



## ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© Л.А. Решетник<sup>1</sup>, О.В. Анциферова<sup>2</sup>, Т.А. Спасич<sup>1</sup>, С.С. Голубев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России;

<sup>2</sup> Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр

**Резюме.** В течение 10 лет проведено целенаправленное клинико-лабораторное обследование 1775 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет. 494 (27,83 %) ребенка с положительными серологическими маркерами направлены на эндоскопию с последующим морфологическим исследованием биоптата. В селективной выборке детей морфологически подтвержденная целиакия встречается с частотой 1 к 40. Морфометрические показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки характеризуются уменьшением толщины слизистой, высоты ворсин, соотношения высоты ворсин к глубине крипта. Компенсаторно увеличивается глубина крипта и число межэпителиальных лимфоцитов. Наибольшие изменения соответствуют манифестной форме целиакии. Вероятность морфологического подтверждения диагноза целиакии более высока у детей до 7 лет.

**Ключевые слова:** антитела; глиадин; морфометрия; целиакия; тканевая трансглутаминаза.

Спирторастворимые фракции белков проламинов и глютенинов (глютен) пшеницы, ржи и ячменя являются токсичными для лиц с генотипом по HLA-DQ2/DQ8 и выполняют ведущую роль в развитии целиакии [1]. У больных целиакией поступление глютена в кишечник стимулирует аутоиммунный процесс, итогом которого является атрофия слизистой оболочки (СО) тонкой кишки с развитием синдрома мальабсорбции [1, 6]. В исследованиях R. Sturgess (1944) на больных глютеновой энтеропатией показано, что олигопептиды, соответствующие 31–49-й аминокислотам  $\alpha$ -глиадина, через 4 часа после введения в кишку вызывают увеличение межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), уменьшение высоты ворсинок и углубление крипта.

Основными клиническими симптомами целиакии являются объемный, зловонный стул более 2 раз в сутки, увеличение окружности живота, стойкий метеоризм, поздние боли в животе после еды, боли в костях и их переломы, отставание роста и дефицит массы тела, неспокойный сон, раздражительность и агрессивность [5, 7]. Значительный перечень симптомов можно выявить в начальном отделе органов пищеварения — в полости рта: желтушность и бледность слизистой, афты и эрозии ее, рецидивирующий характер стоматитов, боли и жжение языка, атрофия его сосочков («лакированный язык»), глоссит Хантера, десквамация эпителия губ, щек, мягкого неба, небных дужек, крово-

точивость десен, парестезии языка и уменьшение количества вкусовых луковиц в нем, мышечные судороги, опухоли полости рта, снижение секреции слюнных желез [9, 11]. Повышается риск развития рака полости рта. Дополнительно при целиакии может быть большой перечень симптомов, связанных с мальабсорбией макро- и микронутриентов. Аутоиммунные заболевания при целиакии встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции, а онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта — в 350 раз, но формируются они позднее у взрослых [2, 4, 10].

Пациенты с целиакией могут на протяжении всей жизни наблюдаваться у разных специалистов. Многообразие клинических проявлений целиакии и трудности поискового процесса при ее латентном течении приводят к поздней постановке диагноза, либо диагноз до конца дней не будет поставлен, в то время как безглютеновая диета через полгода–год полностью устраняет все симптомы болезни [5].

Возможности обнаружения антиглиадиновых антител (АГА), доступные в рутинной практике, позволили оптимизировать диагностический процесс, но «золотым стандартом» диагноза является морфологическая характеристика биоптата тонкой кишки [8]. ESPGAN (Европейское педиатрическое общество гастроэнтерологов и нутрициологов) в 1970 году установило диагностические морфологические критерии целиакии: атрофия СО тон-

