

# Целіакія: діагностування і ведення пацієнтів

Керівництво Американської колегії гастроентерологів<sup>1</sup> (квітень 2013 р.)

**Ц**еліакія – це імунно-зумовлена реакція на глютен (запасний білок пшениці, ячменю, жита) продуктів харчування, що насамперед впливає на тонкий кишечник осіб із генетичною схильністю і припиняє свою дію після виключення глютену з раціону.

Протягом останніх 50 років суттєво збільшилася поширеність целіакії, яка сягає близько 1% в загальній популяції, а за останнє десятиліття зросла частота її діагностування.

Целіакія може проявлятися багатьма симптомами, як типовими для шлунково-кишкових захворювань (діарея, стеаторея, втрата маси тіла, здуття живота, метеоризм, біль у животі), так і іншими (аномальні печінкові проби, залізодефіцитна анемія, остеопатія, шкірні захворювання та інші різноманітні прояви).

Але в багатьох осіб із целіакією симптоми взагалі можуть не проявлятися. Хворобу зазвичай виявляють за допомогою серологічних тестів для визначення специфічних для неї антитіл. Діагноз підтверджується біопсією слизової оболонки дванадцятипалої кишки. І серологічне дослідження, і біопсію слід проводити на тлі дотримання глютенонвмісної дієти. Лікування целіакії – це насамперед безглютенова дієта (БГД), яка потребує певного навчання пацієнтів, мотивації та спостереження лікарем.

Часто трапляється форма целіакії, яка не реагує на лікування; особливо це стосується осіб, яким поставили діагноз у зрілому віці. Постійні або рецидивуючі симптоми повинні спонукати до:

- перегляду початкового діагнозу пацієнта для виключення альтернативних діагнозів;
- перевірки БГД, щоб переконатися у відсутності вираженої контамінації глютену;
- проведення серологічного тестування для підтвердження дотримання БГД.

Крім того, слід розглянути можливість оцінки пов'язаних із целіакією розладів, які можуть спричинювати стійкі симптоми, наприклад мікроскопічний коліт, екзокринну дисфункцію підшлункової залози, а також таких ускладнень целіакії, як асоційована з ентеропатією лімфома або рефрактерна целіакія.

Нові терапевтичні методи вивчаються у клінічних дослідженнях, але ще не затверджені для використання на практиці. Оскільки відповідь багатьох пацієнтів на БГД є неповною, а тривале її дотримання пов'язане з труднощами, необхідно розробляти нові ефективні методи лікування для контролю симптомів, купірування запалення й запобігання пошкодженню органів. Поширеність целіакії зростає в усьому світі, але у багатьох пацієнтів залишається недіагностованою, що свідчить про необхідність подальшого вдосконалення стратегій оптимального виявлення хворих.

Рекомендації щодо діагностики, лікування та загального ведення пацієнтів із целіакією, зокрема підходу до оцінки відсутності відповіді на лікування, створені насамперед для лікування дорослих пацієнтів, однак включають також особливості ведення дітей. Для визначення якості доказів і класифікації рекомендацій було використано систему GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations), яка пропонує 4 категорії якості доказів (висока, середня, низька й дуже низька) і 2 категорії сили рекомендацій (сильні або слабкі)<sup>2</sup>.

## У яких випадках слід провести тест на виявлення целіакії

- Тест на виявлення целіакії слід провести в пацієнтів, симптоми або лабораторні показники яких свідчать про порушення процесів всмоктування (мальабсорбцію): хронічну діарею із втратою маси тіла, стеаторею, біль у животі після їди, здуття живота (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Необхідно розглянути можливість тестування на целіакію у пацієнтів із такими симптомами або лабораторними показниками, причиною яких може бути целіакія, що піддається лікуванню (сильна рекомендація, середній рівень доказів).

- Слід протестувати пацієнтів, які мають члена родини першого ступеня спорідненості з підтвердженим діагнозом целіакії, якщо симптоми або лабораторні показники цих пацієнтів свідчать про можливу її наявність (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

<sup>1</sup>The American College of Gastroenterology – ACG.

<sup>2</sup>Рекомендація вважається *сильною*, якщо переваги значно перевищують негативні наслідки і відсутність наслідків. Умовною рекомендацію вважають, якщо залишається деяка невизначеність щодо балансу вигод/потенційної шкоди. Якість доказів оцінюється від високої до низької. Докази високої якості означають, що подальші дослідження навряд чи вплинуть на впевненість авторів щодо оцінки ефекту. Помірна якість доказів свідчить, що подальші дослідження, ймовірно, мали б вплив на впевненість авторів, а низька якість доказів вказує на те, що подальші дослідження, швидше за все, матимуть значний вплив на впевненість в оцінці ефекту й, напевно, змінять його оцінку.

- Слід розглянути можливість тестування на целіакію безсимптомних пацієнтів, які мають члена родини першого ступеня спорідненості з підтвердженим діагнозом целіакії (умовна рекомендація, високий рівень доказів).

