

# Целіакія сьогодні

**Автори:** О.Ю. Губська, д. мед. н., професор, віце-президент Української спілки целіакії, член Європейського товариства з вивчення целіакії ESsCD, завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ  
25.12.2019

[Стаття у форматі PDF](#)

## Від рекомендацій 2019 року до практичних дій лікарів



**О.Ю. Губська**

У 2019 р. відбулися дуже важливі події, пов'язані з розвитком наукових та удосконаленням практичних знань з проблеми діагностики та лікування захворювань, зумовлених підвищеною чутливістю до глютену. Саме цього року побачило світ оновлене керівництво Європейського товариства з вивчення целіакії (ESsCD) та відбувся 18-й міжнародний симпозіум. Основним положенням цього документа і проблемам, які порушувалися на симпозіумі, насамперед гострим питанням діагностики та лікування целіакії, й присвячена ця публікація.

### Загальні поняття

Несприйняття їжі, яка містить глютен (основний білок злакових), пов'язане з формуванням цілої низки клінічних розладів, об'єднаних назвою «глютенозалежні захворювання». Ця група мультифакторних розладів поступово набула епідеміологічно важливого значення та стала відображенням складних епідеміологічних процесів, спільних для різних країн та регіонів світу.

Основними захворюваннями, пов'язаними з порушеннями нормальної біотрансформації та взаємодії глютену з органами та системами людини, є целіакія (аутоімунне

захворювання), несприйняття глютену без целиакії (НГБЦ) та алергія на злакові, зокрема пшеницю. З огляду на аутоімунну складову формування патологічної відповіді, окрім целиакії, ця група захворювань включає також герпетиформний дерматит (дерматит Дюрінга) та глютену атаксію.

**! Головним чинником розвитку целиакії та пов'язаних з нею захворювань є глютен. Це збірна назва водонерозчинної білкової складової злакових культур (пшеничного борошна), яка залишається в борошні після виділення водою крохмалю, альбумінів та інших водорозчинних білків. Глютеніподібні білки містяться у пшениці, житі та ячмені, які широко використовуються у харчовій промисловості з метою поліпшення властивостей випічки, а саме отримання бажаної еластичності, пухкості та структурності.**

**Целиакія** – це хронічне поліорганне аутоімунне захворювання, яке уражає генетично скомпрометованих осіб (носіїв генів *HLA-DQ2* та/або *-DQ8*) лише на тлі споживання глютенісних продуктів і характеризується ушкодженням слизової оболонки тонкої кишки. Відповідно до певних клінічних, імунологічних і гістопатологічних характеристик целиакію сьогодні запропоновано класифікувати на серонегативну, рефрактерну та сповільнену відповіді.

**Герпетиформний дерматит** є шкірною маніфестацією целиакії та одним з її позакишкових проявів. Патологія характеризується герпетиформними скупченнями уртикарних папул і везикул на поверхні шкіри та відкладенням імуноглобуліну (Ig) А у сосочковому шарі шкіри.

**Глютені атаксія** – це патологічний стан, який пов'язаний з целиакією та проявляється ідіопатичною спорадичною атаксією в поєднанні з позитивними результатами серологічних тестів на целиакію, з наявністю сформованої глютені ентеропатії або без неї.

**! Несприйняття глютену без целиакії – це стан, який характеризується подібною до синдрому подразненого кишечника симптоматикою та поліморфними позакишковими клінічними проявами. Він характеризується появою за декілька годин або днів після споживання глютенісних страв несприятливої симптоматики та її швидким зникненням після припинення споживання останніх, а також появою знову після подальших спроб використання таких продуктів.**

Головною тактикою ведення хворих із припущенням наявності НГБЦ є виключення целиакії та алергії на пшеницю на тлі споживання глютенісних продуктів.

Окрім глютену, в патогенезі НГБЦ задіяні інгібітори амілази і трипсину та фруктани (ферментовані оліго-, ди-, моносахариди та поліоли, або FODMAPS), які також є складовими пшениці та інших глютенісних та безглютенісних продуктів харчування.

