

А.А. Камалова¹, Д.О. Тимофеева¹, А.Р. Шакирова²¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация² Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

Современные аспекты диагностики целиакии у детей

Контактная информация:

Камалова Аэлиа Асхатовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского ГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7 (843) 237-30-37, e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Статья поступила: 28.07.2020, принята к печати: 23.10.2020

Целиакия — это иммуноопосредованное системное расстройство, вызываемое глютеном у лиц с генетической предрасположенностью. Целиакию характеризует наличие широкого спектра клинических проявлений — как гастроэнтерологических, так и внекишечных, что усложняет диагностику. В связи с этим целиакия часто остается недиагностированной. В 2020 г. ESPGHAN опубликовал обновленные клинические рекомендации с уточненными алгоритмами диагностики целиакии. На первом этапе тестирования детей предлагается определять антитела к тканевой трансглутаминазе (TGA-IgA) и общий IgA в условиях обычного содержания глютеносодержащих продуктов в рационе. В случае повышения концентрации TGA-IgA ≥ 10 норм верхнего предела референсного значения и наличия антител к эндомизию (EMA-IgA) во второй сыворотке диагноз целиакии может быть установлен без проведения биопсии тонкой кишки. В таких случаях ESPGHAN не рекомендует проводить дополнительное генетическое тестирование для подтверждения целиакии, поскольку оно не повышает достоверность диагноза. Тесты на антитела класса G или A к нативному глиадину не являются специфичными и не рекомендуются к использованию для диагностики целиакии.

Ключевые слова: целиакия, дети, диагностика, ESPGHAN, рекомендации

Для цитирования: Камалова А.А., Тимофеева Д.О., Шакирова А.Р. Современные аспекты диагностики целиакии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19 (5): 371–378. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2217

АКТУАЛЬНОСТЬ

Целиакия — это иммуноопосредованное системное расстройство, вызываемое глютеном и другими родственными белками злаковых (проламинами) у лиц с генетической предрасположенностью к заболеванию. Целиакию характеризует широкий спектр клинических проявлений, обнаружение специфических антител, гаплотипы HLA-DQ2 и HLA-DQ8, а также энтеропатия [1]. При целиакии пептиды глютена активизируют Т-лимфоциты, приводящие к выработке ряда цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют самоподдерживающемуся воспалению [2]. Этот процесс приводит к повреждению слизистой оболочки тонкой кишки, а также к поражению других органов.

Как результат, клиническая картина целиакии отличается многообразием, возникновением как гастроэнтерологических, так и внекишечных симптомов [3]. Клинический полиморфизм и случаи бессимптомного течения болезни усложняют диагностику, поэтому целиакия часто остается недиагностированной. Вследствие этого длительно нелеченная целиакия ассоциирована с повышенным риском развития аденокарциномы тонкой кишки [4], нарушения роста вследствие мальабсорбции [5] и остеопороза [6], а впоследствии — патологических переломов [6].

Диагностика целиакии основывается на анализе клинической картины, анамнестических данных, результатов серологических и молекулярно-генетичес-

Aelita A. Kamalova¹, Daria O. Timofeeva¹, Almazia R. Shakirova²¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation² Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

Modern Aspects of Celiac Disease Diagnosis in Children

Celiac disease is an immune-mediated systemic disorder caused by gluten in people with genetic predisposition. Celiac disease is characterized by wide range of clinical manifestations (both gastroenterological and extraintestinal), that can complicate the diagnosis. Thus, celiac disease often remains undiagnosed. ESPGHAN has published updated clinical guidelines with adjusted coeliac disease diagnosis algorithms in 2020. It is proposed to determine antibodies to tissue transglutaminase (TGA-IgA) and total IgA within normal content of gluten-containing products in the diet on the first stage of children screening. The diagnosis of celiac disease can be established without small intestine biopsy in case of increased levels of TGA-IgA ≥ 10 of upper limit of normal and presence of antibodies to endomysium (EMA-IgA) in secondary serum. In such cases, ESPGHAN does not recommend any additional genetic testing to confirm celiac disease as it does not increase the reliability of the diagnosis. Antigen tests on class G or A antibodies against native gliadin are not specific and are not recommended for use in the diagnosis of celiac disease.

Key words: celiac disease, children, diagnosis, ESPGHAN, guidelines

For citation: Kamalova Aelita A., Timofeeva Daria O., Shakirova Almazia R. Modern Aspects of Celiac Disease Diagnosis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (5): 371–378. doi: 10.15690/vsp.v19i5.2217

ких тестов и морфологического исследования биоптата слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Вместе с тем в настоящее время не существует «золотого стандарта» диагностики целиакии. В 2012 г. эксперты Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPGHAN) в клинических рекомендациях впервые предложили в отдельных случаях ставить диагноз целиакии на основе высоких значений серологических маркеров без морфологического подтверждения — исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (так называемая «диагностика без биопсии») [1]. Диагноз в таких случаях мог быть установлен при выполнении всех перечисленных условий:

- наличие клинических проявлений целиакии (особенно синдрома мальабсорбции);
- повышение уровня IgA к тканевой трансглутаминазе 2-го типа (TGA-IgA) более чем в 10 раз по сравнению с верхней границей референсных значений;
- обнаружение IgA к эндомизию (EMA-IgA) в отдельной пробе крови;
- обнаружение HLA-DQ2 или DQ8.

Данная рекомендация была основана на результатах ретроспективных исследований, в которых атрофическая энтеропатия при морфологическом исследовании (типы 2 и 3 по классификации Marsh) была ассоциирована с высоким уровнем серологических маркеров целиакии [1, 7]. Позже были опубликованы рекомендации по диагностике целиакии у взрослых, где подход без биопсии не был представлен [8]. Тем не менее в ходе недавно завершившегося проспективного исследования группа ученых ProCeDE получила данные, поддерживающие возможность постановки диагноза целиакии без морфологического исследования [9, 10].

