

Целиакия

Екатерина Юрьевна Печёрина
Лаборатории Центра иммунологии и
репродукции

Москва, ноябрь 2023 г.

Центр иммунологии и репродукции

О чём мы поговорим?

- Что такое глиадин, глютен, эндомизий и трансглутаминаза?
- Где жил открыватель клейковины?
- Что такое тритикале?
- Как связаны гены HLA и целиакия?
- Почему развиваются нарушения репродукции?
- Можно ли восстановить кишечник?

Целиакия

Целиакия – это системное хроническое генетически опосредованное заболевание, обусловленное непереносимостью глютена и связанным с этим поражением слизистой оболочки тонкой кишки.

В настоящее время по некоторым оценкам 80% населения, страдающего целиакией, остается недиагностированным.

Coeliac disease (British English) or
celiac disease (American English)

лат. coeliakia; от греч. κοιλιακός — «кишечный, страдающий расстройством кишечника»

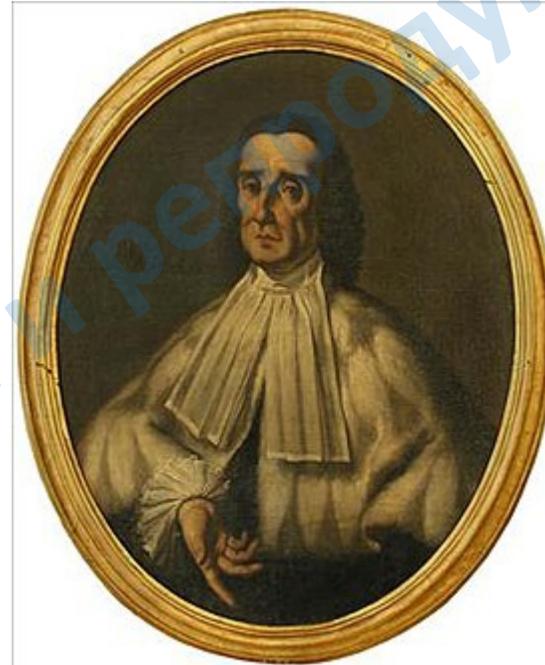
Глютен – белки злаковых (от лат. Gluten — «клей»)

- Пшеница
- Рожь
- Ячмень
- Тритикале (гибрид пшеницы и ржи, (лат. Triticosecale, от лат. triticum — пшеница и лат. secale — рожь))
- Дурум, эйнкорн, эммер, камут и полба — это сорта пшеницы, а булгур, кускус и манка — крупы из неё.

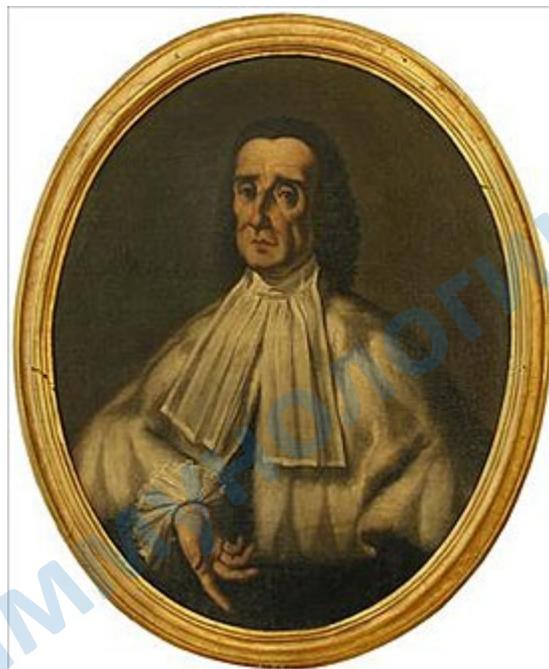
Загадка!

- Глютен или клейковина - понятие, объединяющее группу сходных белков, содержащихся в злаковых растениях, в особенности пшеницы, ржи и ячменя.
- Клейковина была впервые выделена в 1728 году из муки.

Как вы думаете, в какой стране?



Итальянский химик Якопо Бартоломео Беккари



Центр им. Беккари и репродукции

Клейковина

- В среднем, человек употребляет от 10 грамм до 40 грамм клейковины в сутки.
- Бóльшая часть его находится в хлебе, макаронах, и хлебобулочных изделиях, в этих продуктах содержание клейковины составляет до 10—15 % сухого веса.