## Генетика

Специфічне значення генів системи HLA (*DQ2* та *DQ8*) полягає у презентації глютенісних білків як антигенів. Це пояснює винятково важливу роль локусів головного комплексу гістосумісності як найважливішого генетичного фактора розвитку целиакії. Проте наявність алелів відповідних генів сама по собі є важливим, але не визначальним фактором у розвитку целиакії.

## Фактори навколишнього середовища

Для того щоб у генетично скомпрометованій особі розвинулася целиакія, необхідне споживання продуктів, що містять глютен. Раніше вивчали різні стратегії відтермінованого введення глютенівмісних продуктів і вплив тривалості грудного вигодовування немовлят на виникнення целиакії. У численних дослідженнях не підтверджено доцільність уникнення раннього (у віці 4 місяці) або пізнього (від 6 до 12 місяців) введення страв, що містять глютен, у раціон для зниження ризику розвитку целиакії. Втрата толерантності до глютену може виникати у будь-якому віці як наслідок дії інших, окрім глютену, факторів. Шлунково-кишкові інфекції, деякі лікарські препарати та хірургічні втручання можуть ставати тригерами розвитку целиакії.

**! Тривалість грудного вигодовування та час введення глютенівмісних продуктів у раціон не пов'язані зі зниженням ризику розвитку целиакії.**

## Кого слід обстежувати на целиакію?

Нижче подано перелік груп ризику, в яких відповідно до рекомендації ESSCD необхідно проводити скринінг на целиакію.

### Групи ризику, в яких проведення скринінгу на целиакію обґрунтоване високим рівнем доказовості

- Дорослі пацієнти зі скаргами, клінічними проявами, що можуть бути зумовлені характерними для целиакії ураженнями тонкої кишки, або лабораторними показниками, які свідчать про наявність мальабсорбції (високий рівень доказовості, рекомендація високої сили).
- Родичі першої лінії спорідненості хворих на целиакію потребують обстеження навіть за відсутності симптомів целиакії. За можливості необхідне визначення носійства генів HLA-DQ2/DQ8. У разі негативних результатів генетичного тестування подальше обстеження не рекомендоване (високий рівень доказовості, умовна рекомендація).
- Пацієнти з нез'ясованим підвищенням активності трансаміназ у сироватці крові (високий рівень доказовості, умовна рекомендація).
- Хворі на цукровий діабет 1 типу (високий рівень доказовості, рекомендація високої сили).

## Як обстежувати пацієнтів?

### Роль серологічних методів дослідження у діагностиці целиакії

На сьогодні розроблені різноманітні тести для діагностики целиакії.

**Тканинна трансглютаміназа та ендомізіальні антитіла.** Виявлення тканинної трансглютамінази (ТТГ2) як антигену-мішені для ендомізіальних антитіл (ЕМА) IgA сьогодні є значним проривом у діагностиці целиакії. При нелікованому захворюванні чутливість та специфічність зазначеного маркера досягає 95%. При цьому визначення ТТГ2 є найчутливішим тестом, тоді як антиендомізіальних антитіл – найбільш специфічним. Саме тому серологічним маркером першого порядку експертами встановлено виявлення ТТГ2. IgA-ЕМА можна використовувати як метод підтвердження, особливо коли титр ТТГ2 є низьким (меншим за 2 норми).

**Дезаміновані пептиди гліадину (IgA та IgG)** – білки, які володіють потужною здатністю до утворення афінних зв'язків з HLA-DQ2 або DQ8 на антигенпрезентуючих клітинах і стимулюють запальну Т-опосередковану відповідь на слизовій оболонці тонкої кишки у хворих на целиацію. Виявлення антитіл до дезамінованих пептидів гліадину (ДПГ) є значно більш специфічним маркером, ніж антитіл до нативного глютену.