Эксперты ESPGHAN в своих рекомендациях подчеркивали важность понимания родителями сути диагноза и готовность поддерживать соблюдение ребенком безглютеновой диеты. Отмечалось также, что постановка диагноза целиакии и последующее наблюдение должны осуществляться опытным гастроэнтерологом [10].

ПОКАЗАНИЯ К СКРИНИНГУ НА ЦЕЛИАКИЮ

В клинической картине целиакии нет характерного симптома, который бы встречался у всех пациентов без исключения. Как правило, целиакия проявляет себя в детском возрасте с началом употребления глютена в пищу, однако отсроченное введение глютеносодержащих продуктов не изменяет абсолютный риск развития заболевания [11]. Наиболее типичным проявлением целиакии у детей является синдром мальабсорбции с развитием хронической диареи и состояний, связанных с нарушением всасывания, — задержки роста и отставания в физическом развитии. У 2–8% детей целиакия может быть основной причиной низких показателей роста даже при отсутствии гастроинтестинальных симптомов [12]. Менее специфичны для целиакии симптомы, соответствующие синдрому раздраженного кишечника (СРК) с диареей — жидкий стул (тип 6–7 по Бристольской шкале) > 25% дефекаций и твердый стул (тип 1–2 по Бристольской шкале) < 25% дефекаций, железодефицитная анемия (ЖДА), хронические запоры и специфические дефекты эмали. Показано, в частности, что лишь около 5% пациентов с СРК-подобными симптомами имеют целиакию [13]. ЖДА является типичным осложнением мальабсорбции

при целиакии, и в когорте ProCeDE была диагностирована у 17% детей [9]. Тем не менее латентный дефицит железа может появляться даже до морфологического изменения ворсин [14]. Дефекты зубной эмали обнаруживаются у 48% пациентов с целиакией [15].

По мнению экспертов ESPGHAN, наличие у пациента неспецифичных гастроинтестинальных жалоб должно являться пусковым фактором для диагностического поиска целиакии [1, 10]. Кишечные проявления целиакии характеризуются постоянной или интермиттирующей диареей, хроническими запорами, резистентными к лечению, хронической абдоминальной болью, метеоризмом, рецидивирующей тошнотой и рвотой. Клинические симптомы целиакии имеют тенденцию к постепенному появлению [3].

Диагностику целиакии рекомендуется проводить и пациентам с такими внекишечными проявлениями, как потеря массы тела, отсутствие прибавок в весе, задержка роста и полового развития, аменорея, нейропатии, артриты, повышение печеночных трансаминаз, сниженная минерализация костей, рецидивирующий афтозный стоматит, нарушение развития эмали, герпетиформный дерматит [10].

Описан также ряд ассоциированных с целиакией состояний, при наличии которых пациенты должны быть отнесены к группе риска по данной патологии с целью скрининга. Чаще всего целиакия взаимосвязана с аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный холангит), хромосомными аномалиями (синдромы Дауна, Шерешевского–Тернера, синдром Вильямса) и селективным дефицитом IgA [16]. Кроме того, скрининг на целиакию рекомендовано проводить близким родственникам пациентов (1-я линия родства) с подтвержденной целиакией [10].

Таким образом, согласно современным международным [1, 10] и российским рекомендациям [3], скрининг на целиакию необходимо проводить трем группам: с гастроинтестинальными симптомами, внекишечными проявлениями и лицам, относящимся к группе риска.

СЕРОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ

Первым этапом лабораторной диагностики целиакии является исследование сыворотки крови на специфические маркеры заболевания: антитела к тканевой трансглутаминазе (TGA), эндомизию (EMA) и деамидированным пептидам глиадина (DGP). В метаанализе ESPGHAN было показано, что тест на TGA-IgA характеризуется большей специфичностью, а тест на EMA-IgA — большей чувствительностью (специфичность тестов 0,957 и 0,827, чувствительность — 0,936 и 0,987 соответственно) [10]. В связи с этим ESPGHAN рекомендует в первую очередь проводить исследование на TGA-IgA, чтобы исключить тех людей, у кого точно нет данного заболевания. Относительно низкая чувствительность теста на TGA-IgA связана с тем, что повышенные значения этого маркера могут быть выявлены при ряде состояний, не сопряженных с целиакией: инфекционно-воспалительных процессах (например, вызванных вирусом Эпштейна–Барр), опухолях, повреждениях миокарда, патологиях печени, псориазе и других аутоиммунных заболеваниях [17, 18]. В этих случаях авторы статей сообщили об исчезновении у пациентов TGA-IgA на фоне продолжающегося употребления глютеносодержащих продуктов через 12 мес, а в одном клиническом кейсе — через 42 мес [17, 18].

Диагностическая ценность тестов на указанные выше антитела зависит от возраста пациента, генетической предрасположенности к целиакии, наличия дефицита IgA, стадии заболевания и количества употребляемого в пищу глютена [1]. Эти факторы влияют на окончательную интерпретацию тестов и могут быть причиной ложноотрицательных результатов. Именно поэтому к первому этапу диагностики ESPGHAN рекомендует добавить определение общего IgA, а все тесты на специфические маркеры заболевания проводить в период обычного употребления глютеносодержащих продуктов [10]. При сборе анамнеза до сдачи анализа крови на антитела необходимо уточнить рацион пациента (присутствие в нем глютена или соблюдение безглютеновой диеты). Детям раннего возраста имеет смысл проводить серологическое исследование только после введения прикорма, включающего глютеносодержащие продукты, поскольку глютен является внешним триггером возникновения целиакии.

