

# Исторические вехи познания целиакии: к 80-летию открытия В.-К. Дике аглютеновой диеты

А.И. Парфенов

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

В статье описаны основные достижения в познании целиакии – загадочной болезни, известной со времен Гиппократов. Самое главное открытие сделал Виллем-Карел Дике, связав в 1941 г. причину болезни с употреблением хлеба. Дике признан выдающимся деятелем медицины Голландии. Его память и вклад в медицину воплощены в медали Дике – самой престижной награде Голландского общества гастроэнтерологов.

*Ключевые слова:* целиакия, глютен, болезнь Жи–Гертера–Гейбнера, В.-К. Дике, тропическая спру, идиопатическая стеаторея, капсула Кросби, ферменты тонкой кишки, цитопротектор ребамипид

*Для цитирования:* Парфенов А.И. Исторические вехи познания целиакии: к 80-летию открытия В.-К. Дике аглютеновой диеты. Терапевтический архив. 2021; 93 (2): 243–248. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200612

## Historical milestones in the knowledge of celiac disease: on the 80th anniversary of the discovery of W.-K. Dike of the agluten diet

A.I. Parfenov

Loginov Moscow Clinical Research and Practical, Moscow, Russia

The article describes the main achievements in the knowledge of celiac disease – a mysterious disease known since the time of Hippocrates. The most important discovery was made by Willem-Karel Dicke, in 1941 linking the cause of the disease with the consumption of bread. Dicke is recognized as an outstanding medical worker in Holland. His memory and contribution to medicine is embodied in the Dicke Medal, the most prestigious award of the Dutch Society of Gastroenterology.

*Keywords:* celiac disease, gluten, Gee–Herter–Heibner disease, W.-K. Dicke, tropical sprue, idiopathic steatorrhea, Crosby capsule, small intestine enzymes, cytoprotector rebamipide

*For citation:* Parfenov A.I. Historical milestones in the knowledge of celiac disease: on the 80th anniversary of the discovery of W.-K. Dike of the agluten diet. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (2): 243–248. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200612

СО – слизистая оболочка

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

Целиакия занимает центральное место среди болезней нарушенного всасывания. По мере ее изучения стало ясно, что болезнь распространена гораздо шире, чем считалось прежде. Это объясняется улучшением диагностики, особенно бессимптомных и малосимптомных форм, которые проявляются селективными нарушениями всасывания железа, кальция, витаминов, а также развитием аутоиммунных заболеваний, связанных с повреждением энтероцитов глютеном. Распознать целиакию могут лишь врачи, хорошо осведомленные о клинических «масках» этой болезни. Мимикрия болезни даже дала повод известному итальянскому педиатру Alessio Fasano сравнить ее с клиническим хамелеоном [1], а английские врачи Ross McManus и Dermot Kelleher назвали ее «замаскированной злодейкой» [2].

Термин «целиакия» происходит от греческого слова «coeliakia»: koiliakos – кишечный, страдающий расстройством кишечника; koilia – брюшная полость [3]. Классическое представление о целиакии включает генетически де-

терминированную патологию тонкой кишки, проявляющуюся хронической диареей, задержкой роста, потерей массы тела, отеками и другими расстройствами, свойственными мальабсорбции, обусловленной атрофией ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), и восстановлением морфологической картины после исключения из пищевого рациона глютена.

Исторические вехи познания болезни показаны в **таблице**.

Первое описание целиакии имеется в трудах выдающегося древнеримского античного медика и философа Арегея Каппадокийского (Aretaios Cappadozien) [4]. Он обратил внимание на хронические поносы, характерный жирный стул, которые наблюдал преимущественно у детей и женщин, и назвал болезнь «Diathesis coeliacus», или «Morbus coeliacus».

В 1880 г. шотландский врач, основоположник современной паразитологии и тропической медицины сэр Patrik Manson описал болезнь, характеризующуюся длительными поносами, истощением и афтозными поражениями слизистой оболочки (СО) полости рта. Особенно часто он наблюдал эту болезнь в Индии и назвал ее «тропическая спру». Английское слово «sprue» соответствует голландскому «sprouw»: афты, пена характеризуют особенности стула и СО кишечника [5].

