код по МКБ-10: K90.0, *morbus coeliacus*, **глутеновая энтеропатия**, глютеновая болезнь, глютенчувствительная целиакия, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру, кишечный инфантилизм, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера) [4, 6].

Целиакия характеризуется атрофией ворсин слизистой оболочки тонкой кишки, которая возникает у генетически предрасположенных лиц вследствие непереносимости белка клейковины злаковых культур (пшеница, ячмень, рожь) – *глутена*, а точнее из-за образующегося из него токсического *глиадина* (триггер болезни).

Термин «*coeliacus*» («страдание кишки») появился в первом столетии новой эры – врачи Древней Греции обозначали им хроническую диарею и стеаторею у детей. Латинизированный термин «*morbus coeliacus*» связывают с работой английского врача М. Baillie (начало 19 века), достаточно подробно описавшим клинику заболевания кишечника у человека, которая проявляется нарушением всасывания и метеоризмом. Более детально клиническая картина целиакии описана в 1888 году S. Gee. Он же сделал предположение о связи заболевания с характером питания и указал на необходимость диетотерапии. С начала XX века для лечения целиакии использовали рисовую и банановую диеты.

Причина целиакии была установлена в середине XX века в работах W. Dicke, выявившего уменьшение симптоматики целиакии у детей на фоне голодания в период Второй мировой войны и рецидивы болезни у них же в послевоенный период при восстановлении традиционного питания и употреблении в пищу мучных изделий из зерновых растений (пшеница, рожь), а также Ch. Anderson, которая показала связь глутена/глиадина и целиакии. В 1952 году G. McIver и J. French впервые с успехом использовали аглутеновую диету для лечения глютензависимой энтеропатии [4]. В 1954 году была выполнена первая эндоскопическая биопсия тонкой кишки (N. Paulley et al.), а в 1956 году определена гистологическая картина целиакии (M. Shiner). В 1989 году (L. Sollid et al.) установлена ассоциация целиакии с антигенами HLA-системы, а в 1997 году (D. Schuppan et al.) был выявлен основной антиген болезни – тканевая трансглутаминаза. В начале XXI века были выявлены антитела к тканевой трансглутаминазе морской свинки, а затем к полученной с помощью рекомбинантной технологии трансглутаминазе человека. Широкое использование антител в качестве малоинвазивного метода позволило выявить большое количество латентной целиакии в популяции.

Эпидемиология

Истинную распространенность целиакии установить весьма трудно из-за широкого клинического полиморфизма болезни – ее симптоматика варьирует от крайне тяжелых форм мальабсорбции до латентных вариантов течения. Преваленс целиакии среди европеоидов колеблется в большом диапазоне – от 0,25% до 1% [8, 14, 16]. Анализ 9971 гастродуоденоюноскопий за 10-летний период позволил выявить 147 случаев целиакии, что составляет 14,7‰ (CI_{95%} 12,5–17,3) [14]. В конце XX и в начале XXI века европейские гастроэнтерологи отмечают существенный рост заболеваемости целиакией, что объясняют употреблением в пищу новых «сильных» (более богатых глутеном) сортов зерна, полученных в результате целенаправленной селекции [5].

Глютеновая энтеропатия чаще встречается у детей, но нередко болезнь начинается, точнее, выявляется, у лиц зрелого возраста. Для целиакии характерен отчетливый половой диморфизм – соотношение женщины : мужчины среди больных составляет 2–3 : 1 [18].

Необходимо подчеркнуть, что приблизительно 20% больных целиакией страдают аутоиммунной патологией (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет I типа, множественный склероз, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, полимиозит, системная красная волчанка, аутоиммунный гепатит). Кроме того, у них наблюдается высокий риск карцином желудочно-кишечного тракта (в 10 раз выше, чем в популяции) и неходжкинских лимфом (в 40 раз выше, чем в популяции) [1]. Частота встречаемости целиакии существенно повышена среди больных с синдромом раздраженного кишечника – OR = 7,0 (CI_{95%} 1,7–28,0) [14]. Непереносимость глутена нередко встречается у лиц с наследственной патологией (синдромы Дауна, Тернера, Уильямса) [18]. Больные целиакией чаще, чем здоровые лица, подвергаются оперативным вмешательствам (аппендэктомия, тонзиллэктомия, грыжесечение).

Стандартизированная смертность среди больных с целиакией в 2 раза выше, чем в популяции, а основной причиной смерти являются неходжкинские лимфомы [14].

Этиология

Целиакия является мультифакториальным заболеванием с приблизительно равным вкладом генетических и средовых факторов в предрасположенность к ней. Эта ферментопатия тонкого кишечника наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Конкордантность по целиакии среди монозиготных близнецов достигает 0,75 (среди дизиготных – 0,20). В семьях пробандов с целиакией у 15% родственников I степени родства обнаруживают это же заболевание – относительный

□ **Обзоры и лекции**

риск заболеть глютеновой энтеропатией достигает 30 среди сибсов пробанда [14].

