

И ОЩЕ ЗА ЦЕЛИАКИЯТА...

Aretaeus от Кападокия (II век след н.е.) описва хронична диария с малабсорбция у деца и жени, наричайки я целиакично нарушение. Целиакията е имуно-медирано системно нарушение, предизвикано от глутен и свързани проламини, при генетично предразположени индивиди. Клиничните симптоми са свързани с храносмилателния тракт или екстраинтестинално. Целиакията се диагностицира чрез подробна анамнеза, обективен статус, рутинни хематологични и лабораторни изследвания, специфични серологични тестове, йеюнална биопсия, образни изследвания – абдоминална ехография, рентгенологични методики, капсулна ендоскопия, специфични генетични маркери. Лечението включва стриктна безглутенова диета за цял живот, витамини, микро- и макроелементи, желязо, витамин В12, фолиева киселина, витамин D. Прогнозата на пациентите с целиакия, при спазване е диетата и добро мониториране, е добра.



Въведение

доц. д-р Миглена
Георгиева, д-р
Илоана Дянкова,
доц. д-р Ружа
Панчева-Димитрова,
Алис Ренжилиян,
д-р Ния Рашева, д-р
Красимира Колева

УМБАЛ „Св. Марина“,
МУ „Проф. д-р
Параскев Стоянов“,
гр. Варна

Ключови думи:

целиакия, деца,
хронична диария,
серологични
тестове,
безглутенова
диета

През неолита се култивират зърнени култури (9500 преди н.е.). Aretaeus от Кападокия (II век след н.е.) описва хронична диария с малабсорбция у деца и жени, наричайки я целиакично нарушение. През 1887 г. педиатърът Samuel Gee от Hospital for Sick Children Great Ormand Street, London, дава първото модерно описание на болестта. Признава млечната непоносимост за проблем при целиакиците. Лекува с диета (сурово месо и малко количество хляб) с променлив успех. Christian Herte, американски лекар, пише книга през 1908 г. за деца с целиакия (Ц), наричайки заболяването интестинален инфантилизъм. Willem Dicke, датски педиатър, свързва Ц с пшеницата – по време на глада през 1944 г. случаите намаляват. В годините 1955-1965 се натрупват познания за Ц^[1,2].

Ц е имуномедирано системно нарушение, предизвикано от глутен и свързани проламини, при генетично предразположени индивиди. Тя се характеризира с различни клинични белези, положителни антители (антиендомизиумни – ЕМА, анти-тъканна трансглутаминизна – ТТГ2), при хаплотип HLA-DQ2 или DQ8, с клинични данни за ентеропатия^[3,4]. Това е мултиорганно аутоимунно заболяване, с честота от 1 на 100 до 1 на 1750, до почти липсваща в дадени региони^[5]. Жените се засягат два пъти по-често. В Европа диагностицираните към недиагностицираните случаи са от 5:1 до 13:1^[5].

Етиология и патогенеза

Голямото геномно свързано проучване (GWAS) демонстрира, че сегем

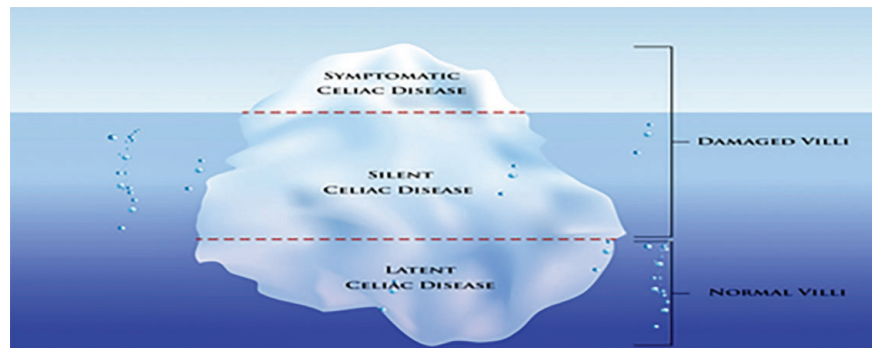
хромозомни региона са свързани с появата на захарен диабет тип 1 и Ц – RGS1 (1q31), IL18RAP (2q12), TAGAP (6q25), Zp21, PTPN2 (18p11), CTLA4 (2q33), SH2B3 (12q24). Тези данни внушават епидемиологични доказателства за връзката между захарния диабет тип 1 и Ц, както и бъдеща оценка на глутеновия прием, като споделен етиологичен фактор. Други пет хромозомни региона са доказани като строго свързани с Ц в проучване в САЩ – 1q31, 3q25, 3q28, 4q27, 2q31. Човешкият левкоцитен антиген (HLA)-DQ2 и DQ8 е главният генетичен риск за Ц^[3,4]. Принадлежността към тези хаплотипове HLA определя и наличието на много свързани с тази патология аутоимунни феномени^[3,4].

