

## ლიმფოციტური დუოდენიტების ჰისტოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური პროფილი და ადგილობრივი იმუნური რეაქციების თავისებურებები (კრიტიკული მიმოხილვა)

თამარ ნიკოლაიშვილი<sup>1</sup>, ციცინო ფარულავა<sup>2</sup>, ინგა მამუჩიშვილი<sup>3</sup>, ნინო ქანთარია<sup>4</sup>, გიორგი ბურკაძე<sup>5</sup>

<sup>1</sup>საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტის PhD სტუდენტი, <sup>2</sup>მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, <sup>3</sup>მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, <sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოლოგიური ანატომიის დეპარტამენტის რეზიდენტი, <sup>5</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი.

### აბსტრაქტი

ლიმფოციტური ენტერიტები ხასიათდება ინტრაეპითელური ლიმფოციტების პათოლოგიური ინფილტრაციით ნაწლავის ლორწოვან გარსში. ის მოიხსენიებოდა, როგორც თორმეტგოჯა ნაწლავის ლიმფოციტოზი, ან ლიმფოციტური დუოდენიტი. დღესდღეობით კი ეს ტერმინი მოიცავს გლუტენით გაშუალებული, ან მის გარეშე განვითარებული დაავადებების საერთო მახასიათებლებს. ლიმფოციტური ენტერიტის ყველაზე ხშირი მიზეზებია *Helicobacter pylori* ინფექცია, მედიკამენტებით გამოწვეული დაზიანება და გლუტენთან დაკავშირებული დარღვევები, როგორცაა ცელიაკია და არა-ცელიაკური გლუტენ-მგრძობელობა. ნაკლებად ხშირად, ლიმფოციტური ენტერიტები შეიძლება გამოწვეული იყოს ზოგიერთი აუტოიმუნური მდგომარეობით, იმუნოგლობულინის დეფიციტით, ბაქტერიული და ვირუსული ინფექციებითა და გაღიზიანებული ნაწლავის სინდრომით. შესაბამისად, ლიმფოციტური ენტერიტების დიაგნოსტიკა წარმოადგენს მნიშვნელოვან პრობლემურ საკითხს.

**საკვანძო სიტყვები:** ლიმფოციტური ენტერიტი, ცელიაკია, გლუტენის მიმართ მგრძობელობა

**ცელიაკია** არის იმუნური მექანიზმებით გაშუალებული სისტემური დაავადება, რომელიც გამოწვეულია გლუტენისა და მასთან დაკავშირებული პროლამინების მიღებით გენეტიკურად სენსიბილიზებულ პირებში და ხასიათდება წვრილი ნაწლავის დაზიანების სხვადასხვა

კომბინაციით, ცელიაკიის სპეციფიკური ანტისხეულებით, ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენით- HLA-DQ2, ან HLA-DQ8 და გლუტენ-დამოკიდებული კლინიკური გამოვლინებებით [1]. ცელიაკიის მქონე პაციენტების თორმეტგოჯა ნაწლავის ბიოფსიის შესწავლით მიღებული ჰისტოლოგიური მახასიათებლები გვხვდება სხვა პათოლოგიური მდგომარეობის დროსაც, რომლებიც აზიანებენ წვრილ ნაწლავს. დიაგნოსტიკური სიზუსტე დამოკიდებულია ანამნეზზე და სეროლოგიურ ტესტებზე, განსაკუთრებით, IgA კლასის ანტი-ტრანსგლუტამინაზას ანტისხეულებზე.

ცელიაკიის პათოგენეზის ძირითადი ელემენტებია HLA-DQ2 და HLA-DQ8 გენოტიპები, გარემო ფაქტორები (გლუტენის მიღება) და ქსოვილოვანი ტრანსგლუტამინაზას აუტოანტიგენი (tTG). გენეტიკური მგრძობელობისა და გლუტენის ზემოქმედების გარდა, ცელიაკიის განვითარების აუტოიმუნურ მექანიზმებს განსაზღვრავს ნაწლავის ბარიერული ფუნქციის დაკარგვა, გლუტენით გაშუალებული პრო-ანთებითი თანდაყოლილი იმუნური პასუხი, არაადეკვატური ადაპტაციური იმუნური პასუხი და ნაწლავის დაუბალანსებელი მიკრობიოტი. ცელიაკიით დაავადებულთა 99%-ზე მეტს აქვს HLA-DQ2 ან HLA-DQ8 გენოტიპი, საერთო პოპულაციაში კი ეს მაჩვენებელი 40%-ს შეადგენს. ცელიაკია დიაგნოსტიკურად სიმპტომების ცვლადი კომბინაციით, ცელიაკიის ანტისხეულების პოზიტიურობით, HLA-DQ2/DQ8-ის არსებობითა და თორმეტგოჯა ნაწლავის ჰისტოლოგიური გამოკვლევით [2].

პროტოკოლის მიხედვით რეკომენდებულია ქსოვილის IgA კლასის ანტიტრანსგლუტამინაზას ანტისხეულების (IgA class tissue antitransglutaminase antibodies (tTGA)) ტესტი, როგორც საწყისი სკრინინგული საშუალება ცელიაკიაზე საექსპო შემთხვევაში IgA დეფიციტის გამოსარიცხად. თუ სეროლოგიური ტესტები უარყოფითი tTG-IgA-ზე და საერთო IgA დონე ნორმალურია, ცელიაკია ნაკლებად სავარაუდოა. ამ მდგომარეობაში გასათვალისწინებელია ცრუ უარყოფითი tTG შედეგის გამოწვევი მიზეზები, როგორცაა გლუტენის არასაკმარისი რაოდენობით მიღება, ენტეროპათია ცილების დაკარგვით, იმუნოსუპრესორული მედიკამენტების გამოყენება და ასაკი (2 წლამდე ასაკის პაციენტები). თუ tTG აღმოჩნდა დადებითი [ნორმის ზედა ზღვარზე (ULN) 10-ჯერ ნაკლები], დიაგნოზის დასადასტურებლად უნდა ჩატარდეს გასტროდუოდენოსკოპია და წვრილი ნაწლავის მრავალბიოპსია ბიოფსია [3].

