

Диагностика целиакии в свете новых рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD)

И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, В.В. Кривой

Diagnosis of celiac disease in the light of new recommendations of European Society for the Study of Celiac Disease (ESsCD)

I.A. Iskova, I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsaryak, V.V. Kryvy

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: целиакия, серологические тесты, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование

Резюме

Диагностика целиакии в свете новых рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD)

И.А. Иськова, И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, В.В. Кривой

В статье изложены рекомендации по диагностике пациентов с глютеновой энтеропатией Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD). За последние годы зафиксировано значительное увеличение распространенности целиакии в популяции, а за последние десять лет возросло количество диагностированных случаев заболевания. Целиакия – это аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных лиц. Иммунологический ответ запускается при приеме внутрь глютена – белка, который присутствует в пшенице, ржи и ячмене. Целиакия может манифестировать как типичными симптомами (диарея, стеаторея, потеря веса, вздутие живота, метеоризм, боль в животе), так и внекишечными проявлениями (железодефицитная анемия, заболевание костей, кожные заболевания и др). Первым этапом диагностики является серологическое тестирование. Существует ряд серологических маркеров, используемых в диагностике целиакии (антиглиадиновые антитела, антитела к эндомизию, антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к дезаминированным пептидам глиадина). Необходимо помнить, что ни один серологический

Иськова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-kryvy@mail.ru

Цапьяк Татьяна Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsaryak69@mail.ru

маркер не обладает идеальной чувствительностью и специфичностью. Диагноз подтверждается биопсией тонкого кишечника. Все исследования должны проводиться на глютенсодержащей диете. В некоторых случаях рекомендуется проводить эндоскопическое исследование и биопсию тонкого кишечника даже при отрицательном результате серологического исследования. Следует помнить, что морфологическое исследование тонкой кишки должно проводиться в биоптатах, содержащих от трех до четырех последовательных блоков ворсинка-крипта, должно быть подсчитано количество межэпителиальных лимфоцитов и проведено иммуногистохимическое исследование в сомнительных случаях. У пациентов должны быть исключены ряд заболеваний, вызывающих атрофию ворсин и, соответственно, приводящих к гистологической мимикрии.

Ключевые слова: целиакия, серологические тесты, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование

Abstract

Diagnosis of celiac disease in the light of new recommendations of European Society for the Study of Celiac Disease (ESsCD)

I.A. Iskova, I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.V. Kryva

The article provides recommendations for the diagnosis of patients with celiac enteropathy of the European Society for the Study of Celiac Disease (ESsCD). In recent years, a significant increase in the prevalence of celiac disease in the population has been recorded, and over the past ten years, the number of diagnosed cases of the disease has increased. Celiac disease is an autoimmune disease that develops in genetically predisposed individuals. The immunological response is triggered by ingestion of gluten, a protein that is present in wheat, rye and barley. Celiac disease can manifest as typical symptoms (diarrhea, steatorrhea, weight loss, bloating, flatulence, abdominal pain), and extraintestinal manifestations (iron deficiency anemia, bone disease, skin diseases, etc.). The first step in the diagnosis is serological testing. There are a number of serological markers used in the diagnosis of celiac disease (anti-gliadin antibodies, endomysium antibodies, tissue transglutaminase antibodies, deamidated gliadin peptides antibodies). It must be remembered that not a single serological marker has perfect sensitivity and specificity. The diagnosis is confirmed by a small intestine biopsy. All examinations should be conducted on a gluten-free diet. In some cases, it is recommended to carry out endoscopy and biopsy of the small intestine even with a negative result of serological examination. It should be remembered that the histopathology of the small intestine should be carried out in biopsy specimens containing from three to four consecutive villus-crypt blocks, the number of interepithelial lymphocytes should be calculated, and immunohistochemical studies should be carried out in doubtful cases. Patients should be excluded a number of diseases that cause villous atrophy and, accordingly, can lead to histological mimicry.

