

ЦЕЛІАКІЯ: НОВІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА МЕНЕДЖМЕНТУ

Романуха В. В. <https://orcid.org/0009-0006-0036-0729>

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

vromanuha@gmail.com

Актуальність. Целиакія – це аутоімунне захворювання, що виникає у генетично схильних осіб та характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки на тлі впливу глютену. Зацікавлення дослідників до глютен-асоційованих захворювань зростає рік у рік. Справжня поширеність целиакії недостатньо вивчена у зв'язку з рідкістю «класичних» випадків та більшою частотою атипичних різноманітних клінічних проявів цього захворювання. Маніфестація целиакії можлива у будь-якому віці, частіше захворювання діагностується у дорослих. Все це диктує необхідність розробки нових алгоритмів обстеження пацієнтів для своєчасного виявлення та лікування целиакії.

Ціль: провести огляд оновлених ключових консенсусних документів по діагностиці та лікуванню целиакії.

Методи дослідження. Проведено пошук результатів наукових досліджень, пов'язаних із целиакією. Дослідження, які включені, були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та інших і стосуються основних методів діагностики та менеджменту целиакії. Для аналізу було відібрано 110 джерел, з них використано 48, які відповідали критеріям пошуку.

Результати. На підставі аналізу експериментальних і клінічних досліджень виявлено труднощі щодо діагностики целиакії, пов'язаних з більшою поширеністю позакишкових проявів та рідкістю «класичних» випадків. Розроблені методи підходу до діагностики целиакії у дітей та дорослих, враховуючи інвазивність та доступність. Основним підходом у лікуванні целиакії є дотримання безглютенової дієти. Щодо підбору продуктів враховуються індивідуальні особливості кожного пацієнта.

Висновки. Для верифікації діагнозу дорослим та дітям з підозрою на целиакію рекомендовано проводити езофагогастродуоденоскопію з біопсією слизової дванадцятипалої кишки в декількох точках. Альтернативним методом діагностики може слугувати поєднання дуже високого рівня антитіл класу імоноглобуліну (Ig) А до тканинної трансглутаминази (TGAs) і позитивних антитіл до ендомізію (anti EMA) у двох зразках крові, проте жоден одиничний аналіз не є 100% специфічним для целиакії, а точність діагностики суттєво варіює між різними лабораторіями. Єдиним доведеним ефективним методом лікування целиакії є дотримання пожиттєвої безглютенової дієти. У разі відсутності повної клінічної і серологічної відповіді на дієту цілі лікування визначаються індивідуально для кожного пацієнта. Продовжуються розробки нових методів лікування целиакії.

Ключові слова: целиакія, трансглутаминаза, ендомізія, діагностика, безглютенова дієта.

Актуальність. Целиакія – це аутоімунне захворювання, що виникає у генетично схильних осіб та характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки (Т-клітинноопосередкована ентеропатія) на тлі впливу глютену і лікується за допомогою пожиттєвої безглютенової дієти [1,2]. Зацікавлення дослідників до целиакії та глютен-асоційованих захворювань зростає рік у рік. Поширеність їх збільшується у всьому світі, що, ймовірно, пов'язано з кількома факторами: накопиченням у популяції осіб з гаплотипом HLA DQ2/DQ8, збільшенням споживання та селекцією сортів пшениці, багатих на гліадин, зміною технології випікання хліба. Безумовно, певний внесок має й покращення

діагностичних можливостей та поінформованості пацієнтів. Споживання безглютенової їжі явно зростає експонентно [3]. Справжня поширеність целиакії недостатньо вивчена у зв'язку з рідкістю «класичних» випадків та більшою частотою атипичних різноманітних клінічних проявів цього захворювання. Маніфестація целиакії можлива у будь-якому віці, частіше захворювання діагностується у дорослих. Все це диктує необхідність розробки нових алгоритмів обстеження пацієнтів для своєчасного виявлення та лікування целиакії [4].