*Сведения об авторе / Контактная информация:*

Парфенов Асфольд Иванович – д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». Тел.: +7(916)678-10-17; e-mail: asfold@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9782-4860

## Вехи познания целиакии

Год	Авторы	Вклад
Второе столетие н.э.	Aretaios Cappadozien [4]	Описал болезнь «Diathesis coeliacus», или «Morbus coeliacus»
1880	P. Manson [5]	Описал клинику целиакии под названием «тропическая спру»
1888	S. Gee [6]	Описал типичные симптомы целиакии: хроническую диарею, истощение, отставание в физическом развитии и анемию
1908	C. Herter [7]	Описал нарушения полового созревания у детей, больных целиакией, и назвал ее «интестинальный инфантилизм»
1909	O. Heubner [8]	Подробно описал клиническую картину целиакии у детей
1932	T. Thaysen [9]	Описал целиакию под названием «идиопатическая стеаторея» и объединил ее в единое заболевание детей и взрослых
1941	W.-K. Dicke [10]	Связал причину болезни с употреблением хлебных злаков (пшеница, рожь, ячмень)
1953	J. van de Kamer и соавт. [11]	Связали причину целиакии с глютенем – растворимой в алкоголе фракцией белка, содержащейся в пшенице
1954	J. Paulley и соавт. [12]	Впервые описали характерные изменения СОТК, развивающиеся при целиакии
1956	M. Shiner [13]	Создала зонд для аспирационной биопсии тонкой кишки
1959	P. Green и соавт. [14]	Предложили различать тропическую и нетропическую спру (целиакию)
1960	L. Shan и соавт. [15]	Обнаружили пептид 33-mer в злаках, вызывающих целиакию у генетически предрасположенных лиц
1983	C. O'Farrelly и соавт. [16]	Сообщили о диагностическом значении высоких титров циркулирующих антител к глиадину
1983	T. Chorzelski и соавт. [17]	Предложили для диагностики иммуноферментную методику выявления органоспецифических антител к эндомиозию
1992	M. Marsh [18]	Предложил термин «потенциальная целиакия» и морфологические критерии целиакии
1997	W. Dietrich и соавт. [19]	Предложили использовать антитела к тканевой трансаминазе для диагностики целиакии

Первое детальное описание целиакии у детей, ставшее классическим, опубликовал Samuel J. Gee (Семуэль Джи) – врач Бартоломеевского госпиталя в Лондоне.

В 1888 г. S. Gee в своей лекции в детской больнице в Лондоне описал болезнь следующим образом: «Целиакия является хроническим расстройством пищеварения, она может быть у людей всех возрастов, но все же особенно склонна поражать детей от одного до пяти лет... Признаком болезни являются несформированные фекалии, но не водянистые, превышающие по объему количество принятой пищи». Примечательно, что S. Gee выдвинул гипотезу, согласно которой пусковым механизмом болезни могли быть пищевые продукты: «Причины болезни неясны. Дети, страдающие целиакией, не все отстают в развитии. Причиной, возможно, могут быть ошибки в питании, но какие? Почему из семейства, где много детей,

питающихся одинаково, страдает только один ребенок? Регулировать диету – главная часть лечения... Количество мучных блюд должно быть маленьким; продукты, содержащие крахмал, рис, саго, муку, – непригодны». Позднее S. Gee описал анемию, задержку физического развития и другие типичные симптомы заболевания у детей. Он также называл болезнь не только целиакией, но и хилезной диареей, белой диареей [6]. Но, несмотря на большие достижения в описании клинических проявлений болезни, S. Gee все же не смог связать целиакию с приемом в пищу хлеба.

В 1908 г. американский педиатр Christian Archibald Herter обратил внимание на нарушения полового созревания у детей, страдающих целиакией, и назвал ее «интестинальный инфантилизм» [7].



Аретей Каппадокийский (II в. н.э.).



