

Ведение пациентов с целиакией в свете рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD)

И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Т.А. Цапьяк

Managing patients with celiac disease in the light of the recommendations of the European society for the study of celiac disease (ESsCD)

I.A. Iskova, I.L. Klaritskaia, V.V. Krivoy, T.A. Tsapyak

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: целиакия, серологическое исследование, аглютенная диета

Резюме

Ведение пациентов с целиакией в свете рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD)

И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, В.В. Кривой, Т.А. Цапьяк

Целиакия – это иммуно-опосредованное заболевание, возникающее у людей, генетически восприимчивых к глютену. Диагноз целиакии подтверждается положительным серологическим тестированием, а также клиническим и гистологическим ответом на аглютенную диету. Диагностика целиакии сложна и требует тщательного и индивидуального подхода к каждому случаю заболевания. Генетическое типирование HLA, выполненное в сочетании с морфологическим исследованием, поможет исключить или подтвердить диагноз целиакии у пациентов с серонегативной целиакией. В статье представлен ряд решений в особых сценариях диагностики заболевания, предложенных Европейским обществом по изучению целиакии. Единственным методом лечения целиакии является пожизненная аглютенная диета. Все пациенты с целиакией должны тесно сотрудничать с диетологом для правильного соблюдения аглютенной диеты. Рассмотрены рекомендации экспертов по соблюдению строгой пожизненной аглютенной диеты и ежегодному мониторингу больных целиакией. Лечащий врач должен выявлять симптомы нарушения всасывания в тонком кишечнике, ассоциированные аутоиммунные состояния и правильность соблюдения диеты с помощью глютенспецифичных антител. Целью лечения больных целиакией является отсутствие симптомов и заживление слизистой оболочки тонкой кишки.

Ключевые слова: целиакия, серологическое исследование, аглютенная диета

Иськова Ирина Александровна – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – irinasimf@yandex.ru

Кляритская Ирина Львовна – д.мед.н., зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – Klira3@yandex.ru

Кривой Валерий Валентинович – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail – valeriy-krivuy@mail.ru

Цапьяк Татьяна Анатольевна – к.мед.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, e-mail- tsaryak69@yandex.ru

Abstract.

Managing patients with celiac disease in the light of the recommendations of the European society for the study of celiac disease (ESsCD)

I.A. Iskova, I.L. Klaritskaia, V.V. Krivoy, T.A. Tsapyak

Celiac disease is an immune-mediated disorder occurring in people genetically susceptible to gluten. The diagnosis of CD is supported by positive antibody testing as well as symptomatic and histologic response to a gluten-free diet. Diagnosis of celiac disease is complex and requires a thorough and individual approach to each case of the disease. Genetic typing of HLA performed in combination with morphological research will help exclude or confirm the diagnosis of celiac disease in patients with seronegative celiac disease. The article presents a number of solutions in special scenarios for the diagnosis of the disease, proposed by the European Society for the Study of Celiac Disease. The only treatment for celiac disease is a lifelong gluten-free diet. All patients with celiac disease should work closely with a dietitian to ensure proper adherence to the gluten-free diet. The recommendations of experts on a strict lifetime gluten-free diet and annual monitoring of patients with celiac disease are considered. The physician should identify symptoms of malabsorption in the small intestine, associated autoimmune conditions and dietary adherence by measuring coeliac-specific antibodies. The goal of treating patients with celiac disease is the absence of symptoms and healing of the small intestine mucosa.