Ціль: провести огляд оновлених ключових консенсусних документів щодо діагностики та лікування целиакії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено пошук результатів наукових досліджень, пов'язаних із целиакією. Дослідження, які включені, були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar та інших і стосуються основних методів діагностики та менеджменту целиації. Для аналізу було відібрано 110 джерел, з них використано 48, які відповідали критеріям пошуку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Целиація є генетично детерміноване аутоімунне захворювання з переважним ураженням слизової оболонки тонкої кишки, при якому відбувається порушення процесів мембранного травлення і всмоктування нутрієнтів у відповідь на споживання пептидів деяких злакових культур (пшениці, жита, вівса, ячменю)[5].

Клінічні форми целиації мають широкий спектр симптомів. Виділяють типову, атипову, приховану та потенційну форми. Типова форма характеризується наявністю гастроінтестинальних симптомів, таких як блювання, діарея, здуття живота, біль у животі і втрата маси тіла, що виникають у відповідь на прийом продуктів, що містять глютен. Навпаки, атипова форма характеризується позакишковими проявами: підвищеною втомою, гіпертрансаміназемією, анемією, герпетиформним дерматитом, множинними дефектами емалі, афтозним стоматитом, остеопорозом, безпліддям (у жінок), відчуттям оніміння, нейропатією, ідіопатичними судомою, психічними порушеннями. Прихована форма целиації описана у безсимптомних пацієнтів із позитивними результатами серологічних досліджень та ознаками запалення тонкої кишки за даними біопсії. Потенційна форма целиації спостерігається у пацієнтів з позитивними результатами серологічних досліджень за відсутності клінічних проявів та явних ознак запалення за результатами біопсії [6,7].

Поряд із класичною діареєю тонкокишкового типу у хворих на целиацію часто зустріча-

ється констипаційний синдром, який помилково верифікується як синдром подразненого кишечника [8].

Особливу тяжкість при діагностиці целиації становлять хворі з позакишковими проявами (бронхіальна астма, аутоімунний тиреоїдит, анемія, дерматит, остеопороз, харчова алергія, алопеція, аутоімунний гепатит) та безсимптомним перебігом захворювання. Звичайно, такі пацієнти часто спостерігаються у різних фахівців і діагноз целиації встановлюється несвоєчасно. До основних патогенетичних механізмів розвитку позакишкових проявів целиації відносяться порушення процесів мембранного травлення та всмоктування нутрієнтів та системна аутоімунна реакція організму на глютен. Позакишкові клінічні прояви різноманітні та зачіпають усі системи органів: гепатобіліарну систему, центральну та периферичну нервові системи, органи кровотворення, кістково-м'язовий апарат, бронхолегеневу систему, шкіру, ендокринні органи [9].

Майже у всіх хворих на целиацію відзначаються ознаки астеновегетативного синдрому, що виявляється пригніченістю, зниженням розумової та фізичної працездатності, нестабільністю настрою. Неврологічні симптоми включають м'язову слабкість, парестезію, нейропатію [10].

У більшості хворих на целиацію розвивається залізодефіцитна анемія. Вперше у частини пацієнтів вона виникає в дитячому віці, в інших – у різному віці, часто - під час вагітності. У ряді випадків анемія виникає раніше за інші прояви мальабсорбції або навіть є єдиним синдромом, рефрактерним до терапії препаратами заліза [11].

Позакишковими проявами целиації з боку шкіри є герпетиформний дерматит Дюрінга, псоріаз, атопічний дерматит, алопеція, вугрова хвороба, рецидивуючий виразковий стоматит [12,13].

Репродуктивні розлади у хворих на целиацію характеризуються затримкою статевого розвитку, нерегулярністю менструального циклу, пізнім початком менструацій, безпліддям, аменореєю, передчасною менопаузою, спонтанни-

ми абортами, звичним невиношуванням вагітності, низькою вагою новонароджених [14].

Встановлено взаємозв'язок целіакії та хронічних аутоімунних захворювань печінки – первинного біліарного цирозу та аутоімунного гепатиту. До асоційованих з целіакією захворювань відносять аутоімунні ендокринні захворювання: цукровий діабет 1 типу, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунний гіперпаратиреоз; дифузні захворювання сполучної тканини синдром Шегрена, ревматоїдний артрит, васкуліти, системний червоний вовчак; рецидивний перикардит; аутоімунний міокардит; фіброзуючий альвеоліт; поліміозит; церебральну атаксію [15]. Асоційованими з целіакією є такі алергічні захворювання, як справжня харчова алергія, респіраторна алергія, бронхіальна астма [16].