- Наявність целіакії може бути поясненням підвищеного рівня активності амінотрансфераз сироватки за браком іншої етіології (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Слід протестувати пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу за наявності будь-яких симптомів із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або лабораторних показників, які можуть вказувати на целіакію (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

Стани, за яких целіакія наявна частіше, ніж у загальній популяції, і/або за яких може бути корисною безглютенова дієта, наведено в **таблиці 1**.

### Встановлення діагнозу целіакії

- Для виявлення целіакії у дітей віком > 2 років слід надавати перевагу тестам на визначення IgA до тканинної трансглутамінази (ТТГ), чутливість (близько 95%) і специфічність (≥ 95%) яких доведено в багатьох дослідженнях (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Коли є висока ймовірність целіакії, при якій розглядається можливість дефіциту IgA, слід виміряти вміст загального IgA. Альтернативний підхід передбачає визначення в таких пацієнтів як IgA, так і IgG, наприклад, вміст IgG до дезамінованих пептидів однієї зі складових глютену – гліадину (ДПГ) (сильна рекомендація, середній рівень доказів).

- У пацієнтів зі встановленим низьким вмістом або селективним дефіцитом IgA слід проводити тестування на основі визначення вмісту IgG (IgG до ДПГ і IgG до ТТГ) (сильна рекомендація, середній рівень доказів).

- Якщо підозра на целіакію висока, необхідно провести біопсію кишечника, навіть у разі негативного результату серологічних досліджень (сильна рекомендація, середній рівень доказів).

- Під час проведення всіх діагностичних серологічних досліджень пацієнтам слід дотримуватися глютенвмісної дієти (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Для первинного виявлення целіакії не рекомендується застосовувати тести на визначення антитіл до нативного гліадину через значну варіабельність їхньої діагностичної точності (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Використання комбінації кількох тестів для діагностики целіакії замість самого лише тесту на IgG до ТТГ може незначно підвищити чутливість дослідження, але знижує специфічність і тому не рекомендується до застосування в популяціях із низьким рівнем ризику (умовна рекомендація, помірний рівень доказів).

- Під час проведення скринінгу на целіакію у дітей віком < 2 років тест на IgA до ТТГ слід поєднувати з виявленням антитіл до ДПГ (IgA і IgG) (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

На **рисунок 1** наведено алгоритм діагностики целіакії.

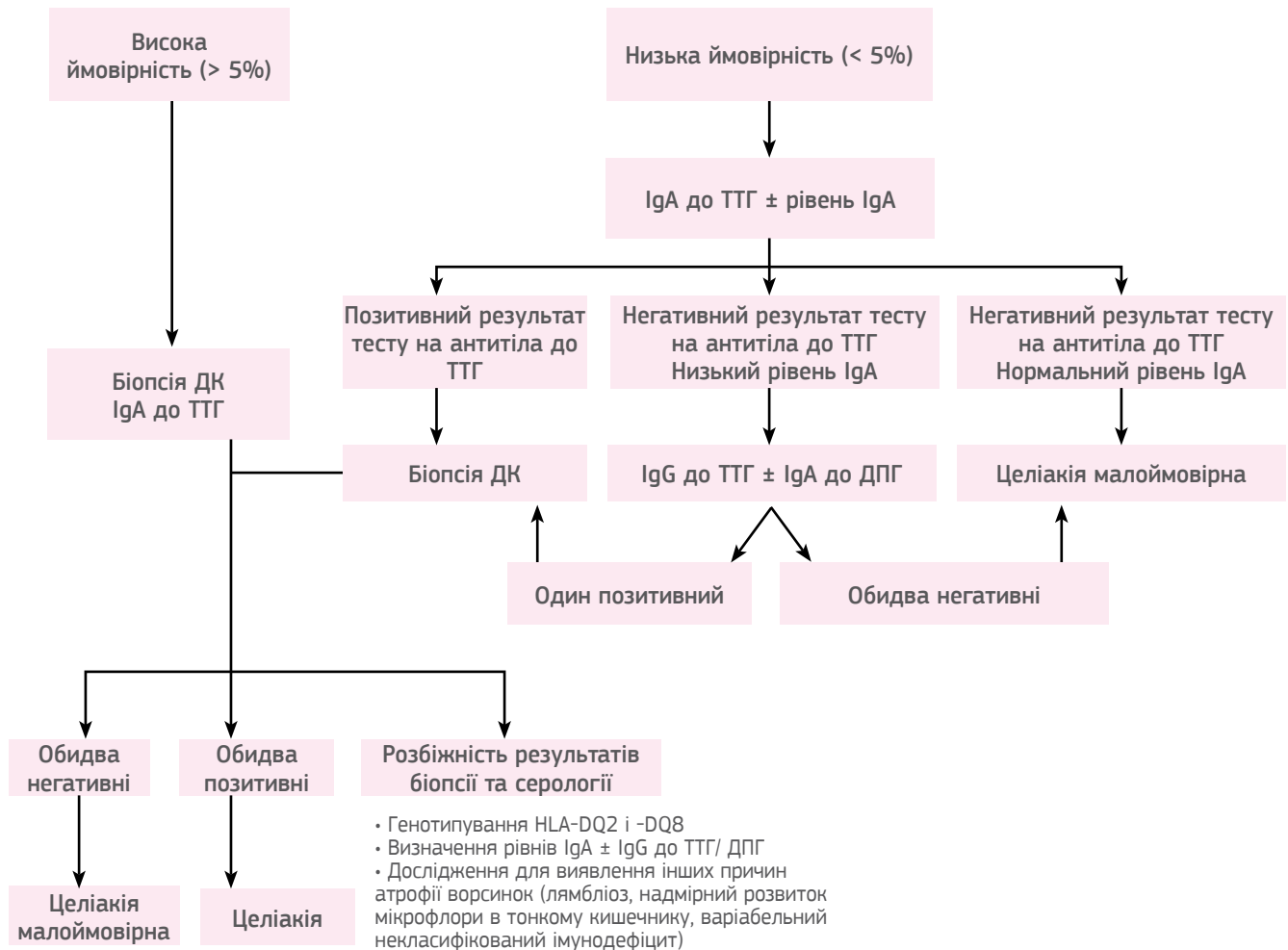
### Дослідження, які підтверджують наявність целіакії