ცელიაკიის სადიაგნოზო სეროლოგიური მარკერებიდან ასევე მნიშვნელოვანია IgA კლასის ანტიენდომისიური ანტისხეულები (IgA class antiendomysial antibodies - EMA). ამ ტესტს აქვს დაბალი მგრძობელობა IgA კლასის tTG-თან შედარებით, მაგრამ ავლენს აბსოლუტურ სპეციფიკურობას.

თორმეტგოჯა ნაწლავის ბიოფსიის მორფოლოგიური შეფასება რჩება ოქროს სტანდარტად ცელიაკიის დიაგნოზის დასადასტურებლად [4]. თუმცა, ბოლო წლებში, ცელიაკის ჰისტოლოგიური კრიტერიუმები რადიკალურად შეიცვალა ნაწლავის ხაოების ატროფიისა და მინიმალური დაზიანების ჩართვით, როგორც ნაწლავის გლუტენთან დაკავშირებული დაზიანების შესაძლო გამოხატულება. ვინაიდან ცელიაკია იწვევს წვრილი ნაწლავის ხაოების

დაზიანებას, უნდა ჩატარდეს მინიმუმ ოთხი ბიოფსია თორმეტგოჯა ნაწლავის ბოლქვიდან და სხვა მიდამოდან. ზემოთხსენებული უბნებიდან აღებულ უნდა იქნეს 2-2 ნიმუში ჰისტოლოგიური შესწავლისთვის. ნაწლავის ლორწოვანი გარსის ცელიაკიასთან დაკავშირებული დაზიანება შეიძლება დაიყოს ხუთ ტიპად **მარშის კლასიფიკაციის მიხედვით**[4]. ტიპი 1 და ტიპი 2 ხასიათდება ნაწლავის ინტრაეპითელური ლიმფოციტების გაზრდით, ხაოები ნორმალურია, ან დამოკლებული. მესამე ტიპი კი ხასიათდება ხაოების ატროფიით, რის მიხედვითაც იყოფა სამ ქვეტიპად: 3a - ხაოების ზომიერი ატროფია, 3b - მნიშვნელოვანი ატროფია და 3c - სრული ატროფია. Marsh პირველი და მეორე ტიპისთვის დამახასიათებელი ცვლილებები თავსებადია, თუმცა არასპეციფიკური ცელიაკისთვის. დადებით ანტი-tTG-თან და EMA-სთან ერთად ნაწლავის მინიმალური დაზიანება მიუთითებს პოტენციურ ცელიაკიაზე. თუმცა, უმეტეს შემთხვევაში, მინიმალური დაზიანებები შესაძლოა გამოწვეულია სხვა მიზეზებით, როგორცაა კვებითი ალერგია, კრონის დაავადება, ლიმფოციტური კოლიტი, ბაქტერიული და პარაზიტული ნაწლავური ინფექციები, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებების გამოყენება და H. pylori-თან ასოცირებული ინფექცია [5].

ცელიაკის დიაგნოსტიკისთვის საკვანძო მნიშვნელობა აქვს ინტრაეპითელური ლიმფოციტების რაოდენობას. ნორმალურ ეპითელიუმში მათი რაოდენობა 100 ენტეროციტზე არ აღემატება 25-ს. ინტრაეპითელური ლიმფოციტები წარმოადგენენ CD3 და CD8-პოზიტიურ T ლიმფოციტებს. შესაბამისად, რეკომენდებულია იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა მონოკლონური CD3 ანტისხეულებით, რაც ხშირად იძლევა T ლიმფოციტების უფრო ზუსტად შეფასების საშუალებას [6].

მიუხედავად იმისა, რომ გარემო ფაქტორები მნიშვნელოვანია ცელიაკის განვითარებისთვის, ამ პათოლოგიის ძირითადი მახასიათებელია მემკვიდრეობითობა და HLA ასოციაცია. როგორც სხვა აუტოიმუნური დაავადებები, ცელიაკია ხასიათდება მემკვიდრეობითი კომპონენტით, რასაც ადასტურებს ოჯახური რეციდივის შემთხვევები (10-15%) და დაავადების კონკორდანტულობა მონოზიგოტურ ტყუპებს შორის(75-80%). ცელიაკის მემკვიდრეობითობაში მნიშვნელოვანია HLA II კლასის ჰეტეროდიმერების როლი, კონკრეტულად DQ2 და DQ8-ის. მნიშვნელოვანია, რომ HLA-DQ2/HLA-DQ8 ხშირია ზოგად პოპულაციაში (25-35%), თუმცა ამ პირებიდან მხოლოდ 3%-ს უვითარდება ცელიაკია. ამიტომაც ჩატარდა მრავლობითი გენომური კვლევა, რომლის მეშვეობითაც დამატებით გამოვლენილია არა-HLA-ასოცირებული გენი, რომლებიც დაკავშირებულია ცელიაკის განვითარებასთან [7]. ამ გენების შესაბამისობა ცელიაკის განვითარების რისკთან საკმაოდ შეზღუდულია, თუმცა, მათი გამოყენება შესაძლებელია იმ ძირითადი გზების აღმოჩენაში, რომლებიც პოტენციურად მონაწილეობენ დაავადების პათოგენეზში.