В основі клінічних проявів целіакії лежать процеси первинного порушення мембранного травлення та всмоктування, формування імунopatологічних реакцій організму, пов'язаних з дефектом HLA-системи та утворенням комплексів антиген-антитіло за рахунок їх специфічного зв'язування. Діагностика заснована на сукупності даних клінічної картини та лабораторно-інструментальних критеріїв [17,18].

Імуносерологічні тести є чудовими інструментами діагностики та моніторингу целіакії; вони дозволяють ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком розвитку захворювання, проводити моніторинг пацієнтів, які потребують кишкової біопсії, та контролювати дотримання. Ці тести спрямовані на виявлення аутоантитіл, що розпізнають два основні антигени:

- транzglутаміназа 2: мішенню є антитканинна транzglутаміназа 2 (TGAs) та анти-ендомізіальні антитіла (antiEMA), які є дуже чутливими та специфічними для целіакії [19,20];
- гліадин, що є мішенню для традиційних антигліадинових (AGA) антитіл, які зараз рідко використовуються через їх низьку чутливість і специфічність. Однак, антитіла до дезамінованих пептидів гліадину (DGPAs) застосовуються так само добре, як і TGAs [21].

У повсякденній практиці при підозрі на це-

ліакію, незалежно від наявності симптомів, або в осіб з високим ризиком, перша лінія скринінгу базується на виявленні TGAs, за яким, у разі позитивного результату, слідує визначення anti EMA, високоспецифічного маркера, що підвищує позитивну прогностичну цінність серологічних тестів. Дійсно, одночасна позитивність декількох тестів робить діагноз целіакії дуже ймовірним [22]. Крім того, прогностична цінність цих тестів у групах населення з низьким ризиком целіакії залежить від титрів антитіл. Наявність низьких титрів (менше ніж втричі) у безсимптомних пацієнтів свідчить про необхідність повторного тестування через певний проміжок часу. Проте застосування серологічних методів мають свої недоліки. Внормування титрів антитіл займає чимало часу. Серологічні тести не можуть виявити випадки ненавмисного вживання глютену тут і зараз. Тому їх використання обмежується тільки засвідченням порушення прихильності до БГД без конкретної прив'язки до часових рамок. Більше того, до 10% пацієнтів з целіакією є серонегативними, незважаючи на присутню атрофію слизової оболонки тонкої кишки [23].

Наявність TGAs у внутрішньоклітинному просторі еритроцитів дозволила розробити експрес-тести на основі хроматографічного методу з використанням ендogenous транzglутаміну, отриманого з еритроцитів пацієнтів. Однак ефективність експрес-тестів залишається дещо нижчою, ніж у серологічних тестів. Кілька досліджень продемонстрували інтерес до експрес-тестів, які демонструють відносно добру кореляцію з аналізами цільної крові, а також хороші позитивні і негативні прогностичні значення для амбулаторного скринінгу целіакії, особливо в педіатричній популяції. Отже, вони можуть бути використані з діагностичною метою лікарем навіть в офісних умовах [24].

Відповідно до генетичної класифікації, целіакія відноситься до хвороб зі спадковою схильністю, є хронічним мультифакторіальним захворюванням, при якому реалізація генетичної конституції індивіда відбувається під впливом комплексу факторів середовища, що запускають формування мутантного фе-

нотипу хвороби [25]. Генетичною схильність, головним чином представлена системами HLA-DQ2 і DQ8, які мають високу негативну прогностичну цінність. Насправді, менше 1% пацієнтів з целиацією є негативними як за HLA-DQ2, так і за DQ8, оскільки вони присутні приблизно у 95% та 5% випадків відповідно, а іноді у пацієнтів виявляються обидві молекули. HLA-типівання не може бути інструментом діагностики целиакії, оскільки приблизно 30-40% загальної популяції є носіями молекул HLA-DQ2 та/або DQ8, і лише близько 4% з них розвинеється целиакія. З іншого боку, HLA-DQ2 та DQ8 типівання може бути корисним, коли результати біопсії неінформативні, або у пацієнтів, які самостійно розпочали безглютенову дієту до серологічного тестування. Целиакію також можна виключити у пацієнтів з симптоматикою і негативними серологічними тестами, а також у пацієнтів, які належать до групи високого ризику, наприклад, у родичів першого ступеня споріднено [26, 27].