Существует мнение, что один или два гена главного комплекса гистосовместимости контролируют около 40-50% вклада генетической компоненты в предрасположенность к целиакии. В первую очередь это касается генов локуса HLA-DQ, а именно, HLA-DQ2 («доминирующий ген») – около 90–95% больных целиакией имеют аллели HLA-DQ α 1*0501 и HLA-DQ β 1*02 (20-30% среди европеоидов), кодирующих цис- или транс-конфигурацию антигена DQ2 (цис-конфигурация – аллели на одной хромосоме, транс-конфигурация – аллели на гомологичных хромосомах). Обычно аллели HLA-DQ α 1*0501 и HLA-DQ β 1*02 в цис-конфигурации сцеплены с аллелем HLA-DR β 1*0301, составляя гаплотип «HLA-DR β 1*0301 | DQ α 1*0501 | DQ β 1*0201», а транс-конфигурации с аллелями HLA-DR5 или HLA-DR7 в виде гаплотипов «HLA-DR β 1*11/12 | HLA-DQ α 1*0505 | HLA-DQ β 1*0301» или «HLA-DR β 1*07 | HLA-DQ α 1*0201 | HLA-DQ β 1*0202» [15, 16]. Остальные 5–10% больных целиакией являются носителями аллелей HLA-DQ α 1*03 и HLA-DQ β 1*0302, которые кодируют антиген HLA-DQ8 (в цис-конфигурации гаплотип HLA-DR β 1*04 | HLA-DQ α 1*0301 | HLA-DQ β 1*0302) [17-20].

Необходимо подчеркнуть, что лишь 3% носителей указанных гаплотипов имеют клинически манифестную форму целиакии, поэтому выявление этих гаплотипов не подтверждает диагноз целиакии и даже не требует дополнительного серологического тестирования, но при отсутствии данных гаплотипов вероятность целиакии мала. Доза гена сказывается на характере болезни – монозиготы по HLA-DQ β 1*0201 или HLA-DQ β 1*0202 имеют ранний возраст начала болезни и классическое ее течение, ассоциированы с женским полом и относительно небольшим временем постановки диагноза.

К другим генам-кандидатам генетического предрасположения к целиакии относятся 3 хромосомных региона: 5q31-q33 (CELIAC2), 2q33 (CELIAC3) и 19p13.1 (CELIAC4) [18]. Исследование генома больных целиакией с помощью сипсов позволило выявить генетические факторы риска непереносимости глютена, не ассоциированные с HLA-системой: аллели цитокинов, хемокинов, (а также рецепторов к ним), молекул адгезии, активаторов Т- и В-лимфоцитов, однако их вклад в предрасположенность к болезни весьма мал (суммарно около 15%), и не может быть использован для оценки ее генетического риска [9, 10, 19, 20, 22].

Патогенез

Под термином «глютен» объединяют белки, содержащиеся в этаноловом экстракте клейковины семян злаковых растений (а-глиадин). Концентра-

ция глиадина наиболее высока в пшенице. Близкими к глютену являются другие белки злаковых культур – гордеин (рожь), секалин (ячмень), авенин (овес). Нет этих белков в рисе, кукурузе, просо, сорго.

Глиадин содержит большое количество аминокислотных остатков пролина и глутамина, играющих ключевую роль в развитии заболевания. Высокое содержание пролина в глиадине придает белкам перечисленных злаков устойчивость к протеолитическим ферментам желудка (пепсин), поджелудочной железы (трипсин, химотрипсин), щеточной каймы энтероцитов. Эти белки полностью не разрушаются в процессе полостного пищеварения. В результате неполноценной деградации формируются 20–50 аминокислотные пептиды, которые, даже в условиях отсутствия предрасположенности к целиакии токсичны для энтероцитов. При наличии же предрасположенности эти пептиды проникают через эпителиальный барьер в связи с ослаблением межклеточных контактов, достигают собственной пластинки оболочки тонкой кишки, где взаимодействуют с антигенпрезентирующими клеткам.

Одним из механизмов ослабления контактов между клетками кишечного эпителия является активация зонулина, одного из рецепторных белков слизистой, который способен снижать плотность межклеточных контактов. Зонулин также является рецептором к ряду бактериальных и вирусных токсинов. Таким образом, кишечная инфекция может быть одним из индукторов развития целиакии у предрасположенного человека. Слабость межклеточных контактов в кишечнике часто отмечается у детей, кишечник которых быстро растет и слизистая не достаточно сформирована. Другим фактором является высокая активность ряда ферментов соединительной ткани, прежде всего тканевой трансглутаминазы в стенке кишки. В норме тканевая трансглутаминаза является ферментом соединительной ткани, который модифицирует белки ее матрикса. Она образует поперечные сшивки между молекулами глутамина, что приводит к увеличению механической прочности соединительной ткани. Тканевой трансглутаминазой богаты волокна соединительной ткани в составе мышц (эндомизий) и внутренних органов (ретикулин). Существует 5 изоформ этого фермента, активных в коже, желудочно-кишечном тракте, соединительной ткани паренхиматозных органов. В кишечнике активна TG 2 типа.