ცელიაკის მულტიფაქტორული პათოგენეზი, სხვა უცნობ ხელშემწყობ ფაქტორებთან ერთად, მოიცავს თანდაყოლილ და ადაპტაციურ იმუნურ პასუხს. გლუტენით განპირობებული იმუნური პასუხის განვითარებისთვის საჭიროა, რომ გლუტენის პეპტიდებმა ცელულური, ან პარაცელულური მექანიზმების მეშვეობით ნაწლავის ლორწოვანის ეპითელური ბარიერი

გაიარონ და საკუთარ ფირფიტამდე მიაღწიონ. გლუტენი შედგება მონომერული გლიადინისა და პოლიმერული გლუტანინებისგან, რომლებიც შეიცავენ პროლინსა და გლუტამინით მდიდარ პოლიპეპტიდებს, რაც რეზისტენტულს ხდის მათ კუჭ-ნაწლავის ფერმენტების მიერ პროტეოლიზური დაშლის მიმართ [1].

ნაწლავის ეპითელიუმი ფიზიოლოგიურ მდგომარეობაში გლიადინის მსგავსი მაკრომოლეკულებისთვის გაუმტარია, თუმცა, ცელიაკიის დროს ეპითელიური უჯრედების შრეში მჭიდრო კავშირები ირღვევა ზონულინის რაოდენობის გაზრდის გამო. მიუხედავად ამისა, ნაწლავის გაზრდილი გამტარიანობა არ არის საკმარისი ცელიაკიის განვითარებისთვის [8].

თანდაყოლილი იმუნიტეტი გადამწყვეტ როლს თამაშობს ცელიაკიის ინიცირებაში. ციტოკინებს, როგორცაა ინტერლეიკინი (IL)-15 და ინტერფერონი  $\alpha$ , შეუძლიათ გამოიწვიონ იმუნური პასუხი დენდრიტული უჯრედების პოლარიზებითა და ინტრაეპითელიური ლიმფოციტების ფუნქციის გააქტივებით. უკანასკნელი კვლევებით სავარაუდოა, რომ გლიადინის პეპტიდს შეუძლიათ ენტორციტების ეპითელიურ ზრდის ფაქტორსა და IL-15-ზე დამოკიდებული პროლიფერაციის ინდუცირება, სტრუქტურული ცვლილებები და თანდაყოლილი იმუნიტეტის გააქტიურება [9].

ალფა-ამილაზა/ტრიფსინის ინჰიბიტორები ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ თანდაყოლილი იმუნური პასუხის განვითარებაში Toll-like receptor 4-MD2-CD14 კომპლექსის ჩართვით, რაც იწვევს პრო-ანთებითი ციტოკინების გამოთავისუფლებას [10]. ლორწოვანი გარსის ეს ცვლილებები, ეპითელიური ბარიერის ფუნქციურ დარღვევასთან და ნეიტროფილების გამააქტივებელი და ქემოატრაქტანტი ქემოკინის IL-8-ის გლიადინ-ინდუცირებულ პროდუქციასთან ერთად, ხელს უწყობს ენტეროპათიის განვითარებას.

ცელიაკიის პათოგენზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ასევე ადაპტაციური იმუნიტეტი, რაც გულისხმობს გლუტენის პეპტიდებსა და II ტიპის ქსოვილშეთავსების კომპლექსის HLA-DQ2/8-ანტიგენით განსაზღვრული T ლიმფოციტებს შორის სპეციფიკურ ურთიერთქმედებას [10]. ეს ურთიერთქმედება განპირობებულია ტრანსგლუტამინაზა 2-ის მიერ გლუტენის პეპტიდების პოსტ-ტრანსლაციურ დეამიდაციაზე. ნაწლავის ლორწოვანი გარსის საკუთარ ფირფიტაში გლუტენის დეამიდირებული პეპტიდები უკავშირებიან დენდრიტულ უჯრედებს, რომელთაც აქვთ HLA-DQ2, HLA-DQ8 ჰაპლოტიპები. ეს, თავის მხრივ, ააქტიურებს გლუტენ-სპეციფიკურ იმუნიტეტს გლუტენ-რეაქტიული CD4+T და ინტრაეპითელიური ციტოტოქსიკური T ლიმფოციტების გააქტიურების გზით.

ცელიაკიის განვითარებაში CD4+ T ლიმფოციტების როლი დადასტურებულია ცელიაკიის მქონე პაციენტები ნაწლავური ქსოვილიდან გლუტენ-სპეციფიკური პრო-ანთებითი CD4+ T უჯრედების იზოლირებით. ამ T უჯრედებს აქვთ Th1 ფენოტიპი, რომელიც ხასიათდება IFN- $\gamma$  და TNF- $\alpha$ -ს პროდუქციით [9]. გლუტენის პეპტიდებს, რომლებიც დეამიდაციის პროცესში განიცდიან პოსტ-ტრანსლაციურ მოდიფიკაციას tTG ფერმენტების მიერ, შეუძლიათ ეფექტურად გააქტიურონ T ლიმფოციტები. დეამიდაცია გარდაქმნის გლუტამინის

