

УДК: 616.34-008.314.4

Целиакия: современная серологическая диагностика

Е.Ю. Губская, Е.А. Перекрестова, Л.М. Купчик

*Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев***Ключевые слова:** целиакия, серологическая диагностика, антиглиадиновые антитела, антиэндомизальные антитела, антитела к тканевой трансглутаминазе.

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — это хроническое генетически обусловленное заболевание, характеризующееся стойкой пищевой непереносимостью глютена с развитием атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника, связанного с этим синдромом мальабсорбции и полной регенерацией слизистой после исключения из диеты глютена. Первые упоминания об этом заболевании встречаются в письменах современника Галена, но, как и в первых литературных источниках, так и до середины двадцатого столетия целиакия описывается как редкое заболевание, характеризующееся поражением кишечника и развивающимся в результате этого нарушением пищеварения.

Развитие современных методов диагностики изменило эти представления. Недавние скрининговые исследования, использующие в качестве диагностических маркеров определение антител, показали, что частота выявления целиакии в ряде стран, в частности, в Швеции и Англии, составляет 0,5-1,0% населения, что связано, по-видимому, с выявлением

большого количества не диагностированных случаев (табл. 1) [20].

Так же изменились представления и о возможных проявлениях целиакии. По-прежнему неоспоримой остается так называемое типичное развитие глютеновой энтеропатии, для которой характерна манифестация заболевания через 1,5-2 месяца после введения прикормов, содержащих злаковые, и наличие в клинике таких проявлений как: учащение стула, полифекалия, стеаторея, увеличение окружности живота на фоне снижения массы тела, признаки гипотрофии (снижение массы тела, истончение подкожного жирового слоя, снижение мышечного тонуса, гипопропротеинемические отеки).

Возможно развитие целиакии и в более позднем возрасте. Чаще целиакия манифестирует после инфекционного заболевания (кишечной инфекции, ОРВИ), которое является провоцирующим фактором, но может проявиться и без связи с каким-либо заболеванием или состоянием. Латентное развитие особенно характерно для пациентов старших возрастных

групп.

Характерным является развитие большого разнообразия дефицитных состояний: рахитоподобный синдром, остеопороз, боли в костях ночные и при физической нагрузке, патологические переломы костей, поражение зубной эмали, кариес зубов, раздражительность, агрессивное поведение, беспокойный сон, анемия, полиурия, полидипсия, дистрофические изменения и ломкость ногтей, повышенная кровоточивость от мелкоточечных кровоизлияний до тяжелых носовых и маточных кровотечений, нарушение сумеречного зрения, фолликулярный гиперкератоз, витилиго, стойкие фурункулезы, хейлиты, глосситы, рецидивирующие стоматиты, парестезии с потерей чувствительности, периферическая нейропатия, обмороки, упорные головные боли, выпадение волос, а также бесплодие и привычная невынашиваемость беременности.

Учитывая разнообразие и зачастую низкую специфичность клинических проявлений целиакии, при современном взгляде на распространенность заболевания особое значение приобретают ме-

Распространённость целиакии в различных географических зонах до и после скрининга

Страна	Распространённость при клиническом исследовании	Распространённость, определяемая при исследовании серологических и гистологических маркеров
Италия (дети) (Auricchio S, 1992, C. Catassi, 1996)	1:1000-4500	1:184
Дания (взрослые) (Weile D. et al., 1992; 1996)	1:10 000	1:500
Финляндия (взрослые) (Maki M. et al., 1998)	1:1000	1:130
Венгрия (дети) (Koronay-Szabo I.R. et al., 1999)	1:3941	1:184
США (Berti I. et al., 2000)	1:10 000	1:111 (взрослые) 1:167 (дети)
Испания (Riestra S. et al., 2000)	1:1420	1:389
Швеция (Carlsson A.K. et al., 1997)	1:330 (дети)	1:190 (взрослые) 1:177 (дети)
Ирландия (взрослые) (Johnston S.D. et al, 1997)	1:300	1:112
Сахара (дети) (C. Catassi et al., 2000)	Нет данных	1:18
Бразилия (Gandolfi L. et al., 2000)	Нет данных	1:50 (дети в стационаре)
Новая Зеландия (взрослые) (Cook H.V. et al., 2000)	Нет данных	1:90

тоды, позволяющие проведение скрининговых обследований. Именно появление возможности определения серологических, высоко чувствительных и специфичных маркеров, значительно облегчило диагностику целиакии. Серологические тесты могут применяться как для диагностики клинически выраженной целиакии, так и немой формы заболевания, для выявления пациентов с внекишечными проявлениями, а также для определения эффективности безглютеновой диеты и ответа организма пациента на введение строгого аглютенового рациона [1,6,7]. В качестве серологических маркеров применяются ассоциированные с целиакией антитела к глиадину (антиглиадиновые антитела (АГА), к компонентам соединительной ткани – эндомиозию (антиэндомиозиальные антитела (АЭМА) и ретикулину (антиретикулиновые антитела (АРА),

ткани тощей кишки и тканевой трансглутаминазе (тТГА) [3].