Keywords: celiac disease, serological tests, endoscopy, histopathology

Целиакия была и остается мало диагностированным заболеванием во всем мире со множеством масок. Прием глютена связан с целым рядом клинических расстройств, которые в совокупности называются глютен-ассоциированными заболеваниями и которые постепенно превратились в эпидемиологически значимое явление. Помимо целиакии, в данную категорию входят герпетиформный дерматит и такие расстройства, как глютен-чувствительная атаксия и нецелиакийная чувствительность к глютену. Целиакия – это хроническое, мультиорганное аутоиммунное заболевание, которое поражает тонкую кишку у генетически предрасположенных людей и вызвано употреблением глютена. Традиционно у пациентов с целиакией клиническая картина представлена синдромом мальабсорбции с преобладанием диареи, стеатореи, потерей веса. Однако целиакия может проявляться широким спектром симптомов и признаков, включая анемию, неясные абдоминальные симптомы (часто сходные с синдромом раздраженного кишечника (СРК)), рефлюкс-эзофагит, эозинофильный эзофагит, невропатию, атаксию, депрессию, низкий

рост, остеопороз, необъяснимый печеночный трансаминалит, неблагоприятные исходы беременности и даже лимфому В настоящее время активное выявление случаев заболевания (серологическое тестирование у пациентов с симптомами или состояниями, ассоциированными с целиакией) является предпочтительной стратегией для увеличения выявления целиакии. На сегодняшний день не существует единого мнения относительно того, какие симптомы, лабораторные данные и/или сопутствующие заболевания требуют тестирования на наличие целиакии.

На сегодняшний день рекомендуется проводить тестирование на наличие целиакии следующим категориям пациентов:

Пациентам с отрицательной серологией, имеющим следующие симптомы и синдромы, должна быть проведена эндоскопия и дуоденальная биопсия:

- хроническая диарея

- диарея с признаками мальабсорбции, особенно с потерей веса
- железодефицитная анемия при отсутствии других причин
- гастроинтестинальные симптомы с семейным анамнезом целиакии
- гастроинтестинальные симптомы у пациентов с аутоиммунными заболеваниями или дефицитом IgA
- задержка роста у детей
- герпетиформный дерматит, подтвержденный биопсией кожи
- атрофия ворсин кишечника на видеокапсульной эндоскопии

Пациентам с позитивной серологией, имеющим следующие симптомы и синдромы, должна быть проведена эндоскопия и дуоденальная биопсия:

- СРК
- необъяснимое повышение печеночных трансаминаз
- хронические гастроинтестинальные симптомы без семейного анамнеза целиакии или наличие в анамнезе аутоиммунного заболевания
- микроскопический колит
- тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса
- остеопения/остеопороз
- необъяснимая атаксия или периферическая невропатия
- рецидивирующие афтозные язвы/дефекты зубной эмали
- бесплодие, повторный выкидыш, поздняя менархе, ранняя менопауза
- синдром хронической усталости
- острый или хронический панкреатит после исключения других известных причин
- эпилепсия; головные боли, включая мигрени; расстройства настроения; или синдром дефицита внимания / когнитивные нарушения
- гипоспленизм или функциональная аспления
- псориаз или другие поражения кожи, кроме герпетиформного дерматита
- синдром Дауна или Тернера
- легочный гемосидероз
- IgA нефропатия

Серологическое исследование

1. IgA-антиглиадиновые антитела (IgA-AGA).

IgA-AGA использовались в течение нескольких десятилетий и являются достаточно точными в том случае (чувствительность 85% и специфичность 90%), когда существует высокая вероятность выявления целиакии перед тестированием, но довольно плохо работают в общей популяции [1, 2]. В настоящее время тестирование AGA заменено более точными серологическими анализами в основном из-за

плохой специфичности.

2. Антитела к тканевой трансглутаминазе (анти-TG2) и эндомизию (EMA).

Именно с появлением аутоантител к ретикулину, затем EMA и, наконец, антител к TG2, было разработано по-настоящему глютен-специфичное тестирование. Выявление TG2 в качестве антигена-мишени для антител IgA-EMA стало крупным прорывом в диагностике целиакии. Чувствительность, а также специфичность анти-TG2 для нелеченых пациентов с целиакией составляет около 95% [3]. Чем выше титр анти-TG2, тем выше вероятность настоящего положительного результата. Тестирование проводится с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) и, реже, – радиоиммунного анализа (RIA). Методика ELISA-TG2 продемонстрировала более высокую чувствительность и специфичность при более низкой стоимости и большей продуктивности, чем RIA. Хотя рабочие характеристики методик различаются, в целом тестирование на наличие анти-TG2 является надежным и недорогим. По этим причинам ELISA-TG2 стала наиболее распространенным тестом для диагностики и мониторинга целиакии. Тест на анти-TG2 является наиболее чувствительным тестом, тогда как IgA-EMA является наиболее специфичным тестом. Поэтому первый шаг серологического тестирования заключается именно в определении анти-TG2. IgA-EMA может использоваться в качестве подтверждающего теста, особенно когда TG2 имеет низкий титр (< 2 норм выше верхнего нормального предела), хотя таким пациентам обычно показана биопсия [4].