სპეციფიკურ ნარჩენებს გლუტამატად. ეს მოდიფიკაცია აძლიერებს გლუტენის პეპტიდების კავშირს დაავადებასთან ასოცირებულ HLA დიმერებთან. სავარაუდოა, რომ TCR (T cell receptor) გენები წარმოადგენენ იმ სტრუქტურულ ფაქტორებს, რომლებიც განაპირობებენ გლუტენის პეპტიდების ეფექტურ შეკავშირებას HLA-DQ2, ან DQ8 T უჯრედებთან [11]. tTGA-ს მნიშვნელობის გაზომვა გამოსადეგი სადიაგნოსტიკო სკრინინგ ტესტია, რადგან მისი ტიტრი ასახავს გლუტენით გამოწვეული დაავადების აქტივობას, თუმცა, მისი პირდაპირი როლი პათოგენეზში ნაკლებად შესწავლილია. ვინაიდან tTGA ანტიანგიოგენურია, მას შეუძლია ხელი შეუწყოს ცელიაკიის ზოგიერთ ექსტრა-ნაწლავურ გამოვლინებას. აღნიშნული ანტისხეულების პროდუქცია, სავარაუდოდ, დაავადების განვითარების ადრეულ ეტაპზე ხდება.

tTGA-ს პროდუქცია დამოკიდებულია T უჯრედებზე, რადგან tTG და DGP ანტისხეულების ფორმირებას განსაზღვრავს ცელიაკიასთან ასოცირებული HLA ტიპების არსებობა. ეს მხარს უჭერს იმ მოსაზრებას, რომ tTG-სპეციფიკური B უჯრედები ხელს უწყობენ გლუტენის პეპტიდებისა და tTG ანტისხეულების კომპლექსის წარმოქმნას და წარუდგენენ მას გლუტენ-სპეციფიკურ T ლიმფოციტებს. ეს პროცესი ეფექტურად ზრდის T უჯრედების პასუხს, რის შედეგადაც წარმოიქმნება tTGA და DGP ანტისხეულები [9].

დიაგნოსტირებული ცელიაკიის შემთხვევაში, ნაწლავის დაზიანებულ უბანში შესაძლოა აღმოჩნდეს დიდი რაოდენობით პლაზმური უჯრედი და მათ დიდ ნაწილს (5-25%) შეადგენენ tTG-სპეციფიკური პლაზმური უჯრედები. თუ როგორ ხდება ამ ანტისხეულების წარმოქმნილი უჯრედების მომწიფება, ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია. tTG-ს შეუძლია კოვალენტურად დაკავშირებული მულტიმერების ფორმირება, რომლებიც ადვილად უკავშირდებიან გლუტენის პეპტიდებს და შეუძლიათ გააქტიურონ დიდი რაოდენობით გლუტენ-სპეციფიკური T უჯრედები. B უჯრედებზე ექსპრესირებული იმუნოგლობულინები შესაძლოა, წარმოდგენდეს სუბსტრატს tTG-თვის. გაზრდილი ეპითელიური გამტარებლობა, რაც აქტიური ცელიაკიის მნიშვნელოვანი მახასიათებელია, შეიძლება გამოწვეული იყოს ინტენსიური ეპითელიური უჯრედებზე CXCR3-ის საშუალებით გლიადინის პირდაპირ ეფექტზე. სავარაუდოა, რომ დენდრიტული უჯრედები ასრულებენ მთავარ როლს გლუტენის პეპტიდების CD4+T უჯრედებისთვის წარდგენაში. თუმცა, ცოტა რამ არის ცნობილი ამ მექანიზმის შესახებ. გააქტიურებული CD4+T უჯრედები წარმოქმნიან დიდი რაოდენობით IFN- $\gamma$ -ს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ინტრაეპითელიური ლიმფოციტების ციტოტოქსიკური ეფექტი. ასევე აღმოჩენილია IL-17-ის წარმოქმნილი CD4+ T უჯრედები მკურნალობა-რეზისტენტული ცელიაკიის მქონე პაციენტებში, თუმცა, მათი როლი დაავადების პათოგენეზში, შესწავლილი არ არის [12].

ინტენსიურ ეპითელიურ უჯრედებზე, როგორებიცაა HLA-E და MIC-A, სტრესის სიგნალებით აქტივირებული ინტრაეპითელიური ლიმფოციტები აექსპრესირებენ NK გამააქტივებელი რეცეპტორების, როგორიცაა NKG20 და CD94/NKG2C, მაღალ დონეს, შესაბამისად, იღებს ციტოლიზურ ფენოტიპს და შეუძლია გაანადგუროს ენტეროციტები [13]. IL-15 ასრულებს მნიშვნელოვან როლს NKG2D რეცეპტორის გააქტიურებაში და მოქმედებს,