Особенности всасывания, в том числе вторичная лактазная недостаточность, развивающаяся на фоне целиакии, является еще одним фактором, приводящим к закислению содержимого тонкой кишки, и дезаминированию глутаминовых остатков в составе глутамата под действием тканевой трансглутаминазы. В условиях низкого pH и высокой концентрации ионов кальция протекает реакция

дезаминирования с образованием отрицательно-зараженных дезаминированных пептидов глиадина (DPG), которые способны связываться с аллелями HLA-DQ2/DQ8. Именно высокая аффинность отрицательно заряженных пептидов глиадина к молекулам, осуществляющим презентацию антигена, является основной причиной целиакии. Таким образом, продукты генов 2 класса системы HLA определяют направленность и особенности иммунного ответа у больных целиакией, создавая почву для развития ряда органоспецифических и системных аутоиммунных заболеваний.

Последовательность аминокислот в глиадине в позициях 57–75 называют «доминантным эпитопом», так как, вступая в связь с гетеродимером HLA-DQ2 на Т-лимфоцитах, иммунный ответ активизируется и модифицируется, особенно в результате деаминирования Q65 под воздействием тканевой трансглутаминазы 2 типа (tissue transglutaminase, tTG2). Кроме того, существуют более слабые эпитопы (аминокислотная последовательность 31–55, С-концевая аминокислота). Активация Т-лимфоцитов сопровождается индукцией синтеза цитокинов (фактор некроза опухолей альфа, интерферон гамма), которые, в свою очередь, активируют продукцию интестинальными фибробластами металлопротеиназ, разрушающих матрикс (**MMP1 и MMP2**), обладающих цитотоксическими свойствами и вызывающих атрофию ворсинок слизистой тонкого кишечника; зрелые В-лимфоциты продуцируют антитела к tTG2 и tTG-глютеновым комплексам [15]. Атрофии также способствуют интраэпителиальные лимфоциты, плотность которых в кишечной стенке при целиакии значительно увеличивается, а они оказывают прямой и опосредованный цитокинами цитотоксические эффекты.

Таким образом, глиадин оказывает опосредованное – через иммунную систему – токсическое действие на слизистую оболочку тонкого кишечника, что ведет к ее гиперрегенераторной атрофии (снижение высоты кишечных ворсинок до их полного исчезновения, гиперплазия/углубление крипт с усилением пролиферативной активности энтероцитов) и нарушению процессов мембранного пищеварения и всасывания.

Основной механизм диареи при целиакии связан с усилением кишечной секреции вследствие повышения содержания простагландинов, что обусловлено либо повышенным их синтезом мононуклеарами, инфильтрирующими слизистую оболочку тонкой кишки, либо снижением их инактивации из-за атрофии последней.

Клиника

Существует два пика манифестации непереносимости глютена: первый – в раннем детском возрасте; второй – во втором зрелом периоде (35–45 лет).

Клиническая картина и течение целиакии у детей и взрослых имеет существенные отличия. Впервые клинические проявления целиакии могут появиться после перенесенного острого респираторного или кишечного инфекционного заболевания, которые служат провоцирующим фактором, или вне связи с каким-либо заболеванием [2, 16]. Триггером также может быть прием некоторых лекарственных препаратов, применение интерферона альфа и хирургическое вмешательство [16].

Основные клинические симптомы у детей (развиваются в возрасте от 2 до 10 лет): хроническая диарея, метеоризм, стеаторея и/или креаторея, спастические боли животе, раннее развитие синдрома мальабсорбции (гиповитаминоз, анемия, отставание в росте, амиотрофия, гипотония, апатия).

У взрослых диарея может быть не постоянной, а эпизодической, чередоваться с запорами; абдоминальные боли возникают редко; синдром мальабсорбции развивается спустя многие годы от начала болезни; у трети больных преобладают внекишечные проявления (хроническая усталость, слабость, повышенная утомляемость, анемия (железодефицитная, В₁₂-фолиеводефицитная), геморрагический синдром, афтозный стоматит, дерматозы, алопеция, остеопороз, остеомалация, оссалгии, артралгии, миопатия, полинейропатия, депрессия, атаксия, аменорея, бесплодие, ранняя менопауза).

Тяжесть заболевания зависит от продолжительности болезни, выраженности синдрома мальабсорбции и степени изменения кишечного микробиоценоза. Наиболее типичные клинические признаки при тяжелом течении заболевания связаны с нарушениями процессов пищеварения в тонкой кишке: диарея, полифекалия, стеаторея, метеоризм, анорексия, потеря массы тела вплоть до кахексии, слабость. Стул частый, жидкий, обильный, пенистый, с остатками непереваренной пищи. Диарея влечет за собой потерю электролитов и дегидратацию. В связи с нарушением усвоения питательных веществ развиваются полигиповитаминоз, гипоонкотические (малобелковые) отеки. Истощение запасов кальция и магния может вызвать парестезии, мышечные судороги.

Мальабсорбция сопровождается остеопорозом и спонтанными переломами, неврологической патологией (церебральная дегенерация и кальцификация, полинейропатия, миопатия). Опасным осложнением целиакии является язвенный еунит с кровотечениями и перфорацией.

