

РЕЗИСТЕНТНАЯ ЦЕЛИАКИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

RESISTANT CELIAC DISEASE. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

K. Ageev

Summary: Celiac disease is a complex autoimmune disease that causes increased consumption of gluten. The article discusses various types of celiac disease, diagnostic methods and criteria. Gluten sensitivity occurs not only in celiac disease, but also in some other diseases that require a multidisciplinary definition and accurate analysis of anamnesis, identified and laboratory data.

Keywords: celiac disease, antibodies, enteritis, gluten, diet.

Агеев Кирилл Владимирович

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
dr.ageevkirill@yandex.ru

Аннотация: Целиакия — сложное аутоиммунное заболевание, провоцирующим фактором которого является потребление глютена. В статье рассмотрены различные виды целиакии, диагностические методики и критерии. Чувствительность к глютену встречается не только при целиакии, но и некоторых других заболеваниях, которые требуют мультидисциплинарного подхода и тщательного анализа анамнеза, клинических и лабораторных данных.

Ключевые слова: целиакия, антитела, энтерит, глютен, диета.

Введение

Целиакия представляет собой иммуноопосредованную реакцию организма человека на глютен, характеризующуюся воспалительным поражением стенки тонкой кишки у генетически предрасположенных субъектов в результате неадекватного иммунного ответа, опосредованного Т-клетками [1,2]. Эта патология встречается во всем мире у 0,6 %–1 % населения [3].

Не существует «золотого стандарта» диагностики целиакии. Долгое время обсуждалось так называемое «правило четырех из пяти» в качестве стандарта медицинской помощи [4]. Согласно этому правилу, для постановки диагноза целиакии достаточно четырех из следующих критериев: (1) типичные симптомы (диарея и мальабсорбция), (2) положительная реакция на антитела (АТ), (3) положительная реакция на человеческий лейкоцитарный антиген (HLA)-DQ2 или HLA-DQ8, (4) повреждение кишечника (т.е. атрофия ворсинок и незначительные поражения), (5) клинический ответ на безглютеновую диету (БГД). Это правило также помогает в дифференциальной диагностике между подтипами целиакии: неклассическая, серонегативная, потенциальная, нереактивная.

Клинический случай

Больная М. 55 лет длительно наблюдалась у гастроэнтеролога по поводу заболевания тонкого кишечника «Целиакия». С 2018 году пациентку стали беспокоить снижение массы тела, боли в околопупочной области, изжога, нарастание астенического синдрома. Пациентке выполнена магнитно-резонансная томография органов брюшной полости. Выявлено: кардио-фундальная

грыжа, диффузные изменения печени и поджелудочной железы, перегиб желчного пузыря, локальные рубцово-атрофические изменения в паренхиме среднего сегмента правой почки по задней ее поверхности, киста в паренхиме нижнего сегмента левой почки. Также пациентке выполнена фиброколоноскопия: дивертикулез сигмовидной кишки, петлистая сигмовидная кишка, комбинированный геморрой. Пациентка получала рекомендованную врачом терапию (в т.ч. антациды, ингибиторы протонной помпы), но без клинического эффекта. Отмечалась прогрессирующая потеря массы тела.

В августе–сентябре 2019 г. пациентка снова проходит обследование. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости не обнаружено значимых изменений. При эзофагогастродуоденоскопии выявлены недостаточность кардии, грыжа пищеводного отдела диафрагмы, катаральный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит с очаговой атрофией, дуоденит с наличием лимфангиоэктазии, положительная реакция на *Helicobacter Pylori*. При проведении водородного дыхательного теста с лактулозой выявлен избыточный бактериальный рост.

В связи с прогрессированием астении на фоне снижающегося веса было выполнено эндоскопическое и морфологическое, иммунологическое исследование тонкого кишечника. Выявлены анти-tTG-IgA 16.4, IgG 3.4, DGP-IgG, IgA.

По результатам обследования установлен диагноз: «Целиакия Marsh IIIb». Дивертикулезная болезнь толстой кишки без признаков дивертикулита. Синдром избыточного бактериального роста. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в эндоскопически негативной стадии. Грыжа пищеводного отдела диафрагмы. Хронический

гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, стихающее обострение. Хронический гепатит неуточненной этиологии.

