

УДК: 616.34 – 008.314.4

Клинические аспекты диагностики целиакии

И.А. Исскова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: целиакия, серологическая диагностика, морфологическая диагностика

На настоящий момент целиакия все так же остается загадкой для многих врачей, из-за сложностей в диагностике и множества масок данного заболевания. В США более 2 млн. людей страдают целиакией, приблизительно 1 случай заболевания на 140 жителей. Ежегодно у 60 000 американцев ставится диагноз целиакии. Показатели распространенности целиакии постоянно варьируют в пределах разных стран. Эти различия объясняются дизайном исследования, выбранной стратегией диагностики, в частности видом серологического маркера и было ли получено подтверждение диагноза проведенной биопсией тонкой кишки. Распространенность целиакии колеблется в среднем от 1: 658 (0.152%) до 1:37 (2.67%) по серологическим маркерам и от 1:658 (0.152%) до 1:53 (1.87%) по данным биопсий. Для Украины и в частности АР Крым проблема диагностики целиакии и верификации диагноза стоит крайне актуально, во многих регионах нет диагностической базы и статистических данных по нозологии.

Материал и методы исследования

Нами было обследовано 448 пациентов, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в гастроэнтерологическом и эндокринологическом отделениях в период с 2005 по 2008 год. Обследовались пациенты из групп риска, таких как синдром раздраженного кишечника, хронический панкреатит, сахарный диабет I типа, и другая аутоиммунная патология. Больным проводилось клинико-инструментальное исследование, включавшее: опрос больных согласно собственной разработанной анкеты, определение в качестве скрининговых методов диагностики антиглиадиновых антител и антител к тканевой трансглутаминазе, проведение видеоэндоскопии, гистологическую оценку биопсийного материала.

Определение антиглиадиновых антител (АГА) и антител к тканевой трансглутаминазе (тТГА) класса Ig A и Ig G проводилось согласно стандартной методике количественного иммуноферментного метода ELISA в сыворотке крови (ORGENTEC Diagnostika, Germany). При наличии отрицательного результата только по классу Ig A любого серологического маркера, проводилось определение сывороточного Ig A для исключения изолированного дефицита данного иммуноглобулина. Второй этап диагностики – проведение видеоэндоскопии с обязательным взятием биопсии из нисходящего отдела двенадцатиперстной или подвздошной кишки. При анализе эндоскопической картины особое внимание уделялось критериям, принятым для оценки целиакии, в частности наличию:

- складок слизистой оболочки тонкой кишки в виде гребешков (фестончатые складки);
- трещин и мозаичной картины слизистой оболочки тонкой кишки;
- уплощенных складок слизистой оболочки тонкой кишки;
- видимых кровеносных сосудов подслизистого слоя;
- многочисленных эрозий в дистальной части двенадцатиперстной и подвздошной кишки.

На третьем этапе диагностики наряду с дефектами слизистой оболочки тонкой кишки оценивали морфологические данные. Всем больным обязательно проводилось гистологическое исследование биоптатов из дистальной части двенадцатиперстной или подвздошной кишки в начале исследования и через 6 месяцев после лечения. Полученные морфологические результаты оценивали согласно морфологической классификации Marsh M.N. с учетом дополнений по Oberhuber G. [108]. Также проводилось морфометрическое исследование биоптата, включающее в себя оценку высоты и ширины вор-

синок, глубину и ширину крипт, толщину слизистой оболочки, индекс ворсинкакрипта, а также количество МЭЛ на 100 энтероцитов. После всех этапов диагностики все пациенты с выявленной целиакией были разделены на 4 группы в зависимости от клинико-морфологических данных. Всем больным была назначена строгая пожизненная аглютеновая диета и в зависимости от полученных результатов пациентам была назначена медикаментозная терапия для нивелирования выявленных нарушений.

