

Целиакия и ассоциированные заболевания

И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Ф.С. Дзедисова

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва; Северо-Осетинская государственная академия, Владикавказ

Celiac disease and associated diseases

I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva, F.S. Dzebisova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow; North-Ossetian state Academy, Vladikavkaz

В соответствии с современным определением, предложенным Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, 2012), целиакию рассматривают как иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных лиц. Детальное изучение патогенеза глютеновой энтеропатии создало основу для исследования возможных причин частого сочетания целиакии с рядом аутоиммунных и эндокринологических заболеваний. В качестве возможных причин ассоциации рассматриваются наличие у пациентов общих генетических маркеров, перекрестная реакция образующихся при целиакии аутоантител и активированных Т-лимфоцитов с собственными антигенами организма, системное воздействие провоспалительных цитокинов. Несмотря на то что многие вопросы патофизиологии остаются предметом дискуссии, в настоящее время не вызывает сомнения, что пациенты, страдающие рядом заболеваний, формируют группу риска по развитию целиакии и нуждаются в тщательном наблюдении и обследовании для своевременной постановки диагноза и назначения безглютеновой диеты.

Ключевые слова: дети, целиакия, ассоциированные заболевания, HLA-гены, аутоантитела, протокол диагностики целиакии ESPGHAN 2012.

In accordance with the current definition proposed by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) in 2012, celiac disease is regarded as an immune-mediated systemic disease caused by gluten and respective prolamins in genetically predisposed people. Detailed studies of the pathogenesis of gluten enteropathy provided the basis for investigating the possible causes of the common concurrence of celiac disease with a number of autoimmune and endocrine diseases. The possible reasons for the association are considered to be common genetic markers in the patients, a cross reaction of the autoantibodies formed in celiac disease and activated T lymphocytes with the body's intrinsic antigens, as well as the systemic action of proinflammatory cytokines. Although many issues of pathophysiology remain a matter of debate, the fact that patients suffering from a number of diseases form a group at risk for celiac disease and require a careful follow-up and examination for timely diagnosis and use of gluten-free diet is currently beyond question.

Key words: children, celiac disease, associated diseases, HLA genes, autoantibodies, 2012 ESPGHAN celiac disease diagnosis protocol.

В соответствии с современным определением, предложенным Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, 2012), целиакию рассматривают как иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных лиц и характеризующееся наличием разнообразных сочетаний глютенозависимых клинических проявлений, специфических антител, HLA DQ2 и DQ8 гаплотипов и энтеропатии [1].

Понимание целиакии не только как энтеропатии,

но как системной аутоиммунной патологии стало возможным на основании результатов многочисленных исследований, продемонстрировавших чрезвычайное разнообразие клинических проявлений глютеновой энтеропатии, доказавших ее ассоциацию с антигенами главного комплекса гистосовместимости, определивших роль аутоантител и эффекторных Т-лимфоцитов в патогенезе, а также подтвердивших частую ассоциацию целиакии с другими аутоиммунными заболеваниями. На настоящий момент установлено, что целиакия имеет четкую взаимосвязь с некоторыми неврологическими состояниями, аутоиммунными нарушениями эндокринной, сердечно-сосудистой и гепатобилиарной систем, а также рядом генетических синдромов. Так, к ассоциированным с целиакией заболеваниям относят следующие [2]:

заболевания эндокринной системы:

- сахарный диабет 1-го типа;
- аутоиммунные заболевания щитовидной железы;
- болезнь Аддисона;

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:44–49

Адрес для корреспонденции: Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования

Дмитриева Юлия Андреевна — к.м.н., доц. той же каф.

123480 Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Дзедисова Фатима Софлановна — к.м.н., асс. каф. Детских болезней № 1 Северо-Осетинской государственной медицинской академии

362019 Владикавказ, ул. Декабристов, д. 7

- нарушения репродуктивной функции.

Неврологические заболевания:

- мозжечковая атаксия;
- нейропатия;
- эпилепсия.