3. Дезаминированные пептиды глиадина (IgA и IgG DGP).

Дезаминированные пептиды глиадина связываются с высокой аффинностью с HLA-DQ2 или DQ8 на антиген-презентирующих клетках, вызывая воспалительный ответ Т-клеток в слизистой оболочке тонкой кишки пациентов с целиакией [5]. Тестирование с помощью антител DGP более специфично, чем тестирование с помощью антител к нативному глютену [6]. В зависимости от изученных популяций, антитела к IgA-DGP могут быть почти такими же чувствительными и специфичными, как и антитела к IgA-TG2. Примечательно, что изолированная позитивность к IgA- и / или IgG-DGP у пациентов с низким риском развития целиакии, является предиктором заболевания только в 15% случаев, в остальных случаях – является ложноположительным результатом [7]. Антитела к IgG-DGP и антитела к IgG-TG2 считаются лучшим инструментом для выявления целиакии у пациентов с селективным IgA-дефицитом.

4. Дефицит IgA

Дефицит общего IgA встречается у 2-3% пациентов с целиакией [8]. Уровень общего IgA необходимо

измерять одновременно с серологическим тестированием, для того чтобы определить, является ли он достаточным. Включение в тестирование IgG в серологической панели будет следующим шагом в случае документированного дефицита IgA. В этом случае антитела к IgG-DGPs и/или антитела к IgG-TG2 будут тестом выбора. Кроме того, при обнаружении дефицита IgA, необходимо выяснить этиологический фактор, который мог вызвать атрофию ворсин тонкого кишечника, например, лямблиоз, синдром избыточного бактериального роста или общий переменный иммунодефицит [9].

Ни один тест, используемый для диагностики целиакии, не обладает идеальной чувствительностью или специфичностью. Таким образом, отдельные тесты могут быть объединены в коммерчески доступных панелях. Такая стратегия может повысить чувствительность, в случае если какой-либо один позитивный тест будет рассматриваться как общий положительный результат [10]. Имеются убедительные доказательства того, что и IgA-TG2, и IgA-EMA связаны с высокой (> 95%) чувствительностью и специфичностью. Антитела к глиадину или его дезамидированным продуктам, а также анти-TG2, зависят от поступления в пищу глютена. Снижение или полная элиминация пищевого глютена приводит к снижению уровня антиглиадиновых антител и антител к TG2. Слабоположительный титр антител может стать отрицательным в течение нескольких недель строгой приверженности антиглиадиновой диете. После 6-12 месяцев применения антиглиадиновой диеты, у 80% субъектов будет отрицательный результат по серологии. К 5 годам строгой диеты более, чем у 90% пациентов будут отрицательные серологические тесты.

5. Экспресс-диагностика (Point-of-care tests – РОСТ)

На сегодняшний день разработаны несколько РОСТ для диагностики целиакии. Результаты исследований ценности РОСТ для взрослых до сих пор противоречивы, и поэтому данные тесты еще не получили широкого распространения. Субъективный характер интерпретации РОСТ, возможно, способствует таким результатам. Возможно широкомасштабные исследования РОСТ, в том числе и в когортах населения с низкой распространенностью целиакии, подтвердили бы диагностическую ценность тестов экспресс-диагностики.

Рекомендации экспертов:

Кто должен быть протестирован на наличие целиакии?

Взрослые пациенты с симптомами, признаками или лабораторными данными, свидетельствующими о наличии синдрома мальабсорбции (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Бессимптомные члены семьи первой степени родства пациентов, страдающих целиакией. По воз-

можности в качестве диагностики первой линии может быть рекомендовано HLA-генотипирование. При отрицательном результате дальнейшая диагностика не требуется (условная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Пациенты с необъяснимым повышением уровня аминотрансфераз в сыворотке крови (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Роль серологических тестов в диагностике целиакии.

Антитела к IgA-TG2 являются единственным предпочтительным тестом для выявления целиакии в любом возрасте (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Диагностику уровня общего IgA необходимо проводить одновременно с серологическим тестированием, для оценки достаточности уровня иммуноглобулина (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Серологическую диагностику и последующее наблюдение у пациентов с селективным дефицитом общего IgA следует проводить на основе антител к IgG (IgG-DGPs или IgG-TG2) (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Серологическая диагностика должна проводиться, когда пациенты находятся на глютеносодержащей диете (сильная рекомендация, высокий уровень доказательства).