Целиакия повышает риск развития лимфом (злокачественный гистиоцитоз кишечника, неходжкинские лимфомы, Т-клеточная лимфома) и аденокарциномы кишечника, особенно у лиц, не соблюдающих диету.

Доказана ассоциация целиакии с сахарным диабетом I типа, аутоиммунным тиреоидитом, гер-

□ **Обзоры и лекции**

петиформным дерматитом, синдромом Шегрена, ревматоидным артритом, микроскопическим колитом, IgA-нефропатией, селективным дефицитом IgA. У лиц, страдающих данной патологией, целиакия встречается в несколько раз чаще, чем в общей популяции. Предполагается ассоциации целиакии с аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом, саркоидозом, фиброзирующим альвеолитом, системной красной волчанкой, полимиозитом, шизофренией [1].

В зависимости от сочетания клинических, сероиммунологических и гистологических характеристик (таблица 2 далее) выделяют несколько основных клинических форм заболевания [1]: явную (классическую, типичную), стертую (бессимптомную, скрытую), латентную (потенциальную), атипичную и рефрактерную.

Классическая форма проявляется:

- клиникой энтеропатии;
- положительными серологическими тестами;
- гиперрегенераторной атрофией слизистой кишечника (Marsh II–III, таблица 2).

При стертой форме целиакии:

- клинические проявления энтеропатии отсутствуют;
- серологические тесты положительные;
- в биопсии гиперрегенераторная атрофия слизистой (Marsh II–III).

Латентная форма характеризуется:

- отсутствием клинических проявлений энтеропатии;
- положительными серологическими тестами;
- при этом архитектура слизистой не нарушена, но увеличено число межэпителиальных лимфоцитов (Marsh I);
- генетические маркеры (HLA DQ2/DQ8) положительные.

При атипичной форме:

- проявления энтеропатии отсутствуют или минимальны;
- преобладают атипичные (внекишечные) клинические проявления;
- серологические тесты положительные;
- в биопсии гиперрегенераторная атрофия слизистой (Marsh II–III).

Рефрактерная форма часто сопровождается развитием осложнений целиакии – коллагенозной спру, язвенного еуноилеита, лимфомы и устанавливается если:

- имеются убедительные клинические, серологические и гистологические признаки целиакии;
- но нет ответа на аглютеновую диету.

Кроме того, некоторые авторы выделяют также потенциальную целиакию, когда имеются специфические антитела и характерные HLA антигены, но гистологические изменения в биоптатах отсутствуют

[2]. Вместе с тем, следует понимать, что за латентной или потенциальной формами целиакии может скрываться аллергия к белкам злаков и гиперчувствительность к глютену [3].

Классическая форма болезни встречается у 30–40% больных с установленным диагнозом. Несколько чаще наблюдается субклиническая целиакия с транзиторными, незначительно выраженными кишечными и внекишечными проявлениями. Бессимптомные пациенты обычно выявляются при скрининге, который целесообразно проводится у лиц, имеющих заболевания, ассоциированные с целиакией, и у родственников пациентов с целиакией первой степени родства [16].

Рефрактерная форма наблюдается у 4–30% пациентов. Однако самой частой причиной отсутствия ответа на аглютеновую диету является ее несоблюдение (по невнимательности или небрежности, а также скрываемое) [16], поэтому при рефрактерной к диетотерапии целиакии следует оценить приверженность пациента диете и исключить возможные варианты ее несоблюдения, а также повторно провести биопсию и оценить ее результаты. Если при повторной биопсии энтеропатия не выявляется, то симптомы пациента обусловлены другими причинами (предсуществующими, сопутствующими, ассоциированными), имеющими сходную с целиакией симптоматику, например, злокачественными опухолями кишечника, вторичной лактозной или экзокринной панкреатической недостаточностью, синдромом избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, микроскопическим колитом или гиперчувствительностью к белкам коровьего молока [16]. При энтеропатии, сохраняющейся несмотря на соблюдение пациентом диеты, также необходимо исключить другие причины (наличие злокачественных опухолей, ассоциированных с целиакией, а также ряд других заболеваний и патологических состояний), дающие сходную с целиакией морфологическую картину при биопсии. Истинно рефрактерная целиакия устанавливается при сохранении или рецидивировании симптомов мальабсорбции и/или признаков атрофии ворсинок, несмотря на строгое соблюдение аглютеновой диеты на протяжении более 12 месяцев в отсутствии других причин атрофии ворсинок или злокачественных осложнений целиакии при ее доказанности.

Диагностика

Важное место в диагностике целиакии принадлежит серологическим методам исследования (иммуноферментный метод ELISA). К иммунологическим маркерам целиакии относятся: антиглиадиновые антитела (**AGA-IgA, AGA-IgG**) или **антитела к дезаминированным формам пептидов глиадина (DGP-IgA, DGP-IgG)**, антиретикулиновые антитела (**ARA-IgA**),

антиэндомизальные антитела (EMA-IgA, EMA-IgG), антитела к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG-IgA, anti-tTG-IgG или anti-TG2 IgA, anti-TG2 IgG) [1, 7, 8, 12, 16, 21].

