

Номенклатура та діагностика серонегативної целиакії і хронічних ентеропатій, не пов'язаних із целиакією, у дорослих

For citation: Gastroenterologia. 2023;57(1):43-49. doi: 10.22141/2308-2097.57.1.2023.528

Резюме. Атрофія ворсинок тонкої кишки — це один з головних гістопатологічних проявів хронічної ентеропатії. У більшості випадків цей стан обумовлений целиакією. Целиакія — це аутоімунне захворювання, що виникає в генетично схильних осіб, характеризується ураженням слизової оболонки тонкої кишки (Т-клітинно-опосередкована ентеропатія) на тлі впливу глютену і лікується за допомогою довічної безглютенової дієти. Діагностика класичної целиакії не викликає труднощів. Діагностичні алгоритми відпрацьовані роками. Проблеми з встановленням діагнозу виникають тоді, коли атрофія ворсинок тонкої кишки виникає в пацієнтів із симптомами з боку шлунково-кишкового тракту, у яких специфічні для целиакії антитіла негативні. Диференціальна діагностика атрофії ворсинок тонкої кишки без серологічних маркерів целиакії в дорослих виконується між серонегативною целиакією і хронічними ентеропатіями, не пов'язаними із целиакією. Довгий час існувала діагностична й клінічна невизначеність щодо цих станів. Ця невизначеність призводила до помилкових діагнозів, а також збільшувала кількість людей, які дотримувались безглютенової дієти без нагальної потреби. У період з вересня 2019 р. по липень 2021 р. міжнародна робоча група з 13 гастроентерологів із шести країн провела роботу над створенням консенсусу щодо номенклатури й діагностики серонегативної целиакії та хронічних ентеропатій, не пов'язаних із целиакією, у дорослих.

Ключові слова: атрофія ворсинок слизової оболонки тонкої кишки; целиакія; серонегативна целиакія; хронічні ентеропатії, не пов'язані із целиакією; безглютенова дієта

Вступ

Атрофія ворсинок (АВ) тонкої кишки — це один з головних гістопатологічних проявів хронічної ентеропатії [1]. У більшості випадків це обумовлено целиакією. За даними експертів ВООЗ, целиакія — аутоімунне захворювання в генетично схильних осіб, що перебігає з ураженням слизової оболонки тонкої кишки (Т-клітинно-опосередкована ентеропатія) при безпосередньому впливі глютену (білок злакових, що міститься в пшениці, житі, ячмені) [2].

Діагностика класичної целиакії не викликає труднощів і має чотири етапи: клінічний — відбір пацієнтів з класичною симптоматикою або з груп ризику; лабораторний — серологічна діагностика з визначенням титрів специфічних для целиакії антитіл; інструментальний (виконання езофагогастродуоденоскопії з біопсією сли-

зової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК)); морфологічний. Лабораторна діагностика целиакії полягає в проведенні серологічного аналізу крові з визначенням титрів антитіл до тканинної транскламінази IgA (ТТГ IgA) (чутливість 90–98 %, специфічність 95–97 %), ендомізіуму (ЕМА IgA) (чутливість 85–98 %, специфічність 97–100 %) і/або пептидів гліадину [3].

Діагностичні проблеми з'являються, коли АВ виникає в пацієнтів, які мають симптоми з боку шлунково-кишкового тракту при виключенні діагнозу целиакії. У даному випадку в першу чергу необхідно виключити фактор діагностичної помилки: переконатися, що обробка й аналіз зразків сироватки та біоптату проводилися правильно. У разі відсутності помилки пошуки необхідно проводити за двома напрямками: серонегативна целиакія (СЦ) і хронічні ентеропатії, не пов'язані

 © 2023. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Денесюк Олег Русланович, аспірант кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: oleg.denesiuk@gmail.com, тел. +380(63)6975833.

For correspondence: Oleh Denesiuk, postgraduate student of the Department of therapy, infectious diseases and dermatology of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko Blvd., 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: oleg.denesiuk@gmail.com; tel. +380(63)6975833.

Full list of authors information is available at the end of the article.