Пациентке была рекомендована безглютеновая диета, на фоне которой отмечены незначительные улучшения в общем самочувствии. Тенденция снижения массы тела сохранялась. К терапии были добавлены глюкокортикостероиды — Преднизолон без эффекта. В 2020 г. выполнена повторная биопсия тонкого кишечника, по результатам которой диагностирована рефрактерная целиакия Marsh IIIc. По данным обследования: повышение IgG, гамма-глобулинов, aLKM1 33,4 (норма до 20), ASMA 1/40 (норма 1/10).

В декабре 2020 г. неоднократно развивались судорожные приступы, выставлен диагноз симптоматическая эпилепсия. В дальнейшем состояние пациентки продолжало ухудшаться. В январе 2021 г. госпитализирована с диагнозом: Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии, неуточненный патогенетический вариант. Фон: Артериальная гипертензия 3 степени, III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Сопутствующий: Бронхиальная астма. Симптоматическая эпилепсия. Дивертикулярная болезнь толстой кишки без прободения и абсцесса. Целиакия, Marsh III c (по данным морфологического исследования от 07.2020 г.). Интраабдоминальная и периферическая лимфаденопатия. Дивертикулярная болезнь толстой кишки без признаков дивертикулита. Мезентериальный панникулит. Сухой синдром. Грыжа белой линии живота. Вероятно, узловатая эритема, ст. 3. Нитчатый кератит. Бронхиальная астма, эндогенно-экзогенная форма, легкой степени персистирующая, вне обострения. Разрыв сетчатки от 06.2020 (курс лазерной терапии). Гиперкинетический синдром с поражением нижних конечностей. Двухсторонний пирамидный синдром.

В течение госпитализации пациентке проводилось лечение: микофенолата мофетил 500 мг 2 раза в день, кеппра 500 мг 2 раза в день, омез 20 мг 2 раза в день, метипред 1000 мг внутривенно капельно на физиологическом растворе, эноксипарин натрия 0,4 мг 1 раз в день подкожно, глазные капли максидекс 1 капля 2 раза в день, систейн по 1 капле 2 раза в день, рестазис по 1 капле 2 раза в день.

Пребывание пациентки в стационаре закончилось летальным исходом.

Обсуждение

Все диагностические серологические тесты следует проводить у пациентов, находящихся на глютеносодержащей диете [5]. Наиболее чувствительным тестом для диагностики целиакии считается сывороточный имму-

ноглобулин А (IgA) — АТ к тканевой трансглутаминазе (анти-tTG-IgA). Хотя имеет место его низкая специфичность [6]. Напротив, антиэндомизиальные АТ IgA (EMA-IgA) почти на 100 % специфичны для целиакии, но менее чувствительны. До 2 % пациентов с целиакией не имеют циркулирующих АТ к глютену [7]. У пациентов с дефицитом IgA в качестве альтернативного метода предлагается использовать определение уровня АТ к дезаминированным пептидам глиадина (DGP-IgG) вместе с анти-tTG-IgG [8, 9].

Биопсия двенадцатиперстной кишки остается основной диагностики этого состояния [11]. Образцы для гистологии следует собирать из нескольких локаций, учитывая возможное неоднородное распределение поражений при целиакии. Рекомендуется сбор четырех биоптатов из второй части двенадцатиперстной кишки и двух из луковицы [12,13].

Гистологические данные в настоящее время определяются в соответствии с классификацией, предложенной Marsh и впоследствии модифицированной Oberhuber [14]. Патологические изменения обозначаются как Marsh-Oberhuber 0 (нормальная гистология), 1, 2 или 3 (3a, 3b и 3c). Увеличение интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) без атрофии ворсинок определяет поражение Marsh 1. В большинстве случаев поражения Marsh 1 (также называемые минимальными поражениями) имеют место при таких патологических состояниях, как лимфоцитарный колит, бактериальные и паразитарные кишечные инфекции, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, болезнь Крона, общий вариабельный иммунодефицит и прием нестероидных противовоспалительных препаратов [15]. Изменения Marsh 1 в сочетании с положительной серологией могут указывать на вероятную болезнь Крона. [10]. Когда увеличение ИЭЛ сочетается с гиперплазией крипт двенадцатиперстной кишки, поражение классифицируется как Marsh 2.

Повышение ИЭЛ в сочетании с атрофией ворсинок определяется как Marsh 3 (легкое — 3a, умеренное — 3b, промежуточное 3c) [14,16]. В нашем клиническом случае выявлено повышение ИЭЛ и промежуточная атрофия ворсинок тонкого кишечника.