Интерпретация результатов теста

Согласно предложенному ESPGHAN в 2020 г. современному алгоритму (рис. 1, 2), при нормальной (соответствующей возрасту) концентрации общего IgA и отрицательном тесте на TGA-IgA диагноз целиакии исключается [10]. При нормальной концентрации общего IgA и высоком уровне TGA-IgA рекомендуется провести определение EMA-IgA. При положительном тесте на EMA-IgA (качественный тест) диагноз целиакии считается более вероятным (прогностичность положительного результата 99,75%).

Для пациентов с низкой концентрацией ($< 0,2$ г/л) общего IgA выводы о наличии целиакии следует делать по результатам определения специфических IgG (рис. 3, 4). В этом случае определяют как минимум один из видов антител: TGA-IgG, DGP-IgG или EMA-IgG. При первоначальном скрининге не рекомендуется определение антител (IgG и IgA) к EMA, DGP или антиглиадиновых антител AGA.

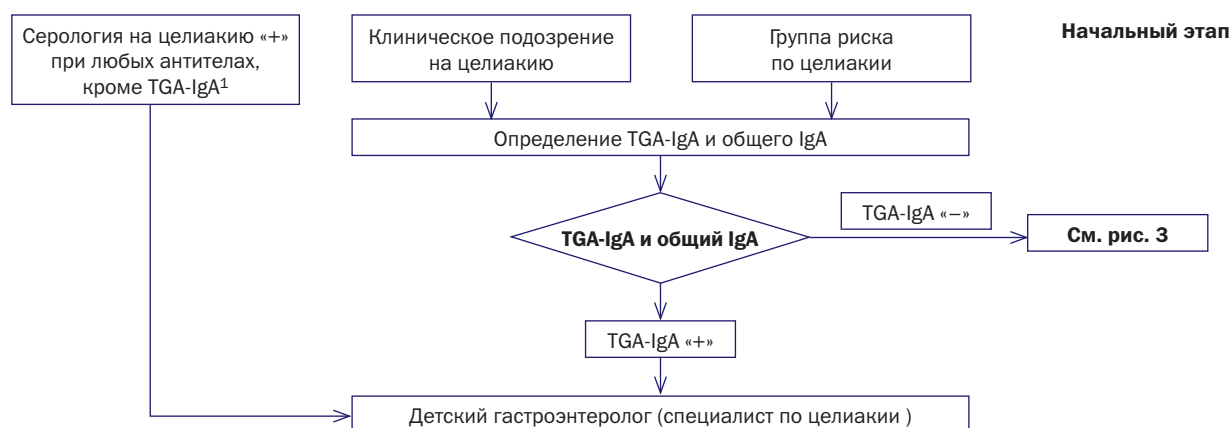
Необходимо отметить, что отрицательные результаты теста на TGA-IgA в крови могут быть получены при герпетиформном дерматите, экссудативной энтеропа-

тии, в период проведения иммуносупрессивной терапии, после снижения потребления глютена или у детей в возрасте до 2 лет [1, 7, 19]. Вместе с тем, учитывая высокую прогностичность положительного результата серологических тестов ($> 95\%$), повышение TGA-IgA ≥ 10 норм верхнего предела референсного значения и положительный тест на EMA-IgA в отдельной пробе крови снижают риск ложноположительных результатов [9, 10]. Как следствие, диагноз целиакии может быть установлен без биопсии тонкой кишки [9, 10]. Обоснованием такой рекомендации является ассоциация между тяжестью атрофии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и концентрацией TGA-IgA у детей [1, 7]. Однако эксперты ESPGHAN подчеркивают, что не рекомендуется отказываться от биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в случае дефицита общего IgA и предположения о наличии целиакии по высокому уровню TGA-IgG [10, 20]. Диагностика без биопсии снижает нагрузку на организм ребенка и позволяет избежать рисков, связанных с осложнениями от проведения инвазивной эндоскопии и анестезии и, кроме того, способствует экономии средств системы здравоохранения [9]. Важным условием для выбора диагностики без биопсии остается обсуждение с пациентом и/или родителями пациента возможности постановки диагноза без проведения дополнительных инвазивных методов исследования, получение их согласия на такой вариант и формирование комплаентного поведения в плане соблюдения безглютеновой диеты.

У детей с повышением титра TGA-IgA < 10 норм верхнего предела референсного значения следует продолжить диагностический поиск во избежание установления ошибочного диагноза целиакии. Вторым этапом в таких случаях является проведение биопсии с последующим морфологическим изучением участков слизистой оболочки тонкой кишки (обычно двенадцатиперстной кишки). Если концентрация TGA-IgA повышена < 3 норм верхнего предела референсного значения, то возможен ложноположительный результат [17, 18]. Для дифференциальной диагностики проводят определение EMA-IgA. Если результат теста на EMA-IgA положительный, то необходимо под-

Рис. 1. Алгоритм диагностики целиакии у лиц с нормальным уровнем IgA на начальном этапе (адаптировано из [10])

Fig. 1. Diagnosis algorithm of celiac disease in people with normal IgA level on the onset stage (adapted from [10])