з целиакією (ХЕНЦ). Диференціальна діагностика між СЦ і ХЕНЦ є непростим завданням. Найчастіша помилка: пацієнтам з ентеропатіями, не пов'язаними із целиакією, встановлюють діагноз СЦ, що призводить до необґрунтованого призначення безглютенової дієти (БГД). Причини цих помилок різні: рідкість ХЕНЦ, схожість клінічних і гістопатологічних даних, відсутність специфічних біомаркерів для деяких із цих станів. Крім того, досі відсутні загальноприйняті визначення й діагностичні критерії для більшості ентеропатій, не пов'язаних із целиакією [4].

З усього цього випливає очевидна необхідність знайти консенсус щодо номенклатури й діагностичних критеріїв. Необхідні чіткі й зрозумілі критерії діагностики, щоб уникнути помилкових діагнозів.

Міждисциплінарна робоча група зі спеціальними знаннями щодо діагностики й лікування целиації та ХЕНЦ була створена на 16 міжнародному симпозиумі із целиації в Парижі 5–7 вересня 2019 р., щоб дати відповіді на ці питання. Остаточні діагностичні критерії називаються Паризьким консенсусом. Ця робоча група зосередилася на захворюваннях, які виникають у дорослих, і не розглядає педіатричні аспекти.

Робота над Паризьким консенсусом

Тринадцять гастроентерологів із шести країн (Італії, США, Великої Британії, Фінляндії, Франції та Нової Зеландії) були запрошені до роботи над консенсусом під час Паризького симпозиуму гастроентерологів у 2019 році. Члени робочої групи мали визнаний міжнародний досвід у діагностиці, клінічному веденні й наданні допомоги дорослим пацієнтам із целиакією та ХЕНЦ [5]. Після набору експертної групи з вересня 2019 року по липень 2021 року було проведено трьохетапний процес «Дельфі», щоб перетворити думки експертів у груповий консенсус. Метод «Дельфі», або метод експертних оцінок — це один з основних методів науково-технічного прогнозування, який ґрунтується на припущенні, що на основі думок експертів можна збудувати адекватну модель майбутнього розвитку об'єкта прогнозування [6].

Робота проводилася за двома основними напрямками: прояснити й окреслити умови, які слід враховувати при диференціальній діагностиці АВ з негативною серологією щодо целиації, і класифікувати їх за діагностичними категоріями; надати визначення й діагностичні критерії для ХЕНЦ і СЦ.

Перша фаза: ідентифікація та класифікація

Підхід до диференціальної діагностики ентеропатій з АВ із негативною серологією щодо целиації викликає труднощі, оскільки причини їх виникнення неоднорідні [7]. Членів комісії попросили надати список ентеропатій, що викликають АВ, а також попросили проголосувати за класифікацію їх у такі групи: (I) ХЕНЦ, які створюють проблему диференціальної діагностики із СЦ; (II) ХЕНЦ, які не створюють проблеми диференціальної діагностики із СЦ через схожу клінічну і/або гістопатологічну картину; і (III) стани, роль яких у виникненні АВ не визначена, тому їх не слід

брати до уваги. Поріг досягнення згоди на цьому етапі був встановлений на рівні $\geq 70\%$ усіх членів комісії, які голосували. ХЕНЦ, що не досягли необхідного порогу, додатково не оцінювалися.

Друга фаза: номенклатура і діагностичні критерії ХЕНЦ

ХЕНЦ, що входили до I групи, на першому етапі голосування обговорювалися індивідуально за допомогою опитування електронною поштою для досягнення згоди щодо визначень і діагностичних критеріїв. Для кожної ХЕНЦ було організовано окремий раунд голосування. Відповіді в кожному раунді голосування надсилалися електронною поштою всім учасникам дискусії, щоб підтримувати неупереджений та анонімний підхід. Діагностичні критерії враховувалися лише тоді, коли принаймні 70 % учасників дискусії проголосували за них.

Третя фаза: номенклатура і діагностичні критерії СЦ

Хоча вже відомо, що целиація може мати негативну серологію, термін «СЦ» був прийнятий протягом багатьох років для позначення відмінних і гетерогенних клінічних діагнозів [8]. Це спричинило плутанину: чи визначає термін «СЦ» одну патологію, чи покриває спектр різних станів, що мають спільні клінічні прояви й патогенез. Тому було проведено перший тур голосування, щоб визначити наявність різних форм СЦ. За результатами першого туру було проведено другий тур голосування для визначення діагностичних критеріїв.