Антиглиадиновые антитела не рекомендуются для первичного скрининга целиакии (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

6. Серологическое тестирование слюны и кала

Серологические тесты на выявление антител к TG2 в слюне находятся в стадии активного изучения. Есть несколько исследований, в которых показана возможность создания простого, неинвазивного, недорогого и высокочувствительного скрининг-теста с использованием слюны у детей с подозрением на целиакию [11]. Хотя эти результаты обнадеживают, до сих пор недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать данные тесты к широкому использованию. Чувствительность фекальных IgA-антител к TG2 составляет всего 10%, что, естественно, не подходит для скрининга целиакии в широкой популяции [12].

Эндоскопическое и морфологическое исследование

1. Эндоскопические данные и биопсия

Эндоскопические особенности целиакии хорошо описаны в литературе, включая трещины слизистой оболочки, нодулярную слизистую оболочку (мозаицизм), атрофию слизистой оболочки с видимыми сосудами подслизистого слоя, а также исчезновение

или уплощение циркулярных складок двенадцатиперстной кишки (складок Керкрина). Для диагностики целиакии данные эндоскопические признаки высоко специфичны и высоко чувствительны. В связи с тем, что у трети вновь диагностированных случаев целиакии эндоскопическая картина полностью нормальная, при наличии подозрения на данное заболевание, биопсия должна проводиться даже при нормальной эндоскопической картине двенадцатиперстной кишки. Результаты морфологического исследования у одного пациента могут быть неоднородными, поскольку степень поражения слизистой оболочки может отличаться по тяжести на разных участках двенадцатиперстной кишки [13]. Поэтому очень важно брать не менее четырех биопсий из двенадцатиперстной кишки, если пациент находится в группе риска. Взятие биопсии из луковицы двенадцатиперстной кишки может повысить диагностическую ценность метода. Кроме того, есть несколько исследований, в которых сообщается об ультракороткой целиакии, где энтеропатия может быть ограничена только луковицей двенадцатиперстной кишки, с легким клиническим фенотипом и незначительным нутритивным дефицитом [14]. На сегодняшний день появилось много данных для того, чтобы рекомендовать получать только один образец биопсии при каждом проходе щипцов. Данная методика позволяет улучшать ориентацию биопсийных образцов и фиксирует более выраженную атрофию ворсинок по сравнению с методом «double bite». Кроме того, в образцах, полученных с помощью метода «double bite», чаще всего архитектура ворсин повреждается [15].

2. Гистопатология

Диагноз целиакии основывается на сочетании клинических, серологических и гистопатологических данных. Из-за изменяющейся картины болезни и наличия многих потенциальных гистопатологических имитаторов, связь между патологией и гастроэнтерологами важна для правильной интерпретации образцов биопсии тонкой кишки. Основываясь на динамическом паттерне развития целиакии и на частом обнаружении случаев целиакии с легкими повреждениями, Marsh предложил систему стадирования гистологических изменений. Впоследствии Rostami и позже Oberhuber предложили стандартизированную классификацию, основанную на классификации Marsh, в которой стадия 3 была разделена на 3A, 3B и 3C, характеризующиеся легким укорочением ворсин, выраженным укорочением ворсин и полным исчезновением ворсин (голая слизистая), соответственно [16, 17]. В настоящее время модифицированная классификация Marsh используется большинством патологов как для диагностики, так и для оценки регрессии поражений после назначения аглютеновой диеты, хотя сам Marsh выступал против подклассификации поражений типа Marsh 3. Позднее Corazza и Villanacci предложили более простую версию системы оценок

в надежде свести к минимуму разногласия между патологами и облегчить сравнение серии биопсий.

Существуют и другие методы, так называемая количественная гистология, целью которой является обеспечение объективных показателей гистологических изменений [18]. Существуют алгоритмы, предлагаемые для предоставления стандартизированной, объективной и количественной системы оценки гистологических данных для использования в клинической и исследовательской практике. Данные методы требуют дальнейшей доработки, и в настоящее время они отнимают значительно больше времени по сравнению с доступной полуколичественной или субъективной гистологией. Точная рекомендация по использованию этих методов в настоящее время экспертами пока не может быть дана.

Морфологическое исследование тонкой кишки должно проводиться в биоптатах, содержащих от трех до четырех последовательных блоков ворсинка-крипта, визуализированных полностью и расположенных параллельно друг другу.