кой кишки, которая восстанавливается при исключении глютена из питания, а введение в диету глютенсодержащих продуктов вновь приводит к укорочению ворсинок [2, 5]. Активное и эффективное использование в диагностике целиакии серологических маркеров привело к пересмотру диагностических стандартов и принятию в 1989 году ESPGAN новых критериев, включающих как морфометрические показатели (атрофия СО и клиническая ремиссия на безглютеновой диете), так и серологические маркеры [10]. В апреле 2012 года ESPGAN опубликовало новые критерии. Оно рекомендовало, в частности, не прибегать к биопсии у детей с симптомами целиакии, у которых уровень содержания антител (АТ) к тканевой трансглутаминазе IgA (IgA-тТГ) более чем в 10 раз выше нормы, при положительных антителах к эндомизию и положительных результатах исследования на HLA DQ2/8 [12].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнительный анализ клинических, серологических и морфометрических показателей для постановки диагноза целиакии у детей.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 10 лет проведено целенаправленное клинико-лабораторное обследование 1775 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет (922 мальчика и 853 девочки) с различными симптомами, схожими с целиакией. У всех 1775 больных определены АГА и к тТГ с помощью тест-систем из Германии. На эндоскопическое и морфологическое исследование были направлены 494 (27,83%) ребенка. Морфология биоптатов изучена стандартными методами с морфометрией.

Статистический анализ проведен традиционно: расчет средних величин, доверительных интервалов

лов (ДИ), Z-критерия. Использован пакет прикладных программ «MS Excel for Windows», Statistica 6.0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее частыми жалобами, которые предъявляли пациенты, направляемые на обследование, были: диспепсические явления, рецидивирующие боли в животе, атопические проявления на коже и слизистых, дефицит массы тела, задержка роста, а также жалобы общего характера.

Из 1775 детей у 494 (27,83%) получены положительные серологические маркеры целиакии. В этой выборке с наибольшей частотой определялись АГА IgG у 85,89% детей [95% ДИ 82,3–89,2], в 4 раза реже АГА IgA у — 20% [95% ДИ 16,2–24,1], примерно с такой же частотой IgG тТГ — у 19,23% [95% ДИ 15,5–23,3] и с наименьшей частотой IgA тТГ — у 8,72% [95% ДИ 6,1–11,7]; различия достоверны. Концентрация АТ к тТГ IgA была самой большой, составляя в среднем 183,53 Ед/мл.

494 ребенка были направлены на эндоскопическое исследование с биопсией и только в 3 случаях эндоскопистом было сделано предположение о возможной целиакии. У 44 детей (8,9% от числа биопсий) диагноз был подтвержден гистологически. Наибольшее число детей с морфологическим подтверждением целиакии относилось к возрастной группе от 6 месяцев до 3 лет (63,6% случаев — n=28), по мере взросления вероятность морфологического подтверждения уменьшалась. Одному ребенку (2,3%) диагноз выставлен в возрасте 15 лет. Мы предприняли попытку сопоставления морфометрических показателей СО дистального отдела двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени морфологической тяжести целиакии. Принята следующая градация процесса: I — легкая степень, II — среднетяжелая и III — тяжелая. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1  
Морфометрические показатели слизистой оболочки дистального отдела двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени тяжести целиакии

Показатель	I n=26	II n= 13	III n=5	p
Толщина СО, мкм	589,5±11,2	557,04±10,1	494,3±18,3	I-II*, I-III, II-III***
Высота ворсинок, мкм	455,92±13,08	405,03±12,6	239,2±11,4	I-II*, I-III, II-III***
Глубина крипты, мкм	210,4±17,5	275,2±12,6	288,9±11,9	I-III, I-II***
Высота ворсинок/глубина крипты	2,16±0,4	1,47±1,01	0,83±0,7	I-III*
МЭЛ/100 энтероцитов	45,5±1,04	57,4±1,15	63,8±1,66	I-III**; I-II***, II-III**