Keywords: celiac disease, serological examination, gluten-free diet

Целиакия – одно из сложных и загадочных заболеваний, обладающее множеством клинических проявлений, характерных как для патологии желудочно-кишечного тракта, так и для патологии других органов и систем. Диагностика целиакии сложна и требует тщательного и индивидуального подхода к каждому случаю заболевания. Для верификации диагноза целиакии необходима положительная специфическая серология (антитела к тканевой трансглутаминазе (TG2), антитела к дезаминированным пептидам глиадина (DGP) и антитела к эндомизию (EMA) у пациентов с морфологически подтвержденной атрофией ворсин (AB) кишечника [1, 2]. Необходимо помнить о том, что IgA-TG2 могут быть отрицательными у 5-15% пациентов с целиакией, подтвержденной морфологическим исследованием на глютенсодержащей диете [3]. Убедительно подтверждает диагноз гистологический ответ на аглютеновую диету (АГД) у пациентов с АВ, но это требует в дальнейшем проведения серии биопсий. Повторное введение глютена с последующим улучшением или ухудшением клинической картины имеет очень низкую прогностическую ценность для диагностики и не должно использоваться в клинической практике при отсутствии других подтверждающих доказательств. Генетическое типирование HLA, проведенное в комбинации с морфологическим исследованием, поможет исключить или подтвердить диагноз целиакии у пациентов с серонегативной целиакией. Биопсия тонкой кишки является основным доказательством в сложном пути верификации диагноза. Кроме того, эндоскопическое исследование позволяет выявить и другие ассоциированные с целиакией состояния, такие как эозинофильный эзофагит, аутоиммунный гастрит и лимфоцитарный гастрит и ее осложнения (аденокарцинома тонкой кишки и энтеропатия, связанная с Т-клеточной лимфомой) [4, 5]. От-

дельно необходимо обратить внимание на вариант целиакии, при котором пациенты не могут быстро реагировать на АГД (медленные респондеры) или являются рефрактерными к лечению. В таких случаях необходимо иметь гистологический индекс в дебюте заболевания для сравнения с гистологическими данными на АГД [6, 7].

Европейское общество по изучению целиакии (ESsCD) предлагает ряд решений в особых сценариях диагностики заболевания:

Положительная серология с нормальной биопсией:

в ряде случаев встречаются ложноположительные результаты TG2, как правило, в низком титре и при наличии гипергаммаглобулинемии, аутоиммунных заболеваний, хронических заболеваний печени, застойной сердечной недостаточности и кишечных инфекций. Начальным этапом в оценке таких пациентов должен быть пересмотр биопсий на предмет наличия аномалий. Следующим шагом будет подтверждение того, что пациент на момент эндоскопии находился на полной глютенсодержащей диете. Если пациент находился на низкоглютеновой диете, то рекомендуется повторить биопсию после приема глютена в течение 2-6 недель. Следует провести генотипирование HLA-DQ2/8. При наличии генотипа HLA-DQ2/8 – пациенты с положительной серологией и нормальной слизистой оболочкой считаются имеющими «потенциальную целиакию». При таком сценарии обязательно проведение серологического тестирования не только на антитела к TG2, но и другие антитела, например, антитела EMA. В том случае, если при тестировании более чем один серологический тест является положительным, это будет говорить в пользу того, что у пациента есть истинная целиакия [8]. У бессимптомных пациентов при проведении повторного серологического

тестирования решение о проведении биопсии двенадцатиперстной кишки может быть отложено на 3-6 месяцев.

Нормальная ворсинчатая архитектура с дуоденальным лимфоцитозом (Марш-1).

Большое количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в биоптатах двенадцатиперстной кишки не обладает специфичностью и может быть обнаружено как при целиакии, так и при другой патологии кишечника и приеме ряда препаратов. Определение этиологического повреждающего фактора – сложный процесс и зависит от правильной интерпретации клинических, серологических и морфологических данных. Степень повреждения слизистой оболочки коррелирует с данными серологического тестирования, поэтому только отрицательная серология не исключает целиакии у больных с морфологической картиной Марш-1. До сих пор нет твердых научно обоснованных рекомендаций, которые можно было бы дать относительно наилучшего диагностического подхода при таком сценарии. У симптомных пациентов и / или наличии позитивных серологических маркеров при наличии Марш-1 эксперты предлагают следующий подход: если оба серологических теста TG2 и ЕМА положительны, то, скорее всего, целиакия считается подтвержденной и должна быть назначена и начата АГД. У взрослого пациента целесообразно повторение биопсии двенадцатиперстной кишки и серологии через 12 месяцев. При отрицательном результате ЭМА и отсутствии HLA-DQ2/8 – целиакия исключается, в то время как при наличии HLA-DQ2/8 целесообразно повторное серологическое тестирование и биопсия через 6-12 месяцев.

Отрицательная серология с биопсией двенадцатиперстной кишки.

