

# Диагностика и терапия глютенчувствительной целиакии

А.И.Парфенов, П.Л.Щербаков

Центральный научно-исследовательский  
институт гастроэнтерологии, Москва

Глютенчувствительная целиакия (ГЦ) – заболевание, характеризующееся развитием аутоиммунного воспаления в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК), которое вызывает растительный белок глютен у наследственно предрасположенных лиц. Глютен содержится в пшенице, ржи и ячмене. Механизм токсического действия глютена на СОТК людей, генетически предрасположенных к ГЦ, до сих пор продолжает изучаться. Исследования касаются самого глютена, ответа организма на его введение и генетических особенностей больных целиакией. Удаление из рациона продуктов, содержащих глютен, позволяет продемонстрировать эффект этиологического лечения – восстановление слизистой оболочки тонкой кишки и выздоровление. Повторное введение глютена обязательно ведет к развитию рецидива болезни.

Иммунный ответ СОТК на присутствие глютена связан с образованием комплекса, содержащего фракцию глютена – глиадин и тканевую трансглутаминазу (тТГ) – фермент, дезаминирующий глиадин. Дезаминированный глиадин активирует синтез Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов интерферона- $\gamma$ , ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$ , которые повреждают энтероциты. В ответ на появление комплекса «глиадин – тТГ» в сыворотке крови появляются антитела к глиадину (АГА) и антитела к собственным клеточным компартаментам – тТГ (АтТГ) и эндомизию (АЭА). Повышенная продукция этих антител в СОТК у больных нелеченной ГЦ обусловлена активацией плазматических клеток, в особенности продуцирующих иммуноглобулин (ИГ) А. Продукентов ИГМ антител и ИГГ антител значительно меньше.

У больных, длительно соблюдающих аглютеновую диету (АГД), уровень АГА, АтТГ и АЭА снижается. Следует отметить, что АГА выявляют и при других заболеваниях, в частности при саркоидозе, ревматоидном артрите, рецидивирующем язвенном стоматите, что свидетельствует о невысокой специфичности этих антител по отношению к ГЦ. Появление антител к тТГ и эндомизию является высокоспецифичным серологическим тестом на целиакию.

Характерные для ГЦ морфологические изменения возникают в месте первого контакта слизистой оболочки кишечника с глютенем: в двенадцатиперстной и тощей кишках. Необходимо получить не менее трех фрагментов слизистой оболочки из разных участков двенадцатиперстной кишки.

Самым ранним морфологическим признаком ГЦ является увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в СОТК (рис. 1).

## Стадии изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии по M.N.Marsh

**Марш I (предвоспалительная)** – структура слизистой оболочки нормальная, но с повышенным проникновением лимфоцитов в эпителиальный слой ворсинок. В норме число МЭЛ должно быть не более 30–40 на 100 поверхностных энтероцитов. Для облегчения идентификации и подсчета МЭЛ рекомендуется применять окраску на CD3 лимфоциты.

**Марш II (лимфоцитарный энтерит)**. Помимо увеличения числа лимфоцитов, появляется гиперплазия крипт с удлинением и увеличением митотической деятельности. Соотношение глубины крипт и высоты ворсинок часто становится уменьшенным – ниже нормального значения 1:3–5.