S. Gee (1839–1911).

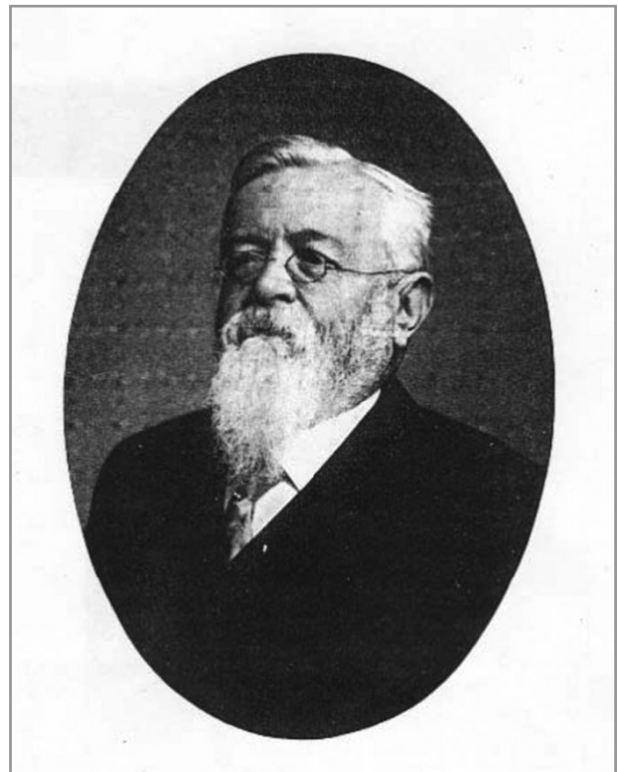
Гейбнера в единое заболевание под названием «идиопати-



C. Herter (1865–1910).

В 1909 г. видный немецкий педиатр Otto John Heubner настолько подробно описал клиническую картину целиакии у детей [8], что ее стали именовать болезнью Жи-Гертера-Гейбнера.

В 1932 г. англичанин T. Thaysen в монографии «Non-tropical sprue. A Study of Idiopathic Steatorrhea» предложил объединить тропическую спру и болезнь Жи-Гертера-



O. Heubner (1843–1926).

ческая стеаторея», подчеркнув тем самым единство клинических проявлений и отсутствие сведений о причине заболевания. Хотя положение о единстве тропической спру и целиакии в дальнейшем не подтвердилось, а стеаторея являлась лишь одним из проявлений мальабсорбции, заслуга T. Thaysen состояла в том, что он подробно описал цели-

акио у взрослых, положив начало объединению ее в единое заболевание [9].

Но самый крупный и неопределимый вклад в учение о целиакии сделал голландский педиатр Willem-Karel Dicke (Вилем-Карел Дике). В своей диссертации, посвященной этому заболеванию, он впервые связал причину целиакии у детей с употреблением хлеба. На это открытие его навели в 1941 г. многочисленные наблюдения за явным уменьшением заболеваемости целиакией в Голландии в годы Второй мировой войны.

Вилем-Карел Дике предположил, что причина кроется в снижении потребления хлеба населением [10]. Это открытие по праву следует считать одним из самых важных открытий XX в. В-К. Дике признан выдающимся деятелем медицины Голландии. К сожалению, он преждевременно скончался в 1962 г. из-за тяжелого цереброваскулярного заболевания. Его память и вклад в медицину воплощены в медали Дике – самой престижной награде Голландского общества гастроэнтерологов. В 1953 г. J. van de Kamer, H. Weyers и K.-W. Dicke связали причину целиакии с глютенем – растворимой в алкоголе фракцией белка, содержащейся в пшенице [11]. Характерные изменения СОТК, развивающиеся при целиакии, впервые точно описали в 1954 г. J. Paulley и соавт. [12]. Для этого они использовали стенку тонкой кишки больного целиакией, полученную во время лапаротомии. Авторы обратили внимание на укорочение ворсинок и выраженную лимфоплазмодитарную инфильтрацию СОТК. В 1956 г. английская врач Margot Shiner сконструировала гибкий зонд для прижизненной аспирационной биопсии тонкой кишки [13]. В 1957 г. это устройство усовершенствовали



