

УДК: 616.37-003:612

## Рефрактерная целиакия

И.А. Иськова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет», Симферополь

**Ключевые слова:** целиакия, диагностика, лечение

**Ц**елиакия является пожизненным иммуноопосредованным воспалительным заболеванием, поражающим тонкий кишечник у генетически предрасположенных лиц. Болезнь поражает около 1% населения в развитых и развивающихся странах, прогрессивно растет частота выявления целиакии в США и Европе. Единственным эффективным методом лечения на современном этапе является пожизненная аглютеновая диета (АГД). У большинства пациентов клинический ответ на АГД появляется через несколько недель. Однако не у всех пациентов происходит нормализация клинической картины и структуры слизистой оболочки (СО), несмотря на строжайшее соблюдение диеты.

Рефрактерная целиакия (РЦ) - может быть определена как персистирование или рецидив клинических симптомов заболевания, наличие атрофии ворсинок с гиперплазией крипт СО тонкой кишки и увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), несмотря на строгое соблюдение АГД в течение 6 – 12 месяцев, при отсутствии других причин. Пациенты с РЦ могут не ответить на АГД как при первичном назначении терапии, так и вторично. Специфическое определение РЦ отсутствует в научной литературе. Точная распространенность РЦ в популяции не известна, однако именно РЦ может быть основной причиной персистирования и рецидивирования симптомов заболевания у пациентов, находящихся на строгой АГД. При обсуждении диагноза РЦ должны быть исключены все возможные причины нарушенного всасывания, при наличии серологических и генетических HLA-DQ маркеров заболевания. В настоящее время признаны два типа РЦ: тип I без аберрантных Т-клеток и тип II с аберрантными Т-клетками, обнаруженными с помощью иммунофенотипирования (проточный ци-

тометрический анализ) или иммуногистохимии СО тонкого кишечника. Приблизительно количество аберрантных клеток в количестве 10% считается в пределах нормы, свыше 20% определенно признаком заболевания.

### Диагностические критерии РЦ

#### РЦ 1 типа:

- сохраняющаяся или рецидивирующая атрофия ворсинок, несмотря на строгое соблюдение АГД;
- атрофия ворсинок по модифицированным критериям Marsh соответствует как минимум стадии Marsh 3А;
- исключены другие причины причин атрофии ворсинок;
- наличие 10% аберрантных Т-клеток в биопсии тонкого кишечника;
- МЭЛ фенотип с нормальными уровнями CD3, CD8 и Т-клеточных рецепторов.

#### РЦ 2 типа:

- те же критерии, что и при РЦ 1 типа, но требуется наличие более 20% аберрантных Т-клеток в биопсии тонкого кишечника;

МЭЛ имеют нормальную морфологическую картину, но присутствует аберрантный фенотип (нормальная экспрессия CD103 и CD7, и отсутствие поверхностных Т-клеточных маркеров CD4, CD8 и Т-клеточных рецепторов);

энтеропатия, обусловленная Т-клеточной лимфой, должна быть исключена.

Стойкая диарея, боли в животе, и потеря массы тела являются наиболее распространенными симптомами РЦ. Также зачастую данное заболевание сопровождают витаминная недостаточность, анемия,

утомляемость, недомогание, эпизоды тромбоэмболий и аутоиммунные заболевания. Большинство

гностируются рано в течение первых 6-12 месяцев («первичная» РЦ).

Табл. 1

Другие причины атрофии ворсинок в тонком кишечнике

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| Сопровождающиеся увеличением количества МЭЛ:        |
| лямблиоз                                            |
| тропическая спру                                    |
| постинфекционная диарея                             |
| коллагеновая спру                                   |
| непереносимость белков (коровье молоко, соя)        |
| Сопровождающиеся нормальным количеством МЭЛ:        |
| туберкулез (в том числе атипичные формы)            |
| СПИД                                                |
| иммунодефицит                                       |
| болезнь Уиппла                                      |
| радиационные энтериты                               |
| иммунопролиферативные заболевания тонкого кишечника |
| Болезнь Крона                                       |
| эозинофильный гастроэнтерит                         |
| аутоиммунная энтеропатия                            |

пациентов с РЦ диагностируются на этапе присоединения новых симптомов после положительного клинического ответа на АГД в течение многих лет («вторичная» РЦ). Тем не менее, у части пациентов РЦ в связи с отсутствием эффекта от АГД может диа-

