



Обзор

Современные стратегии управления целиакией: патогенез и новые терапевтические подходы

А.Ш. Асанова¹✉, Е.И. Стилиди¹, С.Э. Рахимова¹, Р.М. Мамутова¹, В.А. Трущенко¹, Д.Р. Абдурашидова¹, Т.Д. Митина¹, Т.А. Зинова², Н.М. Футерко²

¹Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

✉22_ashulashul@mail.ru

Аннотация

В обзоре систематизированы данные литературы, касающиеся эпидемиологии, патогенеза и лечения целиакии. Целиакия является генетически детерминированным заболеванием, которое поражает около 1% населения. Единственным методом лечения заболевания является соблюдение пожизненной безглютеновой диеты. Однако это является непростой задачей ввиду уже сложившихся пищевых привычек пациента, дороговизны безглютеновых продуктов и из-за наличия в продуктах питания скрытых белков глютена. Поэтому возникает необходимость создания альтернативных методов лечения. Был проведен поиск публикаций в базах данных eLibrary, Google Scholar и PubMed по следующим ключевым словам: «целиакия», «immunopathology of celiac», «тканевая трансглутаминаза», «глиадин», «генетически модифицированная пшеница», «HLA-DQ2». В этой статье мы рассмотрели принципы потенциальных и альтернативных терапевтических стратегий, которые могут значительно улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: целиакия, тканевая трансглутаминаза, глиадин, HLA-DQ2, иммунопатология целиакии.

Для цитирования: Асанова А.Ш., Стилиди Е.И., Рахимова С.Э., Мамутова Р.М., Трущенко В.А., Абдурашидова Д.Р., Митина Т.Д., Зинова Т.А., Футерко Н.М. Современные стратегии управления целиакией: патогенез и новые терапевтические подходы. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (1): 35–38. DOI: 10.47407/kr2026.7.1.00749

Review

Current strategies for managing celiac disease: pathogenesis and new therapeutic approaches

Ashime Sh. Asanova¹✉, Elena I. Stilidi¹, Sevilya E. Rakhimova¹, Reyan M. Mamutova¹, Victoria A. Trushchenko¹, Diana R. Abdurashidova¹, Tatiana D. Mitina¹, Tatyana A. Zinova², Nikita M. Futerko²

¹Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

✉22_ashulashul@mail.ru

Abstract

This review systematizes the literature data on the epidemiology, pathogenesis, and treatment of celiac disease. Celiac disease is a genetically determined disease that affects about 1% of the population. The only treatment for the disease is a lifelong gluten-free diet. However, this is not an easy task due to the patient's established eating habits, the high cost of gluten-free products, and the presence of hidden gluten proteins in foods. Therefore, there is a need to create alternative treatment methods. A search was conducted in the eLibrary, Google Scholar, and PubMed databases using the following keywords: “celiac disease”, “immunopathology of celiac”, “tissue transglutaminase”, “gliadin”, “genetically modified wheat”, “HLA-DQ2”. In this article, we reviewed the principles of potential and alternative therapeutic strategies that can significantly improve the quality of life of patients.

Keywords: celiac disease, tissue transglutaminase, gliadin, HLA-DQ2, celiac disease immunopathology.

For citation: Asanova A.Sh., Stilidi E.I., Rakhimova S.E., Mamutova R.M., Trushchenko V.A., Abdurashidova D.R., Mitina T.D., Zinova T.A., Futerko N.M. Current strategies for managing celiac disease: pathogenesis and new therapeutic approaches. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (1): 35–38 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.1.00749

Введение

Целиакия – хроническое генетически детерминированное заболевание, характеризующееся стойкой непереносимостью глютена с развитием обратимой атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции. Глютен – собирательный термин для таких белков злаковых растений, как глиадин и глютенин. Наследственность играет важную роль в развитии целиакии, что подтверждается высокой конкордантностью у монозиготных близнецов (>70%), за которыми следуют братья и сестры (8,9%) и

родители больного (3,0%) [1]. Целиакия более распространена среди людей с аутоиммунными заболеваниями, такими как диабет 1-го типа, с показателями от 1,6 до 16,4%, что значительно выше, чем в общей популяции. Эта связь, вероятно, обусловлена общей генетической восприимчивостью, в частности гаплотипами HLA-DQ2 и HLA-DQ8, которые распространены как при целиакии, так и при различных аутоиммунных заболеваниях [2]. По данным Всемирной ассоциации гастроэнтерологов, частота заболевания в разных популяциях колеблется от 1:100 до 1:300 [3]. Распростра-

ненность варьирует в зависимости от географического региона, с более высокими показателями в популяциях европейского происхождения, а также у лиц из Саудовской Аравии и Западной Сахары, где была выявлена самая высокая распространенность целиакии (5,6%) [4]. Это связано с сокращенным периодом грудного вскармливания, ранним введением прикорма, а также высоким потреблением с раннего возраста глютенсодержащих продуктов из поступающей к ним в последние десятилетия гуманитарной помощи [5].

