

# Сучасне обличчя целиакії. Що повинен знати інтерніст?

Н.Р. Матковська, Л.В. Глушко, Т.Ю. Гавриш, Н.М. Волошинович, Л.М. Скрипник, У.І. Маслій  
Івано-Франківський національний медичний університет

Всесвітня Гастроентерологічна Організація розглядає целиакію як хронічне багатокомпонентне аутоімунне захворювання переважно проксимального відділу тонкої кишки, що розвивається при вживанні продуктів, що містять глютен. Целиакія важка у діагностуванні через мультисимптомність перебігу, який здатний змінюватися протягом життя. Целиакія успадковується за аутосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю.

Існують новітні підходи до лікування целиакії, що базуються на деяких імунопатогенетичних ланках. Зокрема вивчаються способи впливу на внутрішньопросвітне перетравлення глютену, покращення бар'єрних функцій, ефективність імуномодуляторів. Пацієнтам слід рекомендувати ретельно перевіряти вміст інгредієнтів перед придбанням продуктів.

**Ключові слова:** целиакія, безглютенова дієта, моніторинг ефективності лікування.

Різноманітність спектра клінічних проявів при низці захворювань тонкої кишки, що пов'язані з розвитком синдрому мальабсорбції, значно ускладнює своєчасне встановлення діагнозу, вимагає глибокого знання механізмів розвитку цих хвороб і використання сучасних діагностичних методів дослідження. До таких захворювань тонкої кишки, що супроводжується поліорганною патологією, відноситься целиакія.

Згадки про хворих з непереносимістю злаків сягають стародавніх часів. Проте вперше описали захворювання у I столітті нашої ери Аретей Каппадокійський та Целій Авреліан. Хвороба супроводжувалася хронічною діареєю і стеатореєю у дітей та жінок. Її назвали кишковою хворобою. У 1888 році Самюель Гі – лікар Бартоломеївського госпіталю Лондона – описав класичні симптоми целиакії у дітей, що включали діарею, виснаження, анемію та відставання у зрості. У 1908 році американець Крістіан Арчібальд Гертер написав книгу про дітей з кишковим інфантилізмом, а в 1950 році голандський педіатр Уільям Діке уперше пов'язав причину целиакії у дітей з глютенем (описаний як розчинна в алкоголі фракція білка, що міститься у пшениці). На таку думку його наптовхнуло те, що під час Другої світової війни в Голандії значно знизилася кількість хворих на целиакію, що збіглося зі зменшенням вживання в їжу злаків [9].

Целиакія (походить від грец. Koiliakos – кишковий, той, що страждає розладами кишечника) описується під різними назвами: глютенна хвороба, глютенна ентеропатія, ідіопатична стеаторея, нетропічне спру, хвороба Гі-Гертера-Гейбнера, кишковий інфантилізм, целиакія-спру.

Всесвітня Гастроентерологічна Організація розглядає целиакію як хронічне багатокомпонентне аутоімунне захворювання переважно проксимального відділу тонкої кишки, що розвивається при вживанні продуктів, що містять глютен, внаслідок порушення толерантності до глютену та токсичного гліадину, що з нього утворюється, у генетично схильних осіб та характеризується гіперрегенераторною атрофією слизової оболонки тонкої кишки, проявляється клінічно важким синдромом мальабсорбції. Целиакія успадковується за аутосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю.

Глютен – це проламін, концентрація якого найбільш висока у пшениці, ячмені, житі, вівсі. Отримані за допомогою електрофоретичного методу дані свідчать про токсичну дію

гліадину на слизову оболонку кишечника хворих на целиакію. Повний гідроліз гліадинів до окремих амінокислот знімає токсичний ефект. Однак гідроліз пепсином і панкреатичними пептидазами не усуває токсичну дію гліадинів [10].

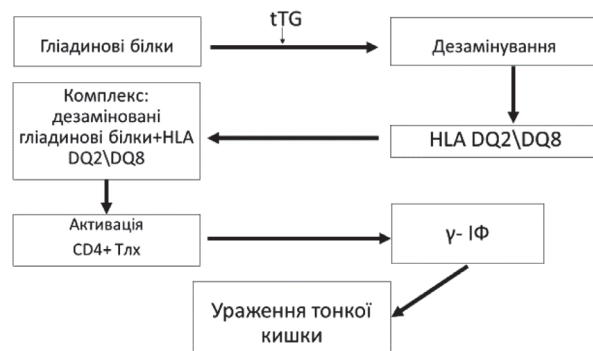
Згідно з дослідженнями останніх років близько 95% хворих на целиакію є носіями HLA DQ2 та DQ8 гетеродимерів, що є в людей, які мають HLA DR5, 7 і 17. Встановлено, що в молекулі гліадину є ділянка, відповідальна за його токсичну дію. При дезамінуванні гліадину тканевою трансглютаміназою (tTG) ця ділянка зв'язується з молекулами гістосумісності DQ2 і DQ8 на антигенпрезентуючих клітинах та розпізнається як імунологічно активний компонент Т-лімфоцитами, активація яких супроводжується індукцією клітинних імунних реакцій з продукцією цитокінів (загалом гама-інтерферону), металопротеїназ, що володіють цитотоксичними властивостями і викликають атрофію ворсинок. Атрофії кишкових ворсинок можуть також сприяти інтраепітеліальні лімфоцити, концентрація яких при целиакії значно збільшується, які також мають як прямий, так і опосередкований цитокінами цитотоксичний ефект (мал. 1) [3, 7, 12].