როგორც თანამასტიმულირებელი მოლეკულა. საბოლოო ეფექტი არის ციტოტოქსიკური ინტრაეპითელური ლიმფოციტების გააქტიურება, რომელთაც აქვთ ენტეროციტების დესტრუქციის უნარი და აექსპრესირებენ სტრეს-ინდუცირებულ MIC მოლეკულებს. შესაბამისად, ცელიაკიის დროს ხაოების ატროფიის პათოგენეზში მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გლუტენის მიღებისა და ეპითელური სტრესის მიმართ განვითარებული ადაპტაციური იმუნური პასუხი, სადაც ინტრაეპითელური ლიმფოციტები იძენენ გააქტიურებული NK უჯრედების ფენოტიპს. ეპითელური სტრესის მიზეზები, რომლებიც იწვევს ინტრაეპითელური ლიმფოციტების გააქტიურებას და ტრანსფორმაციას ცელიაკიის პათოგენეზში, ცნობილი არ არის. ზოგიერთი ჰიპოთეზის მიხედვით, მას განაპირობებს თვითონ გლუტენი, ან სხვა ფაქტორი, როგორცაა მიკრობისა და მასპინძელი უჯრედების ურთიერთქმედების შედეგად მიღებული სტიმული. თანდაყოლილი იმუნური სისტემა არის მასპინძლის წინასწარ დაპროგრამებული პასუხი, რომელიც სწრაფად რეაგირებს გამღიზიანებელ სტიმულებზე. გლუტენის პეპტიდები, რომლებიც ააქტიურებენ თანდაყოლილ იმუნიტეტს, განსაზღვრული არ არის. საინტერესოა, რომ იმუნოსუპრესორული ციტოკინები, IL-10 და TGF- $\beta$ , შესაძლოა, გამოვლინდეს ცელიაკიის მქონე პაციენტების დაზიანებული ნაწლავის ნიმუშებში, თუმცა, მათი მოქმედება არ არის საკმარისი აქტიური დაავადების წინააღმდეგ [10]. ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინების, IFN- $\gamma$  და IL-15-ის, მაღალმა დონემ შეიძლება გამოიწვიოს ანთების საწინააღმდეგო პასუხის არაადეკვატურობა. IL-15 წარმოადგენს პლეიოტროპულ ციტოკინს, რომელსაც შეუძლია ხელი შეუწყოს ანთებას რამდენიმე გზით, მათ შორის, ციტოტოქსიკური ინტრაეპითელური ლიმფოციტების აკუმულაციით, TGF- $\beta$  სასიგნალო გზის შესუსტებით, ან დაავადება-სპეციფიკური CD4+ T უჯრედების აქტივაციით. IL-15 ასევე ხელს უწყობს ინტრაეპითელური ლიმფოციტების კლონების ზრდას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ენტეროპათიასთან ასოცირებული T-უჯრედული ლიმფომის განვითარება. IL-15-ის მრავალი პრო-ანთებითი ეფექტი ხდის მას რაციონალურ სამიზნედ თერაპიული მეთოდების შერჩევისთვის, შესაბამისად, მიმდინარეობს კვლევები ბიოლოგიური აგენტების აღმოსაჩენად, რომელთან ექნებათ ანტი-IL-15 ეფექტი. ცელიაკიის მქონე პაციენტების არა-გლუტენით სტიმულირებული CD4+ T ლიმფოციტების შესწავლამ აჩვენა IFN- $\gamma$ -ს მნიშვნელოვანი მატება და BACH2 რეგულირებადი გენების ექსპრესიის შემცირება [14]. BACH2 არის ტრანსკრიფციის ფაქტორი, რომელიც ასრულებს მნიშვნელოვან იმუნორეგულატორულ როლს T-ეფექტორი უჯრედების განვითარების ინჰიბირებასა და T-რეგულატორული უჯრედების განვითარებაში. ცელიაკიის ნიმუშების შესწავლით მიღებული დასკვნებით სავარაუდოა, რომ ტოლერანტობის დეფექტი არ არის განპირობებული მხოლოდ უჯრედების რაოდენობის მატებითა და დაგროვებით, არამედ იმით, რომ ცელიაკიის პრო-ანთებითი თავისებურებები თრგუნავს ტოლერანტულ გარემოს, რომელიც ნორმაში აბალანსებს და აინჰიბირებს პათოლოგიურ იმუნურ რეაქციებს. თუმცა, საჭიროა შემდგომი კვლევები ცელიაკიის მქონე პაციენტების ნაწლავის ნიმუშებში T-რეგულატორული უჯრედების ანტიგენ-სპეციფიკურობის მიმართულებით და იმ ფაქტორების შესწავლა რომლებიც გავლენას ახდენენ მათ ფუნქციაზე [15]. ასევე უნდა აღინიშნოს, ცელიაკიის კავშირი ვირუსულ ინფექციებთან. ამ საკითხთან დაკავშირებით არსებობს ურთიერთგამომრიცხავი ჰიპოთეზები, ცელიაკიის პათოგენეზში ვირუსის როგორც

დაავადების გამომწვევი, ასევე დამცავი როლის შესახებ [16]. სხვადასხვა ავტორებმა განსაზღვრეს ანტივირუსული ანტისხეულების დონე და აღმოჩნდა, რომ ციტმეგალოვიურის, EBV და მარტივი ჰერპეს ვირუსის ანტისხეულების ტიტრი უკუპროპორციულ კავშირშია tIg-IgA პოზიტიურობასთან. ავტორები ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული სეროლოგიური პროფილი შეიძლება მიუთითებდეს ჰერპესვირუსული ინფექციების დამცველობით ეფექტზე ცელიაკიის აუტოიმუნური მექანიზმებით განპირობებულ პათოგენეზში. მონაცემთა ანალიზი აჩვენებს, რომ ცელიაკიისა და ჰერპესული ინფექციების კავშირი მრავალმხრივია და არსებობს რამდენიმე თავისებურება, რომელმაც შესაძლოა ხელი შეუწყოს ვირუსულ ინფექციას: 1) ცელიაკიასთან ასოცირებული DQA1\*0501/DQB1\* გენოტიპი, რომელიც ასევე განპირობებულია ჰერპეს-ვირუსული ინფექციის წინააღმდეგ არასრული პასუხით; 2) მიკრობიომის დაგვიანებული მომწიფება, რაც შეიძლება იყოს ვირუსით ინფიცირების რისკ-ფაქტორი; 3) ცელიაკიით დაავადებულ ლორწოვან გარსში ეპიდერმული ზრდის ფაქტორების რეგულაციის ჭარბი ექსპრესია, რომელთა საშუალებითაც ჰერპეს ვირუსები აღწევენ უჯრედებში; 4) IL-33-ის გაზრდილი ექსპრესია, რომელიც თრგუნავს ადგილობრივ ანტივირუსულ იმუნიტეტს. მეორეს მხრივ, ცელიაკიის დროს ანტივირუსული აქტივობის ჰუმორული ფაქტორების გაზრდილი დონე და ზოგიერთი ციტოკინის ექსპრესიის გაზრდა, ზრდის მათ რეზისტენტობას ვირუსების მიმართ. შესაბამისად, ცელიაკიასა და ვირუსულ ინფექციებს შორის ჯვარედინი დამცავი ურთიერთქმედების როლის შესწავლა მნიშვნელოვანია ახალი თერაპიული სტრატეგიების შესამუშავებლად [16].