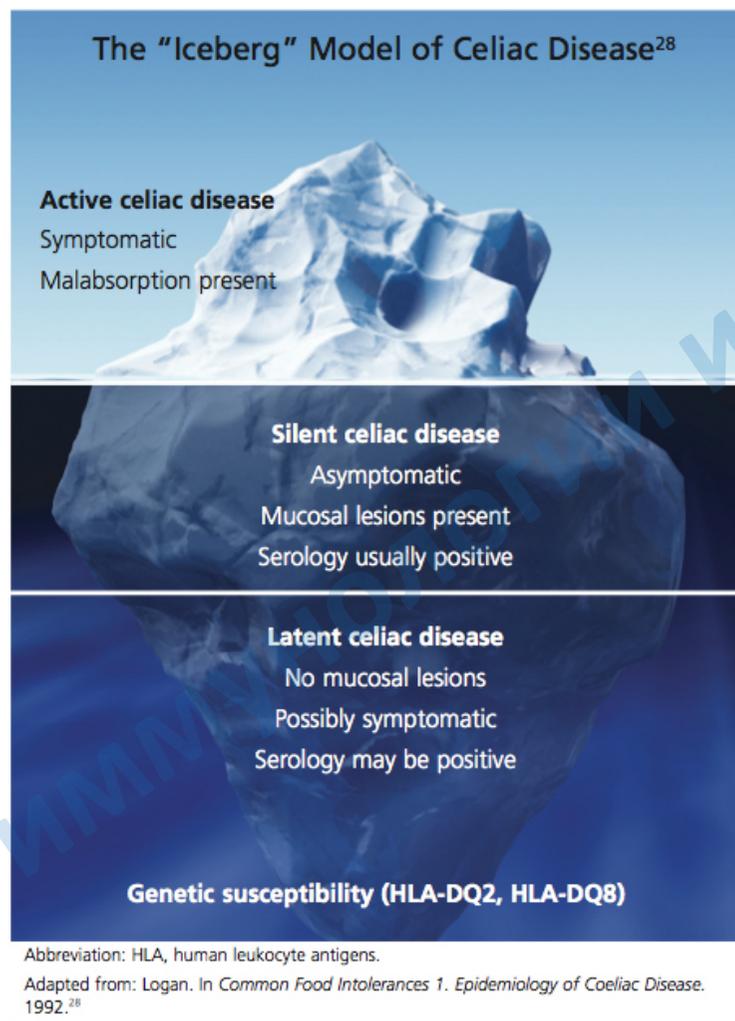
Глютен

- Глютен обладает характерными вязкоупругими и клеющими свойствами, которые придают тесту эластичность, помогают ему подниматься при заквашивании и сохранять свою форму. Эти свойства и его сравнительно низкая стоимость являются причинами, по которым глютен так широко используется.

Глютен и Глиадин

- Проламины в пшенице называются глиадинами; в ячмене — гордеины; во ржи — секалины; а в овсе — авенины. Эти белковые вещества вместе называются глютенем.
- Глиадин является нерастворимым в воде компонентом глютена, а глютеин растворим в воде.

Классическая, неклассическая и «молчащая» целиакия



Дети

- Вздутие живота и боль
- Хроническая диарея
- Запор
- Тошнота и рвота
- Стул бледный, с неприятным запахом
- Метеоризм

- Тревога и депрессия
- Синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) и неспособность к обучению
- Задержка полового созревания
- Усталость
- Головные боли
- Раздражительность
- Судороги и отсутствие мышечной координации

- Железодефицитная анемия
- Невысокий рост
- Потеря веса
- Задержка физического развития
- Повреждение зубной эмали

Взрослые

- Боль в животе
- Вздутие живота и метеоризм
- Запор
- Диарея
- Тошнота и рвота

- Депрессия и тревога
- Когнитивные нарушения
- Усталость
- Головные боли или мигрени

- Железодефицитная анемия
- Зудящая, пузырьчатая кожная сыпь (герпетиформный дерматит)
- Боль в суставах
- Язвы во рту и язвы
- Остеопороз и остеомалация
- Периферическая нейропатия
- Снижение функции селезенки (гипоспленизм)
- Потеря веса

Герпетический дерматит

- Сыпь обычно возникает на локтях, коленях, туловище, коже головы или ягодицах. Это состояние часто связано с изменениями слизистой оболочки тонкого кишечника, идентичными изменениям при целиакии, но состояние кожи может не вызывать симптомов со стороны пищеварительной системы.



Figures 1: (a-b) Case 1. Clinic. Multiple erythematous plaques

Репродуктивные нарушения

- Потребление глютена людьми с целиакией может повлиять на репродуктивное здоровье:
 - дефицит питательных веществ, вызванный повреждением кишечника;
 - аутоиммунные и воспалительные процессы, которые могут повлиять на процесс репродукции.