Нормальное соотношение высоты ворсинки к глубине крипты колеблется от 3:1 до 5:1 в дистальных отделах тонкой кишки, а соотношение 2:1 является нормальным для луковицы двенадцатиперстной кишки. Обычно межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ) расположены на латеральной поверхности ворсинок, уменьшаясь в количестве от основания ворсинки к верхушке, так называемая картина декрешендо. В биопсиях пациентов с целиакией, имеющих нормальную архитектуру ворсинок и крипт, этот паттерн отсутствует из-за увеличения плотности лимфоцитов в проксимальной части ворсин, и особенно на верхушках, что приводит к равномерному распределению МЭЛ по длине ворсинки или инверсии нормального рисунка. Наличие диффузной и равномерной инфильтрации МЭЛ является наиболее чувствительной, но все еще неспецифической особенностью целиакии. Соотношение 25 МЭЛ на 100 эпителиальных клеток говорит об определенном увеличении количества МЭЛ. Иммуногистохимия с помощью меченых CD3-лимфоцитов помогает в диагностике характера распределения МЭЛ. Подсчет МЭЛ с помощью иммуногистохимического окрашивания CD3 или без него целесообразен в случаях с очаговым или умеренным увеличением количества МЭЛ.

Микроскопическое исследование биоптатов тонкой кишки должно проводиться последовательно, обеспечивая осмотр и оценку не только слизистой оболочки и подслизистого слоя (при наличии), но и межворсинчатого пространства, для выявления адгерентных или свободноплавающих инфекционных микроорганизмов, таких как лямблии и пр.

В гистологическом исследовании должно быть четко указано:

1. Количество биоптатов (включая луковицу двенадцатиперстной кишки) и их ориентацию.

2. Архитектурные особенности (нормальная архитектура, частичная, субтотальная или тотальная атрофия ворсин). Наличие гиперплазии крипт, соотношение высота ворсинки: глубина крипты и субэпителиального коллагена.

3. Описание lamina propria: при целиакии наблюдается инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами, а иногда и нейтрофилами. Криптит и абсцессы крипты должны указывать на другую патологию. Отсутствие плазматических клеток предполагает наличие общего переменного иммунодефицита.

4. Наличие желез Бруннера.

5. Процент МЭЛ (использование иммуногистохимии CD3 в сомнительных случаях).

6. В отчете должно быть сделано заключение, изложенное в соответствии с модифицированной классификацией Marsh.

Лимфоцитарный дуоденит (Marsh-1) присутствует у 3,8% населения с отрицательной серологией [19]. В популяции с лимфоцитарным дуоденитом только у 16% верифицирована целиакия. Аналогичным образом, кроме целиакии, причиной атрофии ворсин двенадцатиперстной кишки могут быть и другие заболевания (табл.1).

Инфекция *Helicobacter pylori* часто ассоциируется с гистологической картиной Marsh-1, и ее эрадикация может привести к нормализации количества МЭЛ в двенадцатиперстной кишке. При подозрении на *H. pylori* необходима сопутствующая биопсия желудка или проведение серологического исследования.

3. Корреляция поражения слизистой оболочки с серологическими данными

Доказано, что степень поражения слизистой коррелирует с наличием и титрами как анти-TG2, так и ЕМА. Исследования показали, что серопозитивность по ЕМА коррелирует с более тяжелой атрофией вор-

син, но не с наличием желудочно-кишечных симптомов или клинической картины болезни [20]. Другие исследования показали, что уровни анти-TG2 в 100 единиц или выше встречаются исключительно у взрослых и детей с тяжелой степенью атрофии ворсин. Нормализация архитектуры слизистой двенадцатиперстной кишки может быть переменной и может занять от 6 до 24 месяцев от начала аглютеновой диеты; восстановление слизистой оболочки у некоторых взрослых может занять и более длительный период. Исследования показали, что соблюдение строгой аглютеновой диеты более 1 года приводит к клинической и гистологической ремиссии, но у 50–70% пациентов может сохраняться повышенное количество МЭЛ [21]. Нормализация уровня анти-TG2 при последующем наблюдении не может прогнозировать восстановление слизистой оболочки тонкой кишки.

Рекомендации экспертов

При наличии подозрения на наличие целиакии необходимо обязательно брать биопсию, даже если эндоскопический вид двенадцатиперстной кишки нормальный (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Биопсия двенадцатиперстной кишки является важным компонентом диагностики для взрослых с подозрением на целиакию и рекомендуется для подтверждения диагноза (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Для подтверждения диагноза целиакии рекомендовано взятие многократных биопсий из двенадцатиперстной кишки (по крайней мере, четыре из нисходящего отдела) (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Диагностическую ценность метода повышает взятие двух биопсий из луковицы двенадцатиперстной кишки (условная рекомендация, низкий уровень доказательности).