Статистическая обработка исследования была проведена с помощью программ Statistica 6.0. (StatSoft) США и Excel (Microsoft) США.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных диагностических мероприятий в группе пациентов с синдромом раздраженного кишечника (246 пациентов) целиакия регистрировалась у 28 (11,4%) больных, в группе хронического панкреатита (120 пациентов) – у 10 (8,3%) больных, среди пациентов с сахарным диабетом I типа (57 пациентов) – у 3 (5,3%) больных целиакией, в группе ближайших родственников больных целиакией (21 пациент) – у 2 пациентов (9,5%) и в группе (4 пациента) с заболеваниями кожи (герпетиформный дерматит, алопеция) – у 4 (100%) больных. Всего было выявлено 47 пациентов с целиакией. Из них 26 (55,3 %) женщин и 21 (44,7 %) мужчина. Распространенность целиакии составила 10,5 %. Возраст обследованных пациентов колебался от 18 до 82 лет и в среднем составил 44, 51 ± 12,2 года. У всех пациентов диагноз целиакии был выставлен впервые. Длительность заболевания согласно анамнезу была различной до 1 года у 15 (31,9 %) больных, от 2 до 5 лет у 21 (44,7 %) пациента, от 6 до 10 лет у 7 (14,9 %) пациентов, и длительность симптоматики более

Результаты определения серологических маркеров у больных целиакией.

Серологические маркеры	Положительные		Отрицательные	
	абс.	%	абс.	%
АГА Ig A	42	89,7	5	10,6
АГА Ig G	46	97,8	1	2,1
тТГА Ig A	44	93,6	3	6,4
тТГА Ig G	47	100	0	0

10 лет отмечали 4 (8,5 %) пациента. Манифестация симптомов заболевания у 25 (53,2%) пациентов пришлась на возраст старше 30 лет, возникновение симптоматики в послеродовом периоде отмечали 5 (10,6%) больных, в пубертатном возрасте – 3 (6,4%) пациента, связь с психоэмоциональным перенапряжением и стрессовыми ситуациями была обнаружена у 6 (12,8%) пациентов, не удалось выявить никаких провоцирующих факторов у 8 (17,02 %) пациентов. У части пациентов заболевание ассоциировалось с сахарным диабетом I типа у 3 (6,4%) человек, с герпетическим дерматитом у 3 (6,4 %) больных, и с тотальной алопецией у 1 (2,1 %) пациента.

Характерными жалобами для обследо-

ван – до 6 кг.

При серологическом скрининге больных были обнаружены в диагностическом титре АГА класса Ig A у 42 пациентов (89,7 %), что незначительно ниже по сравнению с обнаружением положительных тТГА класса Ig A в диагностическом титре у 44 пациентов (93,6 %). Отрицательные результаты по маркеру АГА класса Ig A были выявлены у 5 пациентов и по маркеру тТГА класса Ig A у 3 пациентов, следовательно, диагностическая неудача составила 10,6 % в одном и 6,4 % во втором случае. Селективный дефицит Ig A был обнаружен у 3 одних и тех же пациентов с отрицательными значениями обоих серологических маркеров класса Ig A. Таким образом селективный дефицит

Табл. 1.

вого количества пациентов, соответственно у 23 (48,9 ± 7,4%) и 22 пациентов (46,8 ± 1,3 %), мозаичная картина слизистой оболочки встречалась у 15 пациентов (31,9 ± 1,3%), уплощение складок слизистой оболочки было обнаружено в большинстве случаев, у 38 больных (80,8 ± 4,2%), эрозии зарегистрированы у 17 пациентов (36,2 ± 1,74%).

Для детализации морфологической картины была использована классификация морфологических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки при глютенной энтеропатии по М. Marsh (1995). Нормальная слизистая оболочка тонкой кишки не была выявлена ни у одного пациента. В остальных случаях наблюдалась атрофия слизистой оболочки тонкой кишки по классификации М. N. Marsh. I стадия атрофии слизистой оболочки тонкой кишки была выявлена у 8 пациентов (17,02 %), II и III стадии атрофии были выявлены у одинакового количества больных – у 18 пациентов (38,29 %), IV степень атрофии была выявлена у 3 пациентов (6,38%) (табл..2).