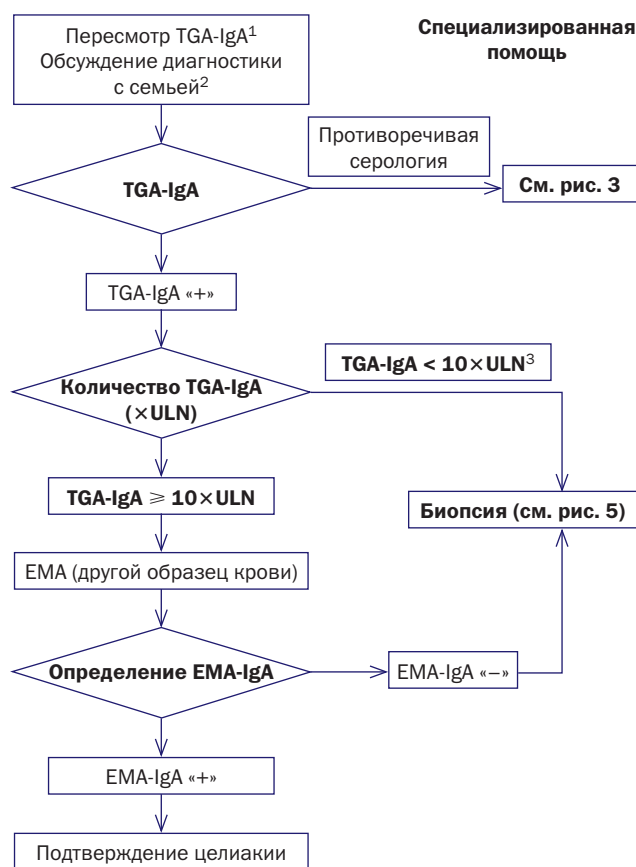


Примечание. Начальный этап диагностики целиакии осуществляет врач-педиатр. ¹ Включая экспресс-тесты (ПОСТ) и тест на деамидированные пептиды глиадина (DGP).

Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. Celiac disease diagnosis onset is performed by pediatrician. ¹ Including rapid tests (POCT) and test on deamidized gliadin peptides (DGP). Source: Husby S. et al., 2020.

Рис. 2. Алгоритм диагностики целиакии у лиц с нормальным уровнем IgA на этапе специализированной помощи (адаптировано из [10])
Fig. 2. Diagnosis algorithm of celiac disease in people with normal IgA level on the secondary care stage (adapted from [10])



Примечание. Диагностика целиакии на этапе специализированной помощи осуществляется врачом-гастроэнтерологом. ¹ Проверить значения и повторить тест в случае сомнительного или пограничного результата. Нет необходимости в повторном тестировании, если оно выполнено с помощью утвержденного анализа с калибровочной кривой. Провести тестирование с помощью стандартного теста на TGA-IgA, если положительный экспресс-тест и TGA не были измерены количественно. ² Сообщить, что диагноз «целиакия», подтвержденный биопсией или без нее, указывает на необходимость соблюдения пожизненной безглютеновой диеты и что для повторной оценки после начала диеты потребуются длительное повторное воздействие глютена с помощью серии дальнейших исследований. ³ Если титр TGA-IgA является погранично положительным, необходимо уточнить достаточность потребления глютена и рассмотреть повторное тестирование TGA-IgA и EMA. ULN (upper limit of normal) — верхний предел референсных значений.

Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. Celiac disease diagnosis on the secondary care stage is performed by gastroenterologist. ¹ Check values and repeat the test in case of controversial or borderline results. There is no need to repeat the test if it is performed using the approved calibration curve analysis. Standard TGA-IgA test should be carried out, if the positive rapid test and TGA have not been quantified. ² To report that «celiac disease» confirmed by or without biopsy indicates the need to keep lifelong gluten-free diet and to indicate that re-evaluation after the diet onset will require prolonged repeated exposure of gluten through series of further studies. ³ If TGA-IgA titer is borderline positive, it is necessary to clarify the adequacy of gluten intake and consider repeated testing of TGA-IgA and EMA. ULN — upper limit of normal. Source: Husby S. et al., 2020.

твердить/исключить диагноз целиакии с помощью биопсии тонкой кишки с гистологическим исследованием. При отрицательном результате и отсутствии клинической симптоматики пациента наблюдают и ведут на обычной глютеносодержащей диете, а через 3–6 мес повторяют серологическое тестирование [1]. Детям в возрасте до 2 лет определение антител к DGP может быть выбрано в качестве дополнительного теста в случае отрицательных результатов на другие специфические антитела (TGA-IgA и EMA-IgA) при наличии клинических симптомов, которые позволяют заподозрить целиакию [19]. Если же все исследования на антитела отрицательные и исключены все возможные факторы, способные оказать влияние на результат, то диагноз «целиакия» маловероятен, второй этап диагностики данного заболевания не проводится, однако продолжается диагностический поиск причины клинических проявлений.

Тесты на IgG или IgA к нативному глиадину не являются специфичными и не рекомендуются для диагностики целиакии. Из-за крайне низкой чувствительности антител любого класса (IgG, IgA) в образцах фекалий их обнаружение нецелесообразно (чувствительность фекальных антител к TGA составляет 10%) [1].

Для ускорения процесса диагностики заболевания были разработаны высокочувствительные и специфические качественные экспресс-тесты (point-of-care tests; POCT), оба показателя > 93%, определяющие TGA-IgA в капиллярной крови в течение 10 мин [1]. Современные POCT учитывают также и количество общего IgA. Однако на данный момент POCT не должны заменять лабораторное тестирование или служить основанием для постановки окончательного диагноза, так как диагностическая ценность POCT зависит от интерпретации результатов подготовленным персоналом, проводящим тест [21]. Использование POCT для массового скрининга нецелесообразно [22].

