

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦЕЛІАКІЇ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Целиакія є автоімунним захворюванням, що спричинене глютенем у генетично схильних осіб з поширеністю в загальній популяції від 0,75 до 1,6%. Основним методом лікування є елімінаційна дієта, що передбачає виключення з раціону продуктів, які можуть містити глютен. Целиакія, стійка до дієти, може зумовлювати серйозні ускладнення. Розширення знань про патогенез хвороби може сприяти розробленню нових терапевтичних стратегій як для пацієнтів з легким перебігом, так і для тих, хто стійкий до дієти.

ЕТІОПАТОГЕНЕЗ

Целиакія розвивається внаслідок аномальної імунної відповіді на білки проламіни, котрі мають загальну назву «глютен» і містяться в насінні зернових рослин, як-от жито, пшениця, ячмінь і овес (гліадин, секалін, гордеїн, авенін відповідно). Зазвичай хворі відчувають різноманітні глютенозалежні симптоми та страждають на ентеропатію, а також мають специфічні антитіла й антигени гістосумісності [1, 2].

Ризик розвитку целиакії становить 4,5-7,5% серед родичів першого ступеня та 2,3-2,6% – другого ступеня споріднення. Хворобу частіше діагностують у жінок, аніж у чоловіків, які були родичами першого ступеня хворих на целиакію (8,4 проти 5,2%) [68-70].

Глютен частково розщеплюється в шлунку пепсином. Отримані таким чином довголанцюгові білкові фрагменти після контакту зі слизовою оболонкою шлунково-кишкового тракту (ШКТ) виявляють значну імуногенність, спричиняючи підвищення концентрації запальних інтерлейкінів (IL) у крові [97].

Патогенез целиакії надзвичайно складний і ще до кінця не вивчений. Загалом під час складної імунної реакції більшість клітин, які беруть участь у запальних процесах, активуються з погляду як клітинної, так і гуморальної відповіді (рис.).

КЛАСИФІКАЦІЯ

Хронічне запалення при целиакії призводить до поступових змін слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Залежно від клінічної картини й додаткових тестів визначено кілька форм целиакії: типову, атипову, безсимптомну, потенційну та рефрактерну [16, 17].

Типову целиакію діагностують на підставі кишкових симптомів (втрата ваги, хронічна діарея, біль у животі, блювання, метеоризм, стеаторея), атрофії ворсинок (тип 3 за Маршем), наявності характерних антитіл, а також антигенів гістосумісності HLA-DQ2 або -DQ8.

Атипова целиакія відрізняється від типової наявністю позакишкових симптомів і відсутністю класичних симптомів. Найчастішими позакишковими симптомами є анемія (3-30%), залізодефіцитна анемія (40%), дефіцит фолієвої кислоти (20%), дефіцит вітаміну B₁₂ (17%). Серед хворих на целиакію дефіцит жиророзчинних вітамінів А, D, К, Е та підвищений рівень амінотрансфераз спостерігаються частіше, ніж у загальній популяції [18]. Остеопенія (54%) й остеопороз (12%), переважно внаслідок дефіциту вітаміну D (34%) і гіпокальціємії, призводять до тетанії та є одними з найпоширеніших ускладнень, які можуть бути першими симптомами хвороби [19-24].

При безсимптомній целиакії спостерігаються лише наявність сироваткових антитіл (імуноглобулінів А – IgA) проти тканинної трансклутамінази (tTG), ендомізіуму (EMA) та дезамінованих пептидів гліадину (DGP), а також атрофія ворсинок, виявлена в дуоденальних біоптатах.

Потенційна целиакія характеризується наявністю характерного антигена гістосумісності й підвищеним рівнем антитіл до tTG, EMA та DGP, але не ентеропатією. Це стосується осіб, які в минулому мали симптоми глютеночутливої ентеропатії. Пацієнти з потенційною целиакією мають ризик атрофії ворсинок [2, 48].

Якщо пацієнт, незважаючи на дотримання суворої безглютенової дієти протягом 12 місяців, не досягає регенерації ворсинок, то йдеться про рефрактерну целиакію [49-51].