Результати

Табл. 1 демонструє результати проведеного відбору.

Діагностичні критерії ХЕНЦ, що створюють проблеми в диференціальній діагностиці із СЦ

Ці ентеропатії характеризуються різним ступенем АВ тонкої кишки, що не відповідає на призначену БГД, і негативною серологією щодо целиації. Також для цих станів характерна мальабсорбція різного ступеня вираженості. До цієї групи входить: автоімунна ентеропатія, загальний варіабельний імунодефіцит (ЗВІД), тропічний спру, лямбліоз, індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту, ідіопатична атрофія ворсинок.

Автоімунна ентеропатія

Автоімунна ентеропатія (АЕ) — це рідкісне захворювання імунної системи, що частіше виникає в немовлят, маленьких дітей і (рідше) в дорослих, викликаючи діарею, блювання та інші симптоми з боку шлунково-кишкового тракту [9]. На основі голосів учасників робочої групи розробили діагностичні критерії АЕ:

1. Тяжкі симптоми мальабсорбції (хронічна діарея, втрата ваги, дефіцит харчування й порушення електrolітного балансу), що не відповідають на будь-які дієтичні обмеження [10].

Таблиця 1 — Список ентеропатій з атрофією ворсинок тонкої кишки та негативною серологією щодо целіакії, оцінених консенсусною групою і розподілених на діагностичні категорії

| Спектр СЦ | ХЕНЦ, що створюють проблеми в диференціальній діагностиці з формами СЦ | ХЕНЦ, що не створюють проблем у диференціальній діагностиці з формами СЦ | Не слід розглядати як причину АВ |
|--|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> — СЦ — СЦ, пов'язана з дефіцитом IgA — СЦ, пов'язана із загальним варіабельним імунodefіцитом — Герпетичформний дерматит — Особа на БГД — Імуносупресивна терапія | <ul style="list-style-type: none"> — Автоімунна ентеропатія — Загальний варіабельний імунodefіцит — Тропічний спру — Лямбліоз — Індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту — Ідіопатична атрофія ворсинок | <ul style="list-style-type: none"> — Т-клітинна лімфома, асоційована з ентеропатією I типу — Т-клітинна лімфома, асоційована з ентеропатією II типу — Хвороба Крона — ВІЛ-асоційована ентеропатія — Ятрогенні ентеропатії — Еозинофільний ентерит | <ul style="list-style-type: none"> — Виразка дванадцятипалої кишки — НПЗП-індуковані ентеропатії — Хелікобактерна інфекція |

2. IgA/IgG-позитивні антиентероцитарні антитіла.
3. Негативні серологічні дослідження на целіакію.
4. Виключення інших причин АВ.

Інші важливі аспекти, які слід враховувати:

1. Наявність супутніх автоімунних станів.
2. Клінічна відповідь на імуносупресивну терапію.
3. Лімфоцитоз глибоких крипт і/або інфільтрація їх плазматичними клітинами, нейтрофільний криптит, відсутність/зменшення клітин Панета при гістологічному дослідженні слизової дванадцятипалої кишки.

4. Позитивні сироваткові антитіла до AIE 75KD (імуоферментний аналіз) або неорганоспецифічні автоантитіла. Типування HLA не має значення для діагностики автоімунної ентеропатії [11].

Не було знайдено консенсусу щодо наступних пунктів:

- відсутність тяжких імунodefіцитів;
- діагностична роль сироваткових антитіл до антибактеріальних клітин;
- ураження інших ділянок шлунково-кишкового тракту.