Рисковите фактори за развитие на Ц са фамилна обремененост, кавказка раса, европейски произход, женски пол, захарен диабет тип 1, коли-

чеството и качеството на глутена в храната. Ранното захранване с глутен-съдържащи храни може да е рисково за по-късна изява на Ц. Някои инфекции могат да улеснят имуен отговор към глутена – антитела, насочени срещу капсид VP7 на ротавирусите, притежават кръстосана реактивност с TTG2^[3,6].

Ц се развива вследствие на включването в диетата на глутена, съдържащ се в пшеницата (шпелта, камут, грис, твърда), ръжта, овеса, тритикалето. Глутен не съдържа просото, соргото, тефа, оризът, царевичката, киноата, амаранта, елдата. Патогенезата е свързана с нарушената регулация на вродения и придобит имунитет. Активацията на придобитата имунна система става след преминаването на гиадина (токсичната съставка на глутена) през тънчочревния епител. Повишеният интестинален пермеабилитет е ранна патогенетична проява^[3,4]. Антигенният тригер (глутенът) повишава интестиналния пермеабилитет. Друг механизъм на повишен транспорт на гиадина е чрез свръхекспресия на трансферин рецептора.

В резултат на повишеното антигенно гразнене с гиадин и на фона на променена имунна реактивност, се получава Т-клетъчен и В-клетъчен (IgA, IgG) абнормен имуен отговор на равнището на lamina propria. Задейства се възпалителна реакция от взаимодействието на субмукозните макрофаги с глутена, което води до имуен отговор и с последваща секреция на проинфламаторни цитокини и образуване на автоантитела, насочени срещу TTG2. Така се стига до изразено възпаление на интестиналните вили, с последваща вилозна атрофия. Лига-



Фигура 1:
Айсбергът на целиакията

вична атрофия намалява абсорбтивната повърхност на тънкото черво и това клинично резултира в синдром на малабсорбция с развитие на дефицити^[2,3].

Клинична картина

По своята изява Ц прилича на айсберг – хората с изявена клинична картина са малко, а тези с минимална или липсваща – много (Фиг. 1)^[3].

Клиничните прояви са свързани с:

- храносмилателния тракт или
- извънхраносмилателния тракт^[3,7,8].

Гастроинтестиналните симптоми са: коремна болка, диария, подуване на корема, метеоризъм и повишена флатуленция, оригване, гадене и повръщане, лактозна непоносимост, запек (рядко), необяснима загуба на тегло, глосит, язви в устната кухина и афтозен стоматит, обемни и лошо миришещи фекалии, куркане на червата. Екстраинтестиналните прояви включват анемия, депресия, напрегнатост, умора, косопад, alopecia areata, лесна ранимост на кожата, херпетиформен дерматит, нарушения в менструалния цикъл, понижено либидо, импотентност, хипогликемия, мускулни крампи, миопатия, ставни болки, остеопороза,

епистаксис, хеморагии, нокти тип “часовниково стъкло”, койлонихия, нисък ръст, забавено физическо развитие, отоци, периферна невропатия, атаксия, епилепсия, дефекти в зъбния емайл, късен пубертет^[8-10].

Целиакията има няколко форми^[1-3,6,7].

Класическа (типична)

- **Форма с ранно начало** – до 2 год. възраст, с „класическа“ картина – хронична мазна, зловонна диария, безапетитие, промени в поведението, голям корем, хипотрофия (страда основно теглото, а не ръстът).
- **Форма с късно начало** – между 2 и 6 години, с хронична диария (кашави фекалии, но не много чести дефекации), без промени в апетита и поведението, нисък ръст (не страда толкова теглото).

Атипична

Няма диария, моно- или олигосимптоми: желязодефицитна анемия, хипотрофия, нисък ръст, безапетитие и повръщане, костни промени (остеопороза, остеомаляция, фрактури – при юноши остеопороза – вероятна Ц).