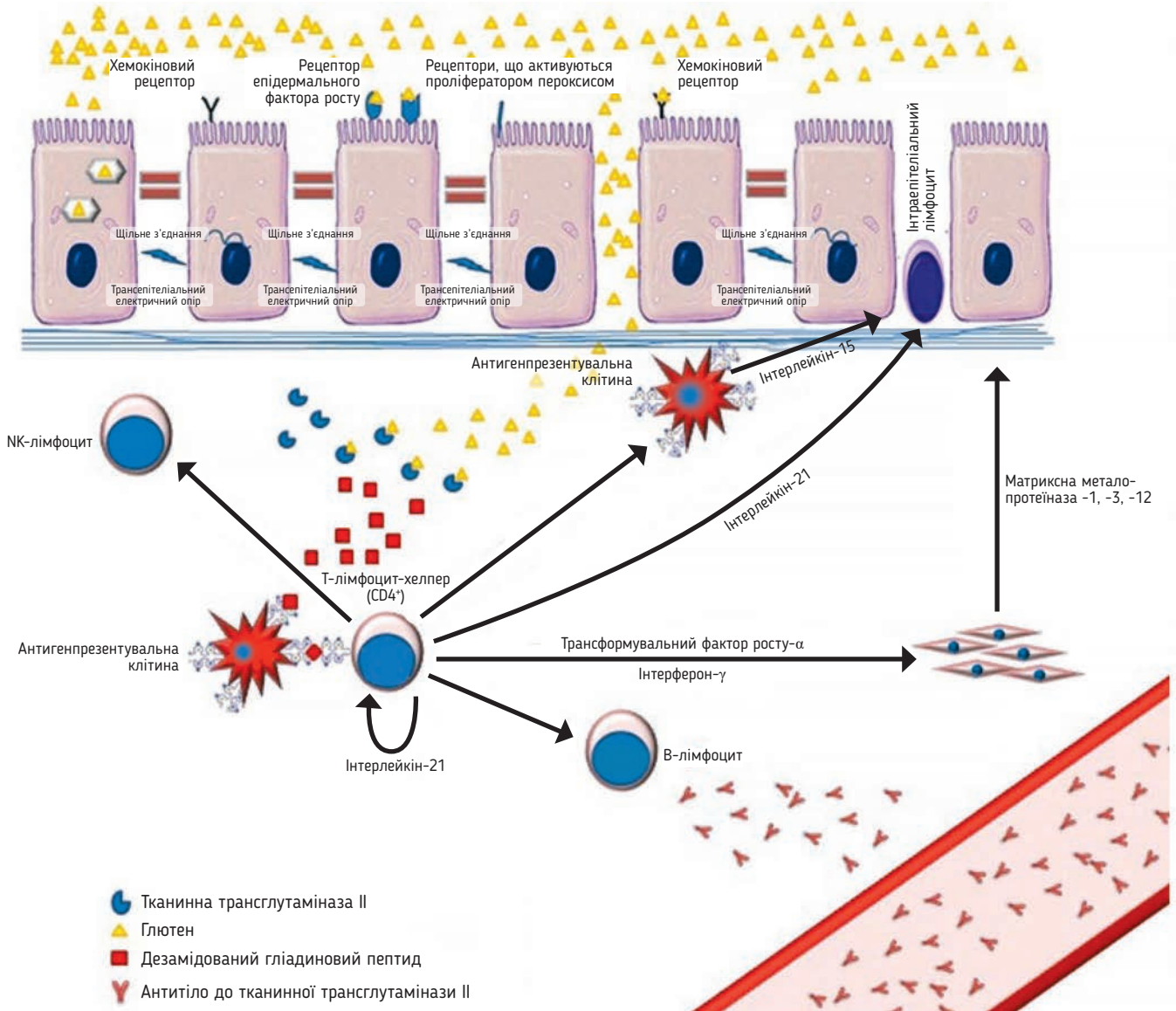


Рис. Схематична діаграма основних імунних реакцій, що призводять до розвитку целиакії

У дітей спостерігається чимало різних симптомів з боку ШКТ, як-от діарея, здуття живота та біль у животі, а також закреп, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, блювання й диспепсія. Можуть бути наявні такі позакишкові симптоми, як синдром мальабсорбції, затримка розвитку, низький зріст, дефекти зубної емалі, біль у суглобах, анемія, зміни настрою, погіршення пам'яті й уваги тощо [44-47].

Пацієнти з целиацією також можуть страждати на супутні хвороби: цукровий діабет 1-го типу (7%), хворобу Дюрінга (3%), захворювання щитоподібної залози (5-21%), нервово-психічні розлади (3,9-35,9%). Без належного лікування можливий розвиток злоякісних пухлин (раку стравоходу, Т-клітинної лімфоми тонкої кишки тощо).