Уявлення про целиакію як про рідкісне захворювання застаріло. Введення в медичну практику скринінгових серологічних методів діагностики довело, що її поширеність може становити від 1:100 до 1:300. Підвищенню частоти виявлення целиакії може також сприяти те, що в Західній Європі та Америці протягом останніх років почали використовувати в їжу сорти пшениці з дуже високим вмістом клейковини [5].

Дослідили, що більше ніж у 70% нових хворих діагностують це захворювання у віці старше 20 років. Ризик виникнення є більшим у родичів першого ступеня (до 10%), а також в осіб з цукровим діабетом 1-го типу (ЦД 1), іншими аутоімунними захворюваннями, синдромом Дауна. Хвороба може маніфестувати під час вагітності або після пологів у 17% жінок [17].

У 2013 році у британському журналі GUT опублікували результати роботи міждисциплінарної групи з 16 осіб з 7 країн світу, які зустрічалися в Осло та переглянули термінологію, особливості клініки, діагностики та тактики ведення целиакії. Відповідно до «положень Осло» розрізняють два піки маніфестації захворювання:

- перший – у ранньому дитячому віці;
- другий – на 3–4-у десятилітті життя.



Мал. 1. Розвиток імунного запалення у слизовій оболонці тонкого кишечника під впливом гліадину (Окороков, 2009)

Відомі три клінічних типи целиакії:

1. Класична.
2. Субклінічна (некласична).
3. Німа (асимптоматична) [8, 14].

Класична форма хвороби зустрічається менше ніж у половини хворих з ознаками та симптомами порушення травлення, що включає діарею, стеаторею, залізодефіцитну анемію, втрату маси тіла і сповільнення росту. У дорослих виявляють хронічну діарею (що і є основним симптомом), втрату маси тіла, залізодефіцитну анемію, дискомфорт у животі (відчуття розпирання) через здуття, втому, нездужання, гіпопротеїнемічні набряки, ознаки остеопорозу. У дітей спостерігають недостатність зросту і розвитку, втрату маси тіла, блювання, хронічну діарею, здуття живота, залізодефіцитну анемію, втрату м'язової маси, гіпопротеїнемічні набряки, збудливість, нещасливий вигляд.

Найчастіше спостерігається субклінічна целиакія з незначно вираженими транзиторними і позакишковими проявами, а також німа форма, яку виявляють під час скринінгу.

При некласичній формі гастроентерологічні симптоми та ознаки мальабсорбції можуть бути відсутні, що частіше зустрічається в країнах Заходу у хворих з невмотивованою залізодефіцитною анемією. Маніфестація може бути моно-чи олігосимптомною або незначно вираженою. Характерні ознаки: збільшення живота, абдомінальний біль, целиакальні кризи (холероподібний синдром), хронічна втома, недостатність енергії, хронічний закреп у дітей, мігрень, дерматологічні прояви (висипання, псоріаз, пухирі), периферійна нейропатія, невмотивована хронічна гіпертрансаміназемія, дефіцит фолієвої кислоти та вітаміну В<sub>12</sub>, знижена щільність кісток, невмотивоване безпліддя, затримка статевої зрілості, пізній початок менструації, рання менопауза, невмотивовані викидні, передчасні пологи або маленький плід, дефекти зубної емалі, диспепсія, ранне насичення, анорексія, депресія та тривога, лабільність та дратівливість.

Що стосується асимптоматичної целиакії, то при виявленні під час скринінгу характерних лабораторних ознак пацієнти не відзначають порушення самопочуття. Проте безглуздова дієта у них також призводить до покращення якості життя. Дослідження продемонстрували, що близько 50% вперше виявлених пацієнтів з целиакією мають безсимптомний клінічний перебіг. Багато пацієнтів після розпочатої безглуздової дієти (БГД) повідомляють про так звану нову нормальність у самопочутті і продовжують перебувати на такій дієті [1, 4].

