

УДК: 616-053. 3/7. 33/.34

## Целиакия. Врачебная тактика в свете новых клинических рекомендаций.

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Вильцанюк

## Celiac disease. Medical tactics in light of new clinical guidelines.

Y.A. Moshko, I.A. Viltsanyuk

*ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Симферополь*

**Ключевые слова:** целиакия, рекомендации, диагностика

*«Что для одного – еда, для другого – яд.»*

*Тит Лукреций Кар*

**Ц**елиакия (глютеновая энтеропатия) – заболевание, сопровождающееся нарушениями пищеварения, которое связано с патологией ворсинок тонкой кишки. Причиной заболевания считается непереносимость пищевых продуктов, содержащих белки злаковых культур, прежде всего глютена, а возможно, также авенина, и гордеина. Эти белки содержатся в больших количествах в пшенице, ржи и ячмене. Данное заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Целиакия – актуальная проблема клинической педиатрии и гастроэнтерологии. Это вызвано широким распространением этой патологии, трудностями диагностики и разнородностью клинической картины, формированием разнообразных осложнений. За последние годы наблюдается значительное увеличение числа больных целиакией, связанное не только с ростом заболеваемости, но и с внедрением современных диагностических методов, позволяющих выявлять латентные формы целиакии.

Клиническая картина целиакии известна давно. Ещё в I веке н.э. знаменитый древнеримский медик

Аретей из Каппадокии описал стеаторею и диарею, протекавшие в хронической форме у детей и женщин, и назвал эту болезнь «morbus coeliacus», «брюшная болезнь». В 1888 году английский врач Сэмюель Ги описал симптомы целиакии у детей — диарею, истощение, анемию и отставание в развитии. В 1950 году голландский педиатр Willem-Karel Dicke впервые выдвинул идею о роли пшеничного белка как причине целиакии у детей [1]. В период 2-й мировой войны он обратил внимание, что состояние некоторых детей ухудшается, когда они едят белый хлеб. Но если их перевести на рис, то пищеварение этих детей снова оказывается в норме. А в 1952 году G. McIver и J. French впервые успешно применили аглютеновую диету для лечения этого заболевания.

С тех пор прошло много времени. Целиакии сейчас посвящены множество научных работ, книг и клинических рекомендаций. К наиболее важным

*<sup>1</sup>295006, Россия, Республика Крым,  
г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7,  
e-mail office@csmu.strace.net*

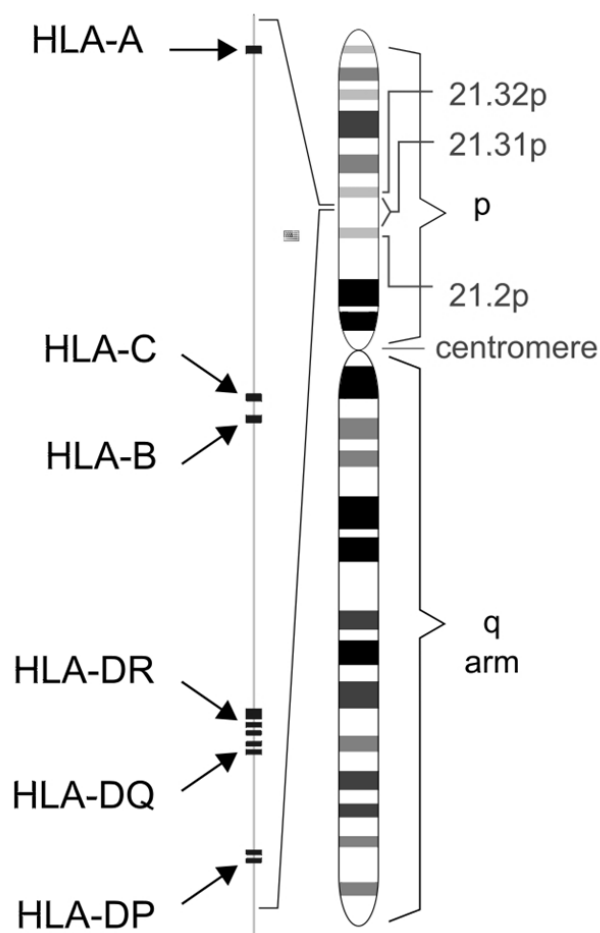


Рис. 1. Локализация генов HLA в 6 хромосоме [https://ru.wikipedia.org/wiki/]

можно отнести Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE) за 2005 год [33], руководство NASPGHAN за 2005 год [34], руководство ESPGHAN за 2012 год [35] и руководство Британского общества гастроэнтерологов.