Для детализации патологии слизистой оболочки тонкой кишки были использованы данные морфометрического исследования. Все пациенты были разделены на группы согласно классификации М. N. Marsh. Нормальная в гистологическом отношении СО тонкой кишки не была выявлена ни у одного из обследованных пациентов.

Атрофия слизистой оболочки тонкой кишки по классификации М. N. Marsh у больных целиакией

Стадия атрофии СО	Мужчины n = 21		Женщины n = 26		Целиакия n = 47	
	Абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	3	6,4	5	10,6	8	17,02
II	10	21,3	8	17	18	38,29
III	7	14,9	11	23,4	18	38,29
IV	1	2,1	2	4,3	3	6,38
Всего					47	100

Табл. 2.

мых пациентов были жалобы на вздутие живота в 100%, болевой синдром в 87,23 % случаев и диарею в 76,59 % случаев. Вздутие живота являлось наиболее частым клиническим признаком, беспокоившим всех пациентов независимо от возраста и пола. Связи между возникновением данного симптома и приемом пищи пациенты не отмечали, в особенности употреблением в пищу злаковых. Боль являлась ведущим клиническим симптомом у 41 (87,23%) пациента. Нарушение стула беспокоило (82,9 %) пациентов, в частности диарея наблюдалась у подавляющего большинства пациентов - 36 (76,59 %), запоры беспокоили 7 (14,9 %) пациентов. У 4 (8,51 %) пациентов не наблюдалось нарушений стула. Частота стула варьировала от 3 до 14 раз в сутки. Полифекалия отмечалась у 9 (19,1%) пациентов, 5 (10,6 %) пациентов жаловались на водянистый стул, и у 22 (46,8 %) пациентов отмечалась кашицеобразный стул. Диарея отмечалась как в дневное, так и в ночное время. Потеря веса отмечалась у 24 (51,06 %) пациентов. Более 10 (41,6 %) пациентов из них похудели более чем на 10 кг, 6 (25 %) человек потеряли в весе от 6 до 10 кг, 8 (33,3 %) пациен-

ты Ig A составил 6,4 % среди пациентов с выявленной целиакией. Положительные результаты АГА Ig G были определены у 46 пациентов (97,8 %), а положительные тТГА Ig G были определены у 47 пациентов, т.е. в 100% случаев диагностированной целиакии. Отрицательные значения серологических маркеров класса G были обнаружены только по маркеру АГА у 1 пациента, что соответственно составило 2,1 % диагностической неудачи (табл.1).

При эндоскопическом исследовании тонкой кишки эрозии слизистой оболочки были выявлены у 17 (36,17 ± 1,74 %) пациентов с локализацией от дистальных отделов двенадцатиперстной кишки до тощей кишки включительно, в 100 % случаев была диагностирована эритематозная дуоденопатия. Эрозии слизистой оболочки тонкой кишки в группе женщин в процентном соотношении встречались несколько реже – у 9 (34,61 %) больных, чем в группе мужчин – у 8 (38,09 %). Последующий анализ эндоскопической картины показал, что бледная, истонченная, легко травмируемая слизистая оболочка тонкой кишки и фестончатые складки СО обнаружены приблизительно у одинако-

При сопоставлении анамнестических данных, клинической картины заболевания и стадии атрофии слизистой оболочки, были выявлены некоторые закономерности. Инфильтративная стадия заболевания наблюдалась у близких родственников больных целиакией и пациентов с атипичной формой заболевания. Гиперпластическая форма атрофии встречалась чаще всего у пациентов с атипичной и лагентажной формой заболевания. Деструктивной стадии заболевания соответствовали больные с классической симптоматикой целиакии, и гипопластической стадии – больные с типичной симптоматикой, но с тяжелым течением.