**Дефіцит IgA** встановлюють у 2-3% хворих на целиацію. Тому необхідно визначати загальний вміст IgA одночасно з рекомендованими серологічними дослідженнями.

**! У Медичній лабораторії «ДІЛА» розроблений алгоритм серологічних методів діагностики глютенозалежних захворювань із тестами другого покоління (Eliа), що відповідає світовим та європейським тенденціям діагностики.**

### **Ендоскопія та морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки дванадцятипалої кишки**

Ендоскопія з біопсією слизової оболонки (СО) тонкої кишки (ТК) є окремим діагностичним етапом. Саме виявлення патологічних структурних змін СО, які зазвичай є нерівномірними, різного ступеня тяжкості та локалізуються у різних ділянках дванадцятипалої кишки, дає змогу зробити висновок щодо наявності специфічного для целиації ураження. Отже, для підтвердження діагнозу целиації необхідно проводити множинні (принаймні чотири) біопсії дванадцятипалої кишки.

**Гістологічне дослідження.** На підставі динаміки розвитку уражень та частоти відповідних морфологічних знахідок М. Marsh запропонував чинну й на сьогодні гістологічну класифікацію стадій целиації. Початкові стадії ураження СО ТК не виключають, але самі собою й не підтверджують діагнозу.

**! Діагноз целиації встановлюють на підставі комплексу клінічних, серологічних і гістологічних даних.**

Нижче представлені основні вимоги до проведення біопсії СО дванадцятипалої кишки в різних клінічних ситуаціях.

### **Вимоги до проведення біопсії за наявності серологічної відповіді:**

1. синдром подразненого кишечника;
2. підвищення рівня печінкових трансаміназ невідомого генезу;
3. гастроентерологічні скарги у хворих, що не мають сімейного анамнезу за целиацією або інших аутоімунних захворювань;
4. мікроскопічний коліт;
5. зоб Хашімото та дифузний токсичний зоб;
6. остеопенія/остеопороз;
7. нез'ясована атаксія або периферична нейропатія;
8. рецидивуючі афтозні виразки;
9. безпліддя, пізнє менархе, рання менопауза;
10. синдром хронічної втоми;
11. гострий або хронічний панкреатит після виключення усіх інших можливих причин;
12. епілепсія; головний біль, у тому числі мігрень; перепади настрою та розлади уваги;
13. гіпоспленізм або функціональна аспленія;
14. псоріаз або інші ураження шкіри (не герпетиформний дерматит);
15. синдром Тернера або Дауна;

16. легеневий гемосидероз;
17. IgA-асоційована нефропатія.

**Ендоскопію та біопсію дванадцятипалої кишки при негативних результатах серологічних тестів слід проводити за наявності:**

1. хронічної діареї без домішок крові;
2. діареї з ознаками мальабсорбції, втрати маси тіла;
3. залізодефіцитної анемії нез'ясованої етіології;
4. гастроентерологічних скарг та обтяженого за целіакією сімейного анамнезу;
5. гастроентерологічних скарг у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями або дефіцитом IgA;
6. відставання дітей у розвитку;
7. підтвердженого біопсією шкіри герпетиформного дерматиту;
8. атрофії СО ТК, підтвердженої шляхом відеокапсульної ентероскопії.

**Інші методи дослідження, що використовуються в діагностиці целіакії**

За результатами метааналізу відеокапсульна ентероскопія (ВКЕ) має високу чутливість (89%) та специфічність (95%) у діагностиці целіакії. Порівняно з традиційною ендоскопією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту ВКЕ має вищу загальну чутливість щодо виявлення макроскопічних ознак атрофії (92 проти 55%). Проте чутливість ВКЕ є нижчою при частковій атрофії ворсин, а також при неатрофічних, субмікроскопічних стадіях ураження СО (Марш I-II), які, таким чином, можуть залишитися не виявлені без біопсії та морфологічного аналізу. Перевагою ВКЕ є можливість ідентифікації ускладнень целіакії за рахунок повноцінного огляду СО ТК на всій її довжині.