Серонегативными пациентами при постановке диагноза являются 2-15% больных целиакией. Термин «серонегативная целиакия» (СНЦ) следует строго использовать для обозначения пациентов с АВ, у которых наблюдается положительный ответ на АГД, но присутствует отрицательная серология (IgA/IgG-ЕМА, IgA/IgG-TG2 и IgG-DGP), при наличии HLA-DQ2/DQ8 и исключении других причин серонегативной АВ [9, 10]. СНЦ может наблюдаться на ранних стадиях целиакии и у тех пациентов, которые были на АГД до тестирования. Такой сценарий развития может быть результатом нарушения иммунорегуляции и применения иммунодепрессантов. По сравнению с серопозитивным вариантом целиакии, в исследовании DeGaetani M, Tennyson CA, Lebowohl B, et al. пациенты с СНЦ были старше на момент постановки диагноза, чаще имели типичные симптомы и ассоциировались с более тяжелым поражением слизистой оболочки и наличием ассоциированных аутоиммунных заболеваний [11]. Интересным фактом является наличие депозитов TG2 в слизистой оболочке тонкого кишечника у пациентов с СНЦ, не-

смотря на их серонегативность [12]. Антитела к TG2 связываются с кишечной трансглутаминазой с высокой авидностью, что делает антитела неспособными войти в циркуляторное русло и вызвать серопозитивность. У пациентов с неясным диагнозом и/или нетипичными результатами морфологического исследования, биопсия должна быть пересмотрена патологом, специализирующимся на патологии желудочно-кишечного тракта и имеющим опыт в диагностике целиакии. Если исходные биопсии недоступны или оказываются непригодными для повторной оценки, следует провести повторную эндоскопию с биопсией. Последним этапом диагностики является генотипирование HLA-DQ2/DQ8. Пациентам с IgA-дефицитом серологическое тестирование рекомендуется проводить на основе антител IgG-DGP, поскольку риск развития целиакии у них в 10-20 раз выше. В том случае, если IgG-DGP оказываются положительными, то пациент считается серопозитивным.

Диагностика целиакии у пациентов, находящихся на АГД. Сразу после инициации и в течении 1-3 месяцев соблюдения строгой АГД уровень серологических маркеров и слизистая оболочка тонкой кишки еще не приходят в норму. У незначительной части пациентов наблюдается быстрая нормализация общего состояния, лабораторных и морфологических данных. Исходя из этого, нормальные результаты серологического и морфологического исследований пациентов, изначально находящихся на АГД, не могут быть использованы для верификации диагноза. Точку в диагностическом поиске ставит отрицательный результат генотипирования HLA-DQ2/8. В некоторых сложных диагностических ситуациях пациентам, уже находящимся на АГД, требуется проведение провокационного теста с глютенем [13]. Введение глютена в пищу в дозе не менее 10 г/сут в течение 6-8 недель, уже давно является привычной методикой. Существуют противоречивые результаты нескольких исследований, в которых оценивалось влияние провокационного теста с глютенем на структуру слизистой оболочки тонкой кишки. В исследовании Lähdeaho M-L, Mäki M, Laurila K, et al. значимое поражение слизистой оболочки регистрировалось у большинства пациентов только через 2 недели после введения глютена, в то время как аналогичное исследование Sarna VK, Skodje GI, Reims HM, et al. не подтверждает эти данные [14, 15]. В будущем альтернативой провокационному тесту могут служить проточная цитометрия межэпителиальных лимфоцитов или тестирование на наличие тетрамера HLA-DQ-глютена в крови [16]. В настоящее время продолжается изучение данных методик для внедрения их в реальную клиническую практику. Кроме того, в ряде исследований рассматривается возможность определять в качестве диагностических маркеров ФНО- γ , сывороточные ИЛ-2, ИЛ-8 и ИЛ-10, транзиторно высвобождающихся цитокинов, уже после 3-дневного према глютенсодержащей пищи [17].