На момент диагностирования РЦ специфические серологические маркеры (эндомизимальные антитела или антитела к тканевой трансглутаминазе) у большинства пациентов могут быть отрицательные, что говорит лишь о строгом соблюдении АГД. Положительные серологические маркеры могут присутствовать у 19-30% пациентов с РЦ, несмотря на строгое соблюдение АГД, и в данном случае положительная серология не должна исключать диагноза РЦ. Стандартная верхняя эндоскопия и видеокапсульная эндоскопия не являются «золотым» стандартом они лишь показывают макроскопические особенности СО тонкой кишки - атрофию ворсинок и/или язвенные дефекты. Тем не менее, эрозии и/или язвенные дефекты СО обнаруженные у пациентов с выраженной симптоматикой не всегда могут быть связаны с возникновением РЦ, большую роль в данном случае играют назначенные нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды. Язвенные дефекты тощей кишки в сочетании с размером дефекта более > 1 см являются характерными признаками для РЦ 2 типа. Присутствие изъязвлений нодулярной СО и формирование стриктур может предполагать наличие злокачественных осложнений. Двойная баллонная энтероскопия помогает в данном случае эффектив-

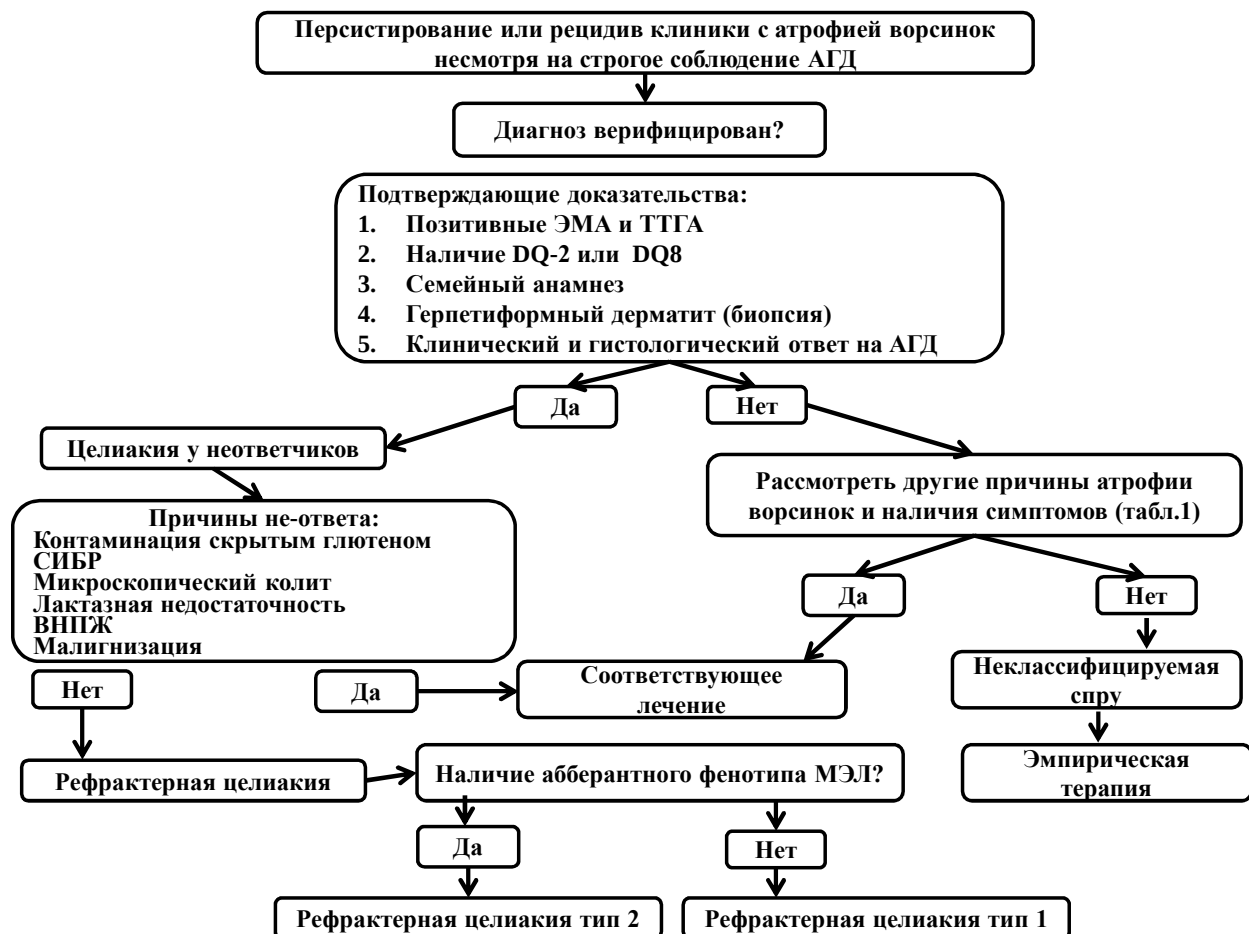


Рис.1. Алгоритм диагностики РЦ

но диагностировать и исключать воспалительные процессы и язвенные дефекты при Т-лимфоме в тонком кишечнике у пациентов с РЦ.