В группах риска (родственники пробанда, больные с синдромом мальабсорбции, ассоциированной аутоиммунной патологией) скрининговым методом может служить определение антиглиадиновых аутоантител IgG и IgA, но по причине низкой чувствительности и специфичности AGA антитела в настоящее время не рекомендуют использовать для диагностики целиакии [7, 21]. Тем не менее, они являются единственными биомаркерами чувствительности к глютену у пациентов, не имеющих целиакию [7]. Исследование уровня AGA-IgA менее информативно, чем определение AGA-IgG, так как данный тест имеет чувствительность 75–90% и специфичность 80–95%. Наибольшей чувствительностью (до 95%) и специфичностью (около 100%) обладает тест на anti-TG2-IgA (таблица 1), который рекомендуют использовать в качестве скрининга при первичной диагностике целиакии в большинстве случаев. Определение EMA-IgA имеет чувствительность 85–95% и специфичность 95–100% и является «золотым стандартом» серодиагностики целиакии. Определение антител к DGP используют при отрицательном результате исследования на anti-TG2 у пациентов высокого риска. Антитела к ретикулину выявляют у 40% больных целиакией [1, 7, 8, 12, 16, 21].

Таблица 1. Чувствительность и специфичность серологических маркеров целиакии по данным систематических обзоров и исследований в популяциях низкого и высокого риска [7]

Серологические маркеры	Чувствительность, %	Специфичность, %
AGA-IgA	<70–91	80–95
AGA-IgG	17–100	80–95
EMA-IgA	75–100	98–100
tTG-IgA	75–95	91–99
DGP-IgA	82–96	93–96
DGP-IgG	70–95	99–100
DGP IgA + IgG	76–97	96–99
DGP и tTG IgA и IgG	83–100	88–93

При интерпретации результатов серологического обследования необходимо учитывать общий уровень сывороточного IgA (если уровень общего сывороточного IgA < 0,2 г/л, то у пациента следует исследовать и интерпретировать уровни соответствующих антител класса IgG), а также прием иммунодепрессантов, возраст пациента и уровень употребления глютена. Использование безглютеновой диеты до серологического обследования снижает его ценность и не позволяет исключить диагноз целиакии. Назначение диеты должно происходить только после однозначной постановки диагноза у пациента дол-

гое время находящегося на обычном питании с потреблением злаковых растений, содержащих глютен/глиадин [1].

Вторым направлением в диагностике целиакии является морфологический анализ биоптатов слизистой оболочки дистальных отделов двенадцатиперстной кишки, позволяющая выявить атрофию ворсинок тонкой кишки, которая может быть тотальной, субтотальной и очаговой. Изменяется плотность расположения ворсинок, обнаруживается гиперплазия крипт, повышается количество интраэпителиальных лимфоцитов. При нормальной гистологической картине диагноз целиакии исключают, а при положительных результатах исследование повторяют после курса аглютеновой диеты – нормализация морфологической картины после такого лечения подтверждает диагноз.

Гистологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии заключаются в следующем: 1) повышение инфильтрации эпителия межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ); 2) гиперрегенераторная атрофия слизистой оболочки; 3) повышение лимфоплазмочитарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки [1, 7, 12, 16, 21].

В зависимости от наличия и сочетания признаков гистологическая картина целиакии классифицируется в соответствии с системой Marsh (таблица 2).

Таблица 2. Гистологическая классификация целиакии

Стадия	Гистологические изменения
Marsh I	Повышенная инфильтрация эпителия ворсинок МЭЛ
Marsh II	Повышенная инфильтрация эпителия ворсинок МЭЛ + гиперплазия (удлинение) крипт (соотношение высоты ворсинки к глубине крипты менее 2:1)
Marsh IIIA	Частичная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт
Marsh IIIB	Субтотальная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт
Marsh IIIC	Тотальная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт

Marsh I. Инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами – самое раннее гистологическое проявление глютенной энтеропатии. Подсчет лимфоэпителиального соотношения рекомендуется проводить на иммерсионном увеличении ($\times 900$ – 1000) в трех участках наиболее выраженной лимфоцитарной инфильтрации эпителия. Принципиально оценивать инфильтрацию МЭЛ именно в эпителии ворсинок, а не в эпителии крипт. Нормальное содержание МЭЛ в ворсинках не превышает 30 лимфоцитов на 100 эпителиоцитов.

Marsh II. Первым проявлением гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки является удлинение крипт – гиперпластическая ста-

Обзоры и лекции

для целиакии. На данной стадии соотношение длины ворсинки к глубине крипты уменьшается до 1:1. При этом параллельно с удлинением крипт происходит некоторое расширение ворсинок. Инфильтрация МЭЛ сохраняется.