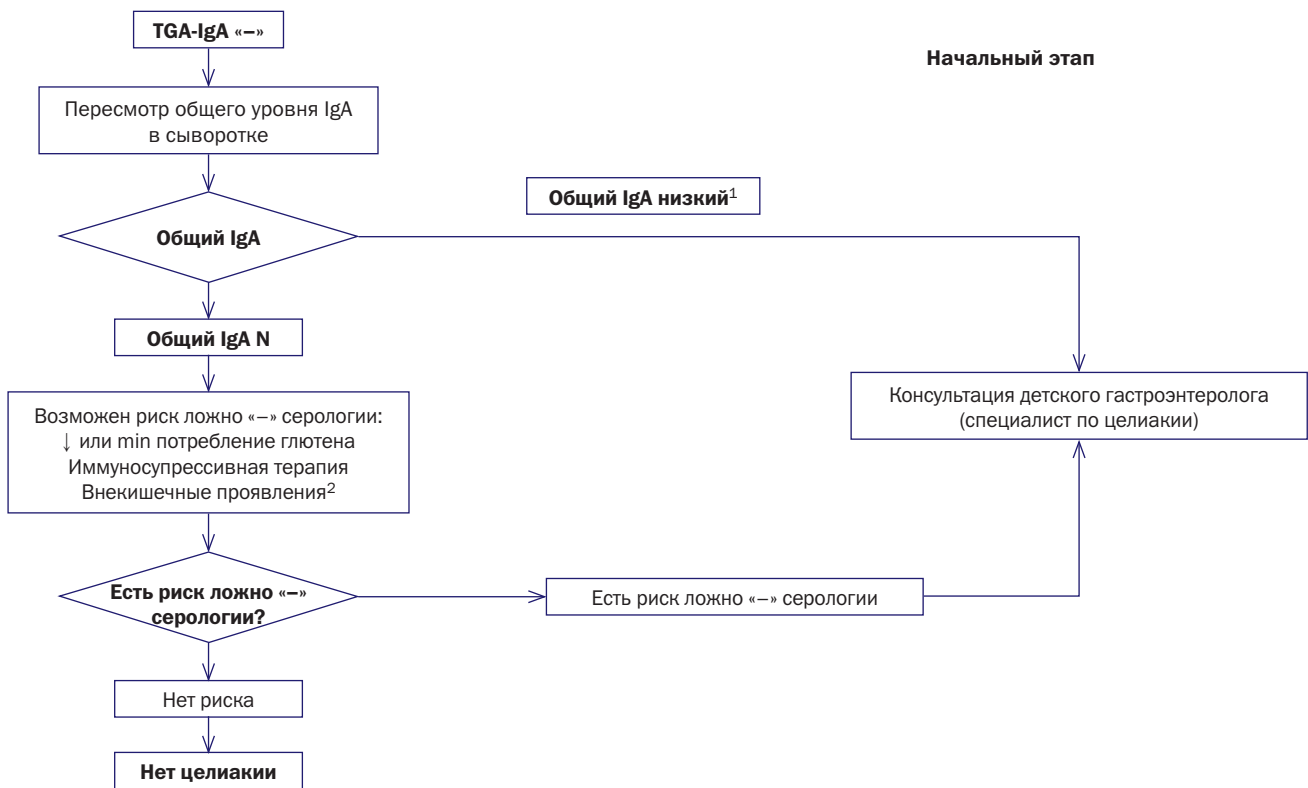
МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОПАТОВ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ

На втором этапе диагностики целиакии показано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с последующим морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 5). Гистологические признаки энтеропатии при целиакии не являются патогномоничными и могут быть обнаружены при энтеропатиях другой этиологии — при аллергии к белкам коровьего молока или соевому белку, лямблиозе, тропическом спру, иммунодефицитах. Следовательно, биопсия также не может быть признана «золотым стандартом» диагностики целиакии.

Разнообразные гистологические изменения при целиакии характеризуются различной степенью атрофии ворсинок, гиперплазией крипт, изменением соотношения ворсинка/крипта, увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов, лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки [1, 3]. Соотношение ворсинка/крипта < 2:1 является признаком атрофии ворсин слизистой оболочки.

В настоящее время для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по M. N. Marsh (1992) [3], в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений: Marsh 1 — инфильтративный, Marsh 2 — гиперпластический, Marsh 3 — деструктивный. Чаще всего при целиакии диагности-

Рис. 3. Алгоритм диагностики целиакии у лиц с дефицитом IgA на начальном этапе (адаптировано из [10])
Fig. 3. Diagnosis algorithm of celiac disease in people with IgA deficiency on the onset stage (adapted from [10])



Примечание. Начальный этап диагностики целиакии осуществляет врач-педиатр. ¹ Низкий для возраста (норма у детей в возрасте 5–9 мес — 0,08–0,8 г/л; 9–12 мес — 0,15–0,9 г/л; 12–24 мес — 0,15–1,1 г/л; 24 мес – 3 года — 0,18–1,5 г/л) или < 0,2 г/л у детей старше 3 лет. ² Например, герпетиформный дерматит, при котором результат серологического исследования в 5% случаев может быть отрицательным [7].

Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. Celiac disease diagnosis onset is performed by pediatrician. ¹ Low for age (normal ranges in children at the age of 5–9 months — 0.08–0.8 g/l; 9–12 months — 0.15–0.9 g/l; 12–24 months — 0.15–1.1 g/l; 24 months – 3 years — 0.18–1.5 g/l) or < 0.2 g/l in children over 3 years old. ² For example, dermatitis herpetiformis when serology result may be negative in 5% of cases [7].

Source: Husby S. et al., 2020.

руется повреждение слизистой оболочки типа Marsh 2 и Marsh 3. По данным литературы, минимальные поражения, характерные для Marsh 1, недостаточны для подтверждения диагноза и лишь в 10% связаны с целиакией [23]. Тем не менее, при Marsh 1 более вероятно развитие заболевания, чем у лиц с нормальной архитектурой слизистой оболочки [23]. Дополнительное иммуногистохимическое исследование с подсчетом количества CD3+ на поверхности Т-лимфоцитов, Т-клеточных рецепторов и CD25+ Т-клеток собственной пластинки слизистой оболочки повышает вероятность целиакии при минимальных повреждениях [23].