Одним із основних методів діагностики целиакії є езофагогастродуоденоскопія (ЕФГДС) із біопсією. Патологічний діагноз встановлюється або підтверджується відповідно до модифікованих класифікацій Marsh-Oberhuber та Corazza-Villanacci з різними шкалами, що базуються на кількості інтраепітеліальних лімфоцитів, гіперплазії крипт та атрофії ворсин [28]. Оцінка за шкалою Corazza має меншу варіабельність і є більш узгодженою між патологоанатомами. Для того, щоб належним чином оцінити гістологічну патологію целиакії відповідно до загальноприйнятих критеріїв, рекомендується правильно орієнтувати ендоскопічний забір матеріалу (чотири-шість поетапних біопсій цибулини та/або другої дванадцятипалої кишки) і повторювати рівні біопсійних зрізів. Насправді, неправильно орієнтований зразок може дати хибну картину ворсинчастої атрофії [29]. Основними гістологічними критеріями целиакії є ворсинчаста атрофія різного ступеня зі збільшеною кількістю інтраепітеліальних лімфоцитів. Ці дві ознаки, хоча і неспецифічні, але переконливо вказують на целиакію і асоціюються з гіперплазією крипт і підвищеною щільністю клітин хо-

ріона. Однак, ворсинчаста атрофія і збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів можуть бути пов'язані з різними патологіями [31]. Крім того, пацієнтки з ізольованим збільшенням кількості інтраепітеліальних лімфоцитів з позитивними серологічними тестами розглядаються як потенційні кандидати безсимптомної латентної форми целиакії, в той час як у більшості випадків наявність поодинокого інтраепітеліального лімфоцитозу не відповідає целиакії. З іншого боку, майже всі ворсинчасті атрофії, пов'язані з наявністю збільшеної кількості інтраепітеліальних лімфоцитів, компенсаторною гіперплазією крипт, гіперцелюлярністю хоріона (підвищеною щільністю запальних клітин і плазматичних клітин IgA) і позитивними серологічними тестами, відповідають латентним формам целиакії [32].

Згідно з останніми рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів 2023р. для верифікації діагнозу дорослим та дітям з підозрою на целиакію рекомендовано проводити ЕФГДС з біопсією слизової дванадцятипалої кишки в декількох точках. У дітей альтернативним методом діагностики може слугувати поєднання дуже високого рівня антитіл класу імоноглобуліну (Ig) А до тканинної трансглутаминази (TGAS2) і позитивних антитіл до ендомізію (anti EMA) у двох зразках крові. Ті ж критерії можуть бути використані для встановлення ймовірного діагнозу целиакії у дорослих, які відмовляються від проведення ендоскопічного дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або за наявності протипоказань до процедури [33].

Позитивний серологічний тест може свідчити на користь діагнозу целиакії, проте жоден одиничний аналіз не є 100% специфічним для целиакії, а точність діагностики суттєво варіює між різними лабораторіями. Тому для верифікації діагнозу обов'язковим є морфологічне дослідження біоптатів слизової тонкої кишки. ЕФГДС та біопсія дванадцятипалої кишки також можуть бути корисними для проведення диференційної діагностики з мальабсорбцією або ентеропатіями [34].

Показанням для обстеження є характерні

для целіакії симптоми і відхилення лабораторних показників [35].