Репродуктивные нарушения

- Один анализ многочисленных исследований показал, что у женщин с бесплодием в 3,5 раза выше вероятность развития целиакии, а у женщин с «необъяснимым бесплодием» в 6 раз выше вероятность нелеченой целиакии.
- Обзор 2016 года показывает, что до 50% женщин с нелеченой целиакией имели по крайней мере один выкидыш или плохой исход беременности.
- Исследование, проведенное в 2018 году в Дании с участием более 12 500 женщин, показало, что у тех, у кого была недиагностированная целиакия, был повышен риск выкидыша.

Репродуктивные нарушения

- Нарушения менструального цикла, задержка полового развития, аменорея
- Привычное невынашивание беременности
- Ранняя менопауза
- Бесплодие неясного генеза
- Осложнения беременности: преждевременные роды, нарушение роста плода с низкой массой тела при рождении, нарушение функции плаценты, анемия
- Изменение мужской фертильности: дисфункция половых желез, изменение морфологии и подвижности сперматозоидов, снижение сексуальной активности.

Ассоциированные с целиакией заболевания

- Болезнь Аддисона 6%
- Артрит 1,5-7,5%
- Аутоиммунный гепатит 6-15%
- Тиреоидит Хашимото 4-6%
- Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия 5,7%
- IgA-нефропатия (болезнь Бергера) 3,6%
- Рассеянный склероз (РС) 11%
- Синдром Шегрена 2-15%
- Сахарный диабет 1 типа 2,4-16,4%

А ещё

- Болезнь Крона
- Хронический панкреатит
- Синдром Дауна
- Синдром раздраженного кишечника
- СКВ
- Первичный билиарный цирроз печени
- Первичный склерозирующий холангит
- Псориаз
- Ревматоидный артрит
- Склеродермия
- Синдром Тернера
- Язвенный колит
- Синдром Вильямса

Риск онкологических заболеваний

- Пациенты с целиакией имеют повышенный риск развития некоторых видов рака. Риск некоторых видов рака снижается после пяти лет строгой безглютеновой диеты.
 - Неходжкинские лимфомы (кишечные и внекишечные, Т- и В-клеточные типы)
 - Аденокарцинома тонкой кишки
 - Рак пищевода
 - Папиллярный рак щитовидной железы
 - Меланома

Ассоциированные с целиакией заболевания

AGE OF DIAGNOSIS	CHANCE OF DEVELOPING ANOTHER AUTOIMMUNE DISORDER
2-4	10.5%
4-12	16.7%
12-20	27%
Over 20	34%

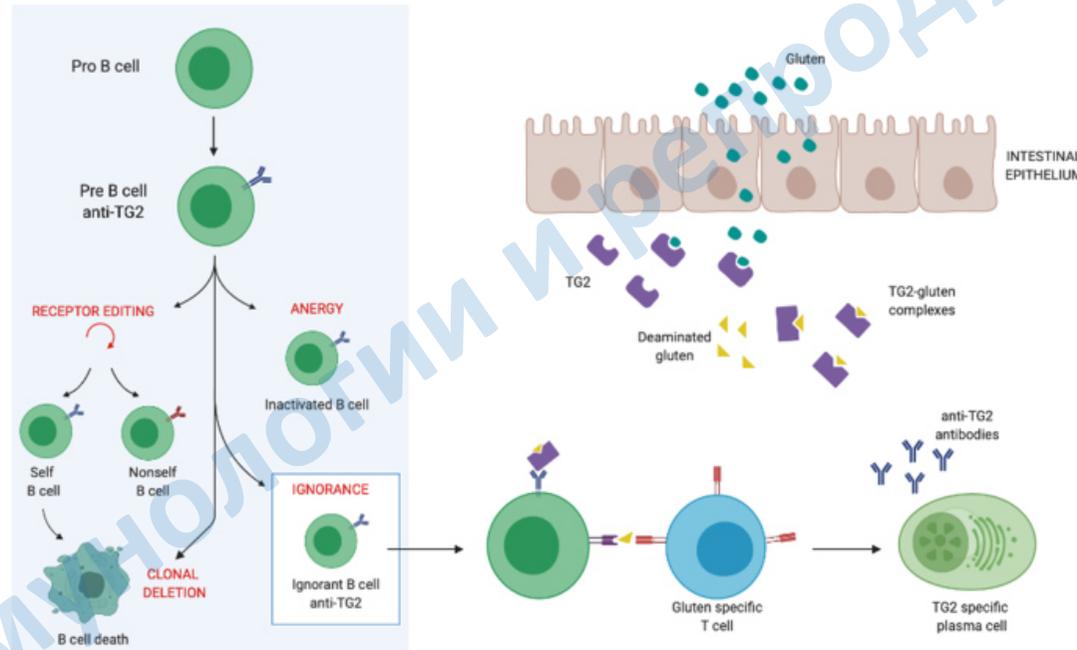
Центр иммунологии и репродукции

Трансглутаминаза

- Многофункциональный фермент, который экспрессируется во всех тканях и присутствует в различных клеточных компартментах