Британское общество гастроэнтерологов – British Society of Gastroenterology (BSG) издало в 2014 году наиболее свежие рекомендации, посвященные диагностике и лечению целиакии. На материалах этого документа и основана наша статья [2].

### Диагностика целиакии

Диагностика целиакии в настоящее время осуществляется преимущественно по результатам серологических исследований и данным биопсии тонкой кишки, желательнее у пациентов, придерживающихся обычного стиля питания (то есть употребляющих содержащие глютен продукты).

Британское общество гастроэнтерологов рекомендует при диагностике целиакии придерживаться следующих правил:

- У лиц после ЭГДС, у которых лабораторные показатели или симптоматика, или эндоскопические данные позволяют предположить целиакию, следует рассмотреть возможность проведения биопсии двенадцатиперстной кишки.
- HLA-типирование должно использоваться только для того, чтобы *исключить* целиакию. Положительный результат ни на DQ2.5 ни на DQ8 не может служить *подтверждением* диагноза целиакии.
- HLA-типирование следует использовать у лиц, которые самостоятельно находятся на безглютеновой диете и никогда не проходили надлежащей проверки по поводу целиакии до изменения их диеты.
- HLA типирование может использоваться, чтобы исключить целиакию, и свести к минимуму будущее тестирование у лиц с высоким риском целиакии, например, у родственников первой степени родства.

Здесь следует сделать примечание, вызванное осо-



Рис. 2. Слизистая оболочка 12п кишки при целиакии [39]

бенностями диагностики этого заболевания. Human leukocyte antigen (HLA) – это система генов тканевой совместимости человека. Существует множество генов человека, так или иначе связанных с развитием целиакии, что говорит о генетической неоднородности данного заболевания [3]. Локус, расположенный на 6-й хромосоме содержит большое количество генов, связанных с иммунной системой человека [4, 5]. (Рис. 1). Молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA) могут влиять на развитие целиакии, в частности, у 95% больных целиакией встречаются аллели HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Считается, что при целиакии нарушена структура HLA-области на хромосоме 6 [6].

### Роль эндоскопии и биопсии при целиакии

Традиционно в постановке диагноза целиакии большую роль играют эндоскопические методы и морфологическое исследование биоптатов (Рис. 2). Британское общество гастроэнтерологов в диагностике целиакии рекомендует следующее:

- Диагноз целиакии требует взятия биопсии двенадцатиперстной биопсии у пациентов, которые находятся на глютен-содержащей диете, а также у подавляющего большинства взрослых пациентов с положительными серологическими тестами.
- Биопсия двенадцатиперстной кишки должна оставаться основой диагностики целиакии взрослых и не может быть заменена серологическими методами.
- Если при эндоскопическом исследовании возникло подозрение на целиакию, следует получить, по крайней мере, четыре биопсии, в том числе из луковицы двенадцатиперстной кишки.
- У серологически негативных на целиакию пациентов с признаками мальабсорбции (например,

анемией или диареей) или при семейном анамнезе целиакии, должна быть рассмотрена возможность проведения биопсии двенадцатиперстной кишки.

### Гистологический диагноз целиакии

Что касается гистологического исследования полученных биоптатов, то в целом, сохраняют свою актуальность следующие рекомендации BSG:

### В гистологическом отчёте рекомендуется указывать следующие данные:

- Количество полученных биоптатов (в том числе из луковицы двенадцатиперстной кишки) и их ориентацию.
- Архитектурные особенности слизистой (норма, частичная, субтотальная или тотальная атрофия ворсинок).
- Гистолог должен прокомментировать состояние собственной пластинки слизистой оболочки. При целиакии это лимфоциты, плазматические клетки и эозинофилы, иногда нейтрофилы, однако наличие криптита и крипт-абсцессов предполагает другую патологию.
- Наличие желез Бруннера.
- Наличие гиперплазии крипт. Отношение высоты ворсинок к глубине крипт в норме = 3:1. Отсутствие плазматических клеток предполагает обший переменный иммунодефицит.
- В сложных случаях крайне важной является оценка интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) с иммуноцитохимическим окрашиванием на Т-клетки (CD3). Подсчет ИЭЛ следует проводить без лишней потери времени, методами простого подсчета числа ИЭЛ на 20 энтероцитов на кончиках пяти ворсинок, или