Табл. 1

Причины гистологической мимикрии у серонегативных пациентов

Нормальная архитектура ворсин и увеличение МЭЛ	Атрофия ворсин ± увеличение МЭЛ
Пищевая гиперчувствительность (коровье молоко, соя, рыба, яйца и т. Д.)	Инфекции (тропическая спру, лямблиоз, болезнь Уиппла, <i>Mycobacterium avium</i> -комплекс, ВИЧ-ассоциированная энтеропатия)
Язвенная болезнь	Коллагеновая спру
<i>Helicobacter pylori</i> -ассоциированный гастродуоденит	Аутоиммунная энтеропатия
Препараты (НПВП, ингибиторы протонной помпы)	Общий переменный иммунодефицит
Инфекции (например, вирусный энтерит, <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>)	Болезнь трансплантат против хозяина
Иммунная дисрегуляция (ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка (СКВ), рассеянный склероз, аутоиммунная энтеропатия)	Болезнь Крона
Общий переменный иммунодефицит	Препараты (микофенолата мофетил, колхицин, олмесартан, лозартан)
Болезнь трансплантат против хозяина	Химиолучевая терапия
Хронические воспалительные заболевания кишечника	Иммунотупляющая терапия (антитела анти-CTLA4)
Синдром избыточного бактериального роста	Эозинофильный гастроэнтерит
Синдром слепой петли	Синдром избыточного бактериального роста
Микроскопический колит	T-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL)
СРК	Нутритивный дефицит
Нецелиакийная чувствительность к глютену	Амилоидоз

Увеличение инфильтрации МЭЛ при отсутствии атрофии ворсин в биоптате двенадцатиперстной кишки (Marsh 1) не является специфичным для целиакии, необходимо исключить другие причины (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Инфекция *H. pylori* часто связана с гистологической картиной Marsh 1, и ее эрадикация может привести к нормализации количества МЭЛ в двенадцатиперстной кишке. При подозрении на инфекцию *H. pylori* необходима сопутствующая биопсия желудка или проведение серологии (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

При наличии подозрения на целиакию, биопсия двенадцатиперстной кишки должна быть поведена даже при отрицательном результате серологического тестирования (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Новые направления в диагностике целиакии

В большой когорте пациентов с целиакией и в контрольных группах определение депозитов TG2-специфических аутоантител IgA слизистой тонкой кишки является ценным инструментом в диагностике целиакии. Депозиты аутоантител были обнаружены у всех наивных пациентов с целиакией, даже в том случае, когда аутоантитела отсутствовали в сыворотке. Данная методика может быть использована для верификации ранней или потенциальной целиакии. Тем не менее, это все еще экспериментальный метод [22]. Другим диагностическим методом, требующим дальнейшей оценки, является анализ EMA и TG2 в культуральной среде биоптата тонкой кишки [23].

Обнадеживающие результаты были получены с использованием проточной цитометрии МЭЛ, которая показывает увеличение количества МЭЛ при активной целиакии и тест на HLA-DQ-глютен тетрамер в крови для выявления специфичных для глютена CD4 + Т-клеток. Последний тест является неинвазивным методом диагностики целиакии и обладает высокой чувствительностью и специфичностью, даже если пациент находится на аглютеновой диете, но до сих пор недоступен в клинической практике за пределами исследований [24].

На сегодняшний день есть данные исследований, в которых сообщается, что интерферон-γ-секретирующие Т-клетки, реагирующие на глютен, могут быть обнаружены в периферической крови пациентов с целиакией после кратковременного употребления глютеносодержащей пищи. IFN-γ может быть временно обнаружен с помощью анализа с использованием энзимного иммуноспота (ELISPOT) или с помощью тетрамерной технологии проточной цитометрии. Основными ограничениями широкого использования данного метода в клинической практике являются ограниченная чувствительность и специфичность по сравнению с имеющи-

мися серологическими тестами, а также высокая стоимость иммунологического анализа ELISPOT и тетрамеров. В ряде сообщений говорится о повышении уровня сывороточного интерлейкина-2 (ИЛ-2) и, в меньшей степени, ИЛ-8 и ИЛ-10 через 4 часа после единичного поступления глютена в организм пациента с целиакией [25]. Существуют новые методы, повышающие диагностику целиакии, ассоциированные с эндоскопией, но они все еще ограничены для использования в реальной клинической практике доступностью, опытом, переносимостью и стоимостью.