Асимптомна

- **Тиха** (нехарактерни за Ц клинични

таблица 1

КЛАСИФИКАЦИЯ ПО MARSH			
Тип	Интраепителна лимфоцитоза	Криптна хиперплазия	Вилозна атрофия
Тип 0	Няма	Няма	Няма
Тип 1	Има	Няма	Няма
Тип 2	Има	Има	Няма
Тип 3А	Има	Има	Парциална
Тип 3В	Има	Има	Субтотална
Тип 3С	Има	Има	Тотална

отклонения и субтотална атрофия).

- **Латентна** (няма клинична картина, няма субтотална атрофия, но има увеличено количество интраепителни лимфоцити и съответен HLA тип).

През последните години, с натрупване на нови знания, се променят схващанията за формите на Ц:

- **Тиха** – наличие на антитела, HLA DQ3, DQ8, промени в тънкото черво, симптоми, но нетипични за Ц.
- **Латентна** – наличие или отсъствие на симптоми и антитела, HLA DQ3, DQ8, без ентеропатия, но на някакъв период пациентът е имал такава.
- **Потенциална** – наличие на антитела, HLA DQ3, DQ8, без хистологични отклонения в йеюналната лигавица, със симптоми или без, може да се развие ентеропатия по-късно.

Съществува и понятието рефрактерна Ц. Това е рядка форма на заболяването, при което има липса на подобрение в тежката клинична картина на малабсорбция и хистологията за вилозна атрофия при

стриктно спазвана диета след повече от 12 месеца; лоша прогноза; среща се при пациенти над 65 год.; протича с хипоалбуминемия, анемия; лечението е с глюкокортикоиди и имunosупресори^[4].

Има множество заболявания и състояния, които са свързани с Ц – инсулинозависим захарен диабет тип 1, аутоимунни чернодробни болести, аутоимунни заболявания на щитовидната жлеза, Адисонова болест, хипопитуитаризъм, язвен колит, болест на Крон, IgA дефицит, саркоидоза, белодробни и сърдечно-съдови болести – аутоимунен миокардит, идиопатична дилатативна кардиомиопатия, идиопатична белодробна саркоидоза, заболявания на съединителната тъкан – ревматоиден артрит, лупус, дерматомиозит, имунна тромбоцитопенична пурпура, вителиго, синдром на Sjogren, генетични заболявания – Down, Turner, Williams^[10-13].

Диагностични методи и диференциална

диагноза

Целиакията се диагностицира с помощта на подробно снета анамнеза и физикално изследване; рутинни хематологични и лабораторни тестове, специфични серологични тестове и генетични маркери, йеюнална биопсия, образни изследвания – абдоминална ехография, рентгенологични методи, капсулна ендоскопия и др.^[3,4,14].

Серологичните тестове за целиакия включват IgA анти ЕМА с чувствителност 85-100% и специфичност 96-100%, IgA анти ТТG2 с чувствителност 95% и специфичност 90%, IgA антиглиадинови антитела (AGA), IgA антиретиколинови антитела, IgA антиактинови антитела с чувствителност 50-65% и специфичност до 100%, IgG AGA с чувствителност 55-100% и специфичност 40-98%, антитела срещу негезаминирани форми на глиадин пептиди. Първоначално се определя общото количество IgA и според резултата се изследват IgA или IgG специфични антитела. Според последните препоръки се изследват пациенти, които са на глютенова диета. При начално тестване на симптоматични пациенти се извършва определяне на клас IgA анти ТТG2 или ЕМА. Ако не се знае общ IgA, той се измерва. При пациенти с първичен или вторичен IgA дефицит, поне един допълнителен клас IgG антитела се изследва. Не се препоръчват бързи тестове, не се изследват AGA антитела. Фалшиво положителни анти ТТG2 се установяват при висока концентрация на IgA, хронични чернодробни болести, миеломна болест^[3,6,14].

Йеюнална биопсия не е нужна при симптоматични пациенти с голямо количество (>10 пъти) IgA анти ТТG2 нива, потвърдени с ЕМА позитивни

антитела и евентуално HLA DQ2 и/или DQ8 хетеродимер позитивни. Ако анти TTG2 антителата са позитивни в малки концентрации и ЕМА са негативни, и диагнозата Ц е суспектна. Биопсията е необходима за доуточняване. При серонегативните случаи с клинична суспекция се извършва биопсия^[3,4,14].

Според новите препоръки генетичното изследване за HLA DQ2 и/или DQ8 не се препоръчват за рутинно изследване. Те се прилагат при определени клинични ситуации^[3,14]:

- При неясна хистология и серонегативни пациенти.
- При противоречива серология и хистология.
- При подозирана рефрактерна на лечение целиакия.
- При пациенти със синдром на Down.
- Пациенти, които не желаят или не могат да се подложат на биопсия.