\* — p<0,05, \*\* — p<0,01, \*\*\* — p<0,001

Как видно из таблицы 1, средние значения толщины СО дистального отдела двенадцатиперстной кишки при I степени составили  $589,5 \pm 11,2$  мкм, что выше толщины СО у больных целиакией II ст. —  $557,04 \pm 10,1$  мкм ( $p < 0,05$ ) и III ст. —  $494,3 \pm 18,3$  мкм ( $p < 0,001$ ). Однако фактически уменьшается не вся толщина СО, а лишь ее всасывательная поверхность за счет атрофии ворсинок. Так, высота ворсинок при I ст. составила  $455,92 \pm 13,08$  мкм, в то время как при III ст.  $239,2 \pm 11,4$  мкм ( $p < 0,001$ ). Вследствие увеличения глубины крипты суммарная толщина СО тонкой кишки изменилась незначительно, что позволило морфологам ввести термин «гиперрегенераторная атрофия».

Показатель глубины крипты, как и ожидалось, был значительно выше у детей с тяжелым течением заболевания и составлял при III ст.  $288,88 \pm 1,9$  мкм по сравнению с I ст. —  $210,38 \pm 7,45$  мкм ( $p < 0,001$ ).

Важным показателем повреждения СО является соотношение высоты ворсинки к глубине крипты: у детей I группы этот показатель составил  $2,16 \pm 0,4$  мкм, у детей II группы —  $1,47 \pm 1,01$  мкм и у пациентов III группы —  $0,83 \pm 0,7$  мкм ( $p < 0,05$ ), то есть длина ворсинки была равна глубине крипты. При сравнительном анализе было показано, что разница между значениями в группах достоверна ( $p < 0,001$ ).

Морфометрическое исследование биоптатов нормальной СО дистального отдела двенадцатиперстной кишки, по данным Л.И. Аруина (1998) показало: высота ворсинок —  $426,6 \pm 3,2\mu$ , глубина крипты —  $162,0 \pm 14,3\mu$ , соотношение ворсинка/крипта — 2,85. Как видно из результатов, эти показатели отличается от наших данных.

Количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) на 100 энteroцитов, по нашим результатам, достоверно выше у пациентов при тяжелой целиакии ( $63,8 \pm 1,66$ ) по сравнению с I ( $45,5 \pm 1,04$ ) и II степенями ( $57,4 \pm 1,15$ ) ( $p < 0,001$ ). Каждый из существующих морфологических признаков отдельно не является достаточным для постановки диагноза «целиакия». Все эти признаки могут наблюдаться и при других заболеваниях (автоиммунной энтеропатии, пищевой аллергии, лямблиозе, хеликобактериозе, вирусных энтеритах).

Мы предприняли попытку сопоставить диагностическую значимость выявления серологических маркеров целиакии с результатами морфологии. Проанализирована клинико-лабораторная и морфологическая характеристика 44 детей с подтвержденным диагнозом целиакии и 46 детей с отрицательным морфологическим заключением. Результаты представлены в таблице 2.

Антитела к глиадину, особенно АГА-IgG, будучи неспецифическими, встречались с одинаково большой частотой как при морфологически подтвержденном диагнозе целиакии (97,73 %), так и при отрицательном (93,48 %). Класс антител АГА-IgA встречался реже при отрицательном морфологическом заключении — у половины детей (54,35 %), но не имел значимых различий с группой детей с положительным морфологическим заключением (61,36 %,  $p > 0,05$ ), хотя этот класс иммуноглобулинов считается достоверным для диагностики целиакии, специфичность их равна 93,6 %, а чувствительность 91,8 % (1).

Достоверные различия получены при сопоставлении морфологии и серологических результатов для антител к тТГ, как класса IgG, так и IgA. Эти антитела выявлены у детей с подтвержденным морфологическим диагнозом целиакии с частотой для IgA тТГ 50 % [95 % ДИ 35,2–64,8], а для IgG тТГ 56,82 % [95 % ДИ 42,2–71,5]. В то время как у детей с отрицательной морфологией — частота для IgA тТГ составила 19,6 % [95 % ДИ 9,5–32,1], для IgG тТГ 23,91 % [95 % ДИ 12,8–37,1], соответственно  $z = 3,75$  и  $z = 3,59$ ,  $p < 0,001$ .