О сильном генетическом компоненте целиакии свидетельствует ее высокая конкордантность среди монозиготных близнецов (75–80 %) [17]. Наличие человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) -DQ2/DQ8 является патогенным условием развития типичных иммунных изменений, обнаруживаемых при целиакии. В то же время HLA DQ2/DQ8 может быть обнаружен у 30–40 % населения без данного заболевания, поэтому его специфичность крайне низкая [18]. Отсутствие же HLA DQ2/DQ8 практически исключает диагноз целиакии [17,18,19].

Рефрактерная целиакия (РЦ) расценивается как осложнение хронической целиакии [1]. Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией, также представляет собой осложнение нелеченной целиакии [20]. Для РЦ характерны персистирующее течение и рецидивы симптомов и признаков мальабсорбции с подтвержденной атрофией ворсинок, несмотря на строгую БГД в течение более 12 месяцев при отсутствии других причин [17].

Это состояние может быть первичным (резистентным на момент постановки первичного диагноза) или вторичным (возникающим после периода ответа на безглютеновую диету) [1]. Первым шагом в диагностике подозрения на РЦ является повторная оценка биопсий и серологических тестов, полученных во время постановки первичного диагноза целиакии [21]. Играет роль и человеческий фактор: непреднамеренное употребление глютена на фоне соблюдения БГД. При постановке диагноза РЦ необходимо исключить другие ассоциированные или сопутствующие патологические состояния: непереносимость лактозы и фруктозы, избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике, микроскопический колит, недостаточность поджелудочной железы и воспалительные заболевания кишечника [22, 23].

Существует 2 типа РЦ: тип 1 и тип 2 [1]. В данном случае наиболее надежным методом диагностики является Т-клеточная проточная цитометрия. Аберрантные Т-клетки теряют нормальные поверхностные маркеры CD3 и CD8 с сохраненной экспрессией внутрицитоплазматического CD3. При РЦ-1 процент аберрантных Т-клеток составляет менее 20%, тогда как при РЦ-2 они составляют более 20% от общего числа ИЭЛ [21]. Второй тип РЦ некоторые авторы рассматривают как прелимфому или лимфому низкой степени злокачественности [24].

Пятилетняя выживаемость при РЦ-1 очень высокая (> 90 %) [22]. При РЦ-1 терапией первой линии должен быть препарат будесонид в открытой капсуле 3 мг 3 раза в день [23]. Терапия второй линии для РЦ-1 включает иммунодепрессанты, глюкокортикостероиды (преднизолон 0,5–1 мг/кг/день) и азатиоприн (2–2,5 мг/кг/день) [23]. Можно рассмотреть возможность отмены иммуносупрессивной терапии после 2–3 лет полного ответа [24].

Реже встречается РЦ-2, для которой характерен более высокий уровень смертности, а лечение неоднозначно. Системные глюкокортикостероиды или будесонид должны быть средствами первого выбора. В тяжелых случаях следует выбирать циторедуктивную терапию, такую как кладрибин и флударабин, или аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток [22]. Некоторые авторы рекомендуют азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин и антитела против фактора некроза опухоли в качестве возможных методов лече-

ния. При РЦ-2 вероятна трансформация в ассоциированную с энтеропатией Т-клеточную лимфому.

Поскольку целиакия является единственным аутоиммунным заболеванием с известным триггером окружающей среды (глютен), необходим контроль соблюдения БГД [30]. Последующее наблюдение также важно для оценки возможных осложнений [24]. Последующие визиты к врачу следует проводить каждые 3–6 месяцев в течение первого года, а затем каждые 1–2 года [9]. Нормализация уровня tTG-IgA не является показателем полного восстановления атрофии ворсинок. Устойчиво положительная серология через 12 месяцев после начала БГД является показателем потребления глютена [27].

Расстройства эмоциональной сферы являются еще одной распространенной проблемой у пациентов с целиакией. Тревога, депрессия и утомляемость могут быть связаны с этим заболеванием как до, так и после постановки диагноза и могут влиять на качество жизни [27]. Пациентам рекомендуется вступать в группы и ассоциации поддержки больных целиакией [9]. Также может быть предложена психологическая поддержка со стороны специалистов (психолог, психотерапевт) [28].