**Марш III (деструкция)** – атрофия ворсинок.

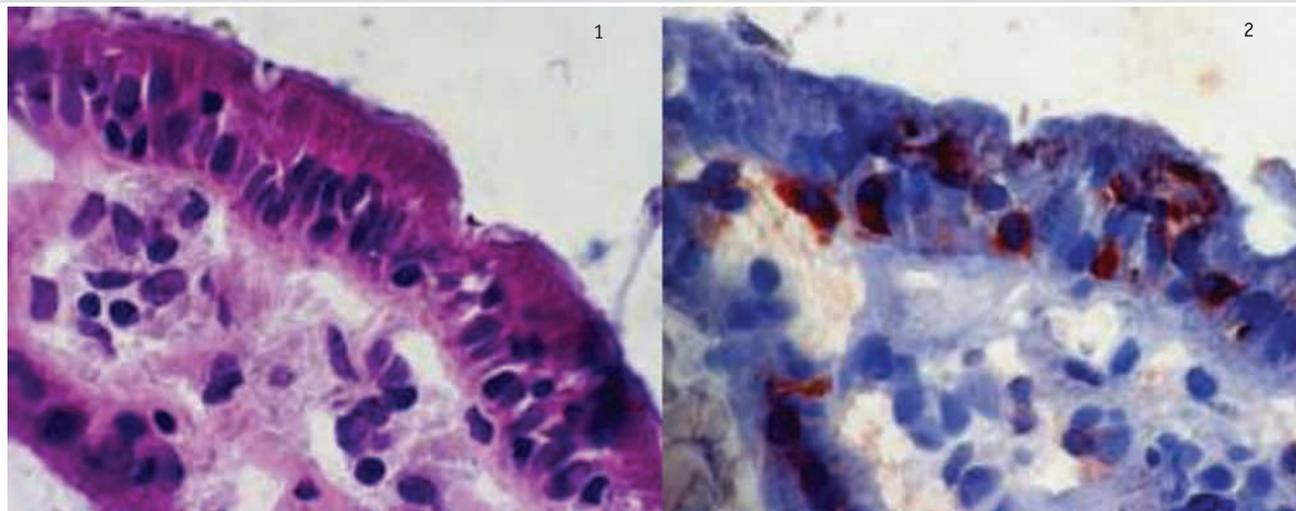
**Марш IIIA (парциальная атрофия ворсинок)** обозначает частичную атрофию ворсинок, которая характеризуется соотношением глубины крипт/высоты ворсинок меньше, чем 1. (рис. 2).

**Марш IIIB (субтотальная атрофия ворсинок)** обозначает атрофию ворсинок, когда отдельные из них еще распознаваемы.

**Марш IIIC (тотальная атрофия ворсинок)** обозначает полную атрофию ворсинок без пальцевидных возвышений, напоминает слизистую оболочку толстой кишки.

**Марш IV (гипопластическая атрофия)** обозначает резкое истончение плоской слизистой оболочки,

Рис. 1. Инфильтрация  $\gamma/\delta$  Т-лимфоцитами поверхностного эпителия при целиакии. 1 – окраска гематоксилином и эозином ( $\times 40$ ); 2 – иммуногистохимическая реакция на  $\gamma/\delta$  рецепторы Т-лимфоцитов ( $\times 100$ ).



обозначающее необратимые атрофические изменения, вызванные хроническим воспалением. Эта редкая форма атрофии связана с рефрактерной целиакией и развитием энтеропатии, связанной с Т-клеточной лимфомой. Характерна патологическая моноклональная инфильтрация Т-лимфоцитами необычного фенотипа.

### Классификация

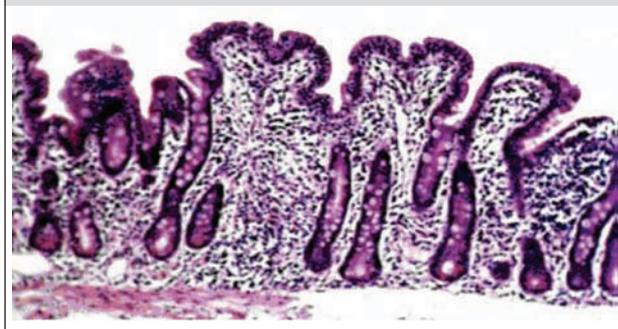
На рис. 3 представлена предложенная нами классификация целиакии.

В настоящее время за рубежом утвердилось название «celiac disease». Синонимом ее является ГЦ. Между тем, целиакия понятие более широкое, т.к. известно, что аналогичные с целиакией поражения тонкой кишки могут возникать также при гиперчувствительности к другим белкам.

Многоликость ГЦ объясняется разной чувствительностью больных к глиадину, возможностью аутоиммунных манифестаций и выраженностью гистологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки.

Спектр кишечных симптомов при ГЦ может варьировать от тяжелых нарушений всасывания с истощением и гипопропротеинемическими отеками до скрытых форм. В этих случаях болезнь манифестирует внекишечными симптомами, например, анемией, остеопенией, бесплодием и т.д. Тяжелая форма целиакии с СНВ III ст. тяжести встречается редко, что и служило основанием отнести целиакию к редким формам патологии. Лишь теперь стало ясно, что гораздо чаще болезнь протекает в малосимптомной или даже бессимптомной форме.

Рис. 2. Парциальная атрофия ворсинок при целиакии (Марш ША). Окраска гематоксилином и эозином ж50.