არა-ცელიაკური გლუტენ-მგრძობელობა (Non-celiac gluten sensitivity) არის ახალი ნოზოლოგიური ერთეული, რომელსაც ახასიათებს როგორც კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის, ასევე ექსტრანაწლავური გამოვლინებები, როგორცაა თავისა და სახსრების ტკივილი, ზოგჯერ დებრესია. ცელიაკიისგან განსხვავებით, რომელსაც შედარებით ხანგრძლივი ლატენტური პერიოდი აქვს, ამ შემთხვევაში სიმპტომები გამოვლინდება გლუტენის მიღებისთანავე. რამდენიმე ექსპერიმენტულმა კვლევამ აჩვენა თანდაყოლილი იმუნური სისტემის ჩართულობა Toll like receptor-ების ექსპრესიის გაზრდით [17]. ტიპური აუტოანტისხეულები არ ვლინდება, მხოლოდ საკვლევი პირების ნახევარში გამოვლინდა გლიადინის საწინააღმდეგო ანტისხეულები. სავარაუდოა, რომ ამ პათოლოგიის გამომწვევი ფაქტორი შესაძლოა იყოს არა გლიადინი, არამედ ხორბლის შემადგენლობაში მყოფი სხვა კომპონენტები, როგორცაა ამილაზა-ტრიფსინის ინჰიბიტორები, ან ფერმენტირებადი ოლიგოსაქარიდები, დისაქარიდები, პოლიოლები [18]. თორმეტგოჯა ნაწლავის ბიოფისის ნიმუშების ჰისტოლოგიური ანალიზი, ჩვეულებრივ, ავლენს Marsh 0, ან I ხარისხის ენტეროპათიას. ინტრაეპითელური ლიმფოციტების გაზრდა აღინიშნება პაციენტების 25%-ში. გარდა ამისა, კვლევებით ნაჩვენებია, რომ ცალკეულ შემთხვევებში ლორწოვანი გარსის საკუთარ ფირფიტაში გხვდება T-ლიმფოციტებითა და ეოზინოფილებით ინფილტრაცია. თუმცა, სპეციფიკური ჰისტოლოგიური მახასიათებლები ჯერ კიდევ შესწავლის საგანია. აუტოიმუნური ენტეროპათია იშვიათი მდგომარეობაა, რომელიც ხასიათდება გახანგრძლივებული დიარეით, მალაბსორბციითა და წონის დაკარგვით. ეს გამოწვეულია აუტოიმუნური მექანიზმებით, რომლის სამიზნესაც წარმოადგენს ენტეროციტები. ამიტომაც,

შრატში აუტოანტისხეულების აღმოჩენა წარმოადგენს მთავარ დიაგნოსტიკურ საშუალებას. აუტოიმუნური ენტეროპათია, ჩვეულებრივ, ვითარდება ახალშობილებში და მცირეწლოვან ბავშვებში, თუმცა რამდენიმე შემთხვევა დაფიქსირებულია მოზრდილებშიც. წვრილი ნაწლავის ჰისტოპათოლოგია მოიცავს ხაოების სხვადასხვა ხარისხის ატროფიას, ინტრაეპითელური ლიმფოციტებით ინფილტრაციას, კრიპტების ჰიპერპლაზიასა და აპოპტოზური სხეულების არსებობას. ინტრაეპითელური ლიმფოციტები უფრო მრავლად გვხვდება კრიპტებში, ზედაპირთან და ხაოების მწვერვალებთან შედარებით.

*H. pylori* არის ქრონიკული გასტრიტის ძირითადი მიზეზი, თუმცა, ფუნქციური დისპეპსიის მქონე პაციენტების გამოკვლევით აღმოჩენილ იქნა პირდაპირ კავშირი *H. pylori*-სა და ლიმფოციტურ ენტერიტებს შორის [19]. კვლევებით ნაჩვენებია, რომ *H. pylori*-ით გამოწვეული გასტრიტის მქონე პაციენტების თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვან გარსში ინტრაეპითელური ლიმფოციტების რაოდენობა შეადგენდა 3-42-ს 100 ენტეროციტზე. საბოლოოდ, კი მათი რაოდენობის მნიშვნელოვანი შემცირება დაფიქსირდა ინფექციური აგენტის წარმატებული ერადიკაციის შემდგომ [20].

იმუნოგლობულინის დეფიციტით დაავადებული პაციენტების თორმეტგოჯა ნაწლავის ჰისტოლოგიური თავისებურებები ცელიაკიის მსგავსია, რაც მეტად ართულებს დიფერენციალურ დიაგნოსტიკას. ამ ქვეჯგუფში IgA-ს სელექციური დეფიციტი არის ყველაზე გავრცელებული პათოლოგია, რომელიც განპირობებულია IgA-ს წარმომქნელ პლაზმურ უჯრედებში B ლიმფოციტების მომწიფების რეგულაციის ცვლილებით [21]. თავის მხრივ, IgA-ს სელექციური დეფიციტი გულისხმობს თანმხლები ცელიაკიის განვითარების რისკს და პირიქით, მისი პრევალენტობა იზრდება ცელიაკიის მქონე პაციენტებში და შეადგენს 1-39%-ს. ჰისტოლოგიურად IgA-ს სელექციური დეფიციტის ცელიაკიისგან განსხვავებისთვის მნიშვნელოვანია პლაზმური უჯრედების რაოდენობის შემცირება ნაწლავის ლორწვევაში შრეში, რაც მეტად დამახასიათებელია იმუნოგლობულინის დეფიციტისთვის. თუმცა, დიაგნოზის საბოლოოდ დასადასტურებლად გამოიყენება უგლუტენო დიეტა.