Marsh III. В атрофических стадиях целиакии происходит постепенное укорочение и расширение ворсинок параллельно с углублением крипт. В таких случаях строение слизистой оболочки тонкой кишки напоминает толстую кишку. Характерными

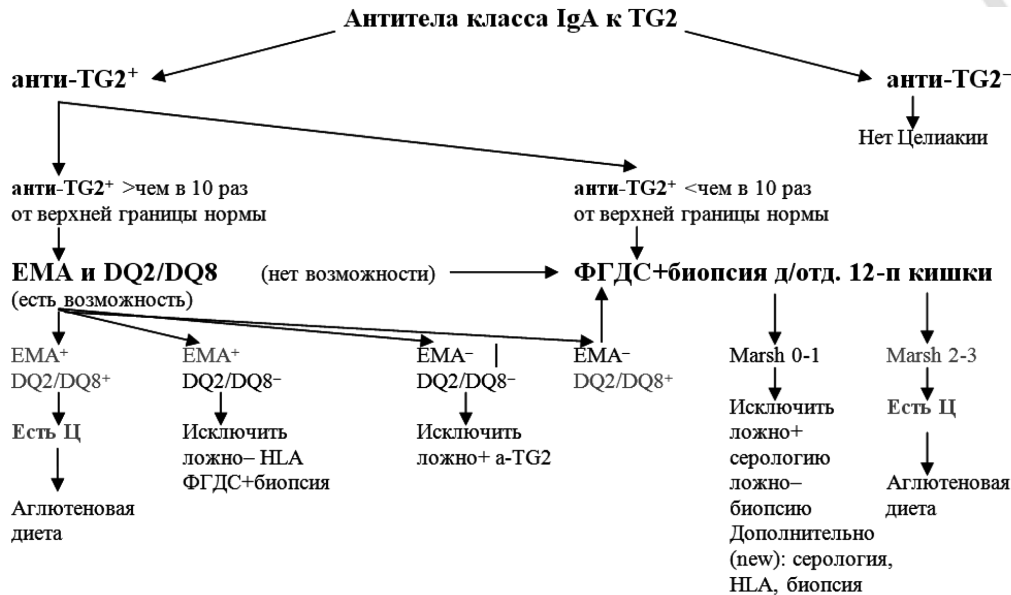


Рисунок 1. Алгоритм диагностики целиакии у детей/подростков с симптомами, предполагающими целиакию (Ц – целиакия) [12]

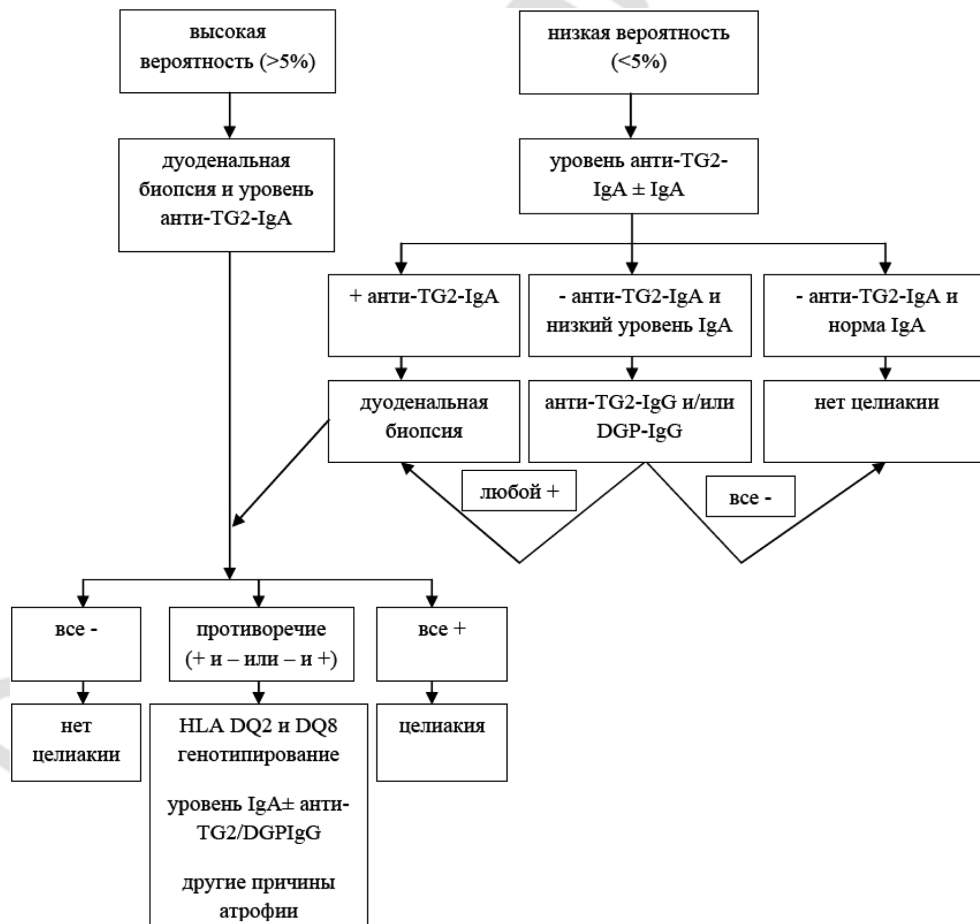


Рисунок 2. Алгоритм диагностики целиакии у взрослых [21]

для этой стадии также являются изменения поверхностного эпителия связанные с его повреждением и попыткой регенерации.