Заболевания сердечно-сосудистой системы:

- идиопатическая дилатационная кардиомиопатия;
- аутоиммунный миокардит.

Заболевания гепатобилиарной системы:

- первичный билиарный цирроз;
- аутоиммунный гепатит;
- аутоиммунный холангит.

Генетические синдромы:

- синдром Дауна;
- синдром Шерешевского — Тернера;
- синдром Шегрена.

Другие заболевания:

- ревматоидный артрит;
- болезнь Крона;
- язвенный колит;
- селективный дефицит IgA.

В течение более чем 30 лет исследователи отмечали частую ассоциацию целиакии с сахарным диабетом 1-го типа. Изучение распространенности глютенной энтеропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа стало возможным с внедрением в практику серологических тестов. В ходе скрининговых исследований, проведенных за последние 20 лет, установлено, что распространенность целиакии в данной группе пациентов варьирует от 0 до 16,4% и составляет в среднем 4% [3]. При регулярном проведении серологического исследования в большинстве случаев целиакия может быть диагностирована в течение года от дебюта сахарного диабета [4]. При этом у пациентов, серонегативных при первичном обследовании, не исключается появление характерных антител и развитие атрофической энтеропатии при последующем наблюдении [5].

Частота целиакии среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, по данным скрининговых исследований, составляет около 2—4%. В относительно недавно проведенном исследовании R. Valentino и соавт. продемонстрировали, что у 43% больных тиреоидитом Хашимото при морфологическом исследовании было выявлено увеличение количества $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в слизистой тонкой кишки, что соответствует 1-й степени энтеропатии, в соответствии с классификацией M. Marsh (повышение количества межэпителиальных лимфоцитов при сохранной ворсинчатой структуре слизистой) [6].

Имеются данные, указывающие на сочетание целиакии и болезни Аддисона [7]. В исследовании C. O'Leary и соавт. частота целиакии у этих пациентов составила 12,5% [8].

Механизмы ассоциации целиакии с указанными

заболеваниями продолжают изучаться до настоящего времени. В качестве одной из возможных причин рассматривают общность генетических маркеров.

В ходе многочисленных исследований доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (MCH II) HLA DR3 — DQ2 (DQ2.5 — DQA1*0501 — DQB1*0201 или DQ2.2 — DQA1*0201 — DQB1*0202) и HLA DR4 — DQ8 (DQA1*0301 — DQB1*0302), расположенными на 6p21 хромосоме. Гетеродимер DQ2 обнаруживается примерно у 90—95% больных, DQ8 — у оставшихся 5—10% [9]. В зависимости от количества и сочетания аллелей, представленных у конкретного больного, может варьировать риск возникновения и тяжесть клинических проявлений заболевания. Имеются данные, что наибольший риск развития тяжелых рефрактерных форм имеют DQ2 гомозиготы [10]. Роль молекул главного комплекса гистосовместимости в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе презентации антигенов Т-клеткам. Для развития патологического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки в ответ на употребление глютена пептиды глиаина должны быть представлены антигенпрезентирующими клетками с последующей активацией Т-лимфоцитов. При этом именно молекулы HLA DQ2 и HLA DQ8 обеспечивают процесс презентации [11].

Перед тем, как связаться с молекулами HLA на поверхности антигенпрезентирующих клеток, пептиды глиаина должны быть предварительно модифицированы в процессе абсорбции. Важную роль в модификации глиаина играет тканевая транслугаминаза-2, кальцийзависимый фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту в белковых молекулах. Под действием тканевой транслугаминазы пептиды глиаина трансформируются, что повышает их родство с соответствующим связывающим участком молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов. Активированные лимфоциты вырабатывают провоспалительные цитокины (IFN γ , TNF α , TNF β , IL10, IL1 β , TGF β), повреждающие слизистую оболочку кишечника, а также стимулируют В-клетки к продукции специфических антител как к глидину, так и к тканевой транслугаминазе и структурам слизистой оболочки тонкой кишки (кальретикулину, эндомиозию), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования.