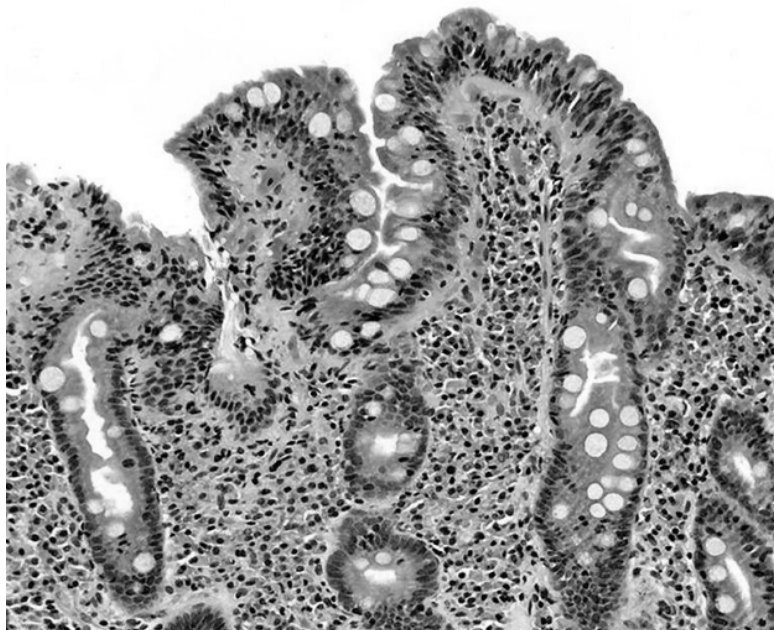


Рис. 3. Биопсия 12п кишки при целиакии. Атрофия «притупление» ворсинок, гиперплазия крипт, лимфоцитарная инфильтрация крипт [40]



подсчёта числа ИЭЛ на 50 энтероцитов в двух ворсинках при окрашивании гематоксилин-эозином. Нормальное количество интраэпителиальных лимфоцитов в разных исследованиях отличалось. Однако, в доказательной практике и в последних классификациях, по мнению BSG, нормой следует считать менее 25 ИЭЛ на 100 энтероцитов.

- Важно использование *простых* систем классификации, что значительно повышает коэффициент согласия наблюдателей (отношение числа наблюдений с совпадающими оценками разных наблюдателей к общему числу наблюдений)

### Наблюдение за больными целиакией

Поскольку целиакия является хроническим заболеванием, актуален вопрос, как правильно осуществлять наблюдение за этой категорией пациентов. В рекомендациях BSG изложены следующие принципы:

- Наблюдение за пациентами со взятием биопсий может быть полезно для выявления больных с повышенным риском развития лимфомы.
- Повторные биопсии не обязательны, если на безглютеновой диете целиакия протекает бессимптомно и не имеет никаких других особенностей, которые предполагают увеличение риска развития осложнений.
- Повторные биопсии должны проводиться у больных с целиакией, не отвечающих на безглютеновую диету.

### Безглютеновая диета

Безглютеновая диета основана на сокращении потребления продуктов, содержащих глютен. Это хлебобулочные изделия, колбасы, сосиски и другие, которые содержат в своем составе пшеничную или ржаную муку. Заменителем пшеничной муки

становится рисовая, гречневая, кукурузная и крахмал. В меню аглютеновой диеты допускаются творог, сыр, мясные и молочные продукты, яйца, рыба, овощи, фрукты и ягоды, мед.

Британские специалисты дают следующие рекомендации по аглютеновой диете:

- Пациенты должны строго соблюдать безглютеновую диету с потреблением менее 10 мг глютена в сутки.
- Проведение провокации глютеном не рекомендуется обычным пациентам с целиакией, но для больных, у которых диагноз остаётся неясным, несмотря на исследование биоптатов, такой тест проводить следует
- Пациенты могут начать употреблять в пищу безглютеновый овёс с момента постановки диагноза целиакии
- Безглютеновая диета рекомендуется с целью уменьшить повышенный риск неблагоприятного исхода для плода у беременных женщин
- Безглютеновая диета достоверно снижает риск развития лимфомы у пациентов с целиакией.