«... it takes two to tango»

- CD4(+) Т-клетки, которые распознают дезаминированные пептиды глютена, связанные с предрасполагающими молекулами HLA-DQ (DQ2.5, DQ2.2 и DQ8), играют ключевую патогенетическую роль.
- Деамидирование пептидов глютена катализируется ферментом трансглутаминазой 2 типа (TG2), к которому вырабатываются антитела, что является отличительным признаком заболевания
- Помимо Т-клеток активно изучается роль В-клеток в патогенезе целиакии



Celiac disease TG2 autoantibodies development: it takes two to tango Federica Rossin & Mauro Piacentini Cell Death & Disease volume 11, Article number: 229 (2020)

Эндомизий

- Соединительнотканная оболочка мышечного волокна.
- Антитела к эндомизию были описаны в 1983 году.

Тесты для диагностики целиакии

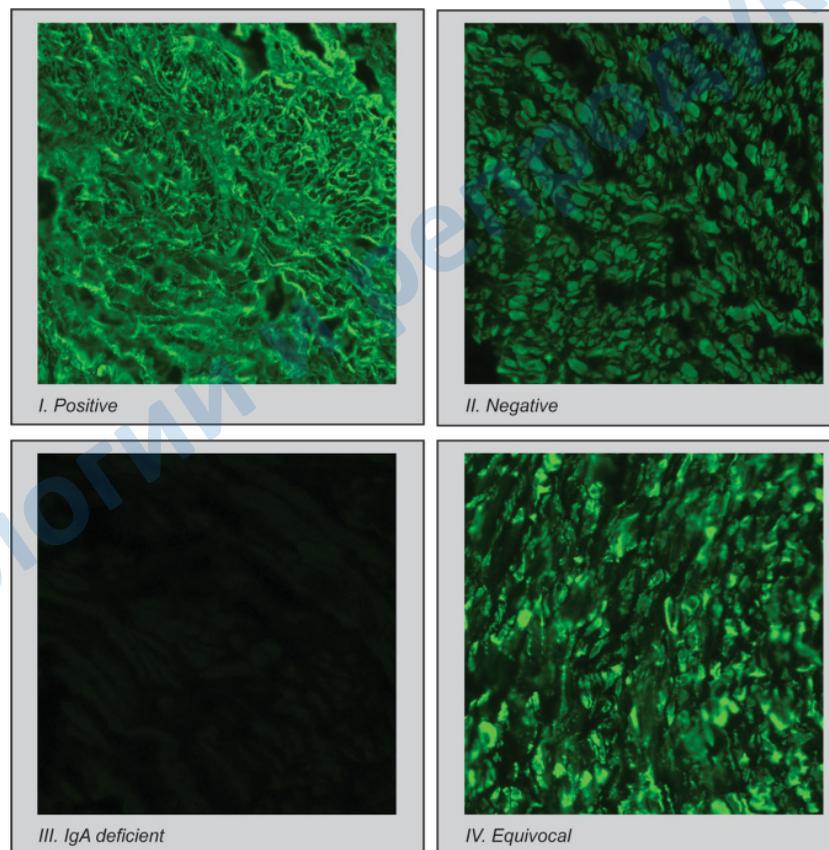
- IgA
- Антитела к эндомизию
- Антитела к тканевой трансглутаминазе
- Антитела к глиадину --> Антитела к дезаиминированным пептидам глиадина
- HLA-типирование
- Биопсия

Эндомизий

- Непрямая иммунофлюоресценция (субстрат: гладкомышечная ткань мочевого пузыря примата)
- Антитела к эндомизию основной молекулярной мишенью имеют тканевую трансглутаминазу, расположенную в межклеточном веществе.

Антитела к эндомизию

- ЭМА-тест считается золотым стандартом при определении аутоантител к целиакии, но из-за его трудоемкости, высокой стоимости и субъективной интерпретации его применение в клинической практике ограничено
- Широкое использование теста на эндомизимальные аутоантитела (ЕМА) в диагностике целиакии ограничено из-за его субъективности и необходимости проведения экспертной оценки. Целью исследования было определить, можно ли применить машинное обучение для создания нового независимого от наблюдателя метода автоматической оценки и классификации теста ЭМА на целиакию.