Следует отметить, что HLA гены играют важную роль в развитии других аутоиммунных заболеваний и генетических синдромов (табл. 1). В частности, у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом при генетическом исследовании могут быть выявлены гаплотипы HLA DR3 — DQ2 и DR4 — DQ8,

характерные для целиакии. При этом, поскольку ближайшие родственники больных сахарным диабетом также часто несут аналогичные аллели, риск развития заболевания у них выше, чем в общей популяции [12]. Характерные гаплотипы HLA DR3 — DQ2 и DR4 — DQ8 выявлены у пациентов с болезнью Аддисона, синдромом Шегрена, аутоиммунным гепатитом [13].

Следует отметить, что гетеродимеры DQ2/DQ8 встречаются в популяции с частотой 30%, однако частота целиакии, в соответствии с современными эпидемиологическими исследованиями, составляет 1%. Принято считать, что HLA гены определяют риск развития заболевания лишь на 36—53% [14], являясь обязательным, но недостаточным компонентом в патогенезе. Поиск других возможных генетических факторов, ответственных за развитие болезни, продолжается до настоящего времени. Генетические исследования, проведенные в последние годы, позволили установить возможную связь развития целиакии с не HLA-генами, расположенными на хромосомах 5 (5q31—33), 2 (2q33), 19 (19p13), 4 (4q27) [15]. Аналогичные генетические маркеры часто выявляются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, инсулинзависимым сахарным диабетом, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, что также определяет возможные механизмы ассоциации целиакии с данными патологическими состояниями [15] (табл. 2).

Современные генетические исследования демонстрируют, что из 39 типичных не-HLA генов, определяемых у пациентов с целиакией, 64% могут быть

выявлены еще хотя бы при одном аутоиммунном заболевании. В значимом количестве генетические маркеры целиакии соответствуют генотипу при сахарном диабете (сочетание по 10 локусам), ревматоидном артрите (9 локусов), болезни Крона (17 локусов). Гены указанных локусов играют важную роль в осуществлении регуляции продукции цитокинов (TNF α , IFN γ , IL2, IL21, IL10), активации естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, а также в поддержании барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки [16].

Наличие общих генетических маркеров при целиакии и других аутоиммунных заболеваниях открывает новые возможности для разработки современных методов лечения. В частности, требует изучения эффективности антицитокиновой терапии целиакии (ингибиторы IL12/IL23, анти-ФНО¹), успешно используемой при таких заболеваниях, как болезнь Крона и ревматоидный артрит.

Другим возможным механизмом взаимосвязи целиакии с аутоиммунными заболеваниями может являться перекрестная реакция антител к тканевой транслугтаминазе (анти-ТТГ) и активированных Т-лимфоцитов с аутоантигенами организма. В частности, под действием тканевой транслугтаминазы может происходить деамидирование пептидов в структуре различных органов и тканей, что ведет к образованию неоантигенов и провоцирует развитие реакций иммунного ответа за пределами ки-

¹ Фактор некроза опухоли.

Таблица 1. Генетика ассоциированных с целиакией заболеваний [10]

Генотип	Заболевания
DQA1*0501 — DQB1*0201 (DQ 2.5)	Рассеянный склероз
DQA1*0201 — DQB1*0202 (DQ 2.2)	Системная красная волчанка Аутоиммунные заболевания щитовидной железы
DQA1*0301 — DQB1*0302 (DQ 8)	Сахарный диабет 1-го типа
DRB1*0401, DRB1*0404, DRB1*0405, DRB1*0408	Ревматоидный артрит
DRB1*1501, DRB1*1502, DRB1*0103	Болезнь Крона, язвенный колит

Таблица 2. Примеры не-HLA-генов при целиакии, связанных с развитием других аутоиммунных заболеваний [10]

Локус	Ген	Наличие при ассоциированных с целиакией заболеваниях
2q33.2	CTLA 4, ICOS	Ревматоидный артрит Сахарный диабет 1-го типа
2p16.1	REL, PUS10, PEX13, AHS2	Ревматоидный артрит Язвенный колит Болезнь Крона
3q25.33	IL12A, SCHIP1	Системный склероз
4q27	IL2, IL21, TENR, KIAA1109	Ревматоидный артрит Сахарный диабет

