

Холиков С.Р.,

студент

6 курс, Медицинский институт

Марийский государственный университет

Россия, г. Йошкар-Ола

Алламурадов Б.,

студент

6 курс, Медицинский институт

Марийский государственный университет

Россия, г. Йошкар-Ола

Врач-терапевт

Назирова С.Ш.,

ГБУ РМЭ "Медсанчасть №1" поликлиника

Россия, г. Йошкар-Ола

ЦЕЛИАКИЯ: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Аннотация: Целиакия — непереносимость глютена, который представляет собой белковый компонент клейковины злаков, с распространенностью заболевания в Европе и США 1:100–1:500. Глютен способен инициировать иммунный ответ опосредованно, через молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II класса. В основе лечения целиакии в настоящее время лежит строгая пожизненная безглютеновая диета с исключением глютенсодержащих злаков (пшеницы, ржи, ячменя) и некоторых продуктов их переработки.

Ключевые слова: Целиакия, HLA, глютен, антитела, расстройство пищеварения, глиадин.

*Kholikov S.R.,
Student
6th year, Institute of Medicine
Mari State University
Russia, Yoshkar-Ola*

*Allamuradov.B.,
Student
6th year, Institute of Medicine
Mari State University
Russia, Yoshkar-Ola
Therapist*

*Nazirov S.Sh.,
SBI RME Medical unit №1 polyclinic
Russia, Yoshkar-Ola*

CELIAC DISEASE: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

***Annotation:** Celiac disease is characterized by intolerance to gluten, which is a protein composite of grain species. The prevalence of this condition in Europe and USA is 1:100–1:500. Gluten can indirectly initiate immune response through the molecules of major histocompatibility complex I and II. Treatment of celiac disease at present is based on strict lifelong gluten free diet with exception of grain species containing gluten (wheat, rye, barley) and certain products of their processing.*

***Key words:** Celiac, HLA, gluten, antibodies, digestive disorder, gliadin.*

Целиакия: проблемы диагностики и лечения

Целиакия — хроническое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся непереносимостью глютена (сложного белка, входящего в состав ряда злаковых культур: ржи, овса, ячменя и пшеницы), с развитием в классических случаях синдрома мальабсорбции и гипорегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки. Болеют целиакией преимущественно европейцы и их потомки в странах Северной Америки и Австралии, что связано с генетической предрасположенностью (носительство HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8). У женщин целиакия встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. До недавнего времени целиакия считалась в России одним из редких заболеваний. Ее распространенность среди населения России точно не установлена, однако с появлением методов серологической диагностики (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизиуму) стало возможным проведение широких скрининговых исследований, что улучшило ее диагностику. В последние годы отмечается тенденция к росту целиакии[2].

К факторам риска развития данного заболевания, кроме наследственной предрасположенности, относятся короткая продолжительность грудного вскармливания, искусственное вскармливание или раннее введение прикорма, содержащего большое количество глютена, а также частые (более трех в первый год жизни) кишечные инфекции [5].

Распространенность целиакии в разных странах мира

Страны	Частота
Великобритания	1:100
Россия (предполагаемая)	1:3000-5000
Финляндия	1:110
США	1:133
Швеция	1:432
Италия	1:210
Испания	1:390
Северная Ирландия	1:152
Германия	1:500

Этиология и патогенез.

Официально «первооткрывателем» целиакии считается английский врач Бартоломеевского госпиталя в Лондоне Самуэль Джи (1888), который впервые описал ее классические симптомы у детей – диарею, истощение, анемию и отставание в развитии. Причина целиакии была установлена в середине XX в. (1954) голландским педиатром W.K. Dicke, который обнаружил уменьшение симптоматики целиакии у детей на фоне голодания во время Второй мировой войны и рецидивы болезни в послевоенный период при восстановлении традиционного питания и употреблении в пищу мучных изделий из зерновых растений (пшеница, рожь). Целиакия имеет смешанный аутоиммунный, аллергический, наследственный генез. В последнее десятилетие целиакию склонны рассматривать как системное аутоиммунное заболевание. Достоверно известно, что у лиц, страдающих целиакией, аутоиммунные заболевания возникают в десять раз чаще, чем в популяции,

и многие работы посвящены изучению различных путей возникновения данной ассоциации[1].

Глютен представляет собой собирательное название белковых фракций, а именно проламинов и глютеинов злаков – глиадинов пшеницы, гордеинов ячменя, секалинов ржи и овеинов овса, которые, воздействуя на слизистую оболочку тонкой кишки, вызывают мобилизацию элементов иммунной системы. Повреждающее действие глиадина реализуется через межэпителиальные Т-лимфоциты и защитные клетки собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. Т-лимфоциты слизистой оболочки распознают только те пептиды глиадина, которые обладают свойствами антигенов (33-мерный пептид глиадина). Узнавание антигена через каскад промежуточных реакций и образование иммунных комплексов приводит к повышению продукции специфических антиглиадиновых антител – IgA, IgG (АГА), антител к тканевой трансглутаминазе (тТГ) (фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту, играет важную роль в модификации пептидов глиадина), провоспалительных цитокинов (интерферон-гамма, фактор некроза опухоли альфа/бета, интерлейкины 10 и 1-бета, трансформирующий ростовой фактор бета). При этом формируется иммунный ответ, индуцирующий деструктивно-воспалительный процесс, а затем и атрофию слизистой оболочки тонкой кишки с укорочением ворсинок и значительным удлинением крипт, тем самым нарушая пищевую абсорбцию на поврежденном участке[3].