### Клинические формы

*Типичная форма* – начинается в детстве, протекает с синдромом нарушенного всасывания (СНВ) III ст. тяжести (диарея, полифекалия, истощение, отеки, отставание в развитии и т.д.).

*Латентная форма целиакии с малосимптомным течением.* Наблюдается у большинства взрослых, преимущественно женщин. Характерные симптомы: хроническая диарея, маленький рост, железодефицитная анемия, остеопороз.

Менее характерные симптомы: бесплодие, аменорея, геморрагический синдром, нейропатии и др.

*Бессимптомные формы целиакии.* 1) Скрытая целиакия: симптомы мальабсорбции отсутствуют, но слизистая оболочка тонкой кишки с характерными признаками гиперрегенераторной атрофии и/или увеличенным количеством МЭЛ. 2) Потенциальная целиакия: слизистая оболочка тонкой кишки нормальная, но увеличено число  $\gamma/\delta$  МЭЛ, увеличено

## С Хилаком форте кишечнику комфортно!



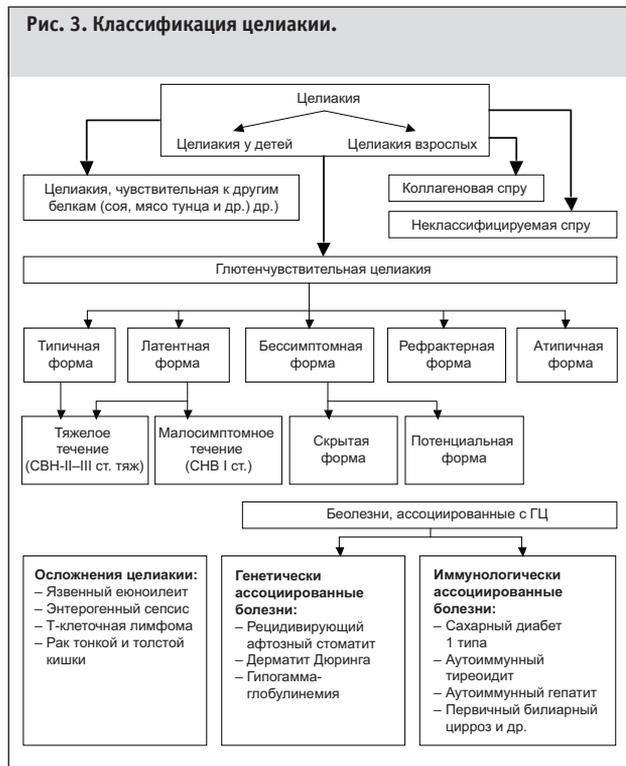
### ХИЛАК форте

Капли жизни для здоровья  
Вашего кишечника

С первого дня  
антибиотикотерапии

- Восстанавливает равновесие кишечной микрофлоры
- Комплексное лечебное действие
- Безопасное применение в любом возрасте

Рис. 3. Классификация целиакии.



число митозов в клетках крипт, выявляется экспрессия HLA класса II. Эту форму обычно активно выявляют у ближайших родственников больных целиакией.

**Атипичная форма целиакии.** Проявляется внекишечными симптомами, связанными с нарушением всасывания или иммунными нарушениями (геморрагический синдром, остеомалация, аутоиммунный тиреоидит, гепатит и др.).

### Распространенность и группы риска

Типичная форма целиакии встречается приблизительно у 1:1000 и реже. Но скрытые и атипичные формы выявляют приблизительно в 10 раз чаще. Поэтому в целом распространенность целиакии может варьировать от 1:200 до 1:100. Особенно часто ГЦ встречается в группах риска. К ним относятся: 1) ближайшие родственники больных целиакией; 2) больные с клиническими симптомами, позволяющими подозревать нарушение всасывания в кишечнике: дети, отстающие в физическом развитии, анемия, остеопения, задержка полового созревания, аменорея, бесплодие, причину которых выяснить не удалось; 3) больные, страдающие герпетиформным дерматитом Дюринга и заболеваниями, которые могут быть связаны с целиакией: инсулинозависимым

диабетом 1 типа и другими аутоиммунными заболеваниями, рецидивирующим конъюнктивитом, язвенным стоматитом, дефектами зубной эмали, селективным дефицитом иммуноглобулина А (ИГА). Частота целиакии в группах риска в среднем составляет 5–10%.

### Диагностика

Спектр симптомов и тяжесть состояния больного при целиакии зависят от протяженности, степени поражения слизистой оболочки тонкой кишки и от развития аутоиммунных поражений.