Антитела к глиадину пшеницы впервые были обнаружены и описаны Berger в 1958 году, и на сегодняшний день являются наиболее изученным и широко применяемым маркером целиакии. Чувствительность АГА IgA и АГА IgG у больных с нелеченной целиакией по данным различных источников значительно отличается и соответственно составляет 75 – 90% и 69 – 85%. По данным Paul J., 2001, подтверждаемым другими современными исследованиями, АГА IgA не только более чувствительны, но и более специфичны для целиакии., соответственно специфичность колеблется в пределах 82 – 95% для IgA и 73 – 90% для IgG. В настоящее время ввиду недостаточной информативности как самостоятельный метод определение АГА почти не используется, а применяется как допол-

нение к определению более чувствительного и специфичного маркера – антиэндомиозиальных антител [7,15,18].

Антиэндомиозиальные антитела класса IgA (АЭМА IgA) вырабатываются непосредственно к эндомиозию (тканевому протеину, связывающему миофибриллы пищеварительного канала приматов) и выявляются методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием срезов человеческого умбиликального канатика, или реже – гладкой мускулатуры пищевода обезьяны [19]. Ранее установлено, что выработка антиэндомиозиальных антител связана с глютен – чувствительной энтеропатией. Чувствительность и специфичность АЭМА с использованием пищевода приматов или человеческого умбиликального канатика ретроспективно оценивается соответственно, как 97 – 100% и 98 – 99% [13]. По данным

Чувствительность и специфичность различных антител при целиакии у взрослых пациентов

Антитела	Чувствительность	Специфичность
АЭМА	97%	98%
IgG-АГА	88%	92%
IgA-АГА	52%	94%
tTGA	90%	96%

других авторов чувствительность метода у взрослых пациентов с нелеченных целиакией составляет 68 – 100%, у детей 85 – 100%, а специфичность теста при активной глютеновой энтеропатии может достигать 85 - 100% [7,8,10]. Определение анти-ЭМА считается лучшим, чем определение титров АГА методов скрининга популяции, имеющей высокий риск наличия целиакии. Совместное определение АГА с АЭМА имеет высокий прогностический уровень, оцениваемый, как 100% [13]. Другим потенциальным субстратом для АЭМА является клеточная культура, полученная из эндотелия umbilicalной вены человека. *Whelan с соавт.* продемонстрировал 100% - чувствительность и специфичность этого метода при обследовании больных с нелеченной целиакией, тогда как другие авторы указывали на снижение чувствительности метода до 50%.

Новые горизонты для серологической диагностики открывает методика, определяющая наличие аутореактивных антител к *тканевой трансаминазе* (тТГА) (*Esposito C, Paparo F et al., 2002*). Тканевая трансаминаза является аутоантигеном, распознаваемым антиэндомизимальными антителами [4,12]. Этот метод имеет максимальные показатели специфичности и чувствительности. На сегодняшний день, по данным некоторых авторов [4,16,17], наиболее дешевым, простым и более чувствительным, но менее специфичным, чем определение титра антиэндомизимальных антител, является анализ IgA энзим-связанного иммуносорбента с применением тканевой трансаминазы гвинейских свинок (ELISA). Тест с использованием человеческой рекомбинантной тканевой трансаминазы еще более специфичен, чем применение тканевой трансаминазы гвинейских свинок [2]. Так, по данным *Sulkanen с соавт., 1998* чувствительность метода составляет 98% при специфичности 94%.

Данные о чувствительности и специфичности серологических маркеров целиакии у ранее нелеченных больных представлены в таблице 2.

По данным некоторых исследователей чувствительность и специфичность серологических маркеров у детей уступают таковым у взрослых пациентов. (М.О. Ренова, 2002)

Антиретрикулиновые антитела при целиакии впервые были выявлены в 1971 году благодаря применению иммунофлюоресценции. Последние исследования по определению специфичности и чувствительности этого маркера свидетельствуют о том, что АРА обладают высокой специфичностью, но недостаточной чувствительностью, поэтому сейчас в медицинской практике используются достаточно редко. Антитела к ткани тощей кишки также могут определяться у больных с целиакией, однако их определение не нашло широкого применения ввиду схожести с антиретрикулиновыми и антиэндомизимальными антителами.

Интерпретируя получаемые в результате проведения серологической диагностики целиакии результаты, следует помнить, что титры антител могут быть различными в различные периоды заболевания и лечения. Так, до начала специфического лечения, титры антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансаминазе повышены. По мере формирования ответа организма на начало лечения, каждый из маркеров возвращается к уровню, характерному для