щечника [17]. Образующиеся иммунные комплексы анти-ТТГ с самим ферментом могут быть выявлены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг, лимфатические узлы, почки, кожу. Имеются данные, что у беременных женщин анти-ТТГ способны проникать через плаценту и нарушать нормальное течение беременности, приводя к внутриутробной гибели плода или повторным выкидышам [18]. В патогенезе сахарного диабета у пациентов с целиакией определенную роль может играть связывание анти-ТТГ с трансклутаминой поджелудочной железы, участвующей в процессе секреции инсулина островковыми клетками [19].

Наконец, ряд авторов полагает, что в стимуляции аутоиммунных реакций при нелеченой целиакии важное значение может иметь повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки для пищевых и бактериальных антигенов [17].

С учетом доказанных общих патогенетических механизмов развития целиакии и ряда других аутоиммунных состояний одним из актуальных вопросов, обсуждаемых в настоящее время является эффект безглютеновой диеты в плане профилактики и терапии ассоциированных заболеваний. В исследовании французских авторов в 2008 г. была проведена ретроспективная оценка частоты возникновения аутоиммунных заболеваний у больных целиакией в зависимости от соблюдения ими строгой безглютеновой диеты [20]. Выявлено, что после установления диагноза целиакии аутоиммунные заболевания развились у 55 из 788 больных, при этом риск формирования аутоиммунной патологии в 10-летний срок после диагностики глютеновой энтеропатии был достоверно ($p=0,02$) ниже у пациентов, соблюдавших безглютеновую диеты ($6\pm 2\%$ против $15,6\pm 5,9\%$ соответственно). Общая частота аутоиммунных заболеваний составила 5,4 на 1000 пациентов в год в случае строгого соблюдения диеты по сравнению с 11,3 при ее нарушении ($p=0,002$).

В исследовании О. Saadah и соавт. (2004) продемонстрировано, что строгое соблюдение безглютеновой диеты способствует лучшему контролю за метаболическими параметрами при сахарном диабете и положительно влияет на показатели роста пациентов [21]. N. Abid и соавт. (2011) продемонстрировали, что среди детей с целиакией и сахарным диабетом меньшее количество пациентов имели эпизоды тяжелой гипогликемии на фоне терапии инсулином в случае строгой безглютеновой диеты [22].

Учитывая доказанную связь целиакии с рядом аутоиммунных заболеваний и возможный эффект безглютеновой диеты в плане профилактики их развития или облегчения течения, экспертами ESPGHAN предложен протокол диагностики целиакии у паци-

ентов группы риска при наличии ассоциированной патологии.

В соответствии с рекомендациями ESPGHAN, пациентам данной группы в отсутствие у них клинических проявлений, свойственных целиакии, целесообразно исходно провести генетическое исследование с определением маркеров HLA DQ2/DQ8. В случае выявления типичных аллелей пациенты должны быть обследованы на наличие антител к тканевой трансклутаминазе (анти-ТТГ-IgA) в сочетании с первичной оценкой уровня общего IgA в сыворотке. При отрицательных значениях анти-ТТГ-IgA и нормальном уровне общего IgA на момент обследования наличие целиакии маловероятно. Однако с учетом того, что заболевание может дебютировать позднее, серологическое исследование целесообразно повторять не реже, чем каждые 2—3 года. В случае исходно положительного результата серологического обследования и уровне анти-ТТГ-IgA более 3 норм необходим детальный сбор анамнеза с целью выявления у пациентов каких-либо признаков целиакии (гастроинтестинальных проявлений, дефицитных состояний и т.д.). При наличии соответствующих симптомов больной подлежит дальнейшему обследованию в соответствии с протоколом ESPGHAN 2012 для пациентов с симптомами заболевания (см. рисунок) [1].