Диагноз ГЦ – очень ответственный, так как требует пожизненного соблюдения АГД. Поэтому его можно считать правомочным только на основании гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки. Дуоденальная биопсия должна быть выполнена всем больным, у которых предполагается ГЦ или требуется исключить эту болезнь. Биопсии должны быть сделаны всем лицам с положительными АГА, АЭА или АтТГ, а также страдающих анемией, остеомалацией, малабсорбцией и существенной необъясненной потерей массы тела. Отрицательные показатели серологического скрининга не являются основанием для отказа от биопсии у больных с теми или иными признаками ГЦ.

Характерные для ГЦ морфологические изменения возникают в месте первого контакта слизистой оболочки кишечника с глютенем: в двенадцатиперстной и тощей кишках. Необходимо получить не менее трех фрагментов слизистой оболочки из разных участков двенадцатиперстной кишки. Диагноз целиакии легко устанавливается при обнаружении патологических изменений, эквивалентных повреждениям типа Марш III. Но у многих людей со стертыми клиническими проявлениями ГЦ отсутствует атрофия ворсинок, и патогистологическая картина соответствует более ранним стадиям морфологической классификации, что значительно затрудняет диагностику целиакии. Избежать ошибки можно лишь при комплексной оценке клинических, иммунологических и патоморфологических данных. Правильной диагностике помогает и повторное гистологическое исследование СОТК на фоне соблюдения аглютенной диеты (АГД). Гистологическое улучшение морфологической картины в виде увеличения высоты ворсинок, уменьшения глубины крипт, снижения количества МЭЛ и лимфоплазматической инфильтрации собственной пластинки подтверждает диагноз и позволяет врачу проверить лечебное влияние АГД.

Восстановление слизистой является длительным процессом и у некоторых больных может продолжаться до полутора лет. Если уровни антител не

#### Информация о препарате

**ХИЛАК® ФОРТЕ (Германия, ratiopharm)**  
Капли 30 и 100 мл

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ.

Восстанавливает микрофлору кишечника, стимулирует синтез эпителиальных клеток кишечной стенки, нормализует pH и водно-электролитный баланс в просвете кишечника, восстанавливает синтез витаминов групп В и К, усиливает местный иммунитет.

#### ПОКАЗАНИЯ

Нарушения физиологической флоры тонкого и толстого кишечника (во время и после лечения антибиотиками или сульфаниламидами, лучевой терапии). Синдром недостаточности пищеварения, диспепсия, диарея, метеоризм, запор, гастроэнтерит, колит, гипо- и анацидные состояния (в т. ч. при беременности). Энтерогенные заболевания желчного пузыря и

печени; аллергические кожные болезни (крапивница, экзема), долечивание реконвалесцентов сальмонеллеза (в том числе детей грудного возраста).

#### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, до или во время еды, с небольшим количеством жидкости, 3 раза в сутки. Взрослым – по 40–60 капель на один прием, детям – по 20–40 капель; детям грудного возраста – по 15–30 капель. После улучшения состояния суточную дозу можно уменьшить в два раза.

**Разделы:** Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

уменьшаются, то следует убедиться в тщательности соблюдения диеты больным, в частности, надо исключить возможность неосознанного ее нарушения за счет употребления продуктов, которые могут содержать глютен.

Повторная биопсия также показана в случаях, когда гистологическое заключение не достаточно убедительное, с минимальными изменениями типа Марш I и II. Особенно это касается больных с исходно отрицательными серологическими тестами, но с клиническими симптомами мальабсорбции.

### Генетическое тестирование на HLA-DQ2 и DQ8 генотипы

Генетический скрининг ГЦ, основанный на HLA-DQ аллелях, имеет важное значение для обследования групп повышенного риска. Он дает возможность получить данные о распространенности ГЦ в разных популяциях населения. HLA-гаплотипы определяют с помощью полимеразной цепной реакции.