Ентеропатія, пов'язана із загальним варіабельним імунodefіцитом

Загальний варіабельний імунodefіцит — первинний імунodefіцит, який об'єднує групу синдромів з різними фенотипами, що характеризуються дефектом синтезу антитіл і клітинного імунітету. Це одна з найпоширеніших форм первинного імунodefіциту [12]. Клінічними проявами ЗВІД є бактеріальні інфекції дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту, синдром мальабсорбції, вірусні інфекції (рецидивуючі герпетичні інфекції, гепатити, тяжкі ентеровірусні енцефаліти або поліомієлітоподібні захворювання), автоімунні захворювання у вигляді цитопеній, ревматоїдного артриту. Відомо, що ЗВІД може бути пов'язаний з АВ, але поширеність і причини залишаються недостатньо вивченими. Для діагностики ентеропатії, асоційованої із ЗВІД, необхідна відповідність наступним критеріям:

1. Наявність шлунково-кишкових симптомів незалежно від їх вираженості (від спорадичної діареї до синдрому вираженої мальабсорбції).

2. Діагностика ЗВІД за критеріями Європейського й Американського товариства імунологів [13].

3. АВ.

4. Виключення інших причин АВ.

Інші важливі аспекти, які слід враховувати:

1. Дуоденальний внутрішньоepітelialний лімфоцитоз.
2. Запалення в lamina propria.
3. Криптовий апоптоз у кишковому epітелії.
4. Симптоми, схожі на хворобу «трансплантат проти хазяїна».

Не було знайдено консенсусу щодо наступних пунктів:

1. Зв'язок з мікроскопічним колітом і запальними захворюваннями кишечника.
2. Зв'язок з лімфоцитарним і атрофічним гастритом.
3. Зменшення плазматичних клітин у слизовій оболонці, олікулярна/вузлова лімфоїдна гіперплазія, ушкодження/гранульоми, подібні до хвороби Крона.

Тропічний спру

Тропічний спру — це хронічне захворювання, що супроводжується синдромом мальабсорбції, АВ (найчастіше легкого ступеня) з внутрішньоepітelialним лімфоцитозом слизової оболонки тонкої кишки. Захворювання виникає в тропічних країнах. Особливо часто — у регіонах Південної Азії, Південно-Східної Азії, Африки та Південної Америки. Важливо, щоб з моменту відвідування минуло щонайменше 2 місяці. Ще однією умовою виникнення хвороби є перебування в неналежних гігієнічних умовах [14]. Обов'язковим елементом діагностики є виключення інших причин АВ, а також швидка клінічна й гістологічна відповідь на курс антибіотикотерапії. Біохімічні відхилення у вигляді дефіциту вітаміну B₁₂: розвиток мегалобластної анемії та дефіциту жиророзчинних вітамінів, що може бути допоміжним елементом для встановлення діагнозу. HLA-типування не відіграє діагностичної ролі. Не було знайдено консенсусу щодо твердження, що при тропічному спру ураження клубової кишки є більш вираженим, ніж ураження дванадцятипалої кишки.

Лямбліоз

Лямбліоз — це паразитарне захворювання, що викликається *Giardia duodenalis* (також відомою як *G.lambliа* і *G.intestinalis*). Клінічна картина дуже варіабельна: від вираженого синдрому мальабсорбції до безсимптомного перебігу [15]. Для підтвердження діагнозу необхідно отримати хоча б один позитивний результат в одному з наступних обстежень:

- серологічна діагностика для виявлення IgM, IgA та IgG лямблій;
- ідентифікація трофозоїтів на фіксованих у формаліні парафінових зразках з дванадцятипалої кишки і/або в дуоденальному аспіраті;
- пряма ідентифікація цист/трофозоїтів у свіжих фекаліях;
- якісне визначення ДНК методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Клінічна відповідь на курс антибіотиків додатково підтверджує діагноз.

Індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту

Індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту — це рідкісна не-

ходжкінська лімфома, що вражає переважно тонкий кишечник. Цей тип лімфоми часто помилково ідентифікують як рефрактерну целиакію 2 типу, посиляючись на персистенцію АВ і мальабсорбцію, що не відповідає на БГД [16]. Тривалий синдром мальабсорбції з втратою апетиту — скарги, що змушують запідозрити індолентний Т-клітинний лімфопроліферативний розлад шлунково-кишкового тракту. АВ слизової оболонки тонкої кишки є обов’язковим елементом діагностики після виключення всіх інших причин АВ.

Діагноз ґрунтується на імуногістохімічному аналізі, який показує дифузну інфільтрацію епітелію CD3+ і CD4+ Т-клітинами й наявність моноклональної перебудови для бета-TCR і/або гамма-TCR на біоптатах дванадцятипалої кишки [17].