- Підтвердження діагнозу целіакії повинно ґрунтуватися на поєднанні даних історії хвороби, фізикального обстеження, серологічних тестів і ендоскопії верхніх відділів ШКТ із гістологічним аналізом матеріалу декількох біопсій дванадцятипалої кишки (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Ендоскопія верхніх відділів ШКТ із біопсією тонкої кишки є одним із найважливіших компонентів діагностичної оцінки для осіб із підозрою

**Таблиця 1. Стани, за яких целіакія наявна частіше, ніж у загальній популяції, і/або за яких може бути корисною безглютенова дієта**

Целіакія діагностується часто (поширеність більша ніж у 2 рази, якщо порівняти із загальною популяцією)	Целіакія діагностується з меншою частотою, але піддається лікуванню
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симптоми мальабсорбції</li> <li>• Діарея із втратою маси тіла</li> <li>• Хронічна діарея з/без болю в животі</li> <li>• Хронічний дефіцит заліза й анемія</li> <li>• Метаболічне захворювання кісткової тканини та ранній остеопороз</li> <li>• Постпрандіальне здуття живота й газоутворення</li> <li>• Безпричинна втрата ваги</li> <li>• Аномально підвищена активність ферментів печінки</li> <li>• Атрофія ворсинок, випадково виявлена під час ендоскопічного або гістологічного дослідження</li> <li>• Герпетиформний дерматит</li> <li>• Периферична нейропатія</li> <li>• Афтозні виразки в порожнині рота</li> <li>• Відставання в рості</li> <li>• Знебарвлення зубів або втрата емалі з розвитком зубів</li> <li>• Захворювання щитоподібної залози</li> <li>• Синдром подразненої товстої кишки</li> <li>• Синдром Дауна, синдром Тернера</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легеневий гемосидероз</li> <li>• Чоловіче або жіноче безпліддя через нез'ясовні причини</li> <li>• Диспепсія</li> <li>• Аменорея</li> <li>• Хронічна втома</li> <li>• Видиме порушення всмоктування тиреоїдних препаратів для замісної терапії</li> <li>• Епілепсія або атаксія</li> <li>• Закреп</li> <li>• Періодичний біль у животі</li> </ul>



Примітки: ДК – дванадцятипала кишка; ДПГ – дезаміновані пептиди гліадину; HLA – людський лейкоцитарний антиген; Ig – імуноглобулін; ТТГ – тканинна трансглутаміназа.

**Рисунок 1. Алгоритм діагностування целіакії**

на целіакію, і її проведення рекомендовано для підтвердження діагнозу (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Для підтвердження діагнозу целіакії рекомендовано проведення кількох біопсій дванадцятипалої кишки (одна або дві біопсії цибулини і принаймні чотири біопсії дистального відділу) (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Лімфоцитарна інфільтрація епітелію кишечника за відсутності атрофії ворсинок не є специфічною для целіакії, тому слід розглянути інші причини цієї патології (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

Позитивні результати серологічних тестів на специфічні для целіакії антитіла у пацієнтів із атрофією ворсинок підтверджують діагноз целіакії. Однак негативні результати таких тестів не повністю виключають імовірність діагнозу целіакії, хоча й істотно зменшують її. Інші можливі причини атрофії ворсинок наведено в **таблиці 2**.

Діагноз целіакії потребує підтвердження гістологічних змін, пов'язаних із цим захворюванням, які можуть бути визначені відповідно до класифікації M.N. Marsh (1992), модифікованої класифікації

**Таблиця 2. Інші (окрім целіакії) можливі причини атрофії ворсинок слизової оболонки дванадцятипалої кишки**

Тропічна спру (тропічна діарея)
Надмірний розвиток мікрофлори в тонкому кишечнику
Аутоімунна ентеропатія
Спру з гіпогаммаглобулінемією
Ентеропатія, спричинена медичними препаратами (наприклад, олмесартаном)
Хвороба Уіппла
Колагенова спру
Хвороба Крона
Еозинофільний ентерит
Кишкова лімфома
Кишковий туберкульоз
Інфекційний ентерит (наприклад, лямбліоз)
Реакція «трансплантат проти хазяїна»
Недостатнє харчування
Ентеропатія при синдромі набутого імунодефіциту