### Алгоритм диагностики целиакии

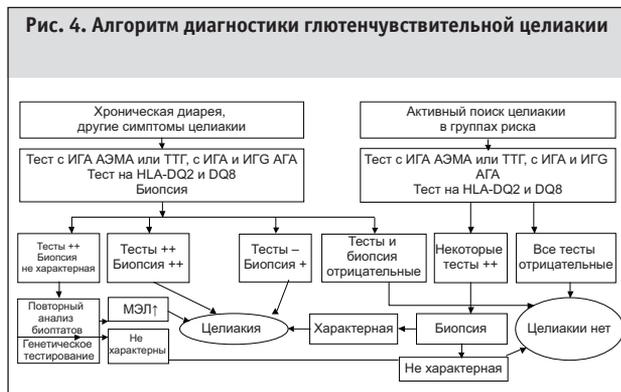
На рис. 4 показана последовательность диагностики целиакии. Больным с клиническими симптомами заболевания кишечника или внекишечными манифестациями можно сразу же, без предварительного серологического тестирования, провести гистологическое исследование тонкой кишки. При обследовании групп повышенного риска сначала проводят исследование в крови ИГА АЭА или ИГА АтТГ или АГА в ИГА и ИГГ. Лицам с повышенными титрами антител проводят ЭГДС с биопсией залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки. В случаях типичной гиперрегенераторной атрофии с исчезновением ворсинок и гиперплазией крипт диагноз целиакии не вызывает сомнений. Трудности возникают, когда у больного с атрофией ворсинок отсутствуют антитела к глиадину в ИГА и ИГГ. При наличии высоких титров аутоантител к АЭА или АтТГ можно предполагать у больного недифференцируемую (неклассифицируемую) целиакию (спру). В случае отсутствия эффекта от лечения АГД это предположение подтверждается окончательно. Можно попытаться установить связь целиакии с конкретным белком путем создания элиминационных диет.

Не менее сложной может быть и ситуация, когда серологические тесты достаточно высокие, а гистологическое исследование не подтверждает целиакию. В этом случае, особенно при наличии клинических предположений о возможности ГЦ, есть основания для пересмотра гистологических препаратов и даже повторной биопсии с целью выявления одной из начальных морфологических стадий ГЦ (Марш I-II), когда еще нет атрофии ворсин, но уже имеется характерная для целиакии воспалительная реакция со стороны лимфоцитов.

Определенную помощь здесь может оказать и генетическое тестирование на HLA-DQ2 и DQ8 генотипы. Наличие их у такого пациента с большой долей вероятности подтверждает возможность у него ГЦ, а отсутствие – позволяет исключить эту болезнь.

### Дифференциальный диагноз

В отличие от болезней, связанных с пищевой аллергией, в том числе и к глютену, при ГЦ отсутствует непосредственная связь клинических симптомов с употреблением в пищу продуктов, содержащих глютен. Поэтому больные никогда не могут связать свою болезнь с непереносимостью хлеба. Повреж-



дающее действие глютена может быть выявлено только при морфологическом изучении биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки.

С другой стороны, увеличение числа МЭЛ и атрофия ворсинок не являются патогномичными только для ГЦ. Так, повышение МЭЛ наблюдается при аллергии к молоку и глютену. Атрофию ворсинок могут вызывать острые кишечные инфекции. Некоторые люди могут иметь генетически детерминированную повышенную чувствительность не к глютену, а к другим белкам, например, к сое, мясу индейки или тунца. Атрофия ворсинок и гиперплазия крипт наблюдается у некоторых больных с дефицитом иммуноглобулинов.

Дифференциальный диагноз ГЦ необходимо проводить со всеми заболеваниями, которые протекают с хронической диареей. В основе дифференциально-диагностических критериев ГЦ должен быть положен анализ биоптатов СОТК. Особенно трудные диагностические заключения касаются ранних морфологических критериев – I и II стадий по Маршу. Критерии Марша особенно ценны при интерпретации биопсии у больных, когда результаты серологических тестов не совпадают с клиническими наблюдениями.

### Лечение

**АГД.** Основным методом лечения ГЦ является строгое пожизненное соблюдение АГД. Из пищевого рациона исключают пшеницу, рожь, ячмень и овес, т.е. следующие продукты: хлеб, макаронные изделия, манную, овсяную и пшеничную крупы. Разрешают каши из гречневой, рисовой, кукурузной круп. Назначение диеты имеет и диагностическое значение. Ее положительное действие часто проявляется уже в течение первого месяца. Однако у некоторых больных отчетливый терапевтический эффект наступает значительно позже.

Безглютеновое питание – единственный способ этиотропного лечения ГЦ. Поэтому необходим тщательный контроль за его качеством. Трудности соблюдения АГД объясняются 1) неосознанным нарушением диеты в связи с отсутствием маркировки безглютеновых продуктов, 2) нежеланием больных, особенно подростков, строго придерживаться диеты.