Рекомендации экспертов ESsCD:

1. Подтверждение диагноза целиакии должно основываться на клинических данных, позитивной серологии и гистологии двенадцатиперстной кишки. (Сильная рекомендация, высокий уровень доказательств)

2. Улучшение клинической картины или возникновение обострения после повторного введения глютена имеет очень низкую прогностическую ценность для диагностики целиакии и не должно использоваться в качестве решающего фактора при отсутствии других доказательств. (Сильная рекомендация, высокий уровень доказательств)

3. У пациентов с АВ позитивная специфическая серология подтверждает диагноз целиакии. (Сильная рекомендация, высокий уровень доказательств)

4. Бессимптомным пациентам с позитивной, но в низком титре, серологией рекомендовано перед проведением биопсии провести повторное серологическое тестирование через 3-6 месяцев. (Условная рекомендация, низкий уровень доказательств)

5. В случае повышенного титра TG2 и нормальной гистологии: биопсия должна быть рассмотрена морфологом, знакомым с целиакией. Рекомендовано проведение повторной биопсии после введения глютена, если пациент не был на глютенсодержащей диете до тестирования. Обязательно проведение генотипирования HLA-DQ2/8. Дополнительной ценностью может обладать тестирование на наличие других антител, например, DGP и/или EMA (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

6. У пациентов с типичной клиникой и/или патологическими лабораторными показателями и морфологической картиной Marsh-1: если оба маркера и TG2 и EMA являются положительными, то целиакия, скорее всего, вероятна, если EMA отрицательны, то отсутствие HLA-DQ2/8 исключает целиакию; в то время как при наличии HLA-DQ2/8, рекомендовано повторить серологическое исследование через 6-12 месяцев. (Условная рекомендация, низкий уровень доказательств)

7. Диагноз СНЦ требует исключения всех причин АВ и тщательного анализа результатов генотипирования HLA-DQ2/8 и оценки ответа на АГД. При СНЦ серологические тесты, как IgA, так и IgG, должны быть отрицательными. (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

8. Пациентам, уже находящимся на АГД до проведения тестирования, необходимы серологическое исследование и типирование HLA. В случае положительной серологии рекомендовано проведение биопсии. При отрицательном результате серологического исследования и положительном типировании HLA DQ2/DQ8 рекомендовано проведение провокационного теста. (Сильная рекомендация, высокий уровень доказательств)

АГД – основной метод лечения целиакии, заключающийся в исключении всех злаковых и продуктов, их содержащих, из рациона пациента.

Пациентов с впервые установленным диагнозом необходимо тщательно ознакомить с АГД, правилам пользования отдельными кухонными приборами, кухонными поверхностями и тостерами. Большую роль играют поддержка семьи пациента и сопровождение со стороны медицинских работников. Приверженность строгой АГД выше у тех пациентов, которые хорошо осведомлены о заболевании и сути диеты. В большинстве стран высококачественные безглютеновые продукты продаются в супермаркетах, специализированных магазинах здорового питания и в интернете. Безглютеновые продукты, как правило, стоят дороже, чем эквивалентные продукты на основе пшеницы, и некоторые страны возмещают пациентам стоимость этой диеты. Пациенты с целиакией обладают разной чувствительностью к продуктам, загрязненным глютеном. Безопасный уровень глютена в пище является важным обсуждаемым и исследуемым вопросом. В обзоре Hischenhuber C, Crevel R, Jarry B, et al., посвященному «безопасному» содержанию глютена для пациентов с целиакией и аллергией на злаковые, утверждается, что ежедневный прием <10 мг глютена не оказывает повреждающего воздействия на структуру слизистой оболочки тонкой кишки, в то время как ежедневный прием 500 мг вызывает однозначное повреждение слизистой оболочки и прием 100 мг глютена – заметное отклонение от нормы. Ежедневное потребление 30 мг глютена не наносит вред слизистой оболочке, поэтому в настоящее время безопасный предел может быть установлен на уровне от 10 до 100 мг [18]. В систематическом обзоре 35 исследований, проведенном Akobeng AK, Thomas AG, приведены данные о том, что, хотя количество переносимого глютена варьирует у пациентов, ежедневное потребление глютена <10 мг маловероятно может вызвать значительное поражение тонкой кишки [19]. Содержание глютена в пищевых продуктах для больных с целиакией строго регламентировано ВОЗ, в 2008 году Комиссия Codex Alimentarius ВОЗ выпустила рекомендации по содержанию глютена в обработанных пищевых продуктах. В свою очередь Европейская комиссия в законе (EC41/2009), вступившем в силу с января 2012 года, уточнила и утвердила безопасную концентрацию глютена в «безглютеновых» продуктах – 20 ppm. Помимо пищевых продуктов, лекарственные препараты также должны быть четко маркированы как «безглютеновые» или «содержащие глютен». Роль диетологов в комплексном лечении целиакии крайне важна. Все пациенты с целиакией должны находиться в тесном взаимодействии с диетологом с целью правильного соблюдения АГД и контроля текущего и предотвращения потенциального дефицита нутриентов в рационе питания. Отсутствие приверженности строгой АГД приводит к развитию злокачественных новообразований кишечника, невынашиванию беременности и плохому фетальному исходу. В свою очередь строгая АГД снижает риск бесплодия, самопроизвольных абортов, преждев-