Не було знайдено консенсусу щодо необхідності проведення біопсії кісткового мозку і подальших ендоскопічних/рентгенологічних досліджень.

Ідіопатична атрофія ворсинок

Ідіопатична атрофія ворсинок (ІАВ) — новий і малодосліджений хронічний стан, що характеризується вираженою АВ, яка не реагує на БГД і має негативну серологію щодо целиації при виключенні всіх інших відомих причин АВ [18]. Інші аспекти ІАВ все ще потре-

Таблиця 2 — ХЕНЦ, що не створюють проблем у диференціальній діагностиці із СЦ

| Вид ентеропатії | Клініко-лабораторні особливості | Гістологічні особливості | Методи діагностики |
|---|--|---|--|
| Т-клітинна лімфома, асоційована з ентеропатією I–II типу [20] | Тяжка мальабсорбція, біль у животі, лихоманка, кровотеча, обструкція і/або перфорація. Тип I найчастіше асоціюється з целиакією на відміну від II типу | Аберантна популяція Т-клітин за допомогою імуногістохімії або проточної цитометрії. Моноклональність TCR на ПЛР | Маркери запалення, комп’ютерна/позитронно-емісійна томографія черевної порожнини, капсульна ендоскопія, аспірат кісткового мозку і консультація гематолога |
| Медикаментозний вплив [21] | Тяжка мальабсорбція та вживання ліків в анамнезі | АВ не можна відрізнити від целиації, підвищена еозинофільна інфільтрація. Поліпшення після відміни препарату | Біопсія дванадцятипалої кишки |
| Хіміотерапія [22] | Тяжка мальабсорбція та онкологічний анамнез | АВ не можна відрізнити від целиації | Біопсія дванадцятипалої кишки, пункція кісткового мозку в анамнезі |
| Радіотерапія [23] | Тяжка мальабсорбція і променева терапія в анамнезі | Фіброз lamina propria | Біопсія дванадцятипалої кишки |
| Хронічна кишкова хвороба «трансплантат проти хазяїна» [24] | Тяжка мальабсорбція і пересадка кісткового мозку | Некроз крипт і втрата епітелію | Біопсія дванадцятипалої кишки |
| ВІЛ-асоційована ентеропатія [25] | Наявність хвороби в анамнезі, наявність опортуністичних інфекцій | Зниження кількості CD4+ Т-лімфоцитів і підвищення рівня CD8+, позитивний тест на ВІЛ | Біопсія дванадцятипалої кишки |
| Еозинофільний гастроентерит [26] | Атопія та алергія в анамнезі після виключення паразитів | Масивна еозинофільна інфільтрація при біопсії дванадцятипалої кишки | Біопсія дванадцятипалої кишки й периферична гіпереозинофілія |
| Хвороба Крона [27] | Кривавий пронос, біль у животі, лихоманка, підвищення рівня С-реактивного білка, швидкості осідання еритроцитів і фекального кальпротектину | Афтозні виразки та гранульоми | Колоноскопія + біопсія, біопсія дванадцятипалої кишки, магнітно-резонансна ентерографія |

бують з'ясування, оскільки не було знайдено консенсусу щодо діагностичної значущості наступних клінічних і гістопатологічних елементів:

- ступінь синдрому мальабсорбції;
- зв'язок із целиакією;
- наявність автоімунних захворювань (включно з герпетиформним дерматитом);
- можливість ураження інших відділів шлунково-кишкового тракту;
- роль відкладення IgA TTG на слизовій оболонці та терміни гістологічної переоцінки гістології дванадцятипалої кишки.

Нещодавно була запропонована класифікація різних форм ІАВ. Це включало ІАВ 1 типу, що характеризується тимчасовою АВ, яка спонтанно зникає протягом 6–12 місяців; ІАВ 2 типу, що характеризується стійкою АВ з позитивним довгостроковим прогнозом; нарешті, ІАВ 3 типу, що характеризується стійкою АВ, виявленням аберантних популяцій Т-клітин, або стійкою моноклональністю гамма-ТСР, або лімфопроліферативними розладами в анамнезі [19]. Однак у цій роботі було досягнуто консенсусу лише щодо ІАВ 1 типу, хронічної ентеропатії.