**W.A.K. Dicke (1905–1962), директор детской больницы, Утрехт.**



**Ц.Г. Масевич (1923–2001).**

американцы W. Crosby и H. Kugler, оно получило распространение как капсула Кросби [20]. В России первым создал подобный зонд профессор Ц.Г. Масевич [21]. Благодаря Цезарю Генриховичу, посвятившему свою научную деятельность клиническим проблемам патологии кишечника, в нашей стране впервые стали проводить гистологические исследования СО желудка и тонкой кишки в терапевтической клинике. Прижизненная биопсия сделала возможной устанавливать диагнозы болезней желудка, тонкой кишки, в частности целиакии, основанные на гистологической картине СО.

В 1960 г. P. Green и соавт. из клиники Мейо установили, что тропическая и нетропическая спру (целиакия), несмотря на сходство клинической картины, являются разными заболеваниями [14]. Этиология тропической спру связана с бактериальной или вирусной инфекцией у лиц с низким жизненным уровнем, тяжесть состояния определяется развитием мегалобластной анемии. В отличие от целиакии при тропической спру отсутствует эффект от аглютеновой диеты. Лечебный эффект наступает от применения фолиевой кислоты и антибиотиков.

Для объяснения механизмов повреждающего влияния глютена на СОТК в 1957 г. A. Frazer предложил ферментативную гипотезу с врожденной недостаточностью пептидаз или карбогидраз, расщепляющих пептиды и гликопротеиды, содержащиеся в глиадине. Эту гипотезу недавно частично подтвердили в 2002 г. L. Shan и соавт. Они обнаружили короткий (33-мер) пептид, входящий в состав глютена, который, по-видимому, повреждает щеточную кайму мембран эпителия тонкой кишки и вызывает воспалительный ответ у пациентов, предрасположенных к целиакии. Аналоги этого пептида обнаружены во всех злаковых, вызывающих целиакию [15].

Благодаря успехам иммунологии технология диагностики целиакии обогатилась выявлением антител к токсичным фракциям глютена и повреждаемым тканям СОТК. В 1983 г. С. O'Farrelly и соавт. сообщили о диагностическом значении высоких титров циркулирующих антител к глиа-



Титульный лист книги Ц.Г. Масевича с изображением зонда для аспирационной биопсии СО желудка и тонкой кишки.

дину [16]. Тогда же Т. Chorzeliski и соавт. предложили для диагностики целиакии иммуноферментную методику выявления органоспецифических антител к эндомизию [17]. В 1997 г. W. Dietrich и соавт. стали использовать более доступную тканевую трансглутаминазу в качестве аутоантигена [19]. С тех пор серологические методы применяют

для скрининга целиакии. Оказалось, что на самом деле целиакиа встречается приблизительно на порядок чаще, но без симптомов мальабсорбции, а скрытно или с аутоиммунными манифестациями.

Значительный вклад в учение о целиакии внес М. Marsh. Он предложил термин «потенциальная целиакия», при ней единственным морфологическим признаком являлось повышенное количество  $\gamma$ - и  $\delta$ -субпопуляций Т-лимфоцитов в поверхностном эпителии тонкой кишки. М. Marsh также подробно описал морфологические критерии целиакии, основанные на морфометрии с измерением высоты и формы ворсинок, глубины крипт и особенностей клеточной инфильтрации СОТК [18].

Ни в коей мере не умаляя значения глютена в этиологии и патогенезе целиакии, замечу, что у большинства пациентов, соблюдающих аглютенную диету, сохраняется тенденция к нарушениям, подобным синдрому раздраженного кишечника. По нашим данным, причиной является недостаточное восстановление утраченной активности ферментов тонкой кишки, несмотря на многолетнее следование диете [22]. Перспективным направлением успешной реабилитации может быть применение цитопротектора ребамипида, обладающего свойством повышать активность мембранного пищеварения [23].