Средняя концентрация антител к тТГ IgA у детей с положительной морфологией составила  $258,42 \pm 58,74$  Ед/мл, а для IgG тТГ  $67,03 \pm 13,97$  Ед/мл и эти показатели достоверно выше, чем у детей с отрицательной морфологией: тТГ IgA  $105,86 \pm 25,85$  Ед/мл, IgG тТГ  $19,18 \pm 4,05$  Ед/мл (соответственно  $t = 2,38$ ,  $p < 0,02$  и  $t = 3,29$ ,  $p < 0,01$ ). Различие концентрации антител к глиадину у детей с положительной морфологией IgA АГА были равны  $142,33 \pm 29,63$  Ед/мл и IgG АГА  $175,58 \pm 26,74$  Ед/мл, в то время как с отрицательной морфологией IgA АГА  $94,93 \pm 35,01$  Ед/мл,

Частота выявления серологических маркеров целиакии у детей с положительным и отрицательным морфологическим результатом

	морф+ $n=44$			морф- $n=46$				
	абс.	%	95 % ДИ	абс.	%	95 % ДИ	z	p
IgA АГА	27	61,36	47–75,7	25	54,35	40–68,7	0,58	>0,05
IgG АГА	43	97,73	91,3–100	43	93,48	84,6–98,7	0,21	>0,05
IgA тТГ	22	50,00	35,2–64,8	9	19,6	9,5–32,1	3,75	<0,001
IgG тТГ	25	56,82	42,2–71,5	11	23,91	12,8–37,1	3,59	<0,001

IgG АГА  $119,26 \pm 15,65$  Ед/мл и не имели статистической разницы (соответственно  $t=1,03$  и  $t=1,82$ ,  $p>0,05$ ).

Была проведена детализация клинических симптомов болезни в сравнении с морфологическим результатом. Достоверными оказались следующие симптомы: задержка роста ( $z=5,3$ ,  $p<0,001$ ), рецидивирующие рвоты ( $z=2,6$ ,  $p<0,01$ ), вздутия живота ( $z=2,6$ ,  $p<0,01$ ), изменения стула (более 2 раз в сутки, объемный, глинистый, зловонный)  $z=2,3$ ,  $p<0,05$ , повторные афтозные стоматиты ( $z=2,3$ ,  $p<0,05$ ), гипоплазия зубной эмали ( $z=2,3$ ,  $p<0,05$ ), агрессивность и раздражительность ( $z=2,3$ ,  $p<0,05$ ). В группе детей с морфологически верифицированным диагнозом целиакии у пациентов отмечались дерматит Дюринга, мастоцитоз, алопеция, железодефицитная анемия, но не было специфических для целиакии симптомов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В селективной выборке детей морфологически подтвержденная целиакия встречается с частотой 1 к 40.

Сопоставления диагностических маркеров целиакии показало, что достоверными ее клиническими симптомами являются задержка роста, вздутия живота, объемный, глинистый, зловонный стул более двух раз в сутки, повторные рвоты и срыгивания, рецидивирующие афтозные стоматиты, гипоплазии зубной эмали, агрессивность и раздражительность.

Дерматит Дюринга, мастоцитоз, алопеция, устойчивая к лечению железодефицитная анемия при отсутствии специфических для целиакии симптомов являются показанием для ее диагностики.

Обнаружение антител IgA и IgG к тТГ являются достоверными ее серологическими маркерами, но наличие этого класса антител может быть и при отрицательном гистологическом заключении, что требует широкой дифференциальной диагностики. Концентрация антител к тТГ IgA у детей при целиакии более чем в 10 раз превышает норму.

Морфологическое исследование при целиакии является ответственным для постановки диагноза и требует морфометрии и высокой квалификации врача, что значительно ограничивает возможность постановки диагноза целиакии в рутинной клинической практике. Эндоскопическое описание СО дистального отдела двенадцатиперстной кишки мало информативно у детей.