ДІАГНОСТИКА

Відповідно до критеріїв Європейського товариства дитячої гастроентерології, гепатології

та харчування (ESPGHAN) 2012 року діагноз ґрунтується на клінічній картині й атрофії кишкових ворсинок 2-го або 3-го типу за шкалою Марша (біопсія рекомендована у верхніх відділах ШКТ). Крім того, діагностичними критеріями є специфічні антитіла (анти-tTG або анти-DGP) у концентраціях, які перевищують норму щонайменше втричі, а також підвищений рівень антитіл до EMA (анти-EMA) та наявність специфічних антигенів гістосумісності HLA-DQ2 або -DQ8.

Можна уникнути біопсії в педіатричних пацієнтів, якщо вони мають рівень антитіл IgA проти tTG у 10 разів вищий за верхню межу норми, а також високий рівень анти-EMA та відповідають генетичним критеріям [163].

У змінах ESPGHAN 2020 року акцентується на визначенні антитіл до tTG та загального рівня IgA через його частий дефіцит у хворих на целиацію. Водночас низький уміст антитіл IgA проти tTG може бути наслідком загального дефіциту IgA та призвести до хибнонегативного результату.

У дітей і підлітків одночасне виявлення 10-разового підвищення верхньої межі антитіл IgA до tTG з нормальним рівнем загального IgA та типовою клінічною картиною дає змогу діагностувати целиакію без необхідності гістології дванадцятипалої кишки.

У дорослих для діагностики целиакиї необхідна наявність типових гістологічних змін. Генетичні тести, що оцінюють наявність антигенів HLA-DQ2 та -DQ8, використовують для виключення целиакиї в осіб, які дотримуються безглютенової дієти.

Зазначені діагностичні критерії підтримує Американська колегія гастроентерологів (ACG). Тести на кишкову проникність не рекомендуються для діагностики целиакиї через низькі чутливість і специфічність [1, 61].

Тим часом тривають пошуки нових генетичних детермінант целиакиї.

Серологічний контроль рекомендується проводити щодня 3-6 місяців протягом першого року після встановлення діагнозу, а потім щодня 1-2 роки. Відсутність нормалізації рівня антитіл протягом 12 місяців указує на забруднення споживаної їжі глютену або на рефрактерну целиакію [2, 49, 51, 57-63].

БЕЗГЛУТЕНОВА ДІЄТА ЯК ОСНОВНИЙ МЕТОД ТЕРАПІЇ

Основним методом лікування целиакиї є елімінаційна дієта, яка передбачає виключення з раціону харчових продуктів, виготовлених із пшениці, жита та ячменю [61]. Існує багато суперечок щодо вживання вівса при целиакиї, оскільки авенін не має епітопів, які вважаються джерелом імунологічної реакції [192].

Сучасні дослідження демонструють, що споживання 10 мг глютену щодня в пацієнтів із целиакією не має спричинити загострення хвороби, хоча в деяких випадках добова доза може бути в кілька разів вищою [193-196]. Стандарти сертифікації дозволяють уміст клейковини 20 ppm (20 мг на кілограм продукту) в так званих безглютенових продуктах і 100 ppm у продуктах з низьким умістом глютену [197].

Безглютенові продукти мають нижчий уміст білка та клітковини, а також меншу харчову цінність порівняно з їхніми аналогами, що містять глютен. Погано збалансована безглютенова дієта може призвести до дефіциту амінокислот, вітамінів (A, B₁, B₆, B₉, B₁₂, E та D) й електrolітів (головним чином заліза, цинку, кальцію та магнію) [207-210].

Кишкова мікробіота відіграє активну роль у процесі перетравлення глютену. У хворих на целиакію, особливо тих, хто не дотримується безглютенової дієти, було продемонстровано наявність більшої кількості бродильних бактерій у кишківнику [102].

Слід також зазначити, що запровадження безглютенової дієти призводить до збільшення кількості ентеробактерій, зокрема кишкової палички (*Escherichia coli*), з одночасним зниженням кількості біфідобактерій (*Bifidobacter spp.*) як у хворих на целиакію, так і в здорових осіб. Отже, виключення глютену з дієти може спричинити несприятливі зміни в кишковій флорі [108-113].

Водночас у більшості випадків постійне дотримання безглютенової дієти, особливо в пацієнтів молодого віку, забезпечує повне відновлення ворсинки і розсмоктування запального інфільтрату, навіть незважаючи на слідові кількості глютену в їжі [214]. В осіб віком понад 60 років гістологічні зміни можуть не зазнати повної ремісії навіть попри суворе дотримання безглютенової дієти [215, 216].

