

УДК: 616.37-003:612

Возможности ведения больных целиакией, резистентных к аглутеновой диете. Клинический случай.

И.А. Иськова, Г. Шахбазиди, Д. Шахбазиди

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь***Ключевые слова:** целиакия, аглутеновая диета, лечение

Целиакия является пожизненным иммуно-воспалительным заболеванием тонкого кишечника у генетически предрасположенных лиц. Рефрактерная целиакия (РЦ) может быть описана, с точки зрения развития клинического сценария, как отсутствие первоначального ответа на терапию аглутеновой диетой (АГД), или возврат симптомов, несмотря на строгое соблюдение АГД у первоначально ответивших пациентов. Хотя клиническое улучшение в большинстве случаев идет с последующим гистологическим улучшением, в некоторых ситуациях наблюдается положительная динамика гистологической картины наряду с сохранением клинических симптомов, которые могут быть обусловлены другими причинами. Клиническое улучшение обычно проявляется в течение первых нескольких недель после начала АГД, однако может занять и до двух лет вплоть до полного восстановления слизистой оболочки кишечника.

Конкретное определение РЦ отсутствует в литературе. Истинную РЦ можно охарактеризовать как Персистирующую или возвратную атрофию ворсинок с гиперплазией крипт и увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), несмотря на строгое соблюдение АГД в течение более чем 12 месяцев или при наличии тяжелых персистирующих симптомов, требующих немедленного вмешательства вне зависимости от длительности соблюдения диеты. При подозрении на РЦ должны быть исключены все причины синдрома мальабсорбции и дополнительно перепроверены все этапы диа-

гностики целиакии (антитела к тканевой трансаминазе, маркеры HLA-DQ, гистологическое исследование). На сегодняшний день выделены два типа РЦ: тип I без aberrантных Т-клеток и тип II с aberrантными Т-клетками, которые определяются с помощью иммунофенотипирования (проточный цитометрический анализ) или иммуногистохимического исследования слизистой оболочки тонкого кишечника.

Пациенты с I-м типом РЦ могут быть выявлены на ранней стадии заболевания, в отличие от II-го типа РЦ, но риск развития лимфомы сохраняется. У больных с I-м типом РЦ часто развиваются сопутствующие аутоиммунные заболевания, инфекционные и тромбоэмболические осложнения. Ретроспективные данные пациентов говорят о повышенной смертности у пациентов с РЦ. Рано начатая иммуносупрессивная терапия, как правило, предотвращает многие осложнения. Наличие изъязвлений слизистой оболочки тонкой кишки должно насторожить врача на наличие Т-клеточной лимфомы кишечника. РЦ II-го типа, чаще всего наблюдается у взрослых пациентов, средний возраст которых на момент постановки диагноза составляет от 50 до 60 лет. У большинства пациентов развиваются тяжелые нарушения всасывания с потерей веса, абдоминальный болевой синдром и диарея. Некоторые пациенты могут иметь поражения кожного покрова по типу гангренозной пиодермии или язвенного поражения с локализацией на конечностях, лице, груди или необъяснимую лихорадку. Обычно при

РЦ I-го и II-го типа наблюдается такая же картина атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, как и при классической активной целиакии. В некоторых случаях при РЦ II-го типа может быть обнаружено язвенное поражение желудка и / или толстой кишки. Рекомендовано проводить видеокапсульную эндоскопию пациентам с РЦ II-го типа, для раннего обнаружения лимфомы и язвенного еюнита.

Первой линией терапии должна быть коррекция диеты, и при необходимости должно быть назначено парентеральное питание. Для достижения клинической ремиссии рекомендовано использовать кортикостероидную терапию, со стартовой дозировкой 30 – 60 мг преднизолона. Парентеральный путь введения кортикостероидов должен быть выбран в тяжелых случаях с переходом на пероральный путь введения при стабилизации состояния. Топически действующие кортикостероиды, такие как будесонид, являются препаратом выбора поскольку более эффективны клинически и избавляют от побочных эффектов системных кортикостероидов.

С точки зрения диагностики и лечения РЦ определённый интерес представляет ниже описанный клинический случай.

Пациентка Д., 28 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение КРУ КТМО «Университетская клиника» Центр внутренней медицины 02.04.2012 г. с жалобами на:

- частый жидкий стул до 3-6-и раз в сутки без патологических примесей
- одышку при незначительной физической нагрузке
- тахикардию
- общую слабость, головокружение

При сборе анамнестических данных было выявлено, что с раннего детства пациентку беспокоила постоянная диарея, которую не могли дифференцировать. Пациентка отставала в физическом развитии от сверстников, наблюдались дефекты зубной эмали, позднее менархе. В 2008 году после родов все симптомы значительно усилились (жидкий стул до 6-8 раз в сутки, появилась тахикардия, одышка в покое). В октябре 2009 года была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко, где после стандартного клинического обследования был впервые установлен диагноз: Целиакия, классическая форма, синдром мальабсорбции.

Сопутствующий диагноз: аутоиммунный тиреоидит.

В плане основной линии лечения была выбрана строгая АГД и симптоматически было проведено лечение энтеросептиком (Интетрикс), пробиотиком (Биогая) и заместительной ферментной терапией (Креон) в стандартных терапевтических дозах. Пациентка была выписана с незначительным улучшением и рекомендациями строго соблюдать АГД и вести пищевой дневник.