При сопоставлении и анализе результатов общеклинического, эндоскопического и морфологического исследований, а также данных серологического скрининга нами были выделены 4 клинические группы пациентов:

К 1 группе были отнесены родственники больных целиакией и пациенты с атипичной формой заболевания. Клиническая картина данной группы пациентов была представлена диспепсическими расстройствами, неопределенным болевым синдромом и нарушениями стула в виде запора. Данные серологического скрининга были представлены ложноотрицательными результатами в 3 случаях по классу Ig A АГА и в 1 – по Ig G АГА; в 2 – по Ig A тТГА и в 1 – по Ig G тТГА. При эндоскопическом исследова-

нии характерным признаком в данной группе являлась эритематозная дуоденопатия в сочетании с инфильтративной стадией атрофии СО тонкой кишки по M.N. Marsh I при оценке морфологического статуса. Морфометрические данные характеризовались близкими к норме показателями, снижением индекса ворсинка-крипта до $2,6 \pm 0,08$ и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией эпителия.

Во 2 клиническую группу вошли пациенты с атипичной формой заболевания, в клинике которых доминировали болевой синдром и диарея. При серологическом скрининге были выявлены оба маркера в диагностическом титре, ложноотрицательные результаты составили 2,1 % по классу Ig A АГА из-за селективного дефицита сывороточного Ig A. Основными эндоскопическими признаками были эритематозная дуоденопатия, уплощение складок тонкой кишки и мозаичная картина слизистой оболочки. Эндоскопические признаки сочетались с гиперпластической стадией атрофии СО тонкой кишки по M.N. Marsh II при морфологическом исследовании. Морфометрические данные характеризовались удлинением ворсинок, значительным углублением крипт и снижением индекса ворсинка-крипта до $1,85 \pm 0,05$, а также увеличением количества МЭЛ до $42,27 \pm 4,94$.

К 3 группе были отнесены пациенты с преобладающей классической кишечной симптоматикой, потерей веса. При проведении серологического скрининга были получены положительные результаты в 100% случаев по обоим маркерам. В эндоскопической картине на первый план вышли эритематозная дуоденопатия, как и в предыдущих группах, истончение слизистой оболочки и контактная кровоточивость, в отдельных случаях присутствовали эрозии. Четко прослеживалась связь между эндоскопической картиной и деструктивной стадией атрофии СО по M.N. Marsh III. При морфометрическом исследовании было выявлено резкое истончение слизистой оболочки до $498,78 \pm 29,1$ мкм, резкое укорочение высоты ворсинок до $250,61 \pm 16,1$, и достоверное увеличение количества МЭЛ на 100 эпителиоцитов до $56,5 \pm 6,6$.

4 группа было сформирована из пациентов с тяжелым течением классической формы заболевания, тяжелыми проявлениями синдрома мальабсорбции. Серологические маркеры в данном случае, так же как и в предыдущей группе были положительными в 100%. В эндоскопической картине доминировали эрозивные поражения слизистой оболочки на фоне эритематозной дуоденопатии и практически полного отсутствия складок слизистой оболочки тонкой кишки. Была выявлена прямая связь между данной эндоскопической картиной и гипопластической стадией атрофии СО по M.N. Marsh IV при морфологическом исследовании у данных пациентов. При морфометрическом исследовании были выявлены выраженные атрофические изменения СО, максимальное укорочение ворсинок и снижение индекса ворсинка-крипта, и минимальное количество МЭЛ на 100 эпителиоцитов $22,6 \pm 1,5$.

Выводы

1. Выявляемость целиакии по данным нашего исследования составила 10,5 %, выявлены ассоциации целиакии с сахарным диабетом I типа в 6,4 %, герпетическим дерматитом – 6,4 %, тотальной алопецией – 2,1%.

2. Создан оптимальный диагностический алгоритм, включающий в себя определение серологических маркеров, видеоэндоскопию с биопсией тонкого кишечника, морфологическое исследование биоптатов с выявлением стадии атрофии тонкой кишки.