Глютен — это белок с высоким содержанием пролина и глутамина, в основном находящийся в пшенице. Рожь и ячмень также содержат глютен [1]. Овес, который не содержит глютен, безопасен почти для всех пациентов с целиакией [29]. Российские рекомендации 2016 г. запрещают потребление овса пациентами с болезнью Крона и целиакией [10]. В руководящих принципах ВОЗ «Стандарт пищевых продуктов для специального диетического питания для лиц с непереносимостью глютена» указано, что продукты, помеченные как «безглютеновые», должны содержать ≤ 20 частей на миллион (ppm) глютена [30]. Предметы общего пользования (посуда, столовые приборы) можно безопасно использовать, если их тщательно мыть водой с мылом между использованием [31].

Дополнительное консервативное лечение и поддержание ЖКТ (желудочно-кишечного тракта) при целиакии.

1. Цитрат магния способствует очищению кишечника, улучшению нервной проводимости, обеспечению полноценного функционирования мышц, снятию симптомов усталости, поддержанию здоровья зубов и костей, снижению показателей гликемии, повышению общего иммунитета.
2. L-глутамин обеспечивает рост клеток, поддерживает кишечный метаболизм и нормальную его функцию, восстанавливает повреждение, нанесенное глютеном.
3. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты являются природным противовоспалительным средством.

4. Витамин К2 — это жирорастворимое вещество, крайне необходимое в процессах метаболизма. Выступает как источник энергии, роста, как активный участник обменных процессов. Он способствует нормальной проницаемости кишечника.
5. Витамин D3 регулирует усвоение кальция, магния и фосфора, что необходимо для поддержания в нормальном состоянии костной ткани, ускоряет процесс обмена веществ, способствует всасыванию в кишечнике соединений этих химических элементов.
6. Алтай лекарственный имеет выраженный обволакивающий эффект. Слизистая структура экстракта целебной культуры помогает мягко и бережно обволакивать слизистые ткани, защищая их от различных повреждений. Уменьшает воспаление в пищеварительном тракте и смягчает его.
7. Горная мука (Диатомит) — это горная порода с большим содержанием органического кремния. Сегодня все большее количество людей обращает внимание на ее роль для состояния волос, ногтей,

костей и суставов. Она активирует процесс детоксикации и выводит токсины из организма.

8. Пищевой рацион: квашенная капуста домашнего приготовления исключительно на яблочном уксусе (для нормализации микрофлоры кишечника); — мясной бульон (улучшение работы ЖКТ, получение мясного коллагена); — кокосовое масло (источник калорий); — жирная рыба (источник калорий, фосфор); — авокадо (источник калорий); — компот из изюма и кураги; — имбирь (нормализация аппетита).

Заключение

В данном клиническом примере описывается длительно текущая целиакия, манифестация которой произошла в зрелом возрасте, сопровождавшаяся обострением хронических сопутствующих заболеваний. Целиакия носит злокачественный характер. Следует применять индивидуальный подход к диагностике и лечению пациентов с данным заболеванием с целью профилактики ее возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ludvigsson JF. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. JF Ludvigsson, DA Leffler, JC Bai, F Biagi, et al.// Gut. — 2013. — V. 62. — P. 43–52.
2. Biagi F. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation / F Biagi, A Schiapatti, G Maiorano, G Fraternali// Dig. Liver Dis. — 2018. — V. 50. — P. 549–552.
3. Fasano A. Clinical practice. Celiac disease / A Fasano, C Catassi// N. Engl. J. Med. — 2012. — V. 367. — P. 2419–2426.
4. Catassi C. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms / C Catassi, A Fasano// Am. J. Med. — 2010. — V. 123. — P. 691–693.
5. Hitchenhuber C. Review article: safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or coeliac disease. C Hitchenhuber, R Crevel, B Jarry, M Maki, et al.// Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — V. 23. — P. 559–575.
6. Sood A. Prevalence and clinical significance of IgA anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with chronic liver disease. A Sood, MS Khurana, R Mahajan, V Midha, et al.// J Gastroenterol. Hepatol. — 2017. — V. 32. — P. 446–450.
7. Leonard MM. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Seronegative Enteropathies: Expert Review / MM Leonard, B Lebwohl, A Rubio-Tapia, F Biagi// Gastroenterology. — 2021. — V. 160. — P. 437–444.
8. Husby S. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S Husby, S Koletzko, I Korponay-Szabó, K Kurppa, et al.// J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2020. — V. 70. — P. 141–156.
9. Al-Toma A. European Society for the Study of Coeliac Disease (EESCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders / A Al-Toma, U Volta, R Auricchio, G Castillejo, et al.// United European Gastroenterol J. — 2019. — V. 7. — P. 583–613.
10. Bai JC. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017 / JC Bai, C Ciacci// J. Clin. Gastroenterol. — 2017. — V. 51. — P. 755–768.
11. Pais WP. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? / WP Pais, DR Duerksen, NM Pettigrew, CN Bernstein// Gastrointest. Endosc. — 2008. — V. 67. — P. 1082–1087.
12. Raiteri A. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis / A Raiteri, A Granito, A Giamperoli, T Catenaro, et al.// World J. Gastroenterol. — 2022. — V. 28(1). — P. 154–175. doi: 10.3748/wjg.v28.i1.154
13. Oberhuber G. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists / G Oberhuber, G Granditsch, H Vogelsang// Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — V. 11. — P. 1185–1194.
14. Hammer ST. The clinical significance of duodenal lymphocytosis with normal villus architecture / ST Hammer, JK Greenon// Arch. Pathol. Lab. Med. — 2013. — V. 137. — P. 1216–1219.
15. Corazza GR. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease / GR Corazza, V Villanacci, C Zambelli, M Milione, et al.// Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — V. 5. — P. 838–843.
16. Parfenov AI. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults / AI Parfenov, SV Bykova, EA Sabel'nikova, IV Maev, et al.// Ter. Arkh. — 2017. — V. 89. — P. 94–107.
17. Megiorni F. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing / F Megiorni, A Pizzuti// J. Biomed. Sci. — 2012. — V. 19:88.