Целиакія важка у діагностуванні через мультисимптомність перебігу, який здатний змінюватися протягом життя (можливий оверлап із синдромом подразненого кишечника). Іншими причинами можуть бути переважання позакишкових проявів, або безсимптомний перебіг, недостатня обізнаність серед клініцистів і пацієнтів, недостатність діагностичних можливостей. Також існують деякі міфи: целиакія – рідкісне захворювання; виникає лише у кавказців, європейців, американців; виникає лише в дитинстві та у пацієнтів з хронічною діареєю; виліковується після курсу лікування; целиакія – легкий розлад, що зникає після діагностики та застосування БГД.

Найбільш типові клінічні ознаки при важкому перебігу захворювання зумовлені глибокими порушеннями процесів травлення в тонкій кишці. До них належать виражена слабкість, діарея, поліфекалія, стеаторея, метеоризм, анорексія, втрата маси тіла аж до кахексії. Стілець частий, рідкий, рясний, пінистий, із залишками неперетравленої їжі. Основний механізм діареї при целиакії пов'язаний з посиленням кишкової секреції через підвищення вмісту простагландинів, що може пояснюватися, з одного боку, підвищенням синтезом простагландинів мононуклеарами, що інфільтрують слизову оболонку тонкої кишки, а з іншого – зменшенням їх інактивації внаслідок атрофічних змін слизової оболонки. Діарея спричиняє втрату електролітів і дегідратацію.

У зв'язку з порушенням засвоєння поживних речовин розвиваються полігіповітаміноз, порушення фосфорно-кальцієвого обміну, гіпоонкотичні набряки. Виснаження запасів кальцію і магнію може викликати парестезії, м'язові судоми і навіть тетанію. Мальабсорбція супроводжується розвитком остеопорозу, виникненням невмотивованих переломів, різними неврологічними захворюваннями. До позакишкових проявів целиакії також відноситься герпетиформний дерматит. При тяжкому перебігу захворювання, коли у патологічний процес втягується вся тонка кишка, може розвинутися несумісний з життям синдром тотального порушення всмоктування [2, 6, 14].

Саме тривалий перебіг целиакії без лікування призводить до безпліддя у жінок, ранньої менопаузи, порушення фертильності, загрози викиднів, у тому числі і повторних. До неврологічних ускладнень відносяться церебральна дегенерація, полінейропатія, міопатія, церебральна кальцифікація. Небезпечним ускладненням, особливо довготривалої целиакії, вважають виразковий еюніт з кровотечами і перфорацією, рефрактерний перебіг.

Рефрактерна целиакія – це стан, при якому виникають постійні чи періодичні клінічні симптоми або гістопатологічні зміни у поєднанні з клінічними проявами, незважаючи на високу прихильність до БГД протягом щонайменше 12 міс. Це може виникнути як на початку лікування, так і після первинної відповіді на лікування.

Відомо два підтипи рефрактерної целиакії:

- тип 1 з фенотипово нормальними внутрішньоепітеліальними лімфоцитами;
- тип 2 з клональним збільшенням внутрішньоепітеліальних лімфоцитів та аберантним фенотипом, що позбавлені на поверхні CD3, CD8 та Т-клітинних рецепторів.

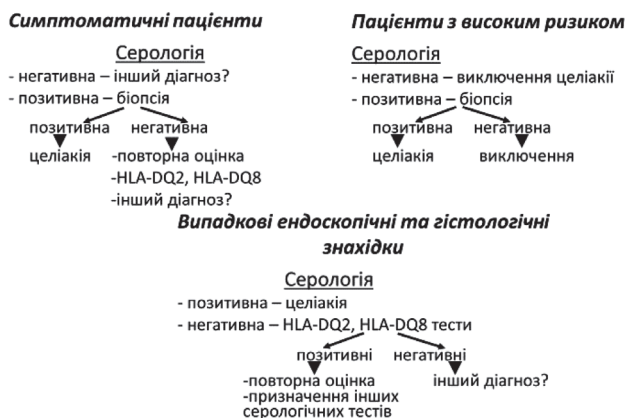
Хворобу типу 2 вважають формою низькодиференційованої внутрішньоепітеліальної лімфоми, яку виявляють при тяжкій мальабсорбції та при якій немає реакції на БГД. Така форма пов'язана з високою смертністю [7].

Целиакія також підвищує ризик розвитку таких неоплазм, як лімфоми (злоякісний гістіоцитоз кишечника, неходжкінські лімфоми, Т-клітинна лімфома) і аденокарцинома кишечника, особливо в осіб, які не дотримуються дієти.

Діагностика целиакії залежить від наявності специфічних позитивних аутоантитіл та діагностичних кишкових біопсій. Вважається достатнім для діагностики захворювання, якщо у пацієнтів є класичні ознаки, високі титри антитрансглутамінази в двох зразках крові. Проте необхідність проведення чи непроведення біопсії вирішується разом з лікарем-гастроентерологом. Що стосується питання діагностичної повторної біопсії, то вона не є необхідною для більшості пацієнтів, якщо у них виявлені серологічні маркери і вони задовільно відповідають на БГД. Проте біопсії після курсу дієти повинні розглядатися, якщо первинні серологічні та морфологічні тести були сумнівними, або у випадку, якщо пацієнти не реагували на БГД. Інший діагностичний тест – глютену пробу (введення в раціон) – слід призначати пацієнтам із сумнівним діагнозом. Емпіричне призначення БГД може бути непрямым діагностичним засобом, що призводить до покращення самопочуття.