При устранении из пищи глютена купируются клинические проявления и соответственно морфологические изменения[2].

Целиакия – генетически обусловленное заболевание, ассоциированное с HLA-DQ2 и HLA-DQ8, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Для гидролиза глиадина, который состоит из 33 аминокислотных остатков,

необходима специфическая аминопептидаза глиадин-амидаза. Но из-за врожденного генетического дефекта у больных целиакией она отсутствует[7].

Другими факторами, провоцирующими нарушение толерантности к глютену у генетически предрасположенных к целиакии лиц, являются :

- ранний переход на искусственное вскармливание глютенсодержащими продуктами;
- некоторые аденовирусные инфекции;
- нарушение местных иммунных реакций и барьерной функции тонкой кишки, возникающее при ее повреждениях, болезни Крона, инфекционных, паразитарных и других заболеваниях, при операциях на органах брюшной полости [4].

Клиническая картина

Из взрослого населения целиакией чаще болеют женщины в возрасте 30–60 лет. Часто заболевание так и остается не диагностированным на протяжении долгого времени, что связано с нетипичными клиническими проявлениями заболевания. У многих больных целиакия протекает в скрытой форме. Отмечено, что симптомная форма целиакии у взрослых больных протекает вместе с анемией различной степени тяжести, нарушениями стула и повышенным газообразованием, а также с синдромом хронической усталости. Среди детей первые проявления заболевания наблюдаются в возрасте до одного года после введения прикорма, содержащего глютен. В зависимости от клинической картины различают: типичное, атипичное, рефрактерное и латентное течение[5].

Типичная форма заболевания диагностируется в различном возрасте, протекает в основном с поражением ЖКТ и различной степени выраженности синдромом мальабсорбции. Указанная форма целиакии характеризуется такими кишечными симптомами, как болевой абдоминальный синдром,

повышенное газообразование, вздутие живота, тошнота и рвота, расстройства аппетита. Нередко отмечается изменение консистенции и объема стула, которые протекают в виде синдрома диареи с полифекалией и стеатореей и синдромом запора[7].

Иногда в патологический процесс вовлекается гепатобилиарная система. Имеются данные о взаимосвязи между первичным билиарным циррозом, аутоиммунным гепатитом и АГ HLA аутоиммунных заболеваний, а именно целиакией[1].

Атипичное форма течение целиакии проявляется внекишечными симптомами и слабовыраженной гастроинтестинальной патологией или ее отсутствием. К внекишечным проявлениям относятся: поражения кожи (герпетиформный и буллезный дерматит, атопический дерматит, псориаз, витилиго, алопеция), злокачественные новообразования, изолированная железодефицитная анемия, нарушения эндокринной системы (аутоиммунный тиреоидит), нарушения костной системы, репродуктивные нарушения и др[2].

Диагностика

Диагностика целиакии должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке данных анамнеза, клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований. Необходимо учитывать наличие антигенов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 и эффективность проводимой безглютеновой диеты. Таким образом, окончательный диагноз устанавливается не ранее чем через 6–12 месяцев от начала обследования и строгого соблюдения диеты[6].

Нераспознанная целиакия опасна такими осложнениями, как онкологическая патология (аденокарцинома кишечника, ротоглоточные опухоли, интестинальная лимфома), бесплодие, аутоиммунные заболевания[4].

Обследование показано лицам:

с типичными для целиакии симптомами (хроническая диарея, метеоризм, потеря веса, сопровождающиеся другими диспепсическими жалобами и синдромом мальабсорбции);

симптомами, характерными для атипичной целиакии (не поддающаяся стандартному лечению анемия, остеопороз, алопеция, нарушение строения эмали зубов, частые стоматиты, гипертрансаминаземия необъяснимого происхождения, синдром хронической усталости, задержка физического и/или полового развития);

«ассоциированными с целиакией» заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, герпетический дерматит, аутоиммунный тиреоидит, селективный дефицит IgA, синдром Дауна, синдромы Шерешевского – Тернера и Вильямса)[7].

Кроме того, обследование показано родственникам первой линии родства, больным целиакией.

Основные исследования, применяемые для диагностики целиакии:

- 1) «золотой стандарт» это биопсия слизистой оболочки тонкой кишки;
- 2) типирование по генам DQ2/8 системы HLA;
- 3) определение уровня антител классов А и G к глиадину и деамидированным белкам глиадин, антител к эндомизию и тканевой трансаминазе (чувствительность и специфичность 98–100%) [4].