### Оценка приверженности пациента к безглютеновой диете

Подчёркивается необходимость осведомлённости врача о том, насколько тщательно пациент соблюдает предписанную ему аглютеновую диету. Лечащему врачу рекомендуется следовать нескольким правилам:

- Если соблюдение диеты больным вызывает сомнения, такой пациент должен быть проконсультирован врачом-диетологом
- Симптоматических пациентов на предмет соблюдения диеты следует отслеживать более тщательно, чем бессимптомных



**Рис. 4. Безглютеновая диета. В настоящее время пищевая промышленность выпускает множество продуктов для больных целиакией, повышая приверженность пациентов к лечению и его эффективность.**



**Рис. 5. Российская региональная общественная организация содействия оказанию помощи в социальной реабилитации и медицинской адаптации больных целиакией «Помощь больным целиакией»**

## Консервативное лечение в течение периода наблюдения

В период наблюдения за пациентом с целиакией врачу рекомендуется придерживаться следующих правил:

- Вновь диагностированные пациенты с целиакией должны получить вакцинацию от пневмококков, так как больные целиакией имеют повышенный риск развития пневмококковых инфекций [36]
- У пациентов, с дополнительными факторами риска развития остеопороза или у лиц старше 55 лет, через 1 год после начала диетотерапии должна быть измерена плотность костной ткани.
- Взрослые пациенты с целиакией должны потреблять, не менее 1000 мг кальция в день.
- Пациенты с целиакией должны наблюдаться диетологом или врачом, имеющим опыт в области диетологии.
- Больные целиакией должны ежегодно сдавать соответствующие гематологические и биохимические анализы
- Безглютеновая диета – это основа профилактики остеопороза у больных целиакией.

## Показан ли скрининг на целиакию?

В руководстве рассмотрен спорный вопрос о необходимости проведения скрининговых исследований на целиакию. Авторы рекомендаций пришли к следующим выводам:

- В настоящее время недостаточно доказательств для того, чтобы рекомендовать проведение скрининга на целиакию. Однако, врачу следует проявлять настороженность для выявления случаев этого заболевания в клинической практике, что соответствует и более ранним рекомендациям, например, изложенным

в руководстве, изданном National Institute for Health and Care Excellence [7].

- Родственникам первой степени родства больных с клинически манифестной целиакией следует пройти обследование для диагностики этого заболевания.

## Информация для пациентов и поддержка

Во многих странах мира сейчас уделяется большое внимание общественным организациям пациентов с целиакией. В России примерами таких обществ являются Санкт-Петербургская общественная организация «Эмилия», Сибирский центр поддержки больных целиакией и муковисцидозом и другие (Рис. 5).

Среди специалистов сложилось мнение, что их деятельность способствует повышению качества жизни пациентов с целиакией и росту эффективности лечения этого заболевания. Поэтому BSG рекомендует, чтобы при постановке диагноза целиакии, врачи побуждали пациентов присоединиться к их национальным группам поддержки больных целиакией.

## Рефрактерная целиакия

Понятие рефрактерной целиакии подразумевает сохранение или рецидивирование симптомов болезни несмотря на строгое соблюдение аглютеновой диеты в течение 6-12 месяцев при отсутствии других заболеваний способных вызвать неэффективность диетотерапии, например, болезни Крона или злокачественных опухолей [37].

BSG предлагает придерживаться следующей тактики при рефрактерной целиакии:

- Пациентам с сохраняющейся симптоматикой, несмотря на соблюдение ими безглютеновой диеты, следует сделать фиброгастродуоденоскопию с биопсией тонкой кишки.
- У пациентов с клинически выраженной симптоматикой персистирующей энтеропатии при рефрактерной целиакии нужно исключить возможные злокачественные опухоли, индуцированные целиакией, а также состояния, которые могут имитировать картину целиакии
  - Всем пациентам с болями в животе, лихорадкой, симптомами обструкции кишки, анемией, желудочно-кишечными кровотечениями или необъяснимой потерей веса, должно проводиться рентгенологическое исследование тонкого кишечника
  - Пациентов с рефрактерной целиакией следует направлять в третичные медицинские центры для подбора им соответствующего лечения.