Труднодоступность тонкой кишки для эндоскопической диагностики может быть преодолена при внедрении в клиническую практику метода капсульной эндоскопии. Для подтверждения диагноза целиакии рекомендуют множественную биопсию двенадцатиперстной кишки (один или два кусочка из луковицы и как минимум 4 из дистальной части двенадцатиперстной кишки) [21].

Согласно ESPGHAN-рекомендациям 2012 года (международные критерии диагностики Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии) диагноз целиакии у детей и подростков должен быть обоснован по результатам биопсии тонкого кишечника, выполненной у лиц с повышенным уровнем аутоантител к тканевой трансглутаминазе 2 типа (anti-TG2) [11, 12] (рисунок 1). Тем не менее, эксперты ESPGHAN считают, что при условии значительно повышенного уровня anti-TG2 (в 10 раз выше верхней границы нормы) у лиц с указанными выше гаплотипами риска по HLA-системе или позитивных по аутоантителам класса IgA к эндомизиуму (EMA) диагноз может быть подтвержден и без биопсии, а в случае противоречивых результатов (два из трех маркеров положительны) рекомендуется биопсия [11, 12]. Диагноз целиакии без выявления специфических антител anti-TG2 IgA и положительных результатов биопсии (Marsh II–III), согласно тестам, рекомендованным экспертами ESPGHAN, маловероятен, но в случае сомнительных результатов биопсии (Marsh 0–I) при наличии нескольких серологических и/или генетических маркеров может быть рекомендовано их повторное исследование и повторная биопсия, в том числе после пищевой нагрузки глютенем. У взрослых проведение биопсии является обязательным для диагностики целиакии независимо от результатов серологического исследования [7, 16, 21] (рисунок 2).

Общеклинические методы исследования неспецифичны для диагностики целиакии, однако они позволяют выявить анемию, гипопропротеинемию, гипокальциемию, аутоиммунные нарушения, требующие коррекции [21].

Лечение

Диагноз целиакиа является основой для назначения строгой пожизненной аглютеновой диеты (базисная терапия). Даже кратковременное употреблении пищи богатой глиадином дает быстрый иммунный ответ и приводит к серьезному обострению заболевания. Диета не должна назначаться превентивно или в сомнительных случаях. Поскольку существует риск гипердиагностики целиакии,

то крайне важно с помощью различных методов подтвердить предполагаемый диагноз [1].

Основные принципы аглютеновой диеты: исключение продуктов, содержащих глютен (пшеница, рожь, ячмень, овес), а также продуктов, усиливающих бродильные и гнилостные процессы; полноценность рациона с повышенным содержанием белка, солей кальция, витамина D; ограничение механических и химических раздражителей слизистой оболочки кишечника;

коррекция других нарушения метаболизма, связанных с мальабсорбцией (анемия, нарушение водно-электролитного баланса, полигиповитаминоз); коррекция дисбиоза; назначение цитопротекторов и абсорбентов типа смекты [5, 6].

Клинический эффект аглютеновой диеты появляется спустя 2 недели соблюдения аглютеновой диеты, но для более достоверного выяснения ее эффективности требуется не менее 1,5–2 месяцев диетотерапии. Главный принцип аглютеновой диеты заключается в запрещении употребления пшеницы, ржи и ячменя. Есть мнение, что овес (содержит глютен авенин), даже при длительном употреблении, не вызывает целиакию, но может спровоцировать обострение глиадинзависимой энтеропатии. Кроме того, овес может иметь загрязнения другими злаками, противопоказанными при целиакии (незначительные количества пшеницы, ржи, ячменя) [7, 12, 13, 16, 21]. Разрешается употреблять продукты, содержащие не более 1 мг глютена на 100 г продукта: кукуруза, рис, гречка, картофель, бобовые, овощи и фрукты.

При организации аглютеновой диеты важно знать состав пищевых продуктов и не использовать те из них, которые могут стать источником «скрытого глютена». О возможном наличии глютена в продукте свидетельствует указание на следующие компоненты в его составе: гидролизированный растительный белок (HVP, HPP) (кроме соевого и кукурузного); мука (кроме рисовой, кукурузной, картофельной, соевой); солод (кроме кукурузного); крахмал (кроме кукурузного и картофельного); модифицированный крахмал (кроме кукурузного и картофельного); стабилизатор; ароматизатор; эмульгатор и другие точно не обозначенные пищевые добавки. При составлении аглютеновой диеты рекомендуется пользоваться специальными таблицами [1]. Для организации строгой аглютеновой диеты важен не только тщательный выбор аглютеновых продуктов, но и исключение их контаминации глютенем из пищевых продуктов, которыми питаются другие члены семьи.

При рефрактерной целиакии показано назначение преднизолона в дозе 7,5–20 мг/сут с последующим снижением суточной дозы до индивидуальной поддерживающей. В случаях отсутствия эффекта от системного применения глюкокортикостероидов

назначают иммунодепрессанты (азатиоприн, циклоспорин, кладрибин или высокодозную химиотерапию с аутологической пересадкой стволовых клеток), а также биологические агенты (инфликсимаб), а при их неэффективности – полное парентеральное питание. [1, 5, 16, 21].