Рекомендується проактивне або випереджаюче тестування осіб з групи підвищеного ризику. До умов, що пов'язані з підвищеним ризиком, відносять ЦД 1, аутоімунне захворювання щитовидної залози або печінки, синдроми Дауна, Тернера, Вільямса, селективний дефіцит IgA, невмотивовані підвищення трансаміназ у сироватці крові. Ці умови можуть бути не пов'язані з целиакією, але висока поширеність випадків змушує проводити серологічне тестування.

Усі родичі першого ступеня повинні пройти обстеження на целиакію. Близько 7–10% з них можуть мати захворювання. Ризик виникнення вищій у братів та сестер – 9%, у нащадків – 8%, у батьків – 3%. Вони повинні типуватися за



Мал. 2. Алгоритм діагностики целиакії

системою гістосумісності: якщо негативні HLA, то далі проводити тестування не потрібно.

У різних куточках світу діагностичні критерії можуть відрізнятися через певні особливості:

- межі титрів для більшості серологічних тестів базуються на даних кавказької популяції і залежать від віку, етнічної приналежності, регіону проживання;
- іншими причинами ушкодження ворсинок можуть бути тропічна спру, паразитарні інфекції, імунопроліферативні хвороби тонкого кишечника.

У діагностиці целиакії важливе місце належить серологічним методам дослідження. Так, при целиакії визначають IgA та IgG для таких видів антитіл:

- антитіла, спрямовані проти аутоантигенів: антиендомізіальні (ЕМА, антитіла до ендомізію сполучної тканини довкола гладких м'язів) та антитіла до тканевої трансглутамінази (anti-tTG);
- антитіла до гліадину;
- антитіла до дезамінованих пептидів гліадину (anti-DGPs).

Якщо титр антитіл низький і слизова оболонка нормальна, можливий псевдопозитивний результат. Тоді слід повторити тести через 6 міс (за умови, що пацієнт отримує глютенвмісну дієту). Якщо серологія буде негативна, випадок розглядають як перехідну серопозитивність. Якщо серологія позитивна, підозрюємо целиакію, спостерігаємо за пацієнтами з повторними біопсіями (мал. 2).

У 30% хворих на герпетичний дерматит з позитивними серологічними маркерами виявляють нормальну гістологію. Проте БГД рекомендовано при негативній гістології, оскільки покращується серологія та прояви на шкірі. Безсимптомних пацієнтів з межовими титрами антитіл слід повторно протестувати через 3–6 міс без обмеження вживання глютену. Симптоматичним пацієнтам з межовими титрами антитіл слід призначити біопсію, можливо, навіть при збільшенні глютену в раціоні [5, 16].

Тести на антитіла проти гліадину (AGA IgA, IgG) не є чутливими в якості маркерів целиакії і не повинні використовуватися. Тести для визначення антитіл у сечі, калі, слині мають нижчу інформативність, ніж у крові. Навіть низькі титри ЕМА IgA є високоспецифічними для целиакії. Високочутливими також вважаються титри IgA anti-tTG та IgG anti-DGPs.

Серологічні маркери визначають для підтвердження глютенної несприйнятливості у хворих з ентеропатією та для відбору пацієнтів для дуоденальної біопсії: ЕМА IgA, IgA anti-tTG, IgA та IgG anti-DGPs. IgG тести є корисні для використання у пацієнтів з дефіцитом IgA та відповідними негативними IgA-тестами.

Для скринінгу населення рекомендовано визначати anti-tTG IgA у поєднанні із загальним тестом на IgA та IgG (у тих, у кого є дефіцит IgA). Такий вибір є найпоширенішим алгоритмом першої лінії для скринінгу через його високу чутливість та дуже високу специфічність.

Безсимптомних осіб з низьким титром слід повторно протестувати через 3–6 міс при призначенні дієти з високим вмістом клейковини перед тим, як призначити біопсію та ендоскопію.

Серологічний алгоритм із послідовним використанням більш специфічних тестів скринінгу (наприклад, ЕМА) широко використовується для покращення точності діагностики у загальній популяції. При комбінації тестів ймовірність встановлення діагнозу є значно вищою.

HLA-DQ2/-DQ8 генотипування може бути важливим для діагностики серонегативної хвороби.

Ендоскопічні ознаки не є достатньо специфічними, але деякі висновки повинні викликати підозру: згладження дуоденальних складок, вкорочення ворсинок, тріщини складок і мозаїчний малюнок слизової оболонки, зниження кількості складок аж до зникнення при максимальному роздуванні, горбкувата поверхня цибулини ДПК. У таких випадках рекомендована біопсія. Якщо ендоскопічних проявів немає, але є клінічна підозра, також рекомендована біопсія [4].