Детям ставят диагноз более своевременно, чем взрослым, из-за различий в клинической картине. У детей часто отмечаются классические признаки мальабсорбции, такие как хроническая диарея, стеаторея и задержка роста, что требует более ранней диагностики [6]. У взрослых, напротив, часто проявляются неспецифические симптомы, включая боль в животе, анемию, хроническую усталость, неврологические нарушения, остеопороз, что приводит к задержке в диагностике. За последние 20 лет отмечается заметное увеличение числа новых случаев заболевания, в частности за счет более совершенных диагностических инструментов и скрининга лиц с повышенным риском развития целиакии [7]. Целиакия все еще представляет собой статистический айсберг со значительно большим количеством недиагностированных, чем выявленных случаев заболевания.

Особенности патогенеза целиакии

Целиакия является результатом сочетания генетических, экологических и иммунных факторов, которые вызывают неадекватный иммунный ответ на пищевой глютен, содержащийся в пшенице, ячмене и ржи. Было показано, что аллели HLA-DQ, которые кодируют гетеродимеры MHC-DQ2 и -DQ8, обеспечивают необходимый, но недостаточный иммуногенетический фон для формирования целиакии. Важно отметить, что наличие генов *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8*, ответственных за генетическую предрасположенность к целиакии, не гарантирует развитие заболевания. Факторы, которые могут вызывать непереносимость глютена у генетически предрасположенных людей, включают инфекции, нарушения в микробиоме кишечника, раннее введение прикорма, физиологические изменения во время беременности. Данные свидетельствуют о том, что некоторые инфекции, такие как ротавирус и аденовирус, могут предрасполагать к развитию целиакии, в то время как другие, например вызванные *Helicobacter pylori*, могут оказывать защитное действие [8, 9].

Гетеродимеры человеческого лейкоцитарного антигена HLA-DQ2 и HLA-DQ8 являются важными факторами риска развития целиакии, их вклад в наследственность заболевания составляет примерно 40%. Ключевым триггером является глиадин – белковый компонент глютена, который играет центральную роль в иницировании патологического процесса. Во время пищеварения глютен расщепляется на более мелкие пептиды, включая глиадин. Эти пептиды пересекают ки-

шечный эпителиальный барьер и попадают в собственную пластинку, где тканевая трансглутаминаза модифицирует их посредством дезамидирования. Эта модификация усиливает их способность связываться с молекулами HLA-DQ2 и HLA-DQ8 на антигенпрезентирующих клетках, что приводит к активации глютенспецифических CD4⁺ Т-клеток [10]. В результате запускаются три ключевых иммунных ответа:

- Глютенспецифические CD4⁺ Т-клетки секретируют провоспалительные медиаторы, такие как интерферон γ , интерлейкин-10 (ИЛ-10), ИЛ-21 и фактор некроза опухоли.

- Стимулированные В-клетки вырабатывают аутоантитела, такие как tTG-IgA.

- Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки привлекаются для атаки на эпителиальные клетки кишечника, усугубляя атрофию ворсинок и разрушая слизистую оболочку кишечника [11].

Переваренные пептиды глиадина проникают в собственную пластинку слизистой оболочки тонкого кишечника через эпителиальный барьер по парацеллюлярному пути с участием белка зонулина. При участии зонулина продукты распада глиадина прикрепляются к хемокиновому рецептору CXCR3 на просветной стороне эпителия кишечника. CXCR3 в свою очередь увеличивает выработку зонулина, который ослабляет межэпителиальные плотные соединения через PAR2/EGFR [12]. Также одним из механизмов транспорта глиадина через щеточную каемку является защищенный транцитоз из-за аномальной экспрессии CD71 в энтероцитах пациентов с целиакией. Было доказано, что CD71 защищает глиадин от лизосомальной деградации во время транцитоза при комплексообразовании с IgA, позволяя иммуногенным пептидам проникать в собственную пластинку неповрежденными [13]. Было доказано, что это происходит во время активного периода целиакии, когда у пациентов наблюдается повышенный уровень антител к деамидированным пептидам глиадина IgA, в отличие от людей, придерживающихся безглютеновой диеты [14].