В настоящее время имеется достаточно доказательств в пользу благоприятного терапевтического эффекта АГД на течение аутоиммунных заболеваний у больных ГЦ и предупреждение развития у них онкологических заболеваний. Этот эффект тем надежнее, чем раньше начато диетическое лечение.

**Медикаментозная терапия.** Больным ГЦ при тяжелой белковой недостаточности с целью восстановления коллоидно-осмотического давления плазмы и ликвидации гемодинамических нарушений приме-

няют препараты, содержащие белок (кровь, плазма, альбумин, протеин).

Лечение диареи должно быть комплексным, воздействующим на все основные патогенетические механизмы ее возникновения.

Назначают уменьшающие кишечную гиперсекрецию вяжущие, антисептические, обволакивающие, адсорбирующие и нейтрализующие органические кислоты препараты. К ним относятся дерматол, белая глина, углекислый кальций, смекта. Для улучшения кишечного пищеварения назначают ферментные препараты.

Хороший эффект оказывают пре- и пробиотики.

**Пребиотики** – препараты, содержащие продукты метаболизма нормальных микроорганизмов. **Пробиотики** – препараты, в состав которых входят вещества микробного происхождения, оказывающие благоприятные эффекты на физиологические функции и биохимические реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса. Пробиотики (линекс, бифиформ и др) назначают взрослым и детям старше 12 лет по 2 капсулы 3 раза в день, после еды в течение 2–3-х месяцев, до полного прекращения кишечных симптомов.

К пробиотикам относится препарат Хилак® форте. Он представляет собой стерильный концентрат продуктов обмена веществ нормальной микрофлоры кишечника *Escherichia coli* DSM 4087, *Streptococcus faecalis* DSM 4086, *Lactobacillus acidophilus* DSM 4149 и *Lactobacillus helveticus* DSM 4183. Хилак® форте содержит молочную кислоту, лактозу, аминокислоты и коротко-цепочечные летучие жирные кислоты. Эти вещества способствуют восстановлению биологической среды в кишечнике, необходимой для существования нормальной микрофлоры, и подавляют рост патогенных бактерий. Один мл препарата соответствует биосинтетическим активным веществам 100 млрд. микроорганизмов. Препарат способствует регенерации физиологической флоры кишечника биологическим путем, вызывая сдвиг и поддержание значений pH в желудочно-кишечном тракте в границах физиологической нормы, что создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности па-

тогенных микроорганизмов, обеспечивает санацию кишечника. На фоне ускорения развития нормальных симбионтов кишечника под действием препарата нормализуется естественный синтез витаминов группы В и витамина К, улучшаются физиологические функции слизистой желудочно-кишечного тракта. Содержащиеся в препарате летучие жирные кислоты обеспечивают восстановление поврежденной микрофлоры кишечника, стимулируют синтез эпителиальных клеток кишечной стенки, восстанавливают нарушенный водно-электролитный баланс в просвете толстой кишки.

Принимают Хилак® форте внутрь до или во время приема пищи в небольшом количестве воды. Препарат назначают по 40–60 кап. 3 раза в день, в течение 4 нед.

**Экспертиза трудоспособности, профилактика обострений, прогноз.** Больные типичной и латентной формами ГЦ с симптомами мальабсорбции подлежат переводу на II группу инвалидности сроком от 6 мес. до 1 года по тяжести заболевания. В периоды стойкой ремиссии они могут выполнять работу, не связанную с физическим напряжением, нервными нагрузками, перегреванием и переохлаждением, обеспечивающую возможность постоянно соблюдения АГД.

Основным методом профилактики рецидивов заболевания является строгое, пожизненное соблюдение АГД. Даже случайное потребление незначительного количества (0,06–2 г/сут) глютена сказывается на гистологической картине: заметно увеличивается объем и глубина крипт, увеличивается число МЭЛ.

Все больные нуждаются в диспансеризации. При появлении желудочно-кишечных симптомов они нуждаются в приеме полиферментных препаратов с целью компенсации нарушенного пищеварения и бактериальных препаратов, т.е. пре- и пробиотиков.

Прогноз при ГЦ благоприятный при условии пожизненного соблюдения АГД. Неполное соблюдение диеты ведет к прогрессированию болезни и увеличивает риск возникновения осложнений, в частности язвенного еюнита и злокачественных опухолей кишечника.