აღმოჩენილია, რომ მედიკამენტები, კერძოდ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები, მნიშვნელოვან გავლენას ახდენენ ინტრაეპითელური ლიმფოციტების რაოდენობის მატებაში [22]. ეპითელიუმის ატროფია შესაძლოა იყოს წამლის პირდაპირი მოქმედების შედეგი, ხოლო ენტერო-ჰეპატურმა რეცირკულაციამ შესაძლოა გაამწვავოს დაზიანება. მედიკამენტებით გამოწვეული ენტეროპათიის პათოგენეზი ჯერ კიდევ გაურკვეველია, თუმცა, სავარაუდოა, რომ ცელიაკის მსგავსად ხასიათდება CD8+ უჯრედების რაოდენობის გაზრდითა და ეპითელური უჯრედების მიერ IL15-ის ჭარბი ექსპრესიით. საჭმლის მომნელებელ სისტემაზე შეიძლება ასევე იმოქმედოს ლიმფოპროლიფერაციულმა დარღვევებმა. ყველაზე გავრცელებულ ჰემატოლოგიურ სიმსივნეებს, რომლებიც აზიანებენ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტს, მიეკუთვნება MALT ლიმფომა, ფოლიკულური ლიმფომა და დიდუჯრედოვანი B-უჯრედოვანი ლიმფომა. ეს პათოლოგიები იწვევს B-ლიმფოციტების მონოკლონურ პროლიფერაციას, რომელთაც შეუძლიათ შეაღწიონ ნაწლავის ლორწოვან გარსში და ავლენენ ლიმფოციტური ენტერიტების ჰისტოლოგიურ მახასიათებლებს.



ენტეროპათიასთან ასოცირებული T-უჯრედული ლიმფომა არის მონოკლონური დაავადება, რომელიც გამოწვეულია ინტრაეპითელური ლიმფოციტების ავთვისებიანი დეგენერაციით. აღწერილია ორი ქვეტიპი იმუნოჰისტოქიმიური ფენოტიპის მიხედვით. კერძოდ, ტიპი 1 შეიძლება იყოს რეფრაქტორული ცელიაკიის გართულება და ხასიათდება CD3-ის ექსპრესიით და ქრომოსომული ანომალიებით, როგორცაა 9q31.3 დუპლიკაცია, ან 16q12.1 დელეცია [23].

მიუხედავად იმისა, რომ უკანასკნელი 30 წლის მანძილზე დაფიქსირდა ცელიაკიის დიგნოზების რაოდენობის მნიშვნელოვანი ზრდა, ბევრი შემთხვევა რჩება დიაგნოსტიკის გარეშე. ცელიაკიის იდენტიფიკაციის სქემა უნდა მოიცავდეს როგორც სეროლოგიურ ტესტებს, ასევე ნაწლავის ბიოფსიას, გენეტიკური კვლევები კი უნდა ჩატარდეს მხოლოდ შერჩეულ შემთხვევებში. ცელიაკიის მკურნალობის ძირითად მეთოდად ჯერ კიდევ რჩება უგლუტენო დიეტა, რაც მოითხოვს შემდეგ დაკვირვებას. გარდა ამისა, უნდა შეფასდეს ისეთი დარღვევები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს რეფრაქტორული ცელიაკიის, ან ლიმფომების განვითარება. შესაბამისად, მნიშვნელოვანია დამატებითი კვლევები ცელიაკიის პათოგენეზის სრულად გასაგებად, თერაპიული და პრევენციული სტრატეგიების შესამუშავებლად.

#### გამოყენებული ლიტერატურა:

- [1] G. Caio *et al.*, "Celiac disease: a comprehensive current review.," *BMC Med*, vol. 17, no. 1, p. 142, Jul. 2019, doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
- [2] S. Husby, J. A. Murray, and D. A. Katzka, "AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review.," *Gastroenterology*, vol. 156, no. 4, pp. 885–889, Mar. 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.010.
- [3] J. A. Silvester, A. Therrien, and C. P. Kelly, "Celiac Disease: Fallacies and Facts.," *Am J Gastroenterol*, vol. 116, no. 6, pp. 1148–1155, Jun. 2021, doi: 10.14309/ajg.0000000000001218.
- [4] V. Villanacci *et al.*, "Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach.," *Pathologica*, vol. 112, no. 3, pp. 186–196, Sep. 2020, doi: 10.32074/1591-951X-157.
- [5] V. Villanacci *et al.*, "Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach.," *Pathologica*, vol. 112, no. 3, pp. 186–196, Sep. 2020, doi: 10.32074/1591-951X-157.
- [6] R. Del Sordo *et al.*, "Histological Features of Celiac-Disease-like Conditions Related to Immune Checkpoint Inhibitors Therapy: A Signal to Keep in Mind for Pathologists.," *Diagnostics (Basel)*, vol. 12, no. 2, Feb. 2022, doi: 10.3390/diagnostics12020395.
- [7] R. Dieli-Crimi, M. C. Cénit, and C. Núñez, "The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications.," *J Autoimmun*, vol. 64, pp. 26–41, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.003.