Учитывая неоднородность изменений слизистой оболочки и неравномерность их распространения, для выполнения качественного морфологического исследования в ходе ЭГДС ESPGHAN рекомендует производить забор как минимум 4 биоптатов из нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки и 1 биоптата из луковицы [10, 24]. Однако стоит заметить, что для корректной интерпретации микроскопической картины слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки важны правильный забор материала при биопсии и качество биоптата, которое зависит от правильной ориентации гистологического материала [25]. Нормальные крипты в адекватно ориентированном биоптате располагаются

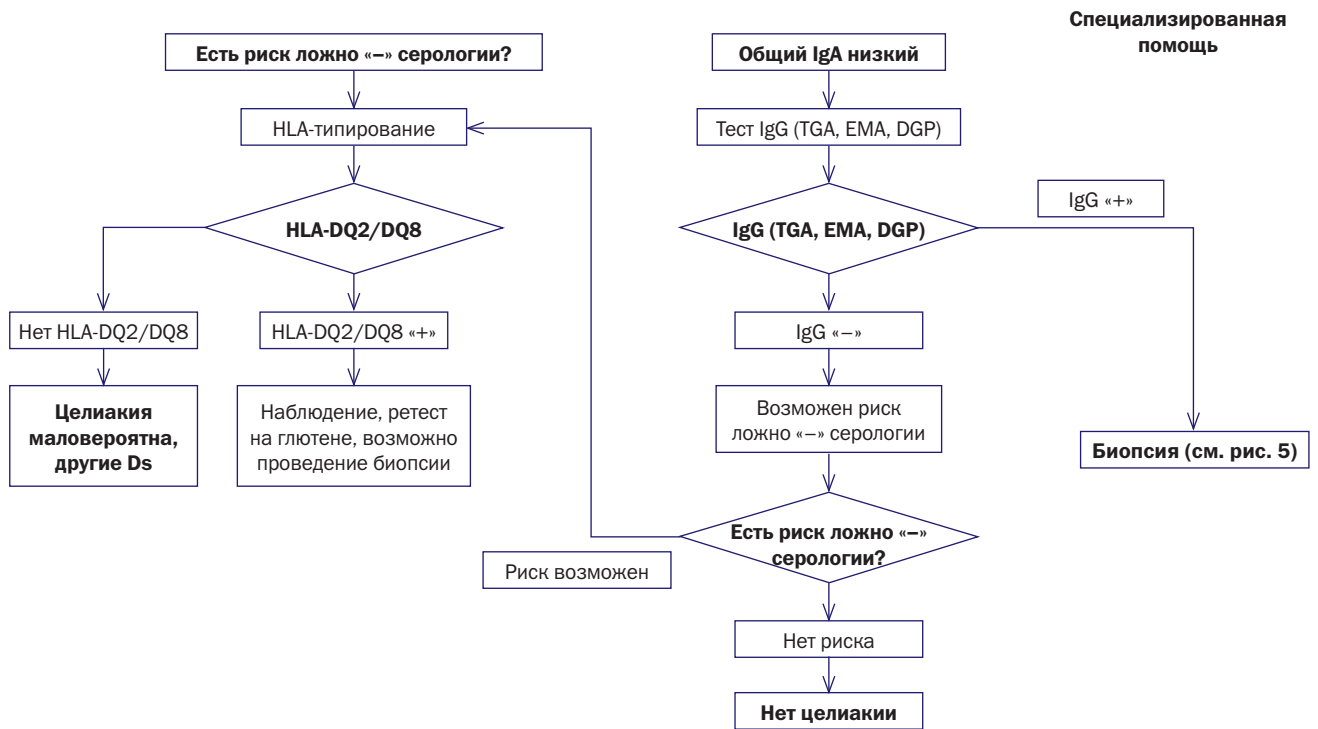
параллельно друг другу. Ошибки в ориентации биоптата могут произвести ложное впечатление искажения или сокращения крипт.

HLA-ТЕСТИРОВАНИЕ

Молекулярно-генетическое исследование на характерные для целиакии гаплотипы HLA-DQ2/DQ8, по мнению ESPGHAN, является полезным скрининговым методом исследования для исключения целиакии у лиц из групп риска или у пациентов, которые начали придерживаться безглютеновой диеты еще до проведения диагностических тестов [10, 26]. Однако диагностическая ценность метода для лиц некоторых групп риска, например у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа, из-за высокой доли положительных результатов типирования остается сомнительной и требует дальнейшего изучения.

Основная роль HLA-DQ-типирования в диагностике целиакии заключается в исключении заболевания и необходимости последующего тестирования на антитела у таких людей. Кроме того, типирование HLA-DQ2/DQ8 мы рекомендуем проводить для уточнения диагноза у пациентов с легкими инфильтративными изменениями в биоптатах тонкой кишки и характерной для целиакии клиникой, но при отрицательных тестах на специфические антитела.