**Таблиця 3. Гістологічні класифікації целиакії, які часто використовуються**

Модифікована класифікація M.N. Marsh (G. Oberhuber, 2000)	Гістологічні критерії			Спрощена класифікація (G.R. Corazza, 2007)
	Підвищений вміст інтраепітеліальних лімфоцитів*	Гіперплазія кишкових крипт	Атрофія ворсинок	
Тип 0	Немає	Немає	Немає	Немає
Тип 1	Є	Немає	Немає	Ступінь А
Тип 2	Є	Є	Немає	
Тип 3а	Є	Є	Є (часткова)	Ступінь В1
Тип 3б	Є	Є	Є (субтотальна)	
Тип 3с	Є	Є	Є (тотальна)	Ступінь В2

\* > 40 інтраепітеліальних лімфоцитів на 100 ентероцитів за модифікованою класифікацією M.N. Marsh (G. Oberhuber, 2000), > 25 інтраепітеліальних лімфоцитів на 100 ентероцитів за класифікацією G.R. Corazza (2007).

Marsh (G. Oberhuber, 2000) або новішої спрощеної класифікації (G.R. Corazza, 2007) (табл. 3).

### Роль додаткового тестування при целиакії

- Тести на визначення HLA-DQ2/ HLA-DQ8 не повинні використовуватися в плановому порядку під час початкової діагностики целиакії (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Генотипування HLA-DQ2 і -DQ8 слід використовувати як ефективний метод виключення захворювання в окремих клінічних ситуаціях (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

Прикладами таких клінічних ситуацій є:

- сумнівні дані гістологічного дослідження слизової тонкої кишки (тип 1-2 за модифікованою класифікацією M.N. Marsh) у серонегативних пацієнтів;
- оцінка стану пацієнтів на БГД, у яких тестування на целиакію не було проведено до БГД;
- пацієнти із суперечливими результатами серологічних та гістологічних досліджень, які були проведені для виявлення целиакії;
- пацієнти з підозрою на рефрактерну целиакію, якщо первинний діагноз целиакії залишається під питанням;
- пацієнти з синдромом Дауна.

- Капсульну ендоскопію не слід використовувати для первинного встановлення діагнозу, за винятком пацієнтів із позитивними результатами специфічних серологічних тестів на целиакію, які не бажають або не в змозі пройти ендоскопічне дослідження з біопсією (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Слід розглянути застосування капсульної ендоскопії для оцінки стану слизової оболонки тонкої кишки в пацієнтів із ускладненими формами целиакії (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Оцінка проникності кишечника, тест із D-ксилозою і метод пасажу бар'єрової суспензії в тонкому кишечнику не є ні специфічними, ні чутливими, тому їх застосування не рекомендовано для діагностики целиакії (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Ефективність дослідження випорожнень або слини не є підтвердженою, тому вони не рекомендовані для використання в діагностиці целиакії (сильна рекомендація, слабкий рівень доказовості).

### Диференціація целиакії від нецелиакійної чутливості до глютену

- Наявність симптомів або симптоматичної відповіді на одну лише БГД не слід використовувати для діагностики целиакії, оскільки це не дає змоги відрізнити целиакію від нецелиакійної глютенної чутливості (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Діагноз нецелиакійної глютенної чутливості слід розглядати тільки після виключення целиакії за результатами відповідного тестування (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