Кроме того, иммунотоксичность обусловлена повышенной выработкой ИЛ-15 эпителиальными клетками кишечника и внутриэпителиальными лимфоцитами. Основная роль ИЛ-15 в патогенезе целиакии заключается в подаче сигнала лимфоцитам для инфильтрации подслизистой основы [15, 16]. Избыточная экспрессия ИЛ-15 нарушает нормальный иммунный гомеостаз, не давая трансформирующему фактору роста β подавлять активацию Т-клеток.

Новые методы лечения целиакии

В настоящее время единственный эффективный метод лечения целиакии – это соблюдение пожизненной строгой безглютеновой диеты, которая является краеугольным камнем в лечении заболевания. Однако она имеет свои ограничения ввиду сложившихся пищевых привычек пациента, дороговизны безглютеновых продуктов и из-за наличия в продуктах питания скрытых

белков глютена – «глютеиновой загрязненности» [17]. Поэтому возникает необходимость создания альтернативных методов лечения заболевания, которые воздействуют на различные молекулярные мишени, участвующие в патогенезе целиакии. Эти методы лечения можно разделить на пять основных подходов [18].

Подход 1: снижение количества иммуногенных эпитопов в глютене

Генетически модифицированная пшеница. Учеными всех стран активно ведутся работы по созданию генетически модифицированной пшеницы. Одним из примеров является линия пшеницы E82, полученная с помощью технологии РНК-интерференции, которая блокирует соответствующие гены глиаина. В пилотном исследовании М.Н. Guzmán-López и соавт. участвовали пациенты с целиакией (n=21), которые употребляли в пищу пшеницу E82. Исследование показало снижение продукции интерферона γ в мононуклеарных клетках периферической крови и очень низкий уровень иммуногенных пептидов глютена в образцах стула пациентов, что предполагает низкое воздействие иммуногенных эпитопов [19].

Внутрипросветное расщепление глютена с помощью пероральных глютеназ. Чтобы олигомеры, полученные из глиаина, могли проникать в собственную пластинку слизистой оболочки и при этом не вызывать иммунную реакцию, они должны содержать не более девяти аминокислот [20]. Поэтому в качестве терапевтического средства при целиакии рассматриваются ферменты, которые расщепляют глиадин на пептиды, содержащие не более девяти аминокислотных остатков. Были описаны пролин-специфичные эндопротеазы (PEP) из микроорганизмов *Flavobacterium meningosepticum* (FM-PEP), *Sphingomonas capsulata* (SC-PEP) и *Mucococcus xanthus* (MX-PEP). С. Wolf и соавт. выявили, что фермент Кумазо способен разрушать более 90% белковой нагрузки глютенем и снижать продукцию интерферона γ и пролиферацию Т-клеток у пациентов [21].

Ферментативно модифицированный пшеничный глютен. Процесс ферментации пшеничной муки с помощью бактерий или грибов представляет собой инновационный подход к модификации ее свойств. В основе метода лежит использование ферментов, выделяемых микроорганизмами, – протеаз. Расщепление глиаина протеазами делает его менее иммуногенным. Однако важным следствием ферментации является изменение реологических свойств муки. Пшеничная мука, обработанная таким способом, теряет свои вязкоупругие характеристики, которые крайне важны при выпечке хлеба и других хлебобулочных изделий. Для решения этой проблемы ферментированную муку можно смешивать с другими видами муки, например гречневой, пшеничной или амарантовой. Такой подход позволяет компенсировать потерю вязкоупругих свойств, восстанавливая необходимые технологические характеристики теста.

Модификация глютена с помощью микробной трансглутаминазы. Еще один изученный ферментативный подход – использование микробной трансглутаминазы (mTG), выделенной из *Streptovorticillium morabaraensis*. Предполагается, что ферментативное действие mTG ослабляет иммуногенные эпитопы глютена [22]. Некоторые исследования *in vivo* на животных и *in vitro* на эксплантатах кишечника пациентов с целиакией показали снижение иммуногенности глиаина в пшеничной муке, модифицированной с использованием mTG [23].

Подход 2: внутрипросветное секвестрирование иммуногенных эпитопов глютена

Связующие препараты используются при некоторых заболеваниях для связывания токсичных соединений в желудочно-кишечном тракте. Эти препараты также нашли применение при целиакии: они связывают глютен в кишечнике и предотвращают его расщепление и всасывание. Примерами этого являются полимер Р (HEMA-co-SS), переменный фрагмент одной цепи (scFv) и антиглютеновое антитело IgY. IgY – это антитела, получаемые из желтка куриных яиц, которые были супериммунизированы против глиаина. Исследования *in vitro* показали, что при добавлении IgY всасывание глиаина снижается с 42,8 до 0,7% [24].