HLA-DQ2/8 типирование

Важно знать возможности лаборатории-исполнителя идентифицировать гетеродимеры HLA-DQ2, обнаружение HLA-DQ2.5 предполагает очень высокую предрасположенность к целиакии, а HLA-DQ2.2 – низкую предрасположенность к заболеванию. Отрицательный результат генотипирования на HLA-DQ2/8 практически делает диагностику целиакии маловероятной (положительное прогностическое значение > 99%). HLA-тестирование рекомендуется в следующих ситуациях:

- пациент находится на аглютеновой диете перед тестированием. Отрицательный HLA-тест включает наличие целиакии;
- в случае, когда диагноз целиакии спорный, например, отрицательная серология и неоднозначная гистологическая картина;
- для дифференцирования сиблингов, на тех, кто не предрасположен к целиакии и тех, кого нужно мониторировать. Наличие противоречивых данных качества жизни пациентов, находящихся на аглютеновой диете с тенденцией к улучшению. Отсутствие понимания клиники пациентов может оправдать скрининг бессимптомных лиц;
- у субъектов с другими аутоиммунными заболеваниями и некоторыми генетическими нарушениями, которые должны быть протестированы на наличие целиакии.

Другие тесты в диагностике целиакии

Видеокапсульная эндоскопия (ВЭ).

Метаанализ показал, что чувствительность и специфичность ВЭ для диагностики целиакии составили 89% и 95%, соответственно [26]. ВЭ обладает лучшей чувствительностью для выявления макроскопических признаков атрофии по сравнению с обычной эндоскопией (92% против 55%). Чувствительность ВЭ меньше при частичной атрофии ворсин, кроме того все неатрофические поражения (Marsh I-II) также могут не обнаруживаться. ВЭ обнаруживает осложнения целиакии. Обширное повреждение слизистой оболочки, выявленное с помощью ВЭ, может быть связано с низким уровнем альбумина и II типом рефрактерной целиакии.

Находки ВЭ среди пациентов с медленным ответом на лечение включают стеноз, эрозии, язвы и лимфому кишечника. У таких пациентов ВЭ может использоваться для оценки необходимости дальнейшего эндоскопического исследования с клиническим подозрением на лимфому, аденокарциному или язвенный еунит.

Кишечные тесты на проницаемость

Хотя тесты на проницаемость (например, дыхательный тест на d-ксилозу, сахарозу, лактулозо-маннитоловый тест) могут обнаружить грубые нарушения кишечной проницаемости, связанные с целиакией, но их чувствительность и специфичность весьма различны, поэтому эти тесты не рекомендуются для диагностики целиакии [27].

Кишечная фракция белка, связывающий жирные кислоты (I-FABP)

I-FABP представляет собой цитозольный белок, экспрессируемый эпителиальными клетками тонкой кишки. При повреждении клетки он попадает в системный кровоток, где в дальнейшем может верифицирован. Сывороточный I-FABP может быть полезен для выявления несоблюдения диеты и скрытого потребления глютена [28, 29].

Рекомендации экспертов:

HLA-DQ2 / 8 типирование

HLA-DQ2 / DQ8 типирование не является рутинным методом для первоначальной диагностики целиакии. Рекомендуется проводить генотипирование вместе с указанием о том, что пациенты из группы риска, должны пройти серологическое тестирование на целиакию без изменения диеты (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

HLA-DQ2 / DQ8 типирование должно использоваться для исключения целиакии в отдельных клинических ситуациях:

- Гистологическая картина Marsh 1-2 у серонегативных пациентов;
- Диагностика пациентов, у которых не проводилось серологическое тестирование на целиакию до начала аглютенной диеты;
- В случае, когда результаты серологического тестирования и гистологического исследования не совпадают (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Другие тесты в диагностике целиакии:

ВЭ не используется для первоначальной диагностики целиакии, за исключением пациентов с положительной серологией, которые не хотят или не могут пройти эндоскопическое исследование с биопсией (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

ВЭ важна для выявления осложнений, связанных с целиакией (сильная рекомендация, умеренный

уровень доказательности).