Діагностичні критерії ХЕНЦ, що не створюють проблем у диференціальній діагностиці із СЦ

Ці ентеропатії характеризуються різним ступенем АВ дванадцятипалої кишки та синдромом мальабсорбції різного ступеня тяжкості. На особливу увагу заслуговують медикаментозно-індуковані ентеропатії, що є другою за поширеністю причиною ХЕНЦ у дорослих.

Клінічний спектр СЦ

Досі існує невизначеність щодо того, що має позначати цей термін — одну клінічну сутність чи спектр різних форм целиакії. Експертна група дійшла згоди щодо існування різних форм СЦ. Насамперед СЦ слід розглядати окремо від целиакії, що пов'язана з дефіцитом IgA. По-друге, СЦ відмічали в 30 % пацієнтів із герпетиформним дерматитом і в меншій кількості пацієнтів зі ЗВІД [28]. Також існують дві гетерогенні групи пацієнтів, у яких під час серологічного тестування може виявитися негативна серологія щодо целиакії. До них належать: 1) пацієнти з негативними серологічними показниками, якщо вони вже дотримуються БГД або знаходяться на імуносупресивній терапії на момент серологічного дослідження; 2) пацієнти з АВ, у яких є розбіжності між результатами tTA та ЕтА (тобто низький титр позитивного tTA з негативним ЕтА або навпаки) [29].

СЦ і целиакія, пов'язана з дефіцитом IgA

Для встановлення діагнозу СЦ і целиакії, пов'язаної з дефіцитом IgA, необхідна відповідність наступним критеріям:

1. Ідентифікація АВ, гіперплазії крипт і підвищення кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів при дослідженні біоптату тонкого кишечника та їх відновлення при дотриманні БГД.

2. Діагностику необхідно проводити до початку БГД або імуносупресивної терапії, оскільки вони можуть призвести до хибнонегативної серології.

3. Виключення всіх інших причин АВ, що означає оцінку нормального рівня.

4. Генетичний аналіз, що підтверджує конкретні гаплотипи целиакії, тобто DQ2.5 (DQA1*0501, DQB1*0201), HLA-DQ8 (DQA1*03, DQB1*0302), HLA-DQ2.2 (DQA1*0201, DQB1*0202) або HLA-DQ7.5 (DQA1*05, DQB1*0301).

У незрозумілих випадках для підтвердження діагнозу може знадобитися провокація (повторне введення глютену в раціон). HLA-типівання завжди слід виконувати в сумнівних випадках ХЕНЦ, оскільки воно відіграє значну роль у розрізненні СЦ і ХЕНЦ.

Клінічна картина захворювання з тяжкою мальабсорбцією, супутніми автоімунними розладами, обтяженим сімейним анамнезом і герпетиформним дерматитом може підтверджувати діагноз, але цього недостатньо для встановлення діагнозу СЦ за відсутності необхідних діагностичних критеріїв. Аналогічна ситуація, якщо верифікуються IgA до тканинної трансглутаминази тонкої кишки. Вони допомагають підтвердити діагноз СЦ і можуть бути корисними для її відокремлення від інших ХЕНЦ у пацієнтів із нормальним рівнем IgA у сироватці крові [30].

Якщо в пацієнта з негативними IgA антитілами до целиакії наявні симптоми целиакії, можна запідозрити селективний дефіцит IgA (загальний рівень IgA у сироватці < 5–7 мг/дл). Позитивна серологія IgG-специфічних біомаркерів до целиакії дозволить диференціювати СЦ із целиакією з дефіцитом IgA. Доведено що в пацієнтів з дефіцитом IgA чутливість антитіл до IgG до tTg, IgG до дезамідованих пептидів гліадину та IgG ЕМА дорівнює 91, 82 і 76 % відповідно [31].