## Возможные направления разработки новых методов лечения целиакии

Согласно мнению британских гастроэнтерологов, ни один из новых методов лечения целиакии пока не может быть рекомендован для использования вне пределов клинических испытаний. Вместе с тем, рекомендации BSG определили несколько потенциальных направлений научных исследований целиакии:

- Методы индукции длительной ремиссии пациентов без использования аглутеновой диеты, то есть разработка новых методов лечения и вакцин
- Необходимо более глубокое понимание патогенетических процессов этого заболевания, в том числе его генетики и роли антигенной структуры глютена
- Необходима разработка методом по предотвращению и лечению внекишечных проявлений целиакии и её осложнений, в том числе инфекционных;
- Следует научиться оценивать допустимое количество глютена в диете отдельных пациентов;
- Необходимо также определить роль биопсии двенадцатиперстной кишки, серологии и простых методов постановки диагноза непосредственно у постели больного для диагностики и наблюдения за пациентами с целиакией;
- Требуется найти надежный и достоверный серологический маркер для диагностики и мониторинга этого заболевания;
- Необходимо понять патогенез рефрактерной целиакии.

Примерами новых многообещающих потенциальных лекарственных средств могут быть разрабатываемый в настоящее время фермент, который расщепляет клейковину на более мелкие безвредные продукты; другой вероятный лекарственный препарат обещает сделать слизистую кишки менее проницаемой, тем самым предотвращая проникновение потенциально токсичных веществ в более глубокие слои, где они могут вызвать воспаление [38].

Таким образом, в двадцать первом веке научные исследования целиакии активно продолжаются, и рекомендации BSG, которые мы рассмотрели в данной статье, вносят свой вклад в понимание врачебной тактики при этом сложном и многогранном заболевании.

### Литература

1. van Berge-Henegouwen G, Mulder C (1993). «Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905–1962, over 50 years of gluten free diet» (PDF). *Gut* 34 (11): 1473–5.
2. Jonas F Ludvigsson, Julio C Bai, Federico Biagi, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* doi:10.1136/gutjnl-2013-306578
3. Plaza-Izurrieta L, Castellanos-Rubio A, Irastorza I, et al. Revisiting genome wide association studies (GWAS) in coeliac disease: replication study in Spanish population and expression analysis of candidate genes. *J Med Genet* 2011; 48:493–496.
4. Bottley G, Watherston O, Hiew Y, Norrild B, Cook G and Blair G

(2007). «High-risk human papillomavirus E7 expression reduces cell-surface MHC class I molecules and increases susceptibility to natural killer cells». *Oncogene*.