### Діагностування у пацієнтів на безглютеновій дієті

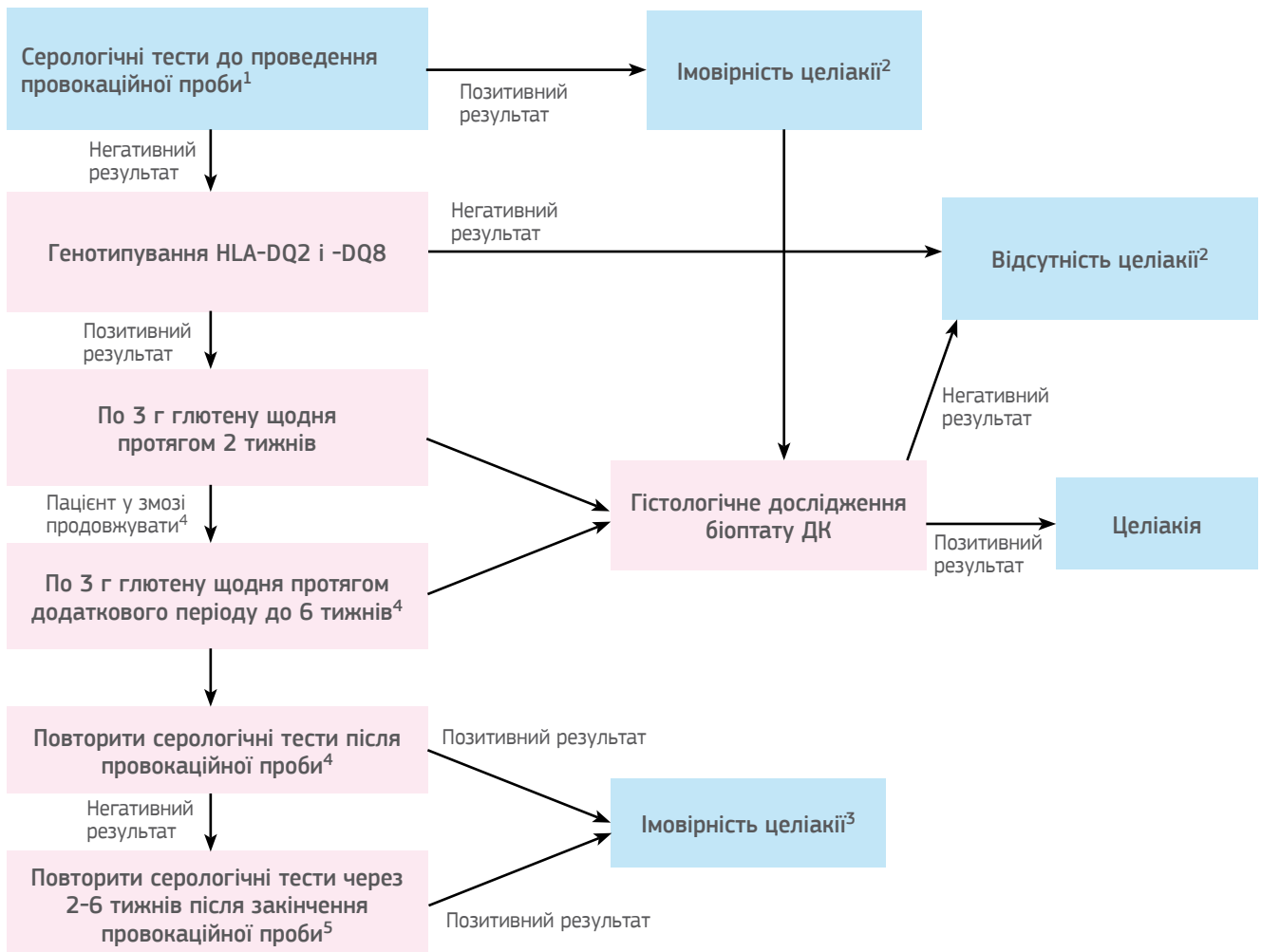
- Хоча стандартні діагностичні тести (специфічні серологічні дослідження й біопсія кишечника) мають високу прогностичну цінність позитивного результату для целиакії, їх не слід застосовувати для виключення целиакії в пацієнтів, які вже дотримуються БГД (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- До проведення провокаційної проби з глютену слід спробувати виключити целиакію за допомогою генотипування HLA-DQ2 і -DQ8 (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Целиакію слід диференціювати від нецелиакійної глютенної чутливості, щоб визначити ризик розвитку станів недостатності поживних речовин, ускладнень целиакії у пацієнтів, ризик целиакії й пов'язаних із нею порушень у членів сім'ї, а також щоб впливати на ступінь і тривалість дотримання БГД (умовна рекомендація, помірний рівень доказовості).

- У разі необхідності слід розглянути можливість проведення провокаційної проби з глютену для діагностування або виключення целиакії в пацієнтів, які вже дотримуються БГД (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Незважаючи на незручності, зумовлені відсутністю як підтвердження, так і виключення діагнозу



Примітки: HLA – людський лейкоцитарний антиген.

<sup>1</sup>Серологічні тести на антитіла до тканинної трансглутамінази, ендомізійу та/або дезамінованих пептидів гліадину.

<sup>2</sup>Якщо в пацієнта з позитивними результатами серологічних тестів під час дотримання безглютенової дієти результати гістологічного дослідження є нормальними або непридатні для діагностики, потрібна провокаційна проба з глютену і повторна біопсія для підтвердження або виключення целиакії.

<sup>3</sup>Особи з позитивними серологічними тестами на целиакію, але з нормальними результатами біопсії, можливо, страждають на целиакію; їхній стан слід оцінити повторно й контролювати надалі залежно від клінічних обставин.

<sup>4</sup>У одному з досліджень серед пацієнтів, які отримували провокаційну пробу з глютену протягом 14 днів, гістологічний тип 3 за M. Marsh (1992) було виявлено в 68% хворих; позитивні серологічні результати тестів на целиакію – у 75%; гістологічний тип 3 або позитивні серологічні результати – у 90%. Таким чином, двотижнева провокаційна проба з глютену може дати хибнонегативні результати в 10% пацієнтів. Додаткову діагностичну чутливість у разі подовження провокаційної проби до 8 тижнів не визначено.

<sup>5</sup>Концентрація специфічних для целиакії антитіл, визначена серологічними методами, може продовжувати зростати після закінчення провокаційної проби з глютену. В одному дослідженні наприкінці 14-денного періоду провокаційної проби позитивні результати серологічного тесту на антитіла до тканинної трансглутамінази були отримані в 25% пацієнтів, а на антитіла до дезамінованих пептидів гліадину – у 30%; принаймні один позитивний результат тесту мали 50% пацієнтів. Через 14 днів частка пацієнтів зросла до 55% і 45% відповідно, незважаючи на те, що хворі відновили безглютенову дієту; 75% мали принаймні один позитивний результат тесту на 28-й день, тобто через 14 днів після закінчення провокаційної проби з глютену.