При объективном осмотре на момент повторного поступления общее состояние средней степени тяжести. ИМТ – 20, 02 кг/м². Температура тела — 37,1°C. Положение активное. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы и видимые слизистые — бледные, тургор и тонус кожи снижен. Щитовидная железа не увеличена, безболезненная при пальпации. Грудная клетка не деформирована, симметричная, участвует в акте дыхания. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. ЧДД – 19 в минуту. При аускультации в легких дыхание везикулярное, в нижних отделах жёсткое, хрипов нет. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца приглушенные ритмичные, шумы не выслушиваются. АД — 100/55 мм.рт.ст. Пульс — 80 в минуту. Язык обложен белым налетом. Живот: симметричный, участвует в акте дыхания, в размерах не увеличен, при пальпации мягкий, болезненный в мезогастрии. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень и селезёнка не увеличены, при пальпации безболезненны. Периферических отеков нет. Стул жидкий до 6-и раз в сутки без патологических примесей.

Дополнительные методы исследования:

- В стандартных общеклинических, биохимических лабораторных показателях, копрологическом исследовании с посевом на патогенную флору отклонений выявлено не было.
- При контрольном серологическом тестировании было выявлено трехкратное повышение титров антител к эндомиозию гладкой мускулатуры и антиглиадиновых антител.
- ¹³C – амилазный дыхательный тест – нормальная продукция амилазы
- H₂-водородный дыхательный тест на непереносимость лактозы положительный.
- При проведении ЭГДС видимых специфических признаков указывающих на целиакию не было, была взята биопсия из дистальных отделов двенадцатиперстной кишки согласно протоколу обследования.
- В биоптате при морфологическом исследовании была выявлена атрофия слизистой (Marsh III ст), соотношение ворсина:крипта – 1:1, МЭЛ > 100 на 100 энтероцитов.
- При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости, фиброколоноскопии патологии выявлено не было.

Таким образом, диагноз целиакии был повторно верифицирован и исключены другие причины диарейного синдрома. Учитывая персистенцию клинической симптоматики и морфологических показателей, несмотря на строгое соблюдение АГД диагноз был трансформирован: Целиакия, **рефрактерная** форма, **синдром мальабсорбции**.

С учётом неэффективности АГД, как основного патогенетического вида терапии принято решение назначить кортикостероиды – метилпреднизолон 24 мг/сут. Через 7 дней после начала лечения ме-

тилпреднизолоном нормалізувалась консистенція стула і частота дефекації (1 раз в сутки). При контрольному огляді через 1 місяць була предпринята спроба поступового зниження дози метилпреднизолону на 2 мг/нед. При зниженні дози до 20 мг/сут відзначалося задовільне самопочуття і хороший контроль клінічної симптоматики. Однак при зниженні дози метилпреднизолону до 18 мг/сут був зареєстрований поворот клінічних симптомів (діарея до 3-4-х раз/сут.), в зв'язі з чим було прийнято рішення повернутися до дози 20 мг/сут.

В нинішній час хворий приймає 20 мг/сут метилпреднизолону, спостерігається хороший контроль клінічної симптоматики, самопочуття його задовільне. Враховуючи пролонгований курс кортикостероїдної терапії пацієнтка отримує протипроліферативну терапію, курси вітамінів. Здійснюється щомісячний контроль клініко-лабораторних даних з метою досягнення стабільної ремісії при максимальному зменшенні дози метилпреднизолону.

Література

1. Catassi C. The world map of celiac disease / Catassi C // *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:37e55.
2. Di Sabatino A, Corazza GR. Celiac disease / Di Sabatino A, Corazza GR // *Lancet* 2009;373:1480e93.
3. Lohi S, Mustalhti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac

- disease over time / Lohi S, Mustalhti K, Kaukinen K, et al // *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1217e25.
4. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731e43.
 5. Murray JA, Watson T, Clearman B, et al. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease / Green PH, Cellier C // *Am J Clin Nutr* 2004;79:669e73.
 6. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease / Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF // *Gastroenterology* 2006;131:1981e2002.
 7. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease / Daum S, Cellier C, Mulder CJ // *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:413e24.
 8. Trier JS, Falchuk ZM, Carey MC, et al. Celiac sprue and refractory sprue / Trier JS, Falchuk ZM, Carey MC, et al // *Gastroenterology* 1978;75:307e16.
 9. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, et al. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach / Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, et al // *Am J Gastroenterol* 2002;97:2016e21.
 10. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease / Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al // *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:445e50.
 11. Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy / Biagi F, Corazza GR // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:561e5.
 12. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience / Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al // *Gut* 2007;56:1373e8.
 13. Daum S, Ipezyński R, Schumann M, et al. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue / Daum S, Ipezyński R, Schumann M, et al // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:667e70.
 14. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease / Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al // *Gastroenterology* 2009;137:88e93.

Можливість ведення хворих на целиацію, резистентних до глютенної дієти. Клінічний випадок.

І.О. Іськова, Г. Шахбазіді, Д. Шахбазіді

Невелика частина пацієнтів з целиацією не відчуває поліпшення після призначення глютенної дієти, і може розглядатися, як нетипова в плані перебігу захворювання (рефрактерна целиація). У статті розглядаються доступні на даний час діагностичні та терапевтичні методи ведення цієї складної форми целиації.

Ключові слова: целиація, глютенна дієта, лікування

Features of patients with celiac disease resistant to gluten-free diet. Clinical case.

I.A. Iskova, G. Shahbazidi, D. Shahbazidi

A small proportion of coeliac disease patients fail to improve after a gluten-free diet and may be considered as atypical regarding their outcome (refractory coeliac disease). This review provides an overview of the currently available diagnostic and therapeutic methods in a complicated form of coeliac disease.

Key words: celiac disease, gluten-free diet, treatment