ременных родов и рождении детей с низким весом, сердечно-сосудистых заболеваний и злокачественных новообразований. Строгая АГД может помочь в достижении идеальной массы тела, независимо от того, страдает ли пациент дефицитом веса или ожирением на момент постановки диагноза.

Рекомендации экспертов ESsCD:

1. Пациенты с целиакией должны придерживаться пожизненной АГД. (Убедительная рекомендация, высокий уровень доказательств)

2. Овес безопасен для большинства пациентов с целиакией; его введение в рацион должно быть осторожным, и пациенты должны находиться под врачебным наблюдением для своевременного выявления побочных реакций. (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

3. Пациенты должны быть направлены к диетологу, который специализируется на целиакии, для получения детальной оценки нутритивного статуса, обучения АГД и последующего мониторинга. (Сильная рекомендация, умеренный уровень дока-

зательств)

4. Взрослые пациенты с впервые установленным диагнозом целиакии должны пройти тестирование для выявления дефицита основных микроэлементов, таких как железо, фолиевая кислота, витамин D и витамин B₁₂. (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

5. Пациентам следует рекомендовать диету с высоким содержанием клетчатки, дополненную цельнозерновым рисом, кукурузой, картофелем и большим количеством овощей. (Сильная рекомендация, умеренный уровень доказательств)

Целиакия редко начинается с целиакийного кризиса – течения заболевания, для которого характерно острое и/или быстрое прогрессирование желудочно-кишечных симптомов, требующих госпитализации и/или парентерального питания. У таких пациентов могут наблюдаться признаки выраженной дегидратации – гемодинамическая нестабильность или ортостатическая гипотензия, неврологическая симптоматика и почечная дисфункция, метаболический ацидоз, гипоальбуминемия, электролитные нарушения и значительная потеря

Табл. 1

Предлагаемая схема наблюдения за взрослыми пациентами с целиакией

| | |
|--|--|
| При постановке диагноза (терапевт и диетолог) | <p>Полное физикальное обследование, с обязательным вычислением ИМТ</p> <p>Образование пациента</p> <p>Консультация диетолога</p> <p>Рекомендуется проведение семейного скрининга (DQ2/DQ8 и серологические тесты)</p> <p>Рекомендуется вступить в группы поддержки пациентов с целиакией</p> <p>Серологическое исследование (если ранее не получено)</p> <p>Рутинные тесты (полный анализ крови, железо, фолиевая кислота, витамин B₁₂, гормоны щитовидной железы, печеночные ферменты, кальций, фосфор, витамин D), денситометрия при постановке диагноза, но не позднее 30-35 лет</p> |
| 2-ое посещение 3-4 месяц (терапевт и диетолог) | <p>Оценка симптомов и адаптации пациента</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование (IgA-TG2)</p> |
| В 6 месяцев (терапевт) (по телефону) | <p>Оценка симптомов</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование</p> <p>Повтор рутинных тестов (если были отклонения от нормы)</p> |
| В 12 месяцев (терапевт и диетолог) | <p>Оценка симптомов</p> <p>Физикальный осмотр (по показаниям)</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование</p> <p>Повтор рутинных тестов</p> <p>Биопсия тонкой кишки (по показаниям)</p> |
| На 24-ом месяце (терапевт) | <p>Оценка симптомов</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование</p> <p>Оценка функции щитовидной железы</p> <p>Другие тесты по клиническим показаниям</p> |
| 36-й месяц-терапевт | <p>Денситометрия (если ранее было отклонение от нормы)</p> <p>Оценка симптомов</p> <p>Оценка соблюдения диеты</p> <p>Серологическое тестирование</p> <p>Оценка функции щитовидной железы</p> <p>Другие тесты по клиническим показаниям</p> |

