

О.Ю. Губська, д. мед. н., професор, віце-президент Української спілки целіакії, член міжнародної асоціації з вивчення целіакії ICDS, завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Целіакія сьогодні

Від рекомендацій 2019 року до практичних дій лікарів

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 симпозиум. Основним положенням цього документа і проблемам, які порушувалися на симпозиумі, 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 целіакії (НГБЦ) та алергія на злакові, зокрема пшеницю. З огляду на аутоімунну складову формування патологічної відповіді, окрім целіакії, ця група захворювань включає також герпетичний дерматит (дерматит Дюрінга) та глютену атаксію.

Головним чинником розвитку целіакії 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. Глютеніди містяться у пшениці, житі та ячмені, які широко використовуються у харчовій промисловості з метою поліпшення властивостей випічки, а саме отримання бажаної еластичності, пухкості та структури.

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

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

Глютену атаксія – це патологічний стан, який пов'язаний з целіакією та проявляється ідіопатичною спорадичною

атаксією в поєднанні з позитивними результатами серологічних тестів на целіакію, з наявністю сформованої глютену ентеропатії або без неї.

Несприйняття глютену без целіакії – 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 глютенівмісних 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 целіакії та алергії на пшеницю на тлі споживання глютенівмісних продуктів.

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

Генетика

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

Фактори навколишнього середовища

Для того щоб у генетично скомпрометованій особі розвинулася целіакія, необхідне споживання продуктів, що містять глютен. Раніше вивчали різні стратегії відтермінованого введення глютенівмісних продуктів і вплив тривалості грудного вигодовування немовлят на виникнення целіакії. 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 целіакії. 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 целіакії.

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

Кого слід обстежувати на целіакію?

Нижче подано перелік груп ризику, в яких відповідно до рекомендацій ESsCD необхідно проводити скринінг на целіакію.

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

- Дорослі пацієнти зі скаргами, клінічними проявами, що можуть бути зумовлені характерними для целіакії ураженнями тонкої кишки, або лабораторними показниками, які свідчать про наявність мальабсорбції (високий рівень доказовості, рекомендація високої сили).
- Родичі першої лінії спорідненості хворих на целіакію потребують обстеження навіть за відсутності симптомів целіакії. 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).



О.Ю. Губська

Як обстежувати пацієнтів?

Роль серологічних методів дослідження у діагностиці целіакії

На сьогодні розроблені різноманітні тести для діагностики целіакії.

Тканинна трансглютаміназа та ендомізіальні антитіла. Виявлення тканинної трансглютамінази (ТТГ2) як антигену-мішені для ендомізіальних антитіл (ЕМА) IgA сьогодні є значним проривом у діагностиці целіакії. 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 целіакію. 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 целіакію. 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 (EliA), 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 целіакії ураження. Отже, для підтвердження діагнозу целіакії 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 целіакії. Початкові стадії ураження СО ТК не виключають, але самі собою й не підтверджують діагнозу.

Діагноз целіакії 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 целіакією 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, пізній менархе, рання менопауза;
- 10) синдром хронічної втоми;

Доступна лабораторна діагностика для вирішення клінічних задач у реальній лікарській практиці

Система менеджменту якості (TQM)

Міжнародні стандарти ISO 9001:2015, ISO 15189

Міжнародні системи оцінки якості EQAS і RIQAS (Великобританія і США)

Актуальні рішення клінічних задач

Клінічна верифікація результатів

Термінове повідомлення про критичні показники

Індивідуальний професійний консалтинг: 0 800 600 911, consult@dila.com.ua

• Інноваційні методи, передові технології

• Обладнання від світових лідерів: Siemens, Abbott, bioMérieux, Beckman Coulter

• Моніторинг виробничих процесів з матеріалами Randox, BIO-RAD, Siemens

• Єдина інформаційна служба 0 800 606 777, 0 800 752 180

www.dila.ua

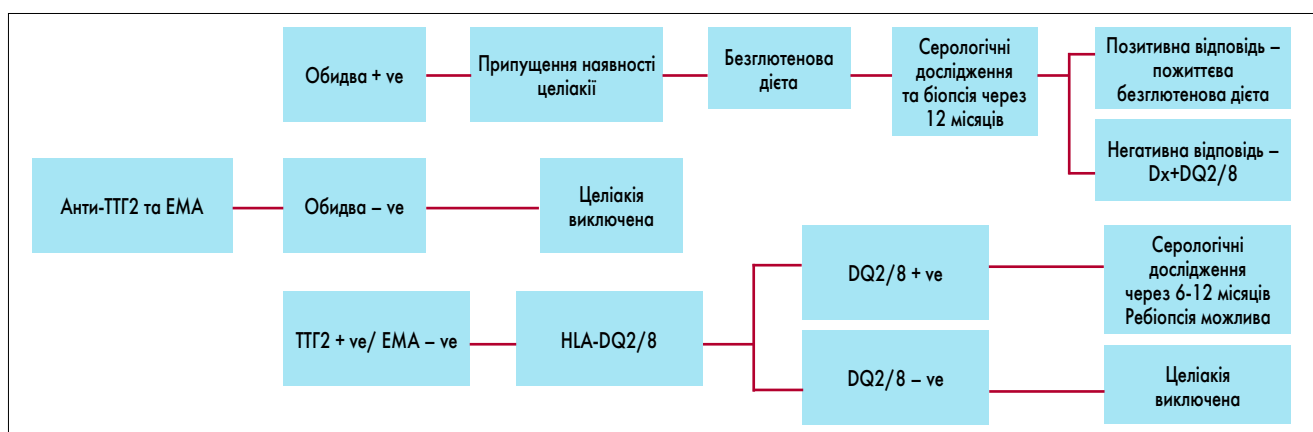


Рис. Алгоритм діагностики целиакії

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) легневий 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 целиакією 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 ендоскопії.

Інші методи дослідження, що використовуються в діагностиці целиакії

За результатами метааналізу відеокапсульна ендоскопія (ВКЕ) має високу чутливість (89%) та специфічність (95%) у діагностиці целиакії. 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 целиакії за рахунок повноцінного огляду СО ТК на всій її довжині.

Встановлення діагнозу целиакії

Симптоми, що виникають при глютенумовлених 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 целиакії або НГБЦ за відсутності інших доказів.

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

Саме тому в рекомендаціях EScD 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 целиакію, що діагностується на підставі результатів гістологічних досліджень, у пацієнтів, які споживають глютенівмісні продукти.

У цьому разі «гістологічна відповідь» на агліадинову дієту у хворих, що спочатку мали атрофію ворсин ТК, дозволяє підтвердити наявність целиакії 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 глютенівної 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 глютенівної 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 підтримувати або виключати наявність цієї патології.

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

Лікування

У лікуванні целиакії єдиним методом з доведеною ефективністю залишається сувора 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, B₁₂). 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



ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наше видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2020 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 364-40-28

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати – 380,00 грн

Для редакційної передплати на видання необхідно:

♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;

♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;

♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2

Телефон/факс відділу передплати (044) 364-40-28

e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Рахунок отримувача 26007628853200 Код ЄДРПОУ 38419785

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»	12 місяців (2020 р.)	380,00

Підпис платника _____ Дата «___» 20__ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Рахунок отримувача 26007628853200 Код ЄДРПОУ 38419785

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»	12 місяців (2020 р.)	380,00

Підпис платника _____ Дата «___» 20__ р.