**Рисунок 2. Алгоритм застосування провокаційної проби з глютену для діагностики або виключення целиакії в пацієнтів, які дотримуються безглютенової дієти і у яких не було проведено попереднього доказового діагностичного тестування**

целиакії, деякі пацієнти обиратимуть подальше дотримання суворої БГД без проведення провокаційної проби з глютену; цих пацієнтів слід вести як осіб із підтвердженою целиакією (умовна рекомендація, низький рівень доказів).

Алгоритм проведення провокаційної проби глютену для діагностики або виключення целиакії наведено на **рисунку 2**.

### Ведення пацієнта з целиакією

• Особи з целиакією повинні дотримуватися БГД довічно. Це означає суворе уникнення всіх про-

дуктів, які містять білки пшениці, ячменю та жита (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

• Хоча чистий овес, очевидно, добре переноситься більшістю людей із целиакією, його слід вводити в раціон із обережністю, а також ретельно контролювати наявність побічних реакцій у пацієнтів (сильна рекомендація, середня доказовість).

• Особам із целиакією слід звертатися до дієтолога, який є фахівцем із питань целиакії, для отримання ретельної оцінки харчування й інформації щодо БГД (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Особам із уперше виявленою целиакією необхідно пройти тестування та лікування з приводу недостатності таких мікроелементів, як залізо, фолієва кислота, вітаміни D і B<sub>12</sub> (обов’язково) та інших за потреби (умовна рекомендація, низький рівень доказів).

### Контроль стану пацієнта з целиакією

- Стан пацієнтів із целиакією слід регулярно контролювати, оцінюючи залишкові або нові симптоми, дотримання БГД, а також ускладнення. У дітей особливу увагу слід звертати на нормальний ріст і розвиток (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Пацієнт має проходити періодичне медичне спостереження у фахівця із целиакії. У разі підозри на наявність глютену в продуктах слід запропонувати консультацію дієтолога (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

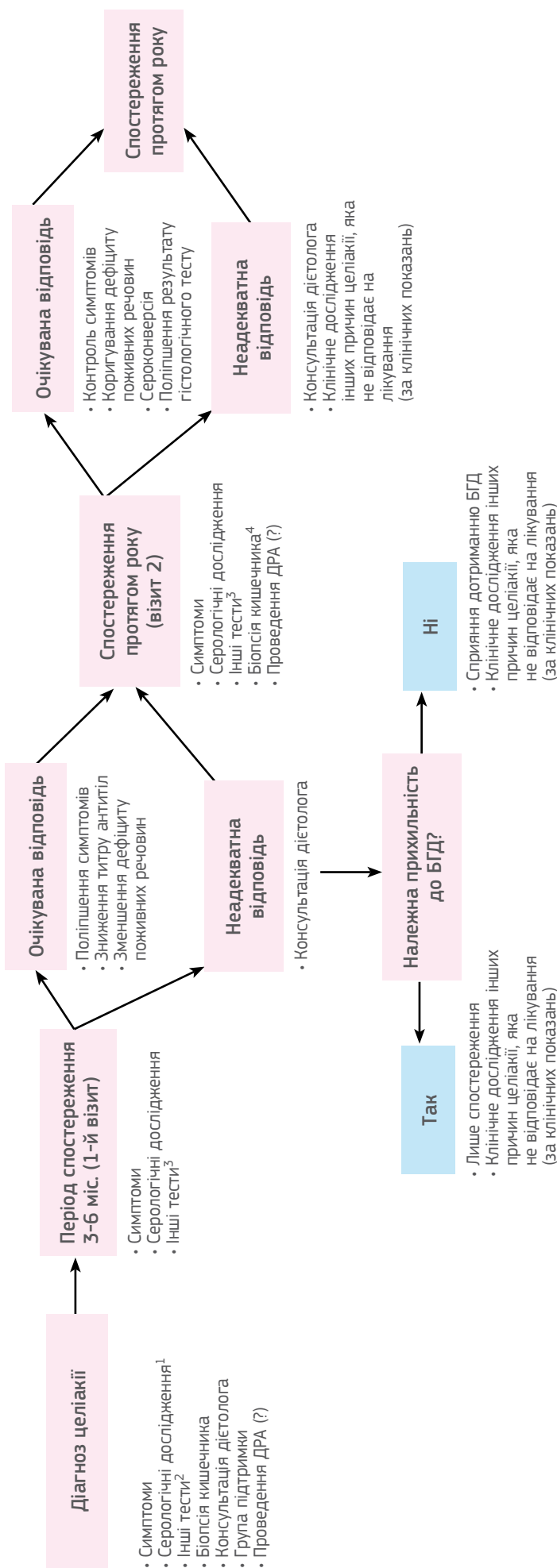
- Моніторинг дотримання безглютенової дієти повинен базуватися на поєднанні даних анамнезу та серологічних досліджень (наявність IgA до ТТГ або IgA-/IgG до ДПГ) (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Проведення ендоскопії верхніх відділів ШКТ із біопсією рекомендовано для моніторингу у разі відсутності клінічної відповіді або рецидиву симптомів, незважаючи на дотримання БГД (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Моніторинг пацієнтів із целиакією повинен включати перевірку нормалізації лабораторних показників, відхилення яких було виявлено під час первинного дослідження (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

Цілями моніторингу стану пацієнта після встановлення діагнозу целиакії повинні бути:

- контроль симптомів (за наявності);
- спрощення дотримання БГД;
- запобігання ускладненням або раннє їх виявлення (рис. 3).