веса. Примерно у 50% пациентов в течение нескольких месяцев до наступления кризиса выявляются стрессовые и провоцирующие события, такие как хирургическое вмешательство, инфекционное заболевание или беременность. Таким пациентам необходима госпитализация в специализированное отделение для внутривенной гидратации, нормализации электролитного баланса, при необходимости назначения полного парентерального питания и стероидов. Оптимально, чтобы в клинике гастроэнтеролог и диетолог сообща вели пациента с целиакией. В течение первого года после установления диагноза необходимо проводить частое наблюдение, чтобы повысить приверженность соблюдения диеты, обеспечить психологическую поддержку и оптимально мотивировать пациента адаптироваться к новой ситуации (табл. 1). Как только болезнь стабилизируется, и пациенты адаптируются к своей диете, можно переходить к ежегодному наблюдению. Врач должен проверить наличие симптомов нарушения всасывания в тонком кишечнике, ассоциированных аутоиммунных состояний (в частности, заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета 1 типа), заболевания печени и соблюдение диеты с помощью серологического тестирования (анти-TG2 или ЕМА/ DGP). Целью терапии больных с целиакией являются отсутствие симптомов и достижение заживления слизистой оболочки.

Приверженность пациента строгой АГД крайне важна для успешного достижения ремиссии. Оценка соблюдения строгой АГД проводится комплексно с учетом данных физикального исследования, диеты, серологических маркеров, биопсии тонкой кишки. Диетолог – ключевая фигура в лечении пациентов с целиакией, а в особенности у пациентов с медленным ответом или при подозрении на контаминацию глютенем пищевых продуктов. Важную роль в контроле симптомов заболевания и соблюдения диеты играет анкетирование пациентов, благодаря данному инструменту можно оценить качество соблюдения АГД, частоту приема пищи, исключение непреднамеренного потребления глютена, а также сбалансированность питания. Исследователями предлагаются разные опросники, хорошо если анкета будет состоять из небольшого количества вопросов, ответы на которые займут не много времени, и которая может быть оценена в течение нескольких минут даже персоналом, не специализирующимся на целиакии [20, 21]. Все серологические маркеры являются глютензависимыми. При строгом соблюдении АГД в течение нескольких месяцев происходит постепенное снижение значений маркеров от исходного уровня. О контаминации глютенем пищевых продуктов или сознательном нарушении диеты свидетельствует отсутствие снижающихся значений и/или стойко положительная серология спустя год от начала АГД. В исследовании Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al стойко положительная серология наблюдалась только у 1% пациентов, которые проходили ежегодное наблюдение в течение

5-летнего периода [22]. Титры IgG-TG2 (у лиц с дефицитом IgA) также снижаются со временем, но могут не достигнуть нормальных показателей, несмотря на соблюдение строгой АГД. Клинические симптомы и данные серологического исследования не могут быть достоверными предикторами поражения тонкой кишки. [23, 24]. Сывороточные антитела обладают низкой чувствительностью к персистирующей А.В. Не рекомендуется проведение биопсии через 6 месяцев от начала АГД, поскольку в столь короткий период не происходит репарация слизистой оболочки тонкой кишки. При проведении повторной биопсии через 1 год АВ присутствует примерно у 40% пациентов, несмотря на строгое соблюдение диеты. В настоящее время нет доказательств, указывающих на абсолютную необходимость выполнения повторной биопсии абсолютно всем пациентам. Однако требуется дифференцированный подход к разным вариантам заболевания. Повторная биопсия необходима пациентам с СНЦ с целью исключения рефрактерной целиакии или злокачественных новообразований. Данные исследования, проведенного в Финляндии группой ученых Pekki H, Kurppa K, Mäki M, et al., предполагают проведение персонализированного наблюдения, при котором повторная биопсия проводится через несколько лет и только для конкретных пациентов в зависимости от возраста, исходной тяжести заболевания и реакции на АГД [25]. Эксперты предлагают проводить повторную биопсию через 1-2 года от старта АГД, особенно пациентам старше 40 лет или тем, у кого исходно было тяжелое состояние, а также пациентам с СН.Ц. До сих пор дискутируется вопрос о том, кто и с какой частотой должен проводить наблюдение за данными пациентами. В Великобритании в 56% случаев пациенты наблюдаются у врачей общей практики и в 39% – у гастроэнтерологов. В Финляндии – стране, где распространенность целиакии самая высокая в мире, было доказано, что медицинское наблюдение у врачей первичного звена было более эффективным. Врачи первичного звена могут брать на себя ответственность за последующее наблюдение больных с целиакией, если у них есть знания и достаточный опыт работы с такими пациентами.