Захворювання, не пов'язані з АВ

Відомо декілька станів, які можуть вважатися причинами АВ: НПЗП-асоційовані ентеропатії, *H.pylori*-інфекція і пептична виразка ДПК. Паризький консенсус мав на меті визначити, чи потрібно враховувати ці стани в клінічній практиці при діагностиці ХЕНЦ. Група експертів дійшла висновку, що нестероїдні протизапальні препарати, *H.pylori*-інфекцію та пептичну виразку ДПК не слід враховувати при диференціальній діагностиці ХЕНЦ.

Висновки

ХЕНЦ є групою гетерогенних станів, що часто мають негативний клінічний прогноз і створюють суттєві діагностичні проблеми для лікарів. Труднощі диференціальної діагностики ХЕНЦ полягають у їх екзотичності й відсутності єдиних стандартних діагностичних критеріїв. Найавторитетніші лікарі цієї галузі під час роботи над Паризьким консенсусом створили перший консенсус щодо цієї проблеми. У цій роботі визначено умови, які не слід враховувати при диференціальній діагностиці ХЕНЦ. Було запропоновано термінологію для гетерогенного клінічного спек-

тра целиакії з негативною серологією, а також прийнято рішення розглядати целиацію, пов'язану з дефіцитом IgA, і СЦ як дві окремі одиниці.

Ми сподіваємося, що номенклатура й діагностичні критерії, запропоновані в цій роботі, допоможуть клініцистам у їх щоденній праці, а також спростять роботу над новими клінічними дослідженнями цих розладів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Внесок авторів у роботу над статтею. Губська О.Ю. — концепція і дизайн статті, редагування тексту; Денсюк О.Р. — пошук і аналіз наукових джерел, написання статті.

References

- Leonard MM, Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Biagi F. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Seronegative Enteropathies: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):437-444. doi:10.1053/j.gastro.2020.08.061.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1210-1228. doi:10.1136/gutjnl-2013-306578.
- Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):70-81. doi:10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
- Schiepatti A, Sanders DS, Zuffada M, Luinetti O, Iraqi A, Biagi F. Overview in the clinical management of patients with seronegative villous atrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;31(4):409-417. doi:10.1097/MEG.0000000000001340.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346.
- Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995 Aug 5;311(7001):376-380. doi:10.1136/bmj.311.7001.376.
- Schiepatti A, Biagi F, Fraternali G, et al. Short article: Mortality and differential diagnoses of villous atrophy without coeliac antibodies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;29(5):572-576. doi:10.1097/MEG.0000000000000836.
- Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1746-1753. doi:10.1136/gut.2005.071514.
- Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, De Franceschi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet*. 1997 Jul 12;350(9071):106-109. doi:10.1016/S0140-6736(97)01042-8.
- Akram S, Murray JA, Pardi DS, et al. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;5(11):1282-1290; quiz 1245. doi:10.1016/j.cgh.2007.05.013.
- Sharma A, Choung RS, Wang XJ, et al. Features of Adult Autoimmune Enteropathy Compared With Refractory Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):877-883.e1. doi:10.1016/j.cgh.2017.12.044.
- Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, et al. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Pathology in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol*. 2016 Oct;111(10):1467-1475. doi:10.1038/ajg.2016.329.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*. 1999 Dec;93(3):190-197. doi:10.1006/clim.1999.4799.
- Sharma P, Baloda V, Gahlot GP, et al. Clinical, endoscopic, and histological differentiation between celiac disease and tropical sprue: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;34(1):74-83. doi:10.1111/jgh.14403.
- Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Sergi CM, Kam JKM. Giardiasis: An Overview. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(2):134-143. doi:10.2174/1872213X13666190618124901.
- Malamut G, Meresse B, Kaltenbach S, et al. Small intestinal CD4+ T-cell lymphoma is a heterogenous entity with common pathology features. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Apr;12(4):599-608.e1. doi:10.1016/j.cgh.2013.11.028.
- Sharma A, Oishi N, Boddicker RL, et al. Recurrent STAT3-JAK2 fusions in indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the gastrointestinal tract. *Blood*. 2018 May 17;131(20):2262-2266. doi:10.1182/blood-2018-01-830968.
- Schiepatti A, Sanders DS, Aziz I, et al. Clinical phenotype and mortality in patients with idiopathic small bowel villous atrophy: a dual-centre international study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;32(8):938-949. doi:10.1097/MEG.0000000000001726.
- Goldstein NS. Non-gluten sensitivity-related small bowel villous flattening with increased intraepithelial lymphocytes: not all that flattens is celiac sprue. *Am J Clin Pathol*. 2004 Apr;121(4):546-550. doi:10.1309/10FC-NCTC-56NM-N0YE.
- Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. *Mayo Clin Proc*. 2012 Aug;87(8):732-738. doi:10.1016/j.mayocp.2012.06.003.
- Costetti M, Schiepatti A, Fraticelli S, et al. Clinical and gastro-duodenal histopathological features of enteropathy due to angiotensin II receptor blockers. *Dig Liver Dis*. 2021 Oct;53(10):1262-1267. doi:10.1016/j.dld.2021.07.002.
- Toucheffeu Y, Montassier E, Nieman K, et al. Systematic review: the role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis - current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Sep;40(5):409-421. doi:10.1111/apt.12878.
- Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014 Jan;5(1):15-29. doi:10.1177/2040622313510730.
- Patey-Mariaud de Serre N, Reijasse D, Verkarre V, et al. Chronic intestinal graft-versus-host disease: clinical, histological and immunohistochemical analysis of 17 children. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Feb;29(3):223-230. doi:10.1038/sj.bmt.1703329.
- Kapembwa MS, Batman PA, Fleming SC, Griffin GE. HIV enteropathy. *Lancet*. 1989 Dec 23-30;2(8678-8679):1521-1522. doi:10.1016/s0140-6736(89)92961-9.
- Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr;3(4):271-280. doi:10.1016/S2468-1253(18)30005-0.
- Culliford A, Markowitz D, Rotterdam H, Green PH. Scallop-