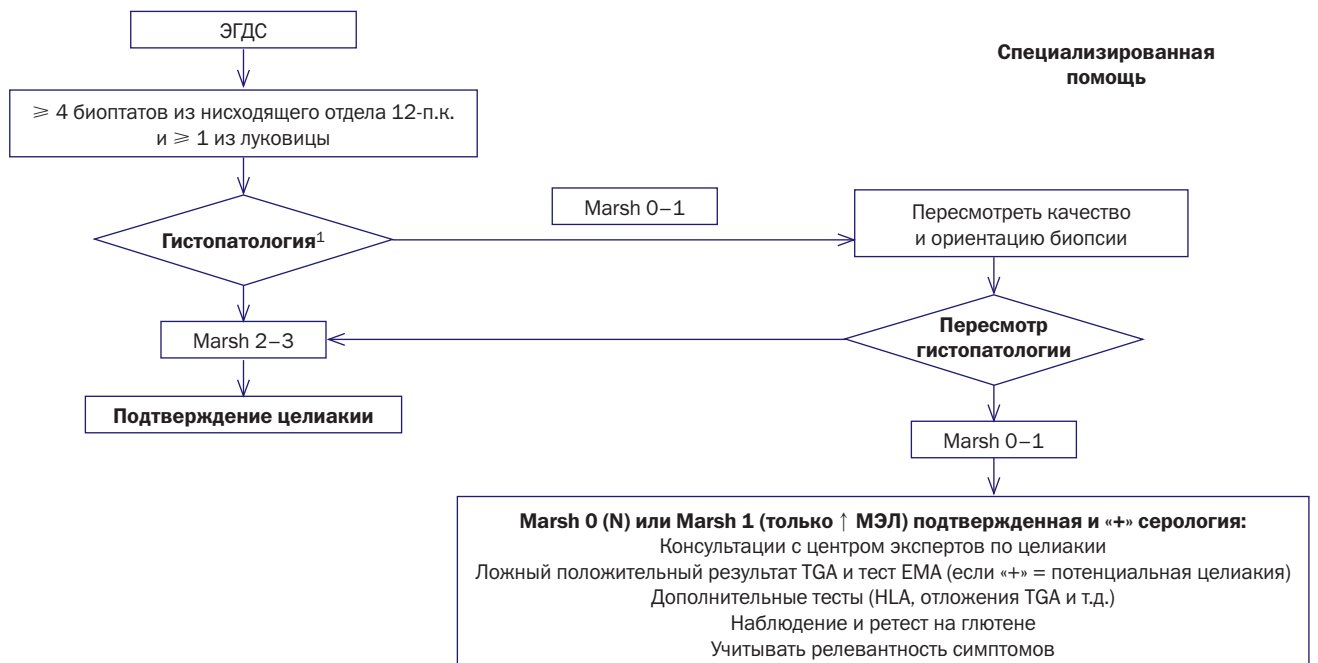
Рис. 4. Алгоритм диагностики целиакии у лиц с дефицитом IgA на этапе специализированной помощи (адаптировано из [10])
Fig. 4. Diagnosis algorithm of celiac disease in people with IgA deficiency on the secondary care stage (adapted from [10])



Примечание. Диагностика целиакии на этапе специализированной помощи осуществляется врачом-гастроэнтерологом.
 Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. Celiac disease diagnosis on the secondary care stage is performed by gastroenterologist.
 Source: Husby S. et al., 2020.

Рис. 5. Алгоритм диагностики целиакии на этапе эзофагогастродуоденоскопии с последующей биопсией (адаптировано из [10])
Fig. 5. Diagnosis algorithm of celiac disease on the stage of esophagogastroduodenoscopy with further biopsy (adapted from [10])



Примечание. ¹ Пороговое значение для МЭЛ (межэпителиальных лимфоцитов) > 25 клеток/100 энтероцитов.
 Источник: Husby S. и соавт., 2020.

Note. ¹ Cut-off value for МЭЛ (intra-epithelial lymphocytes) is > 25 cells/100 enterocytes.
 Source: Husby S. et al., 2020.

По результатам метаанализа ESPGHAN 2012 г., молекулярно-генетическое исследование при целиакии обладает высокой чувствительностью (медиана 96%), но низкой специфичностью (медиана 54%) [1]. Тем самым наличие гаплотипов HLA-DQ2/DQ8 само по себе не является основанием для установления диагноза целиакии, поскольку заболевание развивается лишь у небольшой части носителей данных гаплотипов [1]. Однако их отсутствие практически полностью исключает диагноз целиакии. Низкая специфичность и высокая стоимость генотипирования существенно ограничивают широкое применение этого метода.

Если у лиц из групп риска были обнаружены гаплотипы DQ2 или DQ8, то следующим этапом диагностики должно стать определение общего IgA и TGA-IgA в сыворотке крови. Если TGA-IgA отрицателен, а дефицит IgA исключен, то диагноз целиакии маловероятен. Однако болезнь может манифестировать позже, поэтому серологическое исследование рекомендуется повторять регулярно каждые 2–3 года [1].

В случаях постановки диагноза без проведения биопсии (повышение TGA-IgA ≥ 10 норм и положительный тест на EMA-IgA) ESPGHAN не рекомендует проводить дополнительное генетическое тестирование для подтверждения целиакии [10]. В таких случаях HLA-типирование не повышает достоверность диагноза. В частности, в исследовании с участием 399 пациентов с высоким титром TGA-IgA (≥ 10 норм верхнего предела нормального значения) и положительным тестом на EMA-IgA специфические для целиакии гаплотипы DQ2 или DQ8 были обнаружены у всех больных [9].

ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЕ

Значительно различающиеся в динамике результаты теста на TGA-IgA и EMA-IgA могут свидетельствовать о снижении количества и частоты употребления глютена. Однако предположения о восстановлении слизистой оболочки тонкой кишки на основании этих данных ошибочны [27]. Метаанализ продемонстрировал снижение чувствительности тестов на TGA-IgA и EMA-IgA до 0,50 (95% доверительный интервал 0,41–0,60) и 0,45 (0,34–0,57) соответственно с началом безглютеновой диеты [28]. У части пациентов были отрицательные серологические тесты даже при стойком повреждении слизистой оболочки [28]. Мы предполагаем, что периодическое употребление глютеносодержащих продуктов (возможно, скрытый глютен), ранние гистологические изменения в ответ на попадание в организм проламинов и более поздние серологические проявления могут объяснить ложноотрицательные тесты. В условиях отсутствия более чувствительных и неинвазивных биомаркеров рекомендации по ежегодному мониторингу титра TGA-IgA и EMA-IgA сохраняются [10, 29].