3. Сформированы 4 клинические группы пациентов с в зависимости от стадии атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с целью дифференцированного подхода к лечению целиакии.

Литература

1. Передерий В.Г., Ткач С.М. Современные представления о распространенности, механизмах развития и диагностике целиакии. // *Сучасна гастроентерологія*.— 2001.— № 3.— С. 27—29.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М., Губская Е.Ю., Перекрыстова Е.А. Возможности серологической диагностики целиакии. // *Лаб. диагност.*— 2003.— № 4.— С. 3—7.

3. Харченко Н.В., Опанасюк Н.А. Целиакия, болезнь Уиппла – клинические маски. // *Сучасна гастроентерологія* – 2005. – № 1 (21). – С. 48 – 52.

4. American gastroenterological association (AGA) institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 1981 – 2002.

5. Abrams J.A., Diamond B., Rotterdam H. Seronegative celiac disease: Increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. // *Dig. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49. P. 546 – 50.

6. Andrew D. Hopper, Marios Hadjivassiliou, Sobail Butt, David S. Sanders. Adult celiac disease. // *BMJ*. – 2007. – Vol. 335. – P. 558-562/

7. Andrew D. Hopper, Simon S. Cross, David P. Hurlstone, Mark E. McAlindon, Alan J. Lobo, Marios Hadjivassiliou, Marion E. Sloan, Simon Dixon, David S. Sanders. Pre-endoscopy serological testing for celiac disease: evaluation of a clinical decision tool. // *BMJ*. – 2007. – Vol. 334. – P. 718 – 729/

8. Bai J., Zeballos E., Fried M., Corazza G.R., Schuppan D., Farthing M.J.G., Catassi C., Greco L., Cohen H., Krubshuis J.H. Celiac Disease. // *WGO-OMGE Practice Guidelines. World Gastroenterology News*. – 2005. – Vol. 10. – P. S1-S8.

9. Book L., Zone J.J., Nienhausen S.L. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 377 – 381.

10. Corazza G.R., Villanacci V. Coeliac disease. // *Journal of Clinical Pathology* – 2005. – Vol. 58. – P. 573 – 574.

11. Cranney A., Rostom A., Sy R., Dube C., Saloojee N., Garrity C., Moher D., Sampson M., Zhang L., Yazdi F., Mamaladze V., Pan L., Macneil J. Consequences of testing for celiac disease. // *Gastroenterology*. – 2005 – Vol. 128. – P. S109 – S120.

12. Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T., et al. A multicenter study on the sero-prevalence of celiac disease in the United States among both at risk and not at risk groups. // *Arch. Int. Med.* – 2003. – Vol. 163. – P. 286 – 292.

13. Fine K., Meyer R., Lee E.: The prevalence and cause of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten free diet. // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. 1830 – 1838.

14. Hill I., Fasano A., Schwartz R., Counts D., Glock M., Horvath K. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136. – P. 86 – 90.

15. Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol.102. – P.330–354.

16. Martini S., Mengozzi G., Aimo G., Giorda L., Pagni R., Guidetti C.S. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease diagnosis and follow-up. // *Clin. Chem.* – 2002. – Vol. 48. – P. 960 – 963.

17. Mustalhti K. Unusual manifestations of celiac disease. // *Gastroenterology and hepatology*. – 2006. – Vol. 73. – P. 711 – 716.

18. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 11(10). – P. 1185 – 1194

Клінічні аспекти діагностики целиакиї

I.O. Іськова

Ключові слова: целиакия, серологічна діагностика, морфологічна діагностика.

У статті наведені особливості клініки, дані серологічних, ендоскопічних і морфологічних досліджень пацієнтів з целиацією в регіоні АР Крим.

Clinical aspects of diagnostics celiac disease

I.A. Iskova

Keywords: celiac disease, serological diagnostics, morphological diagnostics, atrophy of a mucous membrane.

In article features the clinics given serological, endoscopic and morphological researches of patients with celiac disease in region AR Crimea are presented.