5. Brennan P and Kendrick K (2006). «Mammalian social odours: attraction and individual recognition». *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 361(1476):2061–78
6. Catassi C; G. Fanciulli; A. R. D'Appello et al. *Antidendromysium versus Antigliadin Antibodies in Screening the General Population for Coeliac Disease*. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 7: 732–736
7. NICE. *Coeliac Disease. Recognition and Assessment of Celiac Disease*. London, 2009.
8. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136–60.
9. Ciclitira P, Dewar DH, McLaughlin SD, et al. *The Management of Adults with Coeliac Disease*. London: British Society of Gastroenterology, 2010.
10. NICE. *Coeliac Disease. Recognition and Assessment of Celiac Disease*. London, 2009.
11. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. *World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease*. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:121–6.
12. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. *ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease*. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656–76; quiz 77.
13. National Institutes of Health Consensus Development Conference *Statement on Celiac Disease*, June 28–30, 2004. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 1):S1–9.
14. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. *Gut* 2013;62:43–52.
15. Fasano A, Catassi C. *Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum*. *Gastroenterology* 2001;120:636–51.
16. Farrell RJ, Kelly CP. *Celiac sprue*. *N Engl J Med* 2002;346:180–8.
17. Green PH, Cellier C. *Celiac disease*. *N Engl J Med* 2007;357:1731–43.
18. Green PH, Jabri B. *Celiac disease*. *Lancet* 2003;362:383–91.
19. Di Sabatino A, Corazza GR. *Coeliac disease*. *Lancet* 2009;373:1480–93.
20. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. *Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies*. *Gastroenterology* 2009;137:1912–33. van Heel DA, West J. *Recent advances in coeliac disease*. *Gut* 2006;55:1037–46.
21. Leffler D. *Celiac disease diagnosis and management: a 46-year-old woman with anemia*. *JAMA* 2011;306:1582–92.
22. Walker MM, Murray JA. *An update in the diagnosis of coeliac disease*. *Histopathology* 2011;59:166–79.
23. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. *Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease*. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1042–66.
24. Oxford Centre for Evidence-based Medicine—Levels of Evidence. Oxford: Centre for Evidence-based Medicine, Oxford University, 2009.
25. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. *Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease*. *Acta Paediatr* 1953;42:34–42.
26. Taylor KB, Truelove SC, Thomson DL, et al. *An immunological study of coeliac disease and idiopathic steatorrhea. Serological reactions to gluten and milk proteins*. *Br Med J* 1961;2:127–31.
27. Cooke WT, Fone DJ, Cox EV, et al. *Adult coeliac disease*. *Gut* 1963;4:279–91.
28. Dube C, Rostom A, Sy R, et al. *The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review*. *Gastroenterology* 2005;128:S57–67.
29. Corazza GR, Andreani ML, Biagi F, et al. *The smaller size of the 'coeliac iceberg' in adults*. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:917–19.
30. Maki M, Mustalabi K, Kokkonen J, et al. *Prevalence of celiac disease among children in Finland*. *N Engl J Med* 2003;348:2517–24.
31. Mustalabi K, Catassi C, Reunanen A, et al. *The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project*. *Ann Med* 10;42:587–95.
32. Bingley PJ, Williams AJ, Norcross AJ, et al. *Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study*. *BMJ* 2004;328:322–3.
33. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-ОМГЕ) Целиакия февраль 2005
34. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. *Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol* 2005; 40: 1–19.
35. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the*

*diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136–60.

36. Thomas HJ, Wotton CJ, Yeates D et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jul;20(7):624-8.

37. Alberto Rubio-Tapia, Joseph A Murray. Classification and Management of Refractory Celiac Disease. *Gut*. 2010 Apr; 59(4): 547–557

38. Kathryn Doyle. Promising Celiac Disease Therapies on the Horizon. <http://www.medscape.com/viewarticle/841154>

39. <http://www.gastrolab.net/pa-012.htm>

40. [http://en.wikipedia.org/wiki/Coeliac\\_disease](http://en.wikipedia.org/wiki/Coeliac_disease)

## Целиакия. Врачебная тактика в свете новых клинических рекомендаций.

*И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Вильцанюк*

Данная статья посвящена вопросам диагностики и врачебной тактики при целиакии.

Целиакия – это хроническое заболевание, для которого характерны неспецифические поражения слизистой оболочки тонкой кишки, вызванные употреблением глютена, которые приводят к нарушениям пищевую абсорбцию на поврежденном участке, и исчезновением повреждения при полном устранении из пищи глиадина пшеницы и аналогичных белков ржи и ячменя.

Рассмотрены рекомендации Британского общества гастроэнтерологов относительно диагностики и врачебной тактики при целиакии. В них изложены результаты исследований девяти рабочих групп. Рассмотрены вопросы диагностики и врачебной тактики при болезни Крона, классификация болезни Крона; генетика и иммунология этого заболевания; серологические исследования и эндоскопия; вопросы наблюдения за больными; особенности безглютеновой диеты; случаи рефрактерной болезни и злокачественные новообразования при болезни Крона.

Ключевые слова: целиакия, рекомендации, диагностика, лечение

## Celiac disease. Medical tactics in light of new clinical guidelines.

*I.L. Klyarytskaya, Y.A. Moshko, I.A. Viltanyuk*

This article focuses on the diagnosis and medical tactics in celiac disease

Celiac disease is a chronic disease characterized by nonspecific mucosal lesions of the small intestine caused by consumption of gluten violating food absorption in the damaged area, and the disappearance of the damage in the complete elimination of food wheat gliadin and similar proteins of rye and barley.

Having considered the recommendations of the British Society of Gastroenterology for the diagnosis and medical tactics in celiac disease. Nine working groups examined the following areas of Crohn's disease diagnosis and management: classification of Crohn's disease; genetics and immunology; diagnostics; serology and endoscopy; follow-up; gluten-free diet; refractory Crohn's disease and malignancies.

Keywords: celiac disease, recommendations, diagnosis, management