Литература

1. Abdulbaqi Al-Toma, Umberto Volta, Renata Auricchio, Gemma Castillejo, David S Sanders, Christophe Cellier, Chris J Mulder and Knut E A Lundin. European Society for the Study of Coeliac Disease (ES-CD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal* 2019, Vol. 7(5) 583-613. DOI: 10.1177/2050640619844125 journals.sagepub.com/home/ueg
2. Kelly CP, Bai JC, Liu E, D.A. Leffler *Advances in diagnosis and management of coeliac disease. Gastroenterology.* 2015;148(6):1175-1186. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.044.
3. Volta U, Caio G, Boschetti E, et al. *Seronegative coeliac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1018-1022. doi:10.1016/j.dld.2016.05.024.
4. Di Sabatino A, Lenti MV, Guffrida P, et al. *New insights into immune mechanisms underlying autoimmune diseases of the gastrointestinal tract. Autoimmun Rev.* 2015;14(12):1161-1169. doi:10.1016/j.autrev.2015.08.004.
5. Jensen ET, Eluri S, Lebwohl B, et al. *Increased Risk of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients With Active Coeliac Disease on Biopsy. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1426-1431.

doi:10.1016/j.cgh.2015.02.018.

6. Tack GJ, Verbeek WHM, Schreurs MWJ, Mulder CJJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7(4):204-213. doi:10.1038/nrgastro.2010.23.
7. Al-Toma A, Verbeek WHM, Mulder CJJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis.* 2007;25(3):230-236. doi:10.1159/000103891.
8. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, J.A. Murray Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):805-813.
9. Aziz I, Peerally MF, Barnes J-H, et al. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut.* 2017;66(9):1563-1572. doi:10.1136/gutjnl-2016-312271.
10. Schieppati A, Sanders DS, Biagi F. Seronegative coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(3):154-158. doi:10.1097/MOG.0000000000000436
11. DeGaetani M, Tenyson CA, Lebnobl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):647-653. doi:10.1038/ajg.2013.45.
12. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut.* 2006;55(12):1746-1753. doi:10.1136/gut.2005.071514.
13. Wabab PJ, Crusius JB, Meijer JW, C.J. Mulder Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1464-1469. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03812.x.
14. Lähdeaho M-L, Mäki M, Laurila K, et al. Small-bowel mucosal changes and antibody responses after low- and moderate-dose gluten challenge in celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(1):129. doi:10.1186/1471-230X-11-129.
15. Sarna VK, Skodje GI, Reims HM, et al. HLA-DQ:gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. *Gut.* 2018;67(9):1606-1613. doi:10.1136/gutjnl-2017-314461.
16. Sarna VK, Lundin KEA, Mørkrid L, et al. HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption. *Gastroenterology.* 2018;154(4):886-896.e6. doi:10.1053/j.gastro.2017.11.006.
17. Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):842-50. doi: 10.1038/ajg.2013.91.
18. Hischenbuber C, Crevel R, Jarry B, et al. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(5):559-575. doi:10.1111/j
19. Akobeng AK, A.G. Thomas Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1044-1052. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03669.x.
20. Hughey JJ, Ray BK, Lee AR, et al. Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):156. doi:10.1186/s12876-017-0713-7.
21. Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, et al. A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1884-1888. doi:10.1017/S0007114511007367
22. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(12):1299-1308. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x.
23. Dickey W, Hughes DF, McMillan S.A. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(3):712-714. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01838.x.
24. Sharkey LM, Corbett G, Currie E, et al. Optimising delivery of care in coeliac disease – comparison of the benefits of repeat biopsy and serological follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(10):1278-1291. doi:10.1111/apt.12510.
25. Pekki H, Kurppa K, Mäki M, et al. Performing routine follow-up biopsy 1 year after diagnosis does not affect long-term outcomes in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(11):1459-1468. doi:10.1111/apt.14048