Примітки: БГД – безглютенова дієта; ДРА – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія.

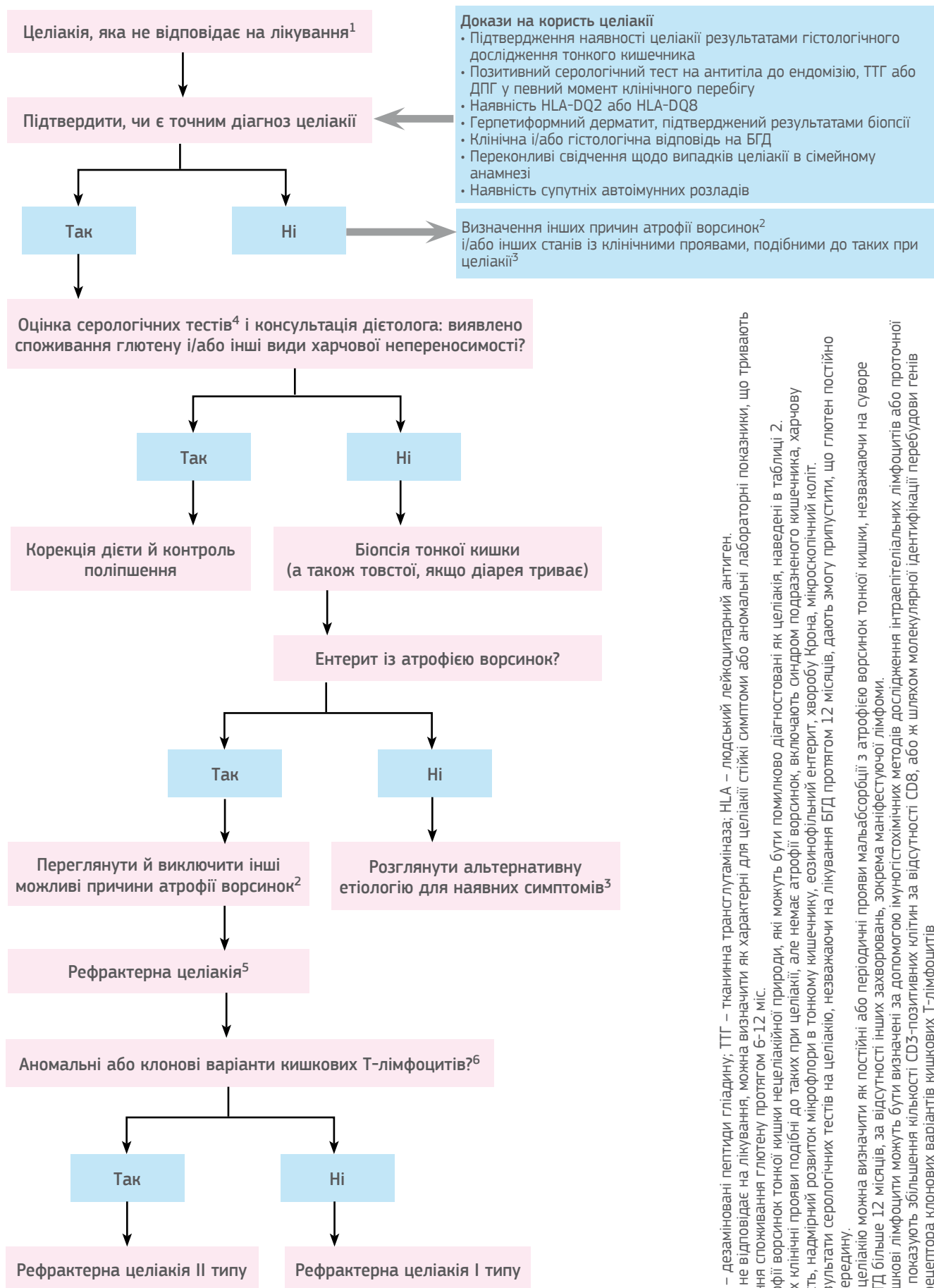
<sup>1</sup>Для моніторингу стану пацієнта з целиакією можна використовувати тести на антитіла до тканинної трансглютамінази й дезамінованих пептидів гліадіну.

<sup>2</sup>Також можна використовувати повний аналіз крові; визначення активності аланінамінотрансферази; визначення вмісту вітамінів (A, D, E, B<sub>12</sub>), міді, цинку, каротину, фолієвої кислоти, феритину, заліза.

<sup>3</sup>Призначення аналізу крові під час періоду спостереження з метою перевірки й корекції лабораторних показників, які були аномальними на початку дослідження, має бути індивідуальним.

<sup>4</sup>Роль біопсії для моніторингу целиакії детально описується в тексті.