Окончательное заключение о диагнозе целиакии может быть сделано только клиницистом на основе комплекса клинических, серологических, эндоскопических и морфологических исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Вахмянина Н.В. Современное представление о целиакии // СПб., 2009. – 149 с.
2. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. Рук-во для врачей. – М.: Медицина, 2009. – 631 с.
3. Парфенов А.И., Кондратьева О.А. Терапевтический архив. – 2006. – № 3. – С. 84.
4. Протокол диагностики и лечения целиакии. – СПб., 2010.
5. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты // Автореф. дис... д-ра мед. наук. – СПб., 2005. – 39 с.
6. Стойкова М.В. Скрининг населения центрального региона России на антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе и применение данного метода обследования для диагностики целиакии у детей // Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2007. – 21 с.
7. Хомерики С.Г. Патогенетические особенности и проявления целиакии // Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium medicum. Заболевания кишечника. – М., 2007. – Т. 09, № 1.
8. Fasano A., Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 636–651.
9. Giuca M.R., Cei G., Gigli F., Gandini P. Oral signs in the diagnosis of celiac disease: review of the literature Mincervia Stomatol. – 2010. – Vol. 59 (1–2). – P. 33–43.
10. Micetic-Turk D. Epidemiology of celiac disease // International Celiac Disease Meeting, Maribor, 13–16 September 2007. – P. 37–48.
11. Shteyer E., Berson T., Lachmanovitz O. et al. Oral Health Status and Salivary Properties in Relation to Gluten-free diet in children with celiac disease // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2013 Jul. – Vol. 57 (1). – P. 49–52.
12. WCPGHAN 2012 Copyright © 2012 JIM SA – <http://www.jim.fr>.

### DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE

Reshetnik L.A., Antsiferova O.V., Spasich T.A., Golubev S.S.

◆ **Resume.** During 10 years there has been conducted the purposeful clinical and laboratory investigation of 1775 children aged from 6 months to 18 years. In all patients antibodies to gliadin and tissue transglutaminase have been defined. 494 (27,83%) children with positive serological markers have been send to endoscopic investigation with subsequent morphological investigation of biopsy material. In selective sampling of children the morphologically confirmed celiac disease

is occurred with the frequency 1 to 40. Morphometric indices of duodenum mucous membrane are characterized with decrease of mucous membrane thickness, height of villi, ratio of villi height to depth of crypts. As a compensation crypts depth and a number of interepithelial lymphocytes are increased. Small changes correspond to manifest form of celiac disease.

Probability of morphological confirmation of celiac disease diagnosis is higher in children to 7 years old.

◆ **Key words:** antibodies; gliadine; celiac disease; morphometry; tissular transglutaminase.

#### ◆ Информация об авторах

*Решетник Любовь Александровна* – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой. Кафедра детских болезней ИГМУ. ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1. E-mail: Lreshetnik@yandex.ru.

*Анциферова Оксана Викторовна* – аспирант, кафедра детских болезней. ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1. E-mail: a-oksana@mail.ru.

*Спасич Татьяна Анатольевна* – аспирант, кафедра детских болезней. ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1. E-mail: Miladent@mail.ru.

*Голубев Сергей Степанович* – заведующий отделением, отделение морфологии. ГБУЗ Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр. 664047, Иркутск, ул. Байкальская, д. 189.

*Reshetnik Lyubov Aleksandrovna* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, the Head Dept. of Children Disease. Irkutsk State Medical University. 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia. E-mail: Lreshetnik@yandex.ru.

*Antsiferova Oksana Viktorovna* – Postgraduate Student, Dept. of Children Disease. Irkutsk State Medical University. 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia. E-mail: a-oksana@mail.ru.

*Spasich Tatyana Anatolyevna* – Postgraduate Student, Dept. of Children Disease. Irkutsk State Medical University. 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia. E-mail: Miladent@mail.ru.

*Golubev Sergey Stepanovich* – Head, Department of morphologi, Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center. 189, Baykalskaya St., Irkutsk, 664047, Russia.