Верификация диагноза РЦ требует тщательной оценки клинических и морфологических данных. Диагноз базируется на основании убедительных доказательств, дополненных исключением других причин возникновения атрофии ворсинок и злокачественных новообразований (табл.1). Хотя РЦ является диагнозом исключения, она подтверждается объективными результатами лабораторных и гистологических исследований.

Первым шагом в оценке потенциальных случаев РЦ является подтверждение правильности первоначального диагноза целиакии. Негативная серология на момент рассмотрения вопроса о наличии РЦ не исключает диагноза целиакии, в отличие от статуса HLA-DQ, отсутствие которого дает право исключить данный диагноз. Необходимо также провести тщательную проверку предыдущих исследований (серологических, морфологических, генетических) имевших решающее значение для верификации диагноза на начальном этапе. При наличии доказательного диагноза целиакии - следующим этапом является пересмотр всех причин, приводящих к возврату симптомов заболевания и плохого ответа на АГД (рис. 1).

При установлении диагноза РЦ требуется госпитализация для контроля АГД, коррекции нутритивного статуса и лечения осложнений. Полное парентеральное питание, как правило, необходимо у 28 - 60% пациентов с РЦ из-за выраженного синдрома мальабсорбции, угрожающего дефицита массы тела и других проявлений синдрома нарушенного всасывания. Концепция лечения РЦ основана на рассмотренных клинических случаях, открытых наблюдений или проспективных исследованиях. Рандомизированные клинические исследования не проводились в виду редкой встречаемости РЦ. Кроме того, диагностические критерии для РЦ изменились, и к вопросу о лечении необходимо подходить с осторожностью, так как нет четкого разграничения между РЦ и другими рефрактерными спру. Для индукции клинической ремиссии и восстановления СО у большинства пациентов с РЦ 1 типа считается клинически эффективным назначение преднизолона (0.5 - 1 мг/кг/сутки), будесонида (9 мг/сут), или сочетание преднизолона и азатиоприна (2 мг/кг/сут). Клинический ответ на стероиды наблюдается в большинстве случаев у пациентов с РЦ 2 типа, однако восстановление слизистой не ускоряется. Клинический ответ на будесонид при РЦ является клинически оправданным из-за его эффектов, хорошей переносимости и низкой частоты серьезных нежелательных явлений после кратковременного использования. Также было описано клиническое и гистологическое улучшение почти у 61% пациентов с РЦ после приема циклоспорина (5 мг/кг/сут). Другие иммунодепрессанты или биологические препараты использовались у стероид-зависимых

пациентов, включая инфликсимаб (5 мг/кг/сут), и алемтузумаб (30 мг два раза неделю на 12 недель), хотя публикаций об успешно пролеченных больных меньше, чем неудач. Роль хирургии в лечении РЦ ограничена лечением таких осложнений, как перфорация, массивное кровотечение, непроходимость и онкопатология тонкого кишечника.

### Литература:

1. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease / Di Sabatino A, Corazza GR // *Lancet* 2009;373:1480e93.
2. Catassi C. The world map of celiac disease / Catassi C // *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:37e55.
3. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac diseases / Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al // *Gastroenterology* 2009;137:88e93.
4. 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.
5. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007;357:1731e43.
6. 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.
7. 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.
8. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease / Daum S, Cellier C, Mulder CJ // *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:413e24.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Biagi F, Corazza GR. Defining gluten refractory enteropathy / Biagi F, Corazza GR // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:561e5.
13. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac 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.
14. Daum S, Ipczynski R, Schumann M, et al. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue / Daum S, Ipczynski R, Schumann M, et al // *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:66e70.
15. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II / Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al // *Gastroenterology* 2009;136:81e90.
16. Alberto Rubio-Tapia, Joseph A Murray. Classification and management of refractory coeliac disease / Alberto Rubio-Tapia, Joseph A Murray // *Gut* 2010;59:547e557. doi:10.1136/gut.2009.195131

## Рефрактерна целиакія

*I.O. Іськова*

Ключові слова: целиакія, діагностика, лікування

Рефрактерна целиакія в даний час визначається як персистенція або рецидив атрофії ворсинок тонкого кишечника із збільшенням кількості МЕЛ у хворих на суворій АГД більш 6-12 місяців. У статті розглядаються підходи до діагностики та лікування пацієнтів з рефрактерною целиакією.

## Refractory Coeliac Disease

*I.A. Iskova*

Key words: celiac disease, diagnosis, treatment

Refractory Coeliac Disease is being currently defined as persisting or recurring villous atrophy with crypt hyperplasia and increased intraepithelial lymphocytes in spite of a strict gluten free diet for more than 6 - 12 months. The article considers approaches to the diagnosis and management of patients with refractory celiac disease.