Єдиним доведеним ефективним методом лікування целіакії є дотримання пожиттєвої безглютенової дієти. Метою дієтотерапії є досягнення клінічної ремісії та відновлення морфологічної структури слизової тонкої кишки. Дотримання безглютенової дієти, як правило, призводить до швидкого зменшення симптомів целіакії [36]. Проте повне загоєння слизової тонкої кишки може відбуватися поступово, протягом тривалого часу. При недостатній клінічній відповіді або рецидиві симптоматики, незважаючи на безглютенову дієту, для оцінки динаміки доцільно провести ендоскопію верхніх відділів ШКТ з біопсією. У дорослих пацієнтів за відсутності симптоматики протягом двох років від початку дотримання безглютенової дієти можливе проведення контрольної біопсії (за згодою пацієнта). Для оцінки загоєння слизової. При суворому дотриманні дієти позитивна динаміка, зазвичай, відзначається вже протягом кількох днів. Загоєння слизової при цьому відбувається не одразу і у деяких пацієнтів може бути неповним або відсутнім, при цьому відзначається підвищений ризик лімфопроліферативної малігнізації, ураження кісткової тканини, особливо стегнової кістки, і діагностування рефрактерної целіакії у пацієнтів із симптоматичним перебігом захворювання при дотриманні дієти [37].

Відповідно до рекомендацій, можливе вживання вівсяних продуктів, але в даному випадку необхідне спостереження за станом пацієнта, оскільки цей злак може бути контамінований глютенем, а також існує невеликий ризик розвитку імунних реакцій на протеїн вівса – авенін [38-40]. Інтервали часу, протягом яких необхідно оцінювати симптоматику і проводити серологічне тестування після введення у раціон безглютенових вівсяних продуктів, не встановлено [41].

Продовжується пошук оптимальної терапії целіакії. Як можливий варіант розглядаються ендопептидази, зокрема латиглутеназа (ALV003), здатна перетравлювати глютен у просвіті кишечника, що, однак, не супроводжується поліпшенням гістологічної карти-

ни за даними досліджень [43]. Було продемонстровано, що деякі пробіотичні штами можуть знижувати імуногенність глютену, сприяти загоєнню слизової оболонки та полегшувати симптоми пацієнта [44], застосування яких обмежене у зв'язку з можливим вмістом глютену при виготовленні цих препаратів. Для зміни імуногенного потенціалу глютенових пептидів досліджують різні методи, які призводять до його зниження за допомогою мікрохвиль, γ -випромінювання, гідролізу з лактобацилами та грибовими протеазами або альтерацій генетичного секвенування. Дослідження показують, що монтелукаст, антагоніст лейкотрієнових рецепторів, що використовується для лікування бронхіальної астми, може пригнічувати продукцію інтраепітеліальними лімфоцитами медіаторів запалення та, можливо, прискорювати загоєння слизової оболонки [45].

M.D. Detlef Schuppan у своєму дослідженні описує селективний інгібітор транслутаминази-2 ZED1227. До дослідження було включено 41 пацієнта з добре контрольованою целіакією. Лікування препаратом ZED1227 послаблювало спричинене глютенем ушкодження слизової оболонки дванадцятипалої кишки, що було доведено гістологічно. Проте досягти повної гістологічної ремісії поки що не вдалося. До найпоширеніших небажаних явищ віднесено біль голови, нудота, діарея, блювання і біль у животі [46].

Є припущення, згідно з якими імуномодуляція може відновлювати стійкість до глютену. TIMP-GLIA-терапевтичний засіб, основу якого складають наночастинки. Вони розроблені для зміни чутливості до глютену, що стимулює імунну толерантність, доставляючи інкапсульований гліадин до толерогенних імунних клітин. Продовжуються дослідження фази I [47]. Також було продемонстровано, що IL-15 є ключовим компонентом відновлення внутрішньоепітеліальних лімфоцитів та пошкоджень слизової оболонки. Препарати, дія яких спрямована на блокування IL-15, перебувають у процесі розробки для резистентної до дієтотерапії целіакії. Але поки випробування фази II інгібітору IL-15, AMG 714, у пацієнтів з рефрактерною целіакією не показало змін

частки аберантних внутрішньоепітеліальних лімфоцитів у групі лікування порівняно з групою плацебо [48].