В настоящее время активно разрабатываются и другие способы лечения целиакии: ферментная терапия с использованием пролилэндопептидаз (ПЭП, PEPs), в том числе глутамин-специфической эндопротеазы, расщепляющих глютен и снижающих его токсичность; терапия пробиотиками, способными к гидролизу глютена (бактерии штамма VSL#3); генетическая модификация глютеносодержащих зерновых с целью снижения содержания в них иммунотоксических пептидов; ингибирование белка зонулина, регулирующего кишечную проницаемость; иммуномодулирующая терапия, включающая применение антител к интерлейкину-15, селективное ингибирование тканевой трансглутаминазы тонкой кишки; использование специфической вакцины, вызывающей развитие толерантности к глютену [2, 16]; методы лечения, основанные на разрушении эпитопов глютена с помощью специфических протеаз и блокировании HLA-DQ2 и DQ8 [7, 16]. Некоторые из этих разработок пока оценивают как непредсказуемые по своим эффектам или ограниченные по возможности осуществления, тогда как отдельные направления все же имеют определенные перспективы, и, возможно, в ближайшем будущем будут включены в терапию пациентов, страдающих целиакией, хотя роль их в лечении окончательно еще не определена [2, 16].

Литература

1. Горгун, Ю. В. Диагностика и лечение целиакии / Ю. В. Горгун, А. С. Портянко, Ю. Х. Мараховский. – Минск: БелМАПО, 2006. – 33 с.
2. Камалова, А. А. Эволюция подходов к диагностике и терапии целиакии / А. А. Камалова, М. О. Пирогова // Вестник совр. клин. медицины. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 40–48.
3. Лаврова, Т. Е. Нозологические варианты непереносимости глютена / Т. Е. Лаврова // Педиатр. фарм. – 2006. – № 2. – С. 66–69.
4. Парфенов, А. И. Современная концепция целиакии / А. И. Парфенов, Л. М. Крумс // РМЖ. – 2003. – № 2. – С. 81–85.
5. Ткаченко, Е. И. Современные подходы и перспективы в лечении целиакии / Е. И. Ткаченко [и др.] // ФАРМиндекс-Практик. – 2005. – № 9. – С. 44–48.
6. Харченко, Н. В. Целиакия, болезнь Уиппла – клинические маски / Н. В. Харченко, Н. Д. Опанасюк // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 1. – С. 48–52.
7. Bai, J. C. Celiac disease: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines / J. C. Bai [et al.]. – WGO, 2012. – 25 p.
8. Catassi, C. Antiendomysium versus Antigliadin Antibodies in Screening the General Population for Coeliac Disease / C. Catassi [et al.] // Am. J. Gastr. – 2000. – Vol. 95, № 7. – P. 732–736.
9. Einarsdottir, E. Genome-wide analysis of extended pedigrees confirms IL2-IL21 linkage and shows additional regions of interest potentially influencing coeliac disease risk / E. Einarsdottir [et al.] // Tissue Antigens. – 2011. – Vol. 78. – P. 428–437.
10. Garner, C. P. Replication of celiac disease UK genome-wide association study results in a US population / C. P. Garner [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2009. – Vol. 18. – P. 4219–4225.
11. Hill, I. D. Nonbiopsy diagnosis of celiac disease: are we nearly there yet? / I.D. Hill, K. Horvath // J. Pediatr. Gastr. Nutr. – 2012. – Vol. 54. – P. 310–311.
12. Husby, S. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease / S. Husby [et al.] // JPGN. – 2012. – Vol. 54, № 1. – P. 136–160.
13. Janatuinen, E. K. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease / E. K. Janatuinen [et al.] // Gut. – 2002. – Vol. 50, № 3. – P. 332–335.
14. Jennings, J. S. R. New developments in celiac disease / J. S. R. Jennings, P. D. Howdle // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 19. – P. 118–123.
15. Kagnoff, M. F. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease / M.F. Kagnoff // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 41–49.
16. Ludvigsson, J. F. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology / J. F. Ludvigsson, J. C. Bai, F. Biagi [et al.] // Gut. – 2014. – Vol. 63, № 8. – P. 1210–1228.
17. Megiorni, F. et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects / F. Megiorni [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – P. 997–1003.
18. Megiorni, F. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing / F. Megiorni, A. Pizzuti // Journal of Biomedical Science. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 88–92.
19. Plaza-Izurieta, L. et al. Revisiting genome wide association studies (GWAS) in coeliac disease: replication study in Spanish population and expression analysis of candidate genes / L. Plaza-Izurieta [et al.] // J. Med. Genet. – 2011. – Vol. 48. – P. 493–496.
20. Romanos, J. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease / J. Romanos [et al.] // Gastroent. – 2009. – Vol. 137. – P. 834–840.
21. Rubio-Tapia, A. American college of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease / A. Rubio-Tapia [et al.] // Am. J. Gastr. – 2013. – Vol. 108. – P. 656–677.
22. Trynka, G. et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease / G. Trynka [et al.] // Nat. Genet. – 2011. – Vol. 43. – P. 1193–1201.

Поступила 26.04.2016 г.