Золотим стандартом діагностики целиакії є поєднання морфологічних та серологічних ознак.

Рекомендовано застосовувати модифіковану класифікацію Марша для оцінки тяжкості атрофії ворсинок (таблиця).

Гістологічні зміни при целиакії не є специфічними для даної хвороби, вони можуть спостерігатися при інших станах (тропічний спру, паразитарних інфекціях, імунodefіциті, ВІЛ-інфекції, ентеропатії та медикаментозно-індукованій чи харчовій алергії).

Прояви целиакії виявляють переважно у проксимальних відділах тонкої кишки, у дистальних прояви менш виражені, але у важких випадках можуть поширюватися на більш віддалені ділянки. Ураження у дванадцятипалій кишці (ДПК) та проксимальному відділі тонкої кишки можуть бути неоднорідними. Тому рекомендовано брати 4–6 біоптатів з дистальних відділів ДПК і з цибулини. У пацієнтів з коротким анамнезом проводять лише біопсію цибулини ДПК. Біопсію слід проводити, якщо пацієнти отримують глютенвмісну дієту (щонайменше 3 г глютену на день протягом 2 тиж).

Модифікована класифікація Маршала глютен-індукованого ураження тонкої кишки

Стадія 0	Преінфільтративна стадія (до 30% хворих на герпетичний дерматит чи глютену атаксію мають нормальні результати біопсії)
Стадія 1	Збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів більше ніж 25/100 ентероцитів з нормальним співвідношенням крипти/ворсинки
Стадія 2	Гіперплазія крипт. Поряд з інтраепітеліальною лімфоцитарною інфільтрацією, зростає глибина крипт без збільшення висоти ворсинок
Стадія 3	Згладження ворсинок. Це класичне ураження при целиакії, що виявляється у 40% хворих на герпетичний дерматит. Якщо клінічних проявів немає, таку целиакію класифікують як безсимптомну чи субклінічну. Проте таку саму картину можна спостерігати при тяжкому лямбліозі, дитячій харчовій алергії, реакції на трансплантат, хронічній ішемії кишечника, тропічній спру, недостатності імунoglobulinів, імунodefіцитних станах.

При негативному гістологічному аналізі можна провести повторну біопсію при наявних трансглютаміназних, ендомізіальних антитілах та антитілах до дезамінованих пептидів гліадину.

Характерні ознаки у пацієнтів, що отримують глютен-вмісну дієту:

- збільшення інтраепітеліальної інфільтрації лімфоцитів (більше 25/100 епітеліальних клітин);
- гіперплазія крипт зі зменшенням співвідношення ворсинок/крипт;
- згладження або атрофія ворсинок, яка може бути тотальною, субтотальною і вогнищевою;
- інфільтрація власної пластинки слизової мононуклеарами;
- структурні аномалії епітеліоцитів.

Якщо біопсія взята невдало, шматки невеликі та дезорієнтовані, то патологоанатом може уникнути встановлення діагнозу. У такому випадку рекомендована повторна множинна біопсія [11].

Загальноклінічні методи дослідження неспецифічні, однак вони дозволяють виявити анемію, гіпопротеїнемію, гіпоальбумінемію, гіпокальціємію, гіповітаміноз та інші мегаболічні розлади, що вимагають корекції.

Різноманітність клінічних проявів та неспецифічність гістологічних змін при целиакії зумовлює дифенціювання її з такими патологіями, як тропічна спру, комбіновані імунodefіцитні стани, лямблїоз, медикаментозно-індукована ентеропатія, пов'язана з ВІЛ-інфекцією ентеропатія, променеві ураження, недавня хіміотерапія, хронічна ішемія кишечника, відторгнення трансплантату, холера, хвороба Крона, хелікобактерна інфекція, еозинофільний гастроентерит, ентеропатія внаслідок харчової алергії (у малих дітей), аутоімунна ентеропатія, тяжкий ступінь недостатності харчування.

Введення безглютенової дієти для симптоматичних хворих суттєво покращує самопочуття, викликає регрес клінічних та біохімічних проявів, покращує якість життя хворих. Безперервне тривале лікування також знижує ризик виникнення злоякісних та незлоякісних ускладнень.

Стурбованість науковців все ще стосується віддалених наслідків безсимптомного перебігу хвороби та констатують, є питання тривалості БГД. Декілька досліджень показують, що у пацієнтів, в яких виявили захворювання під час скринінгу та більшість яких можна вважати асимптоматичними, якість життя покращиться на довготривалій період за умови БГД.