ВИСНОВКИ

Для верифікації діагнозу дорослим та дітям з підозрою на целиацію рекомендовано проводити езофагогастродуоденоскопію з біопсією слизової дванадцятипалої кишки в декількох точках. Альтернативним методом діагностики може слугувати поєднання дуже високого рівня антитіл класу імоноглобуліну IgA до тканинної трансглютамінази (TGAs) і позитивних антитіл до ендомізію (anti EMA) у двох зразках крові, проте жоден одиничний аналіз не є 100% специфічним для целиації, а точність діагностики суттєво варіює між різними лабораторіями. Єдиним доведеним ефективним методом лікування целиації є дотримання пожиттєвої безглютенової дієти. У разі відсутності повної клінічної і серологічної відповіді на дієту цілі лікування визначаються індивідуально для кожного пацієнта. Продовжуються розробки нових методів лікування целиації.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів під час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Дослідження було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Vauquelin B, Rivière P. Celiac disease Rev Med Interne. 2023;44(10):539-45. DOI: 10.1016/j.revmed.2023.07.006.
2. Posner EB, Haseeb M. Coeliac disease. Stat Pearls Publishing; 2023; Available on: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441900/>
3. Singh P, Arora A, Strand TA. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018;16(6):823-36. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
4. Besser HA, Khosla C. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics Trends Pharmacol. Sci.2023Dec;44(12):949-962. DOI: 10.1016/j.tips.2023.09.006.
5. Uche-Anyia E, Lebowitz B. Celiac disease: clinical update Curr Opin Gastroenterol.2021; 37(6):619-624. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000785.
6. Gandini A, Gedetzha MP, De Maayer T, Barrow P, Mayne E. Diagnosing coeliac disease: A literature review. Hum Immunol. 2021;82(12):930-936. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.07.015.
7. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. Lancet. 2022;399(10344):2413-2426. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00794-2.
8. Jiang HY, Zhang X, Zhou YY. Infection, antibiotic exposure, and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol. Hepatol. 2020;35(4):557-66. DOI: 10.1111/jgh.14928.
9. Mandell BF. Celiac disease in the 'nonclassic' patient. Cleve Clin J Med. 2023;90(6):327-328. DOI: 10.3949/ccjm.90b.0602.
10. Besser HA, Khosla C. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics. Trends Pharmacol. Sci.2023 Dec;44(12):949-962. DOI: 10.1016/j.tips.2023.09.006.
11. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. Nutrients. 2021;13(10):3437. DOI: 10.3390/nu13103437.
12. García C, Araya M. Dermatitis herpetiformis and celiac disease. Rev Med Chil. 2021;149(9):1330-1338. DOI: 10.4067/S0034-98872021000901330.
13. Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Atopic Dermatitis Is Associated with Dermatitis Herpetiformis and Celiac Disease in Children J Invest. Dermatol. 2021;141(1):191-93. DOI: 10.1016/j.jid.2020.05.091.
14. Schieppatti A, Sprio E, Sanders DS, Lovati E, Biagi F. Coeliac disease and obstetric and gynaecological disorders: where are we now? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2019;31(4):425-433. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001361.
15. Diamanti A, Capriati T, Bizzarri C, Ferretti F, Ancinelli M, Romano F, Perilli A, Laureti F, Locatelli M. Autoimmune diseases and celiac disease which came first: genotype or gluten?

- Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(1):67-77. DOI: 10.1586/1744666X.2016.1095091
16. Rossi CM, Lenti MV, Merli S, Santacrose G, Di Sabatino A. Allergic manifestations in autoimmune gastrointestinal disorders. *Autoimmun Rev*. 2022;21(1):102958. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102958
17. Iversen R, Sollid LM. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol*. 2023;18:47-70. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634.
18. Besser HA, Khosla C. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics *Trends Pharmacol. Sci.* 2023;44(12):949-962. DOI: 10.1016/j.tips.2023.09.006.
19. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020; 70(1):P. 141–156. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002497.
20. Shiha MG, Chetcuti Zammit S, Elli L, Sanders DS, Sidhu R. Updates in the diagnosis and management of coeliac disease *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2023;64-65. DOI: 10.1016/j.bpg.2023.101843.
21. Olives JP, Baudon JJ, Dabadie A, Fontaine JL, Lamireau T. Antigliadin, antireticulin, antiendomysium antibodies: value in the diagnosis and follow-up of celiac disease in children. *Arch Pediatr*. 1994;1(2):181-5. DOI: 10.1016/s0369-8114(00)00010-9.
22. Hubs'ka, OYu. Metodychni rekomendatsii dlia vprovadzhennia v likuval'nykh zakladakh ta viddilenniakh terapevtychnoho, hastroenterolohichnoho profilu (Novovvedennia v sferi okhorony zdorov'ia). Sposoby ta alhorytmy diahnostryky ta likuvannia tseliakii z urakhuvanniam suchasnykh diahnostychnykh mozhlyvostej rehioniv Ukrainy. 2019. Available on: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/852> [In Ukrainian].
23. Hubska OYu, Denesiuk OR. Tseliakii: fokus na prykhylnist do bezghliutenovoi diety. Analitychnyi ohliad literatury. Suchasni aspekty viiskovoi medytsyny. *Current Aspects of Military Medicine*. 2022; 29:64-69 [In Ukrainian]. DOI: 10.32751/2310-4910-2022-29-5
24. Pasinszki T, Krebsz M. Advances in celiac disease testing. *Adv Clin Chem*. 2019;91:1-29. DOI: 10.1016/bs.acc.2019.03.001
25. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. *Nat Rev Gastroenterol. Hepatol*. 2015;12(9):507-15. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.136.
26. Van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):323-39. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.01.001.
27. Espino L, Núñez C. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol. Biol*. 2021;358:47-83. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2020.09.009.
28. Villanacci V, Lorenzi L, Donato F, Auricchio R, Dziechciarz P. Histopathological evaluation of duodenal biopsy in the Prevent CD project. An observational interobserver agreement study. *APMIS*. 2018;126(3):208-214. DOI: 10.1111/apm.12812.
29. Adelman DC, Murray J, Wu TT, Mäki M, Green PH, Kelly CP. Measuring Change In Small Intestinal Histology In Patients With Celiac Disease. *J Gastroenterol*. 2018;113(3):339-347. DOI: 10.1038/ajg.2017.480.
30. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, Martinazzi S, Grassi V, Manenti S. How patchy is patchy villous atrophy? distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am. J Gastroenterol*. 2010;105(9):2103-10. DOI: 10.1038/ajg.2010.153.
31. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):177-85. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.40669.x.
32. Özakıncı H, Kırmızı A, Savaş B, Kalkan Ç, Soykan I. Classification chaos in coeliac disease: Does it really matter? *Pathol Res Pract*. 2016;212(12):1174--1178. DOI: 10.1016/j.prp.2016.08.012.
33. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C. American College of Gastroenterology Guidelines Update:

- Diagnosis and Management of Celiac Disease
Am J Gastroenterol. 2023; 118 (1): 59-76. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002075.
34. Abdulbagi A-T, Umberto V, Renata A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J. 2019;7(5):583-613. DOI: 10.1177/2050640619844125.
 35. Singh P, Arora A, Strand TA. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(6):823-36. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
 36. Abdi F, Zuberi S, Blom JJ, Armstrong D, Pinto-Sanchez MI. Nutritional Considerations in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Wheat Sensitivity Nutrients. 2023;15(6):1475. DOI: 10.3390/nu15061475.
 37. Chetcuti ZS, Sanders DS, Sidhu R. Refractory coeliac disease: what should we be doing different? Curr Opin Gastroenterol. 2020 May;36(3):215-222. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000628.
 38. Watkins RD, Zawahir S. Nutritional Consideration in Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. Pediatr Clin North Am. 2017 J;64(3):563-576. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.01.013.
 39. Simón E, Molero-Luis M, Fueyo-Díaz R, Costas-Batlle C, Crespo-Escobar P. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease: Critical Insights to Better Understand. Clinical Outcomes Nutrients. 2023, Sep16;15(18):4013. DOI: 10.3390/nu15184013.
 40. Jansson-Knodell CL, Celdir MG, Hujoel IA, Lyu R, Gardinier D. Relationship between gluten availability and celiac disease prevalence: A geo-epidemiologic systematic review. J Gastroenterol Hepatol. 2023;38(10):1695-1709. DOI: 10.1111/jgh.16260.
 41. Green PHR, Paski S, Ko CW, Rubio-Tapia A. AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review Gastroenterology. 2022;163(5):1461-1469. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.07.086
 42. Marino M, Casale R, Borghini R. The effects of modified versus unmodified wheat gluten administration in patients with celiac disease. Int Immunopharmacol. 2017; 47:1-8. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.03.012.
 43. Caminero A, Galipeau HJ, McCarville JL. Duodenal Bacteria From Patients With Celiac Disease and Healthy Subjects Distinctly Affect Gluten Breakdown and Immunogenicity. Gastroenterology. 2016;151(4):670-83. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.041.
 44. Marino M, Casale R, Borghini R. The effects of modified versus unmodified wheat gluten administration in patients with celiac disease Int Immunopharmacol. 2017;47:1-8. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.03.012.
 45. Kupfer S, Mayassi T, Setia N. Su1166: a randomized, placebo-controlled pilot study of montelukast in celiac disease. Gastroenterology. 2018;154(6):491.
 46. Schuppan D, Maki M, Lundin KE. CEC-3 Trial Group. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. New England J Med. 2021;385(1):35-45. DOI: 10.1056/NEJMoa2032441.
 47. Clinical Trials.gov. Study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of TIMP-GLIA in subjects with celiac disease. 2020.
 48. Cellier C, Bouma G, van Gils T. RCD-II Study Group Investigators. Safety and efficacy of AMG 714 in patients with type 2 refractory coeliac disease: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(12):960-70. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30265-1.

Article history:**Received: 03.03.2024****Revision requested: 10.03.2024****Revision received: 29.05.2024****Accepted: 25.06.2024****Published: 30.06.2024**

CELIAC DISEASE: NEW POSSIBILITIES FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

Romanukha V.V. <https://orcid.org/0009-0006-0036-0729>

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

vromanuha@gmail.com

Background. Celiac disease is an autoimmune disease that occurs in genetically predisposed individuals and is characterized by damage to the mucous membrane of the small intestine due to exposure to gluten. The interest of researchers in gluten-associated diseases is growing every year. The true prevalence of celiac disease is not sufficiently studied due to the rarity of "classic" cases and the higher frequency of atypical and various clinical manifestations of this disease. Manifestation of celiac disease is possible at any age, the disease is more often diagnosed in adults. All this dictates the need to develop new algorithms for examining patients for timely detection and treatment of celiac disease.

Aim: To review updated key consensus documents on the diagnosis and treatment of celiac disease.

Materials and methods. The results of scientific research related to celiac disease were searched. The studies that are included were selected based on searches in the online databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar and others and relate to the basic methods of diagnosis and management of celiac disease. 110 sources were selected for analysis, of which were used that met the search criteria.

Results. Based on the analysis of experimental and clinical studies, difficulties were identified in diagnosing celiac disease associated with a greater prevalence of extraintestinal manifestations and a rarity of "classical" cases. Methods of approach to the diagnosis of celiac disease in children and adults have been developed, taking into account invasiveness and accessibility. The basic approach in the treatment of celiac disease is a observed gluten-free diet. Regarding the selection of products, the individual characteristics of each patient are taken into account.

Conclusion. To verify the diagnosis, adults and children with suspected celiac disease are recommended to perform esophagogastroduodenoscopy with biopsy of the duodenal mucosa at several points. An alternative method of diagnosis can be a combination of a very high level of antibodies of the imonoglobulin (Ig) A class to tissue transglutaminase (TGAs) and positive antibodies to endomysium (anti EMA) in two blood samples, however, no single analysis is 100% specific for celiac disease, and the diagnostic accuracy varies significantly between different laboratories. The only proven effective treatment for celiac disease is a lifelong gluten-free diet. In the absence of a complete clinical and serological response to diet, treatment goals are determined individually for each patient. The development of new treatments for celiac disease continues.

Key words: celiac disease, transglutaminase, endomysium, diagnosis, gluten-free diet.