Тънкочревната биопсия включва множество биопсии^[3-6] от втората част на дуоденума, хистологично се търси наличие на вилозна атрофия, като класификацията се прави по Marsh (Табл. 1)^[1,3,4].

Други причини за вилозна атрофия са^[1,3,4]:

- Тънкочревен свръхрастеж.
- Автоимунна ентеропатия.
- Хипогамаглобулинемия.
- Лекарствено свързана ентеропатия.
- Болест на Whipple.
- Болест на Крон.
- Еозинофилен ентерит.

- Тънкочревен лимфом.
- Чревна туберкулоза.
- Инфекциозни ентерити – ламблиоза.
- Недохранване.
- СПИН ентеропатия.

Лечение и прогноза

Лечението включва строга безглутенова диета за цял живот, витамини и микро-, макроелементи – железен препарат, витамин В12, фолиева киселина, витамин Д^[1-3,4,6].

Проследяването на пациента се извършва на всеки 3/6 месеца, следят се тегло и ръст, серологични маркери. При липса на клиничен отговор или рецидив на симптомите се прави йеюнална биопсия. Пълното оздравяване на тънкочревната лигавица настъпва след 1-2 г., на фона на строга безглутенова диета^[1,3,14-16].

При неспазване на строгата безглутенова диета могат да възникнат усложнения^[2,15]:

- Остеопороза.
- Неврологични усложнения.
- Епилепсия.
- Депресия.
- Интестинални стриктури.
- Репродуктивни болести.
- Язвен йеюноилеит.
- Т-клетъчен тънкочревен лимфом.
- Перфорация на тънко черво.
- Тънкочревен агенокарцином.
- Колоректален карцином.
- Орофарингеален карцином.
- Хепатоцелуларен карцином.

Пациентите с клиника на малабсорбция се тестват задължително за Ц. Тестовете за това заболяване се правят също при: родственици първа линия със или без симптоми за Ц, необяснимо повишени серумни нива на трансаминази, пациенти със захарен диабет тип 1, със симптоми от храносмилателния тракт^[15].

Прогнозата за пациентите с Ц, при строго спазване на безглутенова диета и стриктно проследяване, е добра^[1,3,4,6]. ■

Книгопис:

1. Груева Л. Глутен свързани нарушения и безглутенова диета. Съвременни насоки. Варна, 2019.
2. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, Giorgio R, Carlo Catassi, Fasano A. Celiac disease: a comprehensive current review. BMC Med, 2019, 17, (1), 142.
3. Husby S., Koletzko S, Korponay-Szabo I., Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C17 et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. JPGN, 2020, 70, 141-156.
4. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R., Castillejo G., Sanders DS, Cellier Ch et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESSCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J., 2019, 7, (5), 583-613.
5. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PHBet et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16, (6), 823-836.
6. Коцев, И. Глутенова ентеропатия. MEDINFO, 2012, 11, 24-28.
7. Hujuel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. Gastroenterol Clin North Am., 2019, 48, (1), 19-37.
8. Jericho H, Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. Nutrients, 2018, 10, (6), 755.
9. Freeman HJ. Endocrine manifestations in celiac disease. World J Gastroenterol., 2016, 14, 22, (38), 8472-8479.
10. Trovato CM, Raucci U, Valitutti F, Montuori M, Villa MP, Cucchiara S, Parisi P. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. Epilepsy Behav, 2019, 99:106393.
11. Kurppa K, Laitinen A, Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes. Lancet Child Adolesc Health, 2018, 2, (2), :133-143.
12. Minelli R, Gaiani F, Kayali S, Di Mario F, Fornaroli F, Leandro G et al. Thyroid and celiac disease in pediatric age: a literature review. Acta Biomed, 2018, 17, 89, (9-S).
13. Великова, Ц. Глутенова ентеропатия и асоциирани с нея аутоимунни и други заболявания. MEDINFO, 2018, 9.
14. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. Gastroenterology, 2019, 156, (4), 885-889.
15. Gallegos C, Merkel R. Current Evidence in the Diagnosis and Treatment of Children With Celiac Disease. Gastroenterol Nurs, 2019, 42, (1), 41-48.
16. Di Nardo G, Villa MP, Conti L, Ranucci G, Pacchiarotti C, Principessa L et al. Nutritional Deficiencies in Children with Celiac Disease Resulting from a Gluten-Free Diet: A Systematic Review. Nutrients, 2019, 13, 11, (7), 1588.