ing of duodenal mucosa in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 May;10(3):270-273. doi:10.1097/00054725-200405000-00015.

28. Reunala T, Hervonen K, Salmi T. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2021 May;22(3):329-338. doi:10.1007/s40257-020-00584-2.

29. Schieppatti A, Sanders DS, Biagi F. Seronegative coeliac disease: clearing the diagnostic dilemma. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018 May;34(3):154-158. doi:10.1097/MOG.0000000000000436.

30. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut.* 2006 Dec;55(12):1746-1753. doi:10.1136/

gut.2005.071514.

31. Villalta D, Tonutti E, Prause C, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem.* 2010 Mar;56(3):464-468. doi:10.1373/clinchem.2009.128132.

Отримано/Received 02.02.2023

Рецензовано/Revised 18.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2023 ■

Information about authors

O.Y. Gubska, MD, PhD, Professor, Head of Department of therapy, infectious diseases and dermatology of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: gubskao@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2903>

O.R. Denesiuk, postgraduate student of the Department of therapy, infectious diseases and dermatology of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleg.denesiuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1193-8531>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of Bogomolets National Medical University.

Authors' contribution. Gubska O.Y. — concept and design of the article; Denesiuk O.R. — the search and analysis of the scientific articles, article writing.

O.Yu. Gubska, O.R. Denesyuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Nomenclature and diagnosis of seronegative celiac disease and chronic non-celiac enteropathies in adults

Abstract. Small bowel villous atrophy is one of the main histopathological manifestations of chronic enteropathy. In most cases, this condition is caused by celiac disease. 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 (T-cell-mediated enteropathy) due to the influence of gluten and is treated with the help of a lifelong gluten-free diet. Diagnosis of classic celiac disease does not cause difficulties. Diagnostic algorithms have been developed for years. Diagnostic problems arise when small bowel villous atrophy occurs in patients who have gastrointestinal symptoms but are negative for celiac disease-specific antibodies. Differential diagnosis of

small bowel villous atrophy without serological markers for celiac disease in adults includes seronegative celiac disease and chronic non-celiac enteropathies. There has long been diagnostic and clinical uncertainty about these conditions. This uncertainty has led to misdiagnoses and increased the number of people following a gluten-free diet unnecessarily. Between September 2019 and July 2021, an international working group of 13 gastroenterologists from six countries worked to create a consensus on the nomenclature and diagnosis of seronegative celiac disease and non-celiac enteropathies in adults.

Keywords: small bowel villous atrophy; celiac disease; seronegative celiac disease; non-celiac enteropathies disease; gluten-free diet