НОВІ ПОТЕНЦІЙНІ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ

◆ Використання бактерійних ендопептидаз

Одним з нових запропонованих методів лікування є використання ендопептидаз, які природно виробляються штамми бактерій і грибами та які здатні перетравлювати збагачені проламіном білкові фрагменти [113].

Подальші дослідження сприяли відкриттю ендопептидаз, які ефективно розщеплюють глютен у верхніх відділах ШКТ. Нині тривають клінічні випробування перорального введення ендопептидази *Aspergillus niger*, а також суміші ендопептидаз, отриманих з бактерії *Sphingomonas capsulata* та насіння ячменю.

Було розпочато дослідження модифікованої ендопептидази *Alicyclobacillus sendaiensis*, яка ефективно руйнує зв'язок між проліном і глутаміном і продемонструвала високу ефективність у перетравленні значної кількості глютену [244, 245].

◆ Модифікація імунної відповіді

Тривають дослідження пробіотичних штамів (переважно *Bifidobacterium spp.*), які зменшують запальний процес. Показано, що вони знижують рівень фактора некрозу пухлин-α (TNF-α), кількість інтраепітеліальних лімфоцитів (IEL) і рівень антитіл у пацієнтів із целиакією порівняно з групою пацієнтів, які не отримували пробіотики [246-249].

Існує декілька повідомлень про випадки успішного використання антитіл проти TNF-α при рефрактерній целиакиї.

Перспективною також вважають системну стероїдну терапію, особливо за резистентності до дієти [250]. Численні дослідження показали ефективність будесоніду в пацієнтів з рефрактерною целиакією [253-255].

Застосування тофацитинібу (інгібітор Янускінази, здатний регулювати активність аномальних популяцій ІЕЛ) сприяло редукції симптомів хвороби, однак первинна імунологічна кінцева точка абсолютного зниження загальної кількості ІЕЛ не була досягнута, тоді як покращення слизової оболонки (вторинна кінцева точка) спостерігали в 4 із 6 пацієнтів. У всіх пацієнтів після припинення лікування спостерігався швидкий рецидив симптомів, включно зі втратою ваги, тоді як повторне запровадження терапії забезпечило швидке та повне покращення [267].

Тривають дослідження ефективності моноклонального антитіла проти ІL-15 у дорослих пацієнтів з рефрактерною целиакією, а також полімерів і наночастинок глютену щодо розвитку імунної толерантності до глютену.

◆ **Інгібітори зонуліну**

В осіб із целиакією контакт глютену зі слизовою оболонкою кишківника призводить до збільшення виділення зонуліну (білка, який регулює проникність кишкового бар'єра). Це зумовлює дисфункцію щільного з'єднання ентероцитів і підвищення проникності слизової оболонки [127, 281-283]. Для запобігання цим несприятливим подіям науковці розробили білкову речовину (ларазотиду ацетат) із властивостями, які регулюють

щільні з'єднання між ентероцитами, модулюють міжклітинний натяг і пригнічують ефект зонуліну. Ларазотиду ацетат сприяє зменшенню проникності частково перетравлених фрагментів гліадину (спирторозчинної фракції глютену), що в підсумку забезпечує зниження імунної відповіді.

◆ **Інгібітори тканинної трансглутамінази-2**

В експериментальних дослідженнях було показано, що повний уроджений дефіцит tTG2 призводить до численних ускладнень, як-от гломерулонефрит, спленомегалія та порушення фагоцитозу [294, 295]. Застосування селективного перорального інгібітора активованої tTG2 продемонструвало добрі результати, включно зі зменшенням пошкодження слизової оболонки порівняно з групою, яка отримувала плацебо [298, 299].

ВИСНОВКИ

Целиакія є системним автоімунним захворюванням і наслідком складних патогенетичних відповідей на глютен. Наразі єдиним визнаним методом лікування целиакиї залишається дієта без глютену. Основними клінічними проблемами є рефрактерність до дієти та підвищений ризик розвитку неоплазії тонкої кишки. Триває пошук нових діагностичних маркерів і перспективних методів лікування.

Література

Kowalski M.K., et al. Celiac disease – narrative review on progress in celiac disease. *Foods*. 2025; 14 (6): 959. doi: 10.3390/foods14060959.