Тесты на проницаемость кишечника не являются ни чувствительными, ни специфическими и не рекомендуются для диагностики целиакии (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Сывороточный I-FABP может быть полезен при выявлении несоблюдения диеты и непреднамеренного потребления глютена (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

Литература

- Harewood GC, Murray JA. Diagnostic approach to a patient with suspected celiac disease: a cost analysis. *Dig Dis Sci.* 2001;46(11):2510-2514.
- Leffler DA, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2520-2524. doi:10.1038/ajg.2010.276.
- Li M, Yu L, Tiberti C, et al. A Report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):154-163. doi:10.1038/ajg.2008.8
- Turner JM. Diagnosis of Celiac Disease: Taking a Bite Out of the Controversy. *Dig Dis Sci.* 2018;63(6):1384-1391. doi:10.1007/s10620-018-5050-3
- Molberg O, McAdam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med.* 1998;4(6):713-717
- Villalta D, Alessio MG, Tampoia M, et al. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Clin Chim Acta.* 2007;382(1-2):95-99. doi:10.1016/j.cca.2007.03.028.
- Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, et al. Diagnostic Yield of Isolated Deamidated Gliadin Peptide Antibody Elevation for Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1272-1276. doi:10.1007/s10620-017-4474-5.
- McGowan KE, Lyon ME, Butzner JD. Celiac Disease and IgA Deficiency: Complications of Serological Testing Approaches Encountered in the Clinic. *Clin Chem.* 2008;54(7):1203-1209. doi:10.1373/clinchem.2008.103606.
- Malamut G, Verkarre V, Suarez F, et al. The Enteropathy Associated With Common Variable Immunodeficiency: The Delineated Frontiers With Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2262-2275. doi:10.1038/ajg.2010.214.
- Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):805-813
- Bonamico M, Nenna R, Montuori M, et al. First salivary screening of celiac disease by detection of anti-transglutaminase autoantibody radioimmunoassay in 5000 Italian primary schoolchildren. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(1):17-20.
- Kappler M, Krauss-Etschmann S, Diehl V, et al. Detection of secretory IgA antibodies against gliadin and human tissue transglutaminase in stool to screen for coeliac disease in children: validation study. *BMJ.* 2006;332(7535):213-214. doi:10.1136/bmj.38688.654028.AE.
- Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, et al. How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2103-2110. doi:10.1038/ajg.2010.153.
- Mooney PD, Kurien M, Evans KE, et al. Clinical and Immunologic Features of Ultra-Short Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1125-1134. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.029.
- Latorre M, Lagana SM, Freedberg DE, et al. Endoscopic biopsy technique in the diagnosis of celiac disease: one bite or two? *Gastrointest Endosc.* 2015;81(5):1228-1233. doi:10.1016/j.gie.2014.10.024.
- Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(4):888-894. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.983.f.x.
- Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(10):1185-1194.
- Adelman DC, Murray J, Wu T-T, et al. Measuring Change In Small Intestinal Histology In Patients With Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(3):339-347. doi:10.1038/ajg.2017.480.
- Aziz I, Evans KE, Hopper AD, et al. A prospective study into the aetiology of lymphocytic duodenosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(11-12):1392-1397. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04477.x.

20. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PHR. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci.* 2004;49(4):546-550.
21. Wabab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(3):459-463. doi:10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9.
22. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, et al. Usefulness of Small-bowel Mucosal Transglutaminase-2 Specific Autoantibody Deposits in the Diagnosis and Follow-up of Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol.* September 2009;1. doi:10.1097/MCG.0b013e3181b64557.
23. Carroccio A, Di Prima L, Pirrone G, et al. Anti-transglutaminase antibody assay of the culture medium of intestinal biopsy specimens can improve the accuracy of celiac disease diagnosis. *Clin Chem.* 2006;52(6):1175-1180. doi:10.1373/clinchem.2005.061366.
24. Sarna VK, Lundin KEA, Mørkrid L, et al. HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption. *Gastroenterology.* 2018;154(4):886-896.e6. doi:10.1053/j.gastro.2017.11.006.
25. Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S, et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol.* 2013 May;108(5):842-50. doi: 10.1038/ajg.2013.91
26. Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PH. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC Gastroenterol.* 2012;12(1):90. doi:10.1186/1471-230X-12-90.
27. Heyman M, Abed J, Lebreton C, Cerf-Bensussan N. Intestinal permeability in celiac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis. *Gut.* 2012;61(9):1355-1364. doi:10.1136/gutjnl-2011-300327.
28. Vreugdenhil AC, Wolters VM, Adriaanse MP, et al. Additional value of serum t-EABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46(12):1435-1441. doi:10.3109/00365521.2011.627447.
29. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (E.S.s.C.D) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613. doi:10.1177/2050640619844125