Пацієнти з тривалим анамнезом целиакії мають підвищений ризик виникнення доброякісних та злоякісних ускладнень і смертності. Найбільший ризик виникнення раку є в перші роки після встановлення діагнозу, зниження та наближення до звичайного ризику спостерігають через п'ять років. Такими утвореннями є злоякісні лімфоми, аденокарцинома тонкого кишечника, орофарингеальні пухлини.

Підвищений ризик таких ускладнень, як невізначене безпліддя (12%), виникнення остеопорозу (30–40%), переломи кісток (35%), несприятливе завершення вагітності спостерігається у пацієнтів з класичною формою. Ймовірність смертності збільшується у дорослих пацієнтів через зростання ризику фатальних злоякісних новоутворень [9, 13].

Єдиним методом лікування на сьогодні є строга БГД протягом усього життя. Виключення глютену з раціону призводить до клінічної, серологічної та гістологічної ремісії у більшості пацієнтів та попередження розвитку ускладнень. Близько 70% хворих повідомляють про покращення симптомів протягом 2 тиж після початку БГД. У дітей нормалізується ріст і розвиток при дотриманні дієти. Хоча відновлення ворсинок спостерігають через декілька місяців після початку лікування, проте повної гістологічної ремісії вдається досягнути через роки та не в кожного пацієнта. Ймовірно такі невдачі пов'язані з повторним вживанням глютену.

Безпечною межею споживання глютену для різних пацієнтів вважають діапазон від 10 до 100 мг/добу. Проте деякі дослідження вказують на межовий рівень 50 мг/добу.

Чистий овес без домішок є нетоксичним для 95% пацієнтів і тому використовувався в деяких країнах у складі БГД (наприклад, у Фінляндії) для лікування дорослих і дітей більше 15 років без підвищеного ризику ентеропатії. Деякі країни заперечують використання вівса через ймовірність потрапляння токсичних домішок та для уникнення вживання пацієнтами, які не сприймають овес.

Рис і кукурудза можуть бути включені ув дієту. Хоча більшість пацієнтів мають швидку клінічну відповідь на БГД, рівень відповіді різний. Осіб з тяжким перебігом слід госпіталізувати. Їм необхідні інфузії рідини та електролітів, довенне уведення засобів харчування, заліза, вітамінів, іноді стероїдів.

Хворим слід рекомендувати вживання в їжу натуральних продуктів з високим вмістом заліза та фолієвої кислоти, особливо якщо лабораторно виявлена їх недостатність. Пацієнти повинні бути проконсультовані дієтологом щодо особливості БГД.

Після встановленого діагнозу рекомендоване динамічне спостереження та повторне консультування пацієнтів, оскільки деякі зовнішні чинники можуть впливати на перебіг захворювання, ефективність лікування та способи контролю за ними. Серологічні тести не можуть виявити мінімальне споживання глютену (сліди). Також залишається дискусійним питання необхідності повторних біопсій для оцінювання видужування та дотримання дієтичних рекомендацій у пацієнтів, що позитивно відповідають на БГД, оскільки гістологічне видужування відбувається неоднаково, особливо у дорослих. Біопсію кишечника необхідно вважати обов'язковою в осіб з персистуючими симптомами, незважаючи на дотримання строгої дієти. Важливим є досягнення комплаєнтності між пацієнтом та лікарем для того щоб уникнути навмисного чи ненавмисного споживання глютену, що є найбільш ймовірною причиною низької відповіді на лікування [2, 8].

Всесвітньою Гастроентерологічною Організацією надано наступні рекомендації щодо ведення пацієнтів протягом першого року після встановлення діагнозу:

- клінічне оцінювання: моніторинг симптоматики та лабораторного тестування (розгорнутий загальний аналіз крові, вміст сироваткового заліза, вітаміну B<sub>12</sub>, серологічні маркери целиакії (anti-tTG IgA та anti-DGP IgA), вміст кальцію та вітаміну D);
- діти та підлітки повинні щорічно спостерігатися у сімейного лікаря та дитячого гастроентеролога з обов'язковою антропометрією, оцінкою розвитку у пубертатний період, визначенням серологічних маркерів целиакії до досягнення дорослого віку;
- для оцінювання кісткової маси слід застосовувати визначення мінеральної щільності кісток;
- необхідно розглянути питання вакцинації проти пневмококів, менінгококів, гемофільної інфекції;
- обов'язкове консультування дієтологом щодо оцінювання нутритивного статусу та дотримання дієти без глютену, включаючи метод ведення харчового щоденника;
- необхідно сприяти створенню спеціальних груп для підтримки пацієнтів з целиакією, що покращує розуміння нового способу життя та прихильність до БГД;
- за необхідності слід забезпечити психологічну підтримку хворих.

Клінічний ефект БГД починає виявлятися через 6–8 діб, проте для достовірного визначення ефективності цієї дієти потрібно не менше 1–1,5 міс.