Automatic classification of IgA endomysial antibody test for celiac disease: a new method deploying machine learning Florentino Luciano Caetano dos Santos, Irmina Maria Michalek, Kaija Laurila, Katri Kaukinen, Jari Hyttinen & Katri Lindfors Scientific Reports volume 9, Article number: 9217 (2019)

IgA-class EmA test classes.

Эндомизий

- Соединительнотканная оболочка мышечного волокна.
- Антитела к эндомизию были описаны в 1983 году.
- Непрямая иммунофлюоресценция (субстрат: гладкомышечная ткань мочевого пузыря примата)
- Антитела к эндомизию основной молекулярной мишенью имеют тканевую трансглутаминазу, расположенную в межклеточном веществе.

HLA

- Основной риск несет наличие аллелей DQ2 или DQ8. У человека с одной копией этих аллелей риск целиакии составляет 3%, с двумя копиями – ~10%.
- В среднем у населения эти аллели встречаются у 25-35% людей, но не все из них болеют целиакией.
- При изучении семьи с наследственной целиакией было показано, что 89,6% имели аллели DQ2 и/или DQ8, 76% имели только аллель DQ2, 10,3% имели только аллель DQ8, а 3,4% имели оба аллеля одновременно.
- При изучении 74 неродственных пациентов с целиакией цифры были немного другими. Аллели DQ2 и/или DQ8 были обнаружены у 98,4% пациентов, у 79,7% был обнаружен только аллель DQ2, у 8,1% – только аллель DQ8, у 10,8% имелись оба аллеля одновременно.

DQ2

- DQ2 состоит из β -цепи и α -цепи, которые кодируют генетически связанные аллели HLA-DQA1.
- При объединении этих цепей в гетеродимеры, получаются две изоформы — DQ2.2 и DQ2.5.
- DQ2.5 — это не только изоформа, но и генетический гаплотип. Он состоит из двух аллелей — DQA1*0501 и DQB1*0201. Эти аллели могут находиться на одной хромосоме, составляя цисгаплотип (DQ2.5cis), или на разных хромосомах, составляя трансгаплотип (DQ2.5trans).
- Существование трансгаплотипов объясняет, почему у двух здоровых родителей может родиться ребенок с целиакией.
- Кроме DQ2.2 и DQ2.5 существует еще и редкий гаплотип DQ2.3. Его связь с целиакией плохо изучена.
- HLA-DQ8 состоит из гаплотипов DQ8.1 и DQ8.1v, которые связаны с риском развития целиакии, и DQ8.4 и DQ8.5, которые встречаются редко, их связь с целиакией не подтверждена.
- Исследования генетики целиакии продолжаются, недавно при полногеномном поиске ассоциаций были выявлены еще два аллеля, связанных с риском развития целиакии – DQ6.2 и DQ7.3. Все больше исследований выявляют связь гаплотипа HLA-DQA1 *03 и DQB1 *03:03 (HLA-DQ9.3) с целиакией. DQ9.3 распространен в Китае, но редко встречается среди европейцев.

Лечение целиакии

- Соблюдение безглютеновой диеты является основой лечения целиакии.
- Скорость ответа на безглютеновую диету индивидуальна, но, как правило, у 70% пациентов с целиакией через 2 недели клинические симптомы значительно уменьшаются, через 4-6 недель пациентам рекомендуется лабораторный контроль – повторное серологическое тестирование, оценка уровня печёночных ферментов, общий анализ крови, ферритин, железо, фолиевая кислота и витамин В12 в плазме крови.
- В дальнейшем серологическое тестирование проводится с целью контроля через 6 и 12 месяцев от начала лечения и далее 1 раз в год. В случае, если ответа на безглютеновую терапию нет, необходимо исключить погрешности в диете, а также провести повторную биопсию слизистой кишечника.

Определение глютена в пище, моче и стуле



Центр иммунологии и аллергологии

Результаты лечения

- Исследования показывают, что лечение безглютеновой диетой может привести к устранению циркулирующих антител к трансглутаминазе в течение нескольких месяцев и к полному восстановлению тонкой кишки у 66% взрослых пациентов в течение 5 лет после постановки диагноза, а если диагноз поставлен в детстве, у 95% может возникнуть полное восстановление кишечника (Rubio-Tapia et al., 2010). Таким образом, негативные процессы с большей вероятностью присутствуют в нелеченные периоды, т.е. время до постановки диагноза.

Спасибо за внимание!

Центр иммунологии и репродукции