Подход 3: предотвращение поглощения глиадиновых эпитопов

Предполагается, что изменения в параклеточной проницаемости являются ранним этапом патогенеза целиакии. У людей с целиакией иммуностимулирующие пептиды глютена проходят через параклеточный путь. Было установлено, что человеческий белок зонулин является регулятором проницаемости эпителия и в большом количестве содержится в слизистой оболочке и крови пациентов с целиакией. Ларазотида ацетат, ранее известный как AT1001, – регуляторный пептид, ингибитор парацеллюлярной проницаемости, который блокирует связывание зонулина со специфическим рецептором на энтероцитах. Исследования на мышах показали, что ларазотида ацетат значительно снижал количество макрофагов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. Кроме того, он способствовал сохранению трансмембранной проводимости, предотвращая проникновение глиаина и других потенциальных аллергенов. Эти результаты свидетельствуют о перспективности использования ларазотида ацетата в качестве терапевтического средства при целиакии и других заболеваниях, связанных с повышенной проницаемостью кишечника [25].

Подход 4: использование ингибиторов тканевой трансглутаминазы 2

Ингибиторы тканевой трансглутаминазы 2 (tTG2) были разработаны для предотвращения преобразования глиаина в деамидированные пептиды глиаина, поскольку последние обладают повышенной иммуно-

генностью при целиакии. В предварительном рандомизированном клиническом исследовании терапия ZED1227, селективным пероральным ингибитором tTG2, значительно уменьшала повреждение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, индуцированное глютеном, у пациентов с целиакией [26].

Подход 5: предотвращение последующей иммунной активации после контакта с глютеном

В качестве примеров можно привести блокаторы HLA-DQ2, которые препятствуют презентации антигенов дендритными клетками Т-клеткам. Также ведутся разработки новых иммуномодулирующих препаратов, таких как вакцина Nexvax2, предназначенная для подавления иммунного ответа на глютен, TIMP-Gliа и ингибитор катепсина. Кроме того, особое внимание уделяется антицитокиновым препаратам, которые нацелены на специфические цитокины, например фактор некроза опухоли α и ИЛ-15, играющие ключевую роль в патогенезе целиакии [27].

Заключение

Лечение целиакии остается актуальной задачей в клинической практике, учитывая сложность патогенеза и разнообразие проявлений заболевания. Строгое соблюдение безглютеновой диеты остается основным и единственным эффективным методом управления состоянием пациента. Однако новые методы, такие как использование ферментов, иммуномодуляторов и разработка вакцин против глютена, открывают новые горизонты для улучшения качества жизни людей с целиакией. Интеграция новых методов с традиционной диетотерапией может привести к более эффективным стратегиям управления заболеванием, позволяющим пациентам расширить свой рацион питания и минимизировать риск осложнений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Асанова Ашима Шевкетовна – ординатор каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: 22_ashulashul@mail.ru

Стилиди Елена Игоревна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: aleandreeva1@gmail.com

Рахимова Севилья Эдемовна – студентка 1-го мед. фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: rahimova020103@mail.ru

Мамутова Реян Меметляевна – студентка 1-го мед. фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: reyan_mamutova@mail.ru

Трущенко Виктория Александровна – студентка стоматол. фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: trushchenkooo@bk.ru

Абдурашидова Диана Рустемовна – студентка 2-го мед. фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: abdurashidova2002@icloud.com

Митина Татьяна Денисовна – студентка 1-го мед. фак-та Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». E-mail: tatianap_b@mail.ru

Зинова Татьяна Алексеевна – студентка педиатр. фак-та ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». E-mail: tania.com220@yandex.ru

Футерко Никита Максимович – студент педиатр. фак-та ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет». E-mail: nik.futerko@mail.ru

Поступила в редакцию: 05.08.2025

Поступила после рецензирования: 12.08.2025

Принята к публикации: 21.08.2025

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ashime Sh. Asanova – Resident, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: 22_ashulashul@mail.ru

Elena I. Stilidi – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: aleandreeva1@gmail.com

Sevilya E. Rakhimova – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: rahimova020103@mail.ru

Reyan M. Mamutova – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: reyan_mamutova@mail.ru

Victoria A. Trushchenko – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: trushchenkooo@bk.ru

Diana R. Abdurashidova – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: abdurashidova2002@icloud.com

Tatiana D. Mitina – Student, Georgievsky Order of the Red Banner Medical Institute, Vernadsky Crimean Federal University. E-mail: tatianap_b@mail.ru

Tatyana A. Zinova – Student, Kuban State Medical University. E-mail: tania.com220@yandex.ru

Nikita M. Futerko – Student, Kuban State Medical University. E-mail: nik.futerko@mail.ru

Received: 05.08.2025

Revised: 12.08.2025

Accepted: 21.08.2025