## Заключение

Целиакия известна человечеству на протяжении всей его истории, но лишь в середине прошлого века удалось связать ее причину с генетически детерминированной непереносимостью глютена, а связь с аутоиммунными заболеваниями выдвинула ее на уровень междисциплинарной патологии.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fasano A. Celiac Disease – How to Handle a Clinical Chameleon. *NEJM*. 2003;348:2568-70.
2. McManus R, Kelleher D. Celiac Disease – The Villain Unmasked? *NEJM*. 2003;348:2573-4.
3. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Т. 3. Под ред. Б.В. Петровского. М.: Советская энциклопедия, 1984 [Encyclopedic Dictionary of Medical Terms. V. 3. Ed. BV Petrovsky. Moscow: Sovetskaya enciklopediya (In Russ.)].
4. Adams F. The extant works of Aretaeus the Cappadocian. London: London Sydenham Society, 1856; p. 350.
5. Manson P. The necessity for special education in tropical medicine. *Lancet*. 1897;150:842-5.
6. Gee SJ. On the coeliac affection. *St Bart Hosp Rep*. 1880;24:17-20.
7. Herter CA. Infantilism from chronic intestinal infection. New York: Macmillan, 1908.
8. Peiper A, Otto Heubner, die Kinderheilkunde seiner Zeit. DTSCH. Gesundheitswes. 1965.
9. Thaysen TEH. *Med Br J*. 1936;1. doi: 10.1136/bmj.1.3930.919-b1`
10. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee-Herter. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1941;85:17154.
11. Van de Kamer JH, Weyers HA, Dicke K-W. Coeliac disease. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatrica*. 1953;42:223-31.
12. Pauley JW. Postgastrectomy steatorrhea and patchy jejunal atrophy. *Lancet*. 1957; 1: 406-7.
13. Shiner M. Jejunal biopsy tube. *Lancet*. 1956;ii:85
14. Green PA, Wollaeger EE, Scudamore HH, Power MH. Nontropical sprue. Functional efficiency of small intestine after prolonged use of gluten-free diet. *J Am Med Assoc*. 1959;19(171):2157-62. doi: 10.1001/jama.1959.03010340001001
15. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297:2275-79.
16. O'Farrelly C, Kelly J, Hekkens W. Alpha gliadin antibody levels: A serological test for coeliac disease. *Br Med (Clin Res)*. 1983;286:2007-10.
17. Chorzeliski TP, Beutner EH, Sulej J. gA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 1983;111:395-402.
18. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. Coeliac disease. Ed. MN Marsh. Oxford: Blackwell Scientific, 1992; p. 136-91.

19. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med.* 1997;3:797-801.
20. Crosby WH, Kugler HW. Intraluminal biopsy of the small intestine. *Am J Dig Dis.* 1957;2:236-41.
21. Масевич Ц.Г. Аспирационная биопсия слизистых оболочек желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишки. Л., 1967 [Masevich TsG. Aspiration biopsy of the mucous membranes of the stomach, duodenum and small intestine. Leningrad, 1967 (In Russ.)].
22. Парфенов А.И. Ахмадуллина О.В., Белостоцкий Н.И. и др. Активность карбогидраз как маркер восстановления слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией. *Терапевтический архив.* 2015;87(2):24-9 [Parfenov AI, Akhmadullina OV, Sabelnikova EA, et al. Carbohydrase activities may serve as a marker for small intestinal mucosal recovery in patients with celiac disease. *Терапевтический архив (Ter. Arkh.).* 2015;87(2):24-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587224-29
23. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Хомерики, С.Г. и др. Ребамипид повышает активность дисахаридаз у больных энтеропатией с нарушением мембранного пищеварения. Пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):25-31 [Parfenov AI, Belostotsky NI, Khomeriki SG, et al. Rebamipide increases the disaccharidases activity in patients with enteropathy with impaired membrane digestion. Pilot study. *Терапевтический архив (Ter. Arkh.).* 2019;91(2):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000123

Поступила 10.11.2020



OMNIDOCTOR.RU