В случае отсутствия каких-либо типичных для целиакии проявлений и уровне анти-ТТГ-IgA более 3 норм пациентам необходимо проведение эндоскопического исследования с забором 3—4 биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки для морфологического исследования. При выявлении уровня анти-ТТГ-IgA ниже 3 норм для исключения ложноположительных результатов исследования целесообразно определение антител к эндомизию (анти-ЕМА-IgA). В случае положительного титра анти-ЕМА пациенты должны быть направлены на эндоскопическое исследование с забором достаточного количества биоптатов для морфологического исследования (не менее 4 из нисходящей части двенадцатиперстной кишки + 1 из луковицы). При умеренно повышенном титре анти-ТТГ (менее 3 норм) и отрицательных результатах анти-ЕМА пациент подлежит наблюдению, находясь на обычной диете с контролем уровня анти-ТТГ каждые 3—6 мес до того, как уровень антител либо не придет в норму, либо превысит 3 нормы, что станет показанием для эндоскопического исследования [1].

Таким образом, особое внимание к пациентам с аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями и регулярное проведение скрининговых серологических исследований в группах риска будут способствовать своевременному выявлению целиакии, в том числе малосимптомных форм заболевания. Своевременное назначение безглютеновой диеты в таких случаях может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие

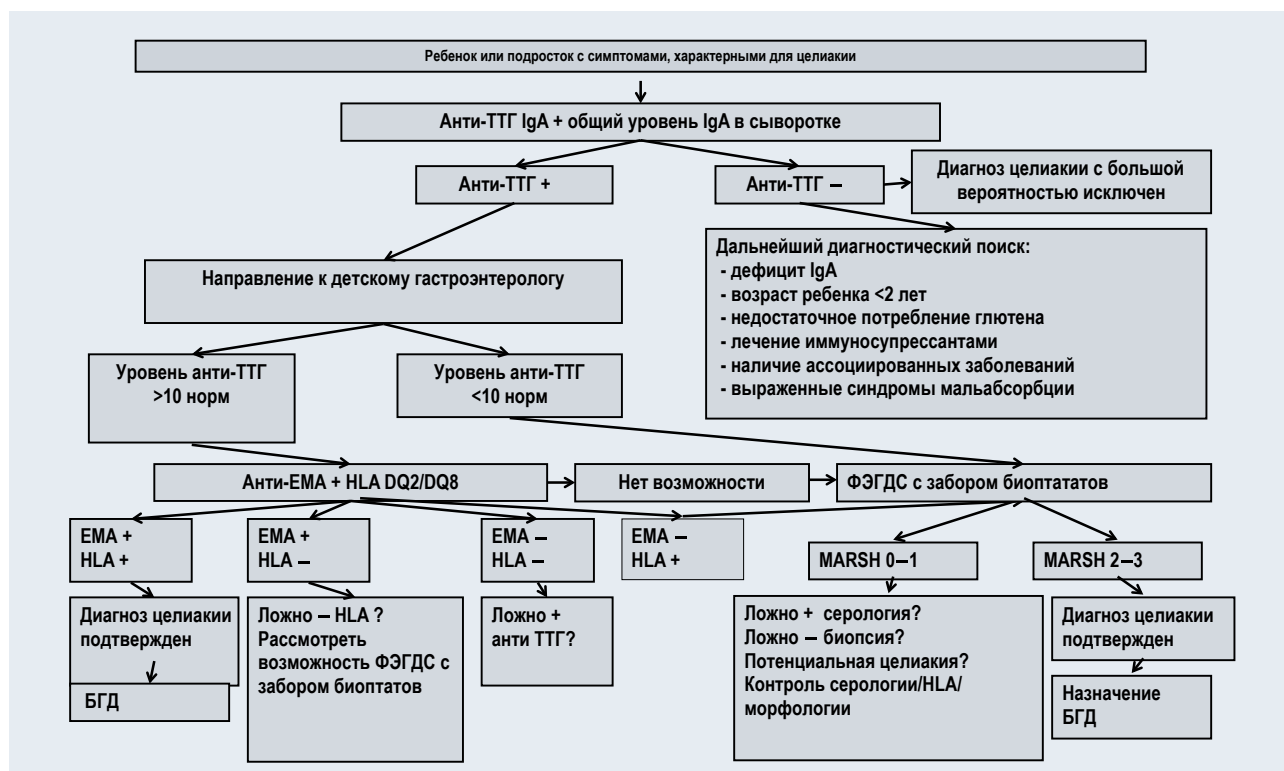


Рисунок. Алгоритм диагностики целиакии у детей и подростков с характерными симптомами заболевания.