По нашему мнению, повторная биопсия двенадцатиперстной кишки является единственным объективным тестом для оценки восстановления слизистой оболочки у детей и взрослых с целиакией. Однако ее рутинное применение ограничено инвазивностью исследования, риском развития осложнений, высокой стоимостью. Необходимо подчеркнуть, что при сохранении жалоб и отсутствии улучшения состояния проведение повторной биопсии не подвергается сомнению [1].

Мы убеждены в том, что пациенты нуждаются в постоянной обратной связи со стороны опытного диетолога

относительно потребления глютена, так как диетическое консультирование и тщательный пересмотр диеты являются мерами эффективности их самоконтроля. В настоящее время потребление скрытого глютена (продуктов, в состав которых в небольшом количестве добавляются злаковые в виде красителей, стабилизаторов или консервантов, — колбасных изделий, консервов, мороженого, соусов, некоторых лекарственных препаратов, пробиотиков и др.) обычно остается незамеченным до тех пор, пока не будет проведена повторная биопсия. Для пациентов с целиакией остается актуальным поиск достоверного предиктора состояния слизистой оболочки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудности диагностики целиакии можно частично компенсировать ее выявлением в раннем возрасте. Педиатр может заподозрить целиакию и назначить серологические тесты первой линии — определение общего IgA и TGA-IgA. Дети с положительным тестом на специфические антитела должны быть направлены к детскому гастроэнтерологу для последующего подтверждения или исключения диагноза. При этом не следует до завершения диагностического процесса назначать безглютеновую диету. Ее преждевременное введение только осложнит дальнейшую диагностику. Диагноз целиакии может быть установлен без проведения биопсии тонкой кишки в случае повышения TGA-IgA ≥ 10 норм верхнего предела референсного значения и при обнаружении антител к эндомизию (EMA-IgA) в отдельной пробе крови. В таких случаях, согласно обновленным клиническим рекомендациям ESPGHAN, не следует проводить дополнительное генетическое тестирование для подтверждения целиакии, поскольку оно не повышает достоверность диагноза. Тесты на определение антител класса G или A к нативному глиадину не являются специфичными и не рекомендуются к использованию в качестве диагностики целиакии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

А. А. Камалова — получение гонораров за чтение лекций от АО «ПРОГРЕСС».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Aelita A. Kamalova — receiving fees for lecturing from “PROGRESS”.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

А. А. Камалова

<https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>

Д. О. Тимофеева

<https://orcid.org/0000-0001-8494-2828>

А. Р. Шакирова

<https://orcid.org/0000-0001-9975-3632>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
2. Kaur N, Bhadada SK, Minz RW, et al. Interplay between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Implications in Treatment. *Dig Dis.* 2018;36(6):399–408. doi: 10.1159/000488670.
3. Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потапов А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. — 2015. — 22 с. [Borovik TE, Zakharova IN, Potapov AS, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s tseliakiei.* 2015. 22 p. (In Russ).]
4. Emilsson L, Semrad C, Lebwahl B, et al. Risk of Small Bowel Adenocarcinoma, Adenomas, and Carcinoids in a Nationwide Cohort of Individuals With Celiac Disease. *Gastroenterology.* 2020;159(5):1686–1694.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.007.
5. Saari A, Harju S, Mäkitie O, et al. Systematic Growth Monitoring for the Early Detection of Celiac Disease in Children. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):e1525. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.25.
6. Björck S, Brundin C, Karlsson M, Agardh D. Reduced Bone Mineral Density in Children With Screening-detected Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(5):526–532. doi: 10.1097/MPG.0000000000001568.
7. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(2):140–146. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181a81384.
8. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014;63:1210–1228. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578.
9. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al. Accuracy of Tests for Antibodies Against Tissue-transglutaminase in Diagnosis of Celiac Disease, Without Biopsy. *Gastroenterology.* 2017;153(4):924–935. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.002.
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497.
11. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295–1303. doi: 10.1056/NEJMoa1400697.
12. Van Rijn JCW, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child.* 2004;89:882–883. doi: 10.1136/adc.2004.057851.
13. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2017. — Т. 27. — № 5. — С. 76–93. [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Baranskaya YK, et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(5):76–93. (In Russ).] doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
14. Repo M, Lindfors K, Mäki M, et al. Anemia and Iron Deficiency in Children With Potential Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(1):56–62. doi: 10.1097/MPG.0000000000001234.
15. Bramanti E, Cicciù M, Maticena G, et al. Clinical Evaluation of Specific Oral Manifestations in Pediatric Patients with Ascertained versus Potential Coeliac Disease: A Cross-Sectional Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:934159. doi: 10.1155/2014/934159.
16. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Дзедисова Ф.С. Целиакия и ассоциированные заболевания // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2014. — Т. 59. — № 3. — С. 44–49. [Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Dzebisova FS. Celiac disease and associated diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 2014;59(3):44–49. (In Russ).]
17. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol.* 2010;159(2):217–223. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04054.x.
18. De Leo L, Quaglia S, Ziberna F, et al. Serum anti-tissue transglutaminase antibodies detected during febrile illness may not be produced by the intestinal mucosa. *J Pediatr.* 2015;166(3):761–763. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.005.
19. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Dig Liver Dis.* 2011;43(6):465–469. doi: 10.1016/j.dld.2010.12.006.
20. López RV, Cid CM, García GR, et al. Influence of the 2012 European Guidelines in Diagnosis and Follow-up of Coeliac Children With Selective IgA Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(1):59–63. doi: 10.1097/MPG.0000000000002634.
21. Costa S, Astarita L, Ben-Hariz M, et al. A point-of-care test for facing the burden of undiagnosed celiac disease in the Mediterranean area: a pragmatic design study. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:219. doi: 10.1186/s12876-014-