18. Poddighe D. Carrier frequency of HLA-DQB1*02 allele in patients affected with celiac disease: A systematic review assessing the potential rationale of a targeted allelic genotyping as a first-line screening / D Poddighe, C Rebuffi, A De Silvestri, C Capittini// *World J. Gastroenterol.* — 2020. — V. 26. — P. 1365–1381.
19. Schiepatti A. Short article: Mortality and differential diagnoses of villous atrophy without coeliac antibodies / A Schiepatti, F Biagi, G Fraternali, C Vattiato, et al.// *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — V. 29. — P. 572–576.
20. Delabie J. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: clinical and histological findings from the international peripheral T-cell lymphoma project. J Delabie, H Holte, JM Vose, F Ullrich, et al.// *Blood.* — 2011. — V. 118. — P. 148–155.
21. van Wanrooij RL. Accurate classification of RCD requires flow cytometry / RL van Wanrooij, MW Schreurs, G Bouma, BM von Blomberg, et al.// *Gut.* — 2010. — V. 59:1732.
22. Al-Toma A. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience / A Al-Toma, WH Verbeek, M Hadithi, BM von Blomberg, CJ Mulder// *Gut.* — 2007. — V. 56. — P. 1373–1378.
23. Malamut G. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. G Malamut, P Afchain, V Verkarre, T Lecomte// *Gastroenterology.* — 2009. — V. 136. — P. 81–90.
24. Mukewar SS. Open-Capsule Budesonide for Refractory Celiac Disease / SS Mukewar, A Sharma, A Rubio-Tapia, TT Wu, et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2017. — V. 112. — P. 959–967.
25. Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment / MM Pietzak // *Gastroenterology.* — 2005. — V. 128. — P. S135–S141.
26. van Wanrooij RL. Outcome of Referrals for Non-Responsive Celiac Disease in a Tertiary Center: Low Incidence of Refractory Celiac Disease in the Netherlands / RL van Wanrooij, G Bouma, HJ Bontkes, A Neeffjes-Borst, et al.// *Clin. Transl. Gastroenterol.* — 2017. — V. 8:e218.
27. Lee A. Celiac diet: its impact on quality of life / A Lee, JM Newman // *J. Am. Diet. Assoc.* — 2003. — V. 103. — P. 1533–1535.
28. Downey L. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance / L Downey, R Houten, S Murch, D Longson, Guideline Development Group// *BMJ.* — 2015. — V. 351:h4513.
29. Comino I. Role of oats in celiac disease / I Comino, L Moreno Mde, C Sousa // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — V. 21. — P. 11825–11831.
30. Standard for Foods for Special Dietary Use for Persons Intolerant to Gluten, CXS 118-1979, Adopted in 1979. [cited 22 February 2021]. Available from: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius> .
31. Studerus D. Cross-Contamination with Gluten by Using Kitchen Utensils: Fact or Fiction? / D Studerus, El Hampe, D Fahrner, M Wilhelmi, SR Vavricka// *J. Food Prot.* — 2018. — V. 81. — P. 1679–1684.

© Агеев Кирилл Владимирович (dr.ageevkirill@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»