- [8] A. K. Akobeng, P. Singh, M. Kumar, and S. Al Khodor, "Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications.," *Eur J Nutr*, vol. 59, no. 8, pp. 3369–3390, Dec. 2020, doi: 10.1007/s00394-020-02324-y.
- [9] J. A. Tye-Din, H. J. Galipeau, and D. Agardh, "Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies.," *Front Pediatr*, vol. 6, p. 350, 2018, doi: 10.3389/fped.2018.00350.
- [10] G. Caio *et al.*, "Celiac disease: a comprehensive current review.," *BMC Med*, vol. 17, no. 1, p. 142, Jul. 2019, doi: 10.1186/s12916-019-1380-z.
- [11] E. M. Quinn *et al.*, "Transcriptome Analysis of CD4+ T Cells in Coeliac Disease Reveals Imprint of BACH2 and IFN $\gamma$  Regulation.," *PLoS One*, vol. 10, no. 10, p. e0140049, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0140049.
- [12] R. Celli *et al.*, "Clinical Insignificance of Monoclonal T-Cell Populations and Duodenal Intraepithelial T-Cell Phenotypes in Celiac and Nonceliac Patients.," *Am J Surg Pathol*, vol. 43, no. 2, pp. 151–160, Feb. 2019, doi: 10.1097/PAS.0000000000001172.
- [13] Y. Sahin, "Celiac disease in children: A review of the literature.," *World J Clin Pediatr*, vol. 10, no. 4, pp. 53–71, Jul. 2021, doi: 10.5409/wjcp.v10.i4.53.
- [14] P. Laurikka, L. Kivelä, K. Kurppa, and K. Kaukinen, "Review article: Systemic consequences of coeliac disease.," *Aliment Pharmacol Ther*, vol. 56 Suppl 1, no. Suppl 1, pp. S64–S72, Jul. 2022, doi: 10.1111/apt.16912.
- [15] S. Hussein *et al.*, "Clonal T cell receptor gene rearrangements in coeliac disease: implications for diagnosing refractory coeliac disease.," *J Clin Pathol*, vol. 71, no. 9, pp. 825–831, Sep. 2018, doi: 10.1136/jclinpath-2018-205023.
- [16] A. Lerner, M. Arleevskaya, A. Schmiedl, and T. Matthias, "Microbes and Viruses Are Bugging the Gut in Celiac Disease. Are They Friends or Foes?," *Front Microbiol*, vol. 8, p. 1392, 2017, doi: 10.3389/fmicb.2017.01392.
- [17] G. Caio, G. Riegler, M. Patturelli, A. Facchiano, L. DE Magistris, and A. Sapone, "Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: where are we now?," *Minerva Gastroenterol Dietol*, vol. 63, no. 1, pp. 16–21, Mar. 2017, doi: 10.23736/S1121-421X.16.02346-1.
- [18] V. F. Zevallos *et al.*, "Nutritional Wheat Amylase-Trypsin Inhibitors Promote Intestinal Inflammation via Activation of Myeloid Cells.," *Gastroenterology*, vol. 152, no. 5, pp. 1100-1113.e12, Apr. 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.006.
- [19] G. Losurdo *et al.*, "Small intestinal bacterial overgrowth and celiac disease: A systematic review with pooled-data analysis.," *Neurogastroenterology and motility*, vol. 29, no. 6, Jun. 2017, doi: 10.1111/nmo.13028.

[20] M. Rostami-Nejad *et al.*, "Pathological and Clinical Correlation between Celiac Disease and Helicobacter Pylori Infection; a Review of Controversial Reports.," *Middle East J Dig Dis*, vol. 8, no. 2, pp. 85–92, Apr. 2016, doi: 10.15171/mejdd.2016.12.

[21] A. K. Kamboj and A. S. Oxentenko, "Clinical and Histologic Mimickers of Celiac Disease.," *Clin Transl Gastroenterol*, vol. 8, no. 8, p. e114, Aug. 2017, doi: 10.1038/ctg.2017.41.

[22] D. C. Baumgart and C. Le Berre, "Newer Biologic and Small-Molecule Therapies for Inflammatory Bowel Disease.," *N Engl J Med*, vol. 385, no. 14, pp. 1302–1315, Sep. 2021, doi: 10.1056/NEJMra1907607.

[23] E. Ierardi *et al.*, "Lymphocytic duodenitis or microscopic enteritis and gluten-related conditions: what needs to be explored?," *Ann Gastroenterol*, vol. 30, no. 4, pp. 380–392, 2017, doi: 10.20524/aog.2017.0165.

## Histological and immunohistochemical profile of lymphocytic duodenitis and features of local immune reactions

### Critical Review

T. Nikolaishvili, Ts. Parulava, I. Mamuchishvili, N. Kantaria, G. Burkadze

David Aghmashenebeli University Of Georgia

Tbilisi State Medical University

### Abstract

Lymphocytic enteritis is characterised by abnormal infiltration of intraepithelial lymphocytes in the intestinal mucosa. It was described as duodenal lymphocytosis or lymphocytic duodenitis. Nowadays, lymphocytic enteritis represents a common feature of several gluten-mediated and non-gluten-related diseases. The most frequent causes of lymphocytic enteritis are gluten-related disorders (celiac disease, non-celiac gluten sensitivity), *Helicobacter pylori* infection and drug-related damages. Less frequently, lymphocytic enteritis may be secondary to autoimmune conditions, immunoglobulin deficiencies, bacterial and viral infections and irritable bowel syndrome. Therefore, the differential diagnosis of lymphocytic enteritis may be challenging.

**Keywords:** Lymphocytic enteritis, Celiac disease, Gluten sensitivity.