здоровых людей, однако скорость такой нормализации бывает различной. Например, АГА IgA первыми появляются в ранние сроки заболевания, и они первыми нормализуются. В среднем, титр АГА IgA должен снижаться постепенно (в течение трех - шести месяцев после введения аглютенового рациона) вплоть до полного исчезновения. АГА IgG появляются несколько позже, чем IgA, их урорует со степенью атрофии в слизистой оболочке тонкого кишечника и при частичной или очаговой атрофии эти маркеры могут быть отрицательными. Относительно АГА такая связь не наблюдается. Определение антител к тканевой трансаминазе с помощью ELISA с использованием тканевой трансаминазы гвинейских свинок менее чувствительно чем человеческой тТГ, это определяет еще одну из причин ложноотрицательных результатов серологических маркеров. Такая же ситуация может наблюдаться при тяжелом сахарном диабете и хронических заболеваниях печени. Причиной потенциальной ошибкой при морфологическом исследовании биоптата слизистой оболочки может быть частичная атрофия слизистой и недостаточное количество биопсийного материала. А ложная интерпретация атрофии ворсинок может быть обусловлена неправильной ориентацией срезов биопсийного материала. Отрицательные серологические маркеры и плохой клинический ответ на аглютеновую диету следует рассматривать как показания для повторного проведения гистологического

исследования для подтверждения корректности первоначального диагноза.

В заключении хотелось бы подчеркнуть, что целиакия является достаточно распространенным заболеванием. Для него характерно большое разнообразие клинических симптомов, боль-

шинство из которых не являются специфичными. Именно поэтому в диагностике глютеновой энтеропатии на современном этапе развития медицины первостепенное значение имеют серологические методы. Они позволяют диагностировать не только клинически манифестные формы заболева-

ния, но и латентное течение заболевания. Что в свою очередь при условии соблюдения аглютеновой диеты позволяет избежать развития таких грозных осложнений как остеопороз, аутоиммунные заболевания, опухоли кишечника и пр.

Табл.3

Алгоритм диагностики целиакии



Литература:

1. Alessio Fasano, Carlo Catassi. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:638-651
2. Baldas V, Tommasini A, Trevisiol C, et al. Development of a novel rapid non-invasive screening test for coeliac disease. *Gut* 2000;47:628-631
3. Dahele A, Ghosh S. The role of serological tests in redefining coeliac disease. *Proc R Coll Physicians Edinb* 2000;30:100-3.
4. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997;3:797-801
5. Esposito C, F Paparo, I Caputo et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. *Gut* 2002;51:177-181
6. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001;120:636-651
7. Fasano A. Coeliac disease risk in USA: High prevalence of antigliadin and antiendomysium antibodies in healthy blood donors in the USA. *Seventh International Symposium on Coeliac Disease, Tampere, Finland, 1996.*
8. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992;33:1633-1637
9. Fotoulaki M, Nousia-Arvanitakis S, Augoustidou-Savvopoulou P, Kanakoudi-Tsakalides F, Zaramboukas T, Vlachonikolis J. Clinical application of immunological markers as monitoring tests in coeliac disease. *Dig Dis Sci* 1999;44:2133-2138.
10. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for coeliac disease in asymptomatic patients. *Allergy* 1994;49:593-597
11. Johnston S.D., Watson R.G., P, McMillan S.A., Evans A.E., Love A.H.G. Serological markers for coeliac disease: changes with time and relationship to enteropathy. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* - 1998; 10: 259-64.
12. Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in coeliac disease. *Nat Med* 1998;4:713-717.
13. Paul J. Ciclitira AGA technical review on coeliac sprue. *Gastroenterology* 2001;120 • Number 6
14. Peter H. R. Green, Bana Jabri. Celiac disease. *The Lancet.* 2003;Vol 362:383-391.
15. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated coeliac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-894.
16. Sulkunen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting coeliac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-1328.
17. Sulkunen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting coeliac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-1328
18. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jogi T, Maki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample: high prevalence without coeliac disease. *Dig Dis Sci* 1993;38:2034-2037.
19. Volta U, Molinaro N, de Franceschi L, Fratangelo D, Bianchi FB. IgA anti-endomysial antibodies on human umbilical cord tissue for coeliac disease screening: save both money and monkeys. *Dig Dis Sci* 1995;40:1902-1905.
20. Проект стандартів діагностики і лікування целиакиї у дітей. *Русский Медицинский Журнал.* 2003г Т11. №13 (інтернет версія).

Целиакия: сучасна серологічна діагностика

Губська Е.Ю., Перекрестова Е.А., Купчик Л.М.

У статті наведені дані щодо сучасних можливостей діагностики целиакиї. Міжнародним стандартом неінвазивної діагностики целиакиї визнано визначення серологічних маркерів. Акцентовано увагу на можливі «пастки» при діагностиці целиакиї.

Ключові слова: целиакия, серологічна діагностика, антигліадинові антитіла, антиендомізіальні антитіла, антитіла до тканинної трансглютамінази.

Celiac Disease: modern serological diagnostic

Gubskaya E.Y., Perekrestova E.A., Kupchik L.M.

The article presents modern diagnostics capability in patients with Celiac Disease. International standard of Celiac Disease's non-invasive diagnostics is serological examination - most sensitive and specific method. Possible pitfalls in the diagnosis of coeliac disease are described.

Key words: Celiac Disease, serological diagnostics, antigliadin antibodies, endomysial antibodies, tissue transglutaminase antibody