Диагностические особенности глютен-зависимых заболеваний

Признаки	Целиакия	Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией	Аллергия к белку пшеницы
Время от момента поступления глютена до возникновения симптомов	Недели-годы	Часы-дни	Минуты-часы
Патогенез	Активация врожденного и адаптивного иммунного ответа	Активация врожденного иммунного ответа	Преимущественно IgE-опосредованный иммунный ответ
HLA-маркеры	HLA-DQ2/8(97% положительных случаев)	HLA-DQ2/8 (50% положительных случаев)	HLA-DQ2/8(35-40% положительных случаев в общей популяции)
АутоАТ	+	-	-
Энтеропатия (по данным гистологии)	+	-/возможно увеличение ИЭЛ	– / возможна инфильтрация собственной пластинки СО эозинофилами
Симптомы	Неспецифичны	Неспецифичны	Неспецифичны
Осложнения состояния	+	-	Возможно развитие анафилаксии

Примечание: ИЭЛ — интраэпителиальные лимфоциты, СО — слизистая оболочка.

Лечение

До настоящего времени единственным эффективным методом лечения целиакии является безглютеновая диета. Считается, что строгое и пожизненное соблюдение данной диеты вызывает ремиссию у пациентов с целиакией и приводит к частичному или полному заживлению слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Также существуют некоторые свидетельства того, что безглютеновая диета может даже снизить риск злокачественных новообразований у этих пациентов. Однако эти преимущества сопровождаются некоторыми недостатками, включая негативное воздействие на качество жизни, психологические проблемы, страх перед произвольным/необратимым потреблением глютена (как показано в многоцентровых исследованиях GIP), возможную нехватку витаминов и минералов, метаболический синдром, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и часто сильные запоры. Все это можно преодолеть с помощью инструктирования пациента о рисках неконтролируемого безглютенового режима, предоставления рекомендаций по питанию диетологом с опытом работы в области целиакии, а также с помощью поддержки психолога [5].

Помимо модификации диеты, ряд текущих клинических исследований показал многообещающие результаты в области лечения целиакии, однако они требуют дальнейшего изучения:

- 1) протестированы добавки орального фермента, расщепляющего глютен: Латиглутиназа (IMGX-003 или ALV-003), AN-PEP (пролиловые эндопептидазы, получаемые из *Aspergillus niger*) и STAN1 (коктейль микробных ферментов);
- 2) всасывание глютена может быть предотвращено путем перекрытия плотных соединений с помощью ларазотида ацетата;

3) начато исследование по TG2-ингибированию и модуляции иммунной системы, а также по блокированию HLA-DQ2;

4) установлена индукция толерантности к глютену с помощью Nexvax2 – новой, пептидной, эпитопной иммунотерапии, основанной на принципе десенсибилизирующей терапии при аллергических состояниях.

Особый интерес представляет лечение рефрактерной формы целиакии. Согласно ретроспективному исследованию, прием будесонида обеспечивает клиническую ремиссию и восстановление ворсинок примерно в 90 % обоих типов рефрактерной целиакии [6].

Заключение

Многие годы целиакия оставалась малоизученной болезнью, и её распространённость недооценивали. Сегодня не вызывает сомнений, что целиакия — одно из наиболее распространённых генетических заболеваний, проявления которого зависят от факторов окружающей среды. При ранней манифестации целиакия приводит к задержке роста и развития ребёнка и значительно снижает качество жизни[1]

Улучшение диагностики, разработка программ скрининга целиакии крайне актуальны, поскольку своевременное назначение БГД может предотвратить тяжёлые для здоровья последствия[5].

Значимость продуктов питания, максимально свободных от глютена, должна быть осознана на законодательном уровне, поскольку от технических регламентов и их соблюдения в пищевой индустрии зависит здоровье больных целиакией[3].

Список использованной литературы:

1. Людмила Александровна Карякина, Ксения Сергеевна Кукушкина «Кожные Маркеры Целиакии» Медицина: Теория И Практика Том 4 №1 2019.
2. Бессонов А.А., Крюкова Н.А., Мухараева Е.М., Скворцов В.В. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д.1 «Целиакия в практике гастроэнтеролога» Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология | выпуск 167 | № 7 2019 передовая статья | //
3. Маргарита Михайловна Гурова Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., «АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКУ ПШЕНИЦЫ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮТЕНА». «REVIEWS» (Медицина: теория и практика) Том4№1 2020 2
4. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Потапов А.С., Сурков А.Н., Опрятин Л.А., Бельмер С.В., Хавкин А.И., Ревна М.О., Корниенко Е.А., Бушуева Т.В., Скворцова В.А., Звонкова Н.Г., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Звягин А.А., Романовская И.Э. «Целиакия у детей»: проект клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4):
5. Жусупбекова Л.И. Абзулинова Д.Е. Ибраева А.К. Джаксалыкова К.К. Мухамеджанова А.А. «ЦЕЛИАКИЯ» Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 6 – С. 44-49
6. В.В. Скворцов, А.Н. Горбач, Волгоградский государственный медицинский университет. «Целиакия – важная проблема современной гастроэнтерологии.» Эффективная фармакотерапия. 2019. Том 15. №18. Гастроэнтерология.

7. Быкова С.В. Парфенов А.И. Сабельникова Е.А. «Эпидемиология целиакии в мире» Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 23–31.