Анти-ТТГ — антитела к тканевой трансглутаминазе; ЕМА — антитела к эндомизию; БГД — безглютеновая диета; ФЭГДС — фиброэзофагогастродуоденоскопия.

тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая Т-клеточную лимфому и другие виды злокаче-

ственных новообразований (аденокарцинома желудка и кишечника, сквамозный рак пищевода).

ЛИТЕРАТУРА

- European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPN 2012; 54: 136—160.
- Aledini A., Green P. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. Ann Intern Med 2005; 142: 289—298.
- Collin P., Kaukinen K., Välimäki M. et al. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. Endocrine Reviews 2002; 23: 4: 464—483.
- Saukkonen T., Savilahti E., Reijonen H. et al. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. Diabet Med 1996; 13: 464—470.
- Cacciari E., Bianchi F.B., Salardi S. et al. Late development of IgA antiendomycial antibodies and small intestinal mucosal atrophy after insulin dependent diabetes mellitus onset. Arch Dis Child 1997; 77: 465.
- Valentino R., Savastano S., Maglio M. et al. Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. Eur J Endocrinol 2002; 146: 479—483.
- Zelissen P.M.J., Bast E.J.E., Croughs R.J.M. Associated autoimmunity in Addison's disease. J Autoimmun 1995; 8: 121—130.
- O'Leary C., Walsh C.H., Wieneke P. et al. Celiac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. Q J Med 2002; 95: 79—82.
- Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease. Annu Rev Immunol 2000; 18: 53—81.
- Gutierrez-Achury J., Coutinho-Almeida R., Wijmenga C. Shared genetics in celiac disease and other immunemediated diseases. J Intern Med 2011; 269: 591—603.
- Sollid L.M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. Nat Rev Immunol 2002; 2: 647—655.
- Williams A.J.K., Norcross A.J., Lock R.J. et al. The high prevalence of autoantibodies to tissue transglutaminase in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes is not associated with islet autoimmunity. Diabetes Care 2001; 24: 504—509.
- Dalton T.A., Bennett J.C. Autoimmune disease and the major histocompatibility complex: therapeutic implications. Am J Med 1992; 92: 183—188.
- Petronzelli F., Bonamico M., Ferrante P. et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. Ann Hum Genet 1997; 61: 307—317.
- Catassi C., Fasano A. Celiac disease. Current opinion in Gastroenterol 2008; 24: 687—691.
- Holopainen P., Mustalahti K., Uimari P. et al. Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. Gut 2001; 48: 696—701.
- Collin P., Kaukinen K., Välimäki M. et al. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. Endocrine Reviews 2002; 23: 4: 464—483.

18. *Korponay-Szabo I.R.* Pathogenesis of celiac disease. Mat. Of CD-Medics Training Seminar «Coeliac disease a holistic approach». Malta 2009; 8—10.
19. *Gomis R., Sener A., Malaisse-Lagae F., Malaisse W.J.* Transglutaminase activity in pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta* 1983; 760: 384—388.
20. *Cosnes J., Cellier C., Viola S. et al.* Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 7: 753—758.
21. *Saadah O.I., Zacharin M., O'Callaghan A. et al.* Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with celiac disease. *Arch Dis Child* 2004; 89: 871—876.
22. *Abid N., McGlone O., Cardwell C. et al.* Clinical and metabolic effects of gluten-free diet in children with type 1 diabetes and celiac disease. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 322—325.

Поступила 18.02.14