**Встановлення діагнозу целіакії**

Симптоми, що виникають при глютенозумовлених та/або інших захворюваннях шлунково-кишкового тракту, а також при ураженнях інших органів і систем часто подібні та неспецифічні. Усе це ускладнює діагностику кожного з них.

**! Погіршення симптоматики та збільшення кількості скарг після повторного (тобто після попереднього виключення) введення до раціону глютенівмісних продуктів не є підтвердженням наявності целіакії або НГБЦ за відсутності інших доказів.**

Діагноз целіакії зазвичай підтверджується наявністю позитивних результатів серологічних досліджень (ТТГ2, ДПГ та ЕМА) та верифікованою атрофією ворсин СО ТК.

Саме тому в рекомендаціях ESsCD представлені окремі сценарії дій лікарів, які дозволяють ухвалювати рішення в різних клінічних ситуаціях. Розглянемо окремі діагностичні сценарії, наведені у цьому документі.

1. Титр IgA-ТТГ2 може бути від'ємним у 5-15% хворих на целіакію, що діагностується на підставі результатів гістологічних досліджень, у пацієнтів, які споживають глютенівмісні продукти.

У цьому разі «гістологічна відповідь» на агліадинову діету у хворих, що спочатку мали атрофію ворсин ТК, дозволяє підтвердити наявність целіакії та, зрозуміло, потребує

обов'язкового повторного проведення біопсії в динаміці. Визначення генів дозволяє заперечити або схилитися до діагнозу в пацієнтів із серонегативними станами.

2. У разі наявності підвищених титрів ТТГ2 та відсутності типових для целиакії гістологічних змін рекомендується висновок другого морфолога, який має достатній досвід у діагностиці целиакії. Також рекомендується повторне виконання біопсії після глютенної провокації (тобто після відновлення споживання глютенівмісних продуктів) особам, які не споживали їх на момент первинної діагностики. Генотипування (HLA-DQ2/8) в таких випадках є обов'язковим. Використання додаткових біомаркерів може дозволити приймати додаткові клінічні рішення.

3. Для пацієнтів, які на момент звернення до лікаря вже дотримувалися агліадинової дієти, необхідне проведення серологічного та генетичного досліджень. Якщо результати серологічних тестів позитивні, наступним кроком в обстеженні є проведення біопсії. У таких випадках слід також розглядати проведення глютенної провокації хворим, які є носіями генів *HLA-DQ2/DQ8*.

Таким чином, при діагностиці целиакії лікарі можуть зіткнутися з різними комбінаціями клінічних, лабораторних і гістологічних ознак, взаємозв'язок між якими буде підтверджувати або виключати наявність цієї патології.

Новий алгоритм діагностики целиакії з урахуванням результатів клініко-лабораторних досліджень у пацієнтів з мінімальними морфологічними змінами СО ТК поданий



**Рис. Алгоритм діагностики целиакії**

на рисунку.

## Лікування

У лікуванні целиакії єдиним методом з доведеною ефективністю залишається суворі позитивна агліадинова дієта. Пацієнтам, що проходять первинну діагностику целиакії, необхідно проводити додаткові обстеження для виключення дефіцитних станів, зумовлених мальабсорбцією мікронутрієнтів (заліза, фолієвої кислоти, вітамінів D, B<sub>12</sub>). Під час дотримання агліадинової дієти хворим необхідно рекомендувати продукти з підвищеним вмістом харчових волокон.

Таким чином, діагностика целиакії залишається складним і трудомістким завданням. Актуальною залишається необхідність підвищення обізнаності медичної спільноти

**та населення щодо існування захворювань, пов'язаних із несприйняттям злакових, і ситуацій, які потребують виконання специфічного обстеження.**

Список літератури знаходиться в редакції.

Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія» № 4 (54), 2019 р