**Рисунок 3. Алгоритм контролю стану пацієнта з целиакією**



Примітки: ДПГ – дезаміновані пептиди гліадину; ТТГ – тканинна трансглютаміназа; HLA – людський лейкоцитарний антиген.

<sup>1</sup>Целиакія, яка не відповідає на лікування, можна визначити як характерні для целиакії стійкі симптоми або аномальні лабораторні показники, що тривають попри уникнення споживання глютену протягом 6-12 міс.

<sup>2</sup>Причини атрофії ворсинок тонкої кишки нецелиакійної природи, які можуть бути помилково діагностовані як целиакія, наведені в таблиці 2.

<sup>3</sup>Стани, за яких клінічні прояви подібні до таких при целиакії, але немає атрофії ворсинок, включають синдром подразненого кишечника, харчову непереносимість, надмірний розвиток мікрофлори в тонкому кишечнику, еозинофільний ентерит, хворобу Крона, мікроскопічний коліт.

<sup>4</sup>Позитивні результати серологічних тестів на целиакію, незважаючи на лікування БГД протягом 12 місяців, дають змогу припустити, що глютен постійно вживається всередину.

<sup>5</sup>Рефрактерну целиакію можна визначити як постійні або періодичні прояви мальабсорбції з атрофією ворсинок тонкої кишки, незважаючи на суворе дотримання БГД більше 12 місяців, за відсутності інших захворювань, зокрема маніфестуючої лімфи.

<sup>6</sup>Аномальні кишкові лімфоцити можуть бути визначені за допомогою імуногістохімічних методів дослідження інтраепітеліальних лімфоцитів або проточної цитометрії, які показують збільшення кількості CD3-позитивних клітин за відсутності CD8, або ж шляхом молекулярної ідентифікації перебудови генів Т-клітинного рецептора клонових варіантів кишкових Т-лімфоцитів

**Рисunek 4. Алгоритм дослідження випадків целиакії, яка не відповідає на лікування, та рефрактерної целиакії**

## Випадки целиакії, яка не відповідає на лікування, або рефрактерної целиакії

- Стан пацієнтів із целиакією, яка не відповідає на лікування, слід ретельно оцінювати й надавати лікування кожному пацієнту відповідно до етіології захворювання (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Ранні етапи оцінки повинні включати проведення серологічних тестів і ретельний аналіз дієти пацієнта дієтологом, який має досвід у лікуванні целиакії (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

- Необхідно диференціювати випадки рефрактерної целиакії типів I і II, оскільки це важливо для ведення і прогнозування стану пацієнта (сильна рекомендація, середній рівень доказовості).

- Лікування препаратами, що є доповненням до БГД, слід розглядати у випадках рефрактерної целиакії (умовна рекомендація, помірний рівень доказовості).

- Стан пацієнтів із рефрактерною целиакією слід пильно контролювати й надавати інтенсивну поживну підтримку, зокрема шляхом парентерального харчування, якщо це показано (сильна рекомендація, високий рівень доказів).

Ведення пацієнтів із рефрактерною целиакією I типу передбачає виключення прихованого глютену як причину збереження активності хвороби та лікування харчової недостатності, яка може виникати внаслідок ентеропатії з мальабсорбцією. Часто є потреба в симптоматичному лікуванні діареї. Традиційна фармакотерапія у тяжких випадках полягає у призначенні системного кортикостероїда (преднізону тощо). Пацієнтам, у яких відповідь на стероїдний препарат є неповною або у яких відбувається рецидив після зниження дози, можна призначити азатіопрін — засіб, що має імуносупресорну дію.

У нещодавніх дослідженнях показано ефективність будесоніду та месаламіну з вивільненням у тонкій кишці; перевагою цих препаратів є менша частота побічних реакцій.

Загальний підхід до лікування рефрактерної целиакії II типу є таким самим, як і для рефрактерної целиакії I типу. Проте симптоми і ознаки рефрактерної целиакії II типу є тяжчими і гірше відповідають на терапію, недостатність харчування може бути вираженою і потребувати харчової підтримки. У одному дослідженні 5-річна виживаність пацієнтів із рефрактерною целиакією становила 44% у порівнянні з 93% серед пацієнтів з рефрактерною целиакією I типу. Причинами смерті були лімфома, недостатність харчування та сепсис. Рандомізованих контрольованих досліджень із вивчення рефрактерної целиакії II типу не проводилося, і тому для жодного лікування не доведено ефективності. Препаратами, які призначають при рефрактерній целиакії II типу, є системні кортикостероїди, будесонід із кишково-розчинною оболонкою, азатіопрін або 6-меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин, антитіла до фактора некрозу пухлин та кладрибін. Високим є ризик Т-клітинної лімфоми, асоційованої з ентеропатією, і вона може потребувати хірургічного втручання, хіміотерапії або трансплантації кісткового мозку. У деяких пацієнтів лімфома може мати тривалий, але неагресивний перебіг, проте зазвичай прогноз є поганим.

На **рисунку 4** наведено алгоритм дослідження випадків целиакії, яка не відповідає на лікування, та рефрактерної целиакії.

*Реферативний огляд підготовано за матеріалами: Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P. et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 656-676*