БГД є засобом базисної терапії целиакії. Основні принципи цієї дієти такі:

- виключення продуктів, що містять глютен, а також продуктів, що підсилюють бродильні і гнильні процеси;
- повноцінність раціону з підвищеним вмістом білка і солей кальцію;

- обмеження механічних і хімічних подразників слизової оболонки кишечника.

Заборонені для вживання продукти, що містять ячмінь, висівки, булгар, кус-кус, борошно з твердої пшениці, сорти пшениці типу айнкорн, еммер, фарро, клейковина, борошно з клейковини, борошно Грема, пшениця Хорасама, солод, солодовий екстракт, солодовий ароматизатор та сироп, овес, вівсяні висівки та сироп, жито, пшенична спельта, тритикале (гібрид жита та пшениці), пшеничні зародки, крохмаль та висівки.

У деяких країнах доступний овес без домішок, який дозволяється в певних кількостях.

Рекомендовано вживати амарант, арорут, бобове борошно, гречку, кукурудзу, баранячий горох, насіння, просо, монтанне борошно (індійська рисова трава), горіхове борошно та страви з горіхів, очищений овес, картопляне борошно та крохмаль, лободу, всі сорти рису, соргове та соєве борошно, тапіока (крупа з крохмалю), крупу теф.

Також дозволяється вживання молочних продуктів, свіжого м'яса, морепродуктів, яєць, бобових (сочевиця, нут – квасоля гарбанзо, горох, квасоля), фруктів (свіжі, заморожені, консервовані), простих фруктових соків, овочів (свіжі, заморожені, консервовані), простих овочевих соків, рідких рослинних олій, меду, кукурудзяного сиропу, цукру (коричневого та білого), простого попкорну, оливков, картопляних чіпсів без глютену, приправ (натуральні трави, чистий чорний перець, яблучний, виноградний чи винний оцет).

Для приготування їжі слід застосовувати незабруднені глютенною їжею прилади, кухонну поверхню та посуд. Рекомендовано вживати їжу з високим вмістом клітковини [8, 10].

Поряд з БГД коригують білково-вітамінну недостатність та інші порушення, пов'язані з мальабсорбцією. При недостатності травлення слід застосовувати ферментні препарати. При анемії призначають препарати фолієвої кислоти, вітамін В<sub>12</sub>,

полівітаміни, а також препарати заліза. При дегідратації і порушеннях водноелектролітного обміну проводять внутрішньовенне поповнення рідини і електролітів. При стеатореї, а також клінічних ознаках остеопорозу вводять біфосфонати, препарати кальцію і вітамін D<sub>3</sub>. З метою корекції дисбіозу використовують пробіотики. Діарея є показанням до призначення препаратів, що мають абсорбуючі, цитопротективні властивості.

Показаннями до призначення глюкокортикостероїдів є рефрактерна до БГД целиакія, категорична відмова пацієнта від строгої дієти, важкий перебіг синдрому мальабсорбції з вираженим дефіцитом маси тіла. Рекомендовано призначення преднізолону 20–30 мг/добу (можливе збільшення до 60 мг/добу) до клінічного покращення з поступовим зменшенням дози.

Існують новітні підходи до лікування целиакії, що базуються на деяких імунопатогенетичних ланках. Зокрема вивчаються способи впливу на внутрішньопросвітне перетравлення глютену, покращення бар'єрних функцій, ефективність імунomodляторів. Проте багато з них не завершили стадію клінічних випробувань та не є доступними для застосування [15].

Моніторинг ефективності лікування необхідно оцінювати кожні 3–6 міс, доки не нормалізуються клініко-лабораторні показники, а далі – кожні 1–2 роки. Консультації щодо харчування слід проводити кожні 3–6 міс до клінічної ремісії, а далі – кожні 1–2 роки. Потрібно звертати особливу увагу при обстеженні жінок фертильного віку та вагітних.

Пацієнтам важливо наголосити ретельно перевіряти вміст інгредієнтів перед придбанням продуктів. Серед причин стійкості симптомів є поєднання целиакії із синдромом подразненого кишечника, невірний діагноз, продовження вживання клейковини, первинна непереносимість лактози, інша харчова алергія, недостатність підшлункової залози, мікроскопічний коліт, синдром надмірного бактеріального росту, запальні захворювання кишечника.

### Современное лицо целиакии. Что должен знать интернист?

**Н.Р. Матковская, Л.В. Глушко, Т.Ю. Гавриш, Н.М. Волошинвич, Л.М. Скрипник, У.И. Маслий**

Всемирная Гастроэнтерологическая Организация рассматривает целиакию как хроническое многокомпонентное аутоиммунное заболевание преимущественно проксимального отдела тонкой кишки, которое развивается при употреблении продуктов, содержащих глютен. Целиакию трудно диагностировать из-за мультисимптомности течения, которое способно меняться в течение жизни. Целиакия наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Существуют новейшие подходы к лечению целиакии, основанные на некоторых иммуннопатогенетических звеньях. В частности изучаются способы воздействия на внутрипросветного переваривания глютену, улучшение барьерных функций, эффективность иммуномодуляторов. Пациентам следует рекомендовать тщательно проверять содержание ингредиентов перед приобретением продуктов.  
**Ключевые слова:** целиакия, безглютеновая диета, мониторинг эффективности лечения.

### The modern face of celiac disease. What should an internist know?

**N.P. Matkovskaya, L.V. Glushko, T.Yu. Gavrih, N.M. Voloshinovich, L.M. Skrypnik, W.I. Maslii**

The World Gastroenterology Organization regards celiac disease as a chronic multicomponent autoimmune disease of the predominantly proximal small intestine, which develops with the use of products containing gluten. Celiac disease is difficult to diagnose due to the multisymptomatic course that can change throughout life. Celiac disease is inherited in an autosomal dominant manner with incomplete penetrance. There are new approaches to the treatment of celiac disease, based on some immune pathogenetic links. In particular, the ways of influencing the intraluminal digestion of gluten, the improvement of barrier functions, the effectiveness of immunomodulators are being studied. Patients should be advised to carefully check the contents of the ingredients before purchasing products.  
**Key words:** celiac disease, gluten-free diet, monitoring the effectiveness of treatment.

### Сведения об авторах

**Матковская Наталия Романовна** – Кафедра терапии и семейной медицины ИПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 53-32-95

**Глушко Любомир Владимирович** – Кафедра терапии и семейной медицины ИПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 53-32-95

**Гавриш Тарас Юрьевич** – Кафедра терапии и семейной медицины ИПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 53-32-95

**Волошинвич Нина Марьяновна** – Кафедра терапии и семейной медицины ИПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 53-32-95

**Скрипник Любовь Мироновна** – Кафедра терапии и семейной медицины ИПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 53-32-95

**Маслий Ульяна Игоревна** – Кафедра терапии и семейной медицины ИПО Ивано-Франковского национального медицинского университета, 76018, г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2; тел.: (0342) 53-32-95

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гастроентерологія: підручник у 2-х томах / За ред. Харченко Н.В., Бабака О.Я. – Кіровоград: Поліум, 2017. – Т. 2. – С. 27–41.
2. Дієтологія: Підручник / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна та ін. – К.: «Меридіан», 2012. – С. 195–199.
3. Окорочков А.Н. Руководство по лечению внутренних болезней: т. 2. Лечение болезней органов пищеварения. Лечение болезней пищевода, желудка, кишечника /А.Н. Окорочков. – М.: Мед. лит., 2009. – С. 531–542.
4. Catassi C, Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening— are we there yet? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):457–8.
5. Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Szajewska H, Shamir R. Primary prevention of celiac disease: environmental factors with a focus on early nutrition. *Ann Nutr Metab* 2015;67 Suppl 2:43–50.
6. Ivarsson A, Myléus A, Norström F., van der Pals M., Rosén A., Högberg L., Danielsson L, Halvarsson B., Hammarroth S., Hermell O., et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics*. 2013;131: e687–e694.
7. Jonas F. Ludvigsson, Carolina Ciacci, Peter HR Green, Katri Kaukinen, Ilma R. Korponay-Szabo et al. Outcome measures in coeliac disease trials: the Tampere recommendations. *GUT*. 2018; 67(8): 1410–1424.
8. Jonas F. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms / Jonas F., Daniel A., Leffler, Bai Julio [et al.] // *Gut*. – 2013. – 62(1): 43–52.
9. Jordan NE, Li Y, Magrini D, et al. Development and validation of a celiac disease quality of life instrument for North American children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:477–86.
10. Julio C. Bai, Carolina Ciacci, Gino Roberto Corazza et al. WGO Global Guidelines Celiac disease (long version). – Oslo, 2016; 35.
11. Mearin ML. The prevention of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29(3):493–501.
12. Nordyke K, Norström F, Lindholm L, et al. Health-related quality of life in adolescents with screening-detected celiac disease, before and one year after diagnosis and initiation of gluten-free diet, a prospective nested case-referent study. *BMC Public Health* 2013; 13:142
13. Pinto-Sanchez MI, Verdu EF, Gordillo MC, Bai JC, Birch S, Moayyedi P, et al. Tax-deductible provisions for gluten-free diet in Canada compared with systems for gluten-free diet coverage available in various countries. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(2):104–10.
14. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656–76.
15. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59(4):547–57.
16. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domell f M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(3):507–13.
17. Vriezinga SL, Farth N, van der Meulende Jong AE, et al. Comparison of patients' and doctors' reports on health-related quality of life in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:737–41.
18. Pico M, Spirito MF. Implementation of a health-related quality of life questionnaire for children and adolescents with celiac disease. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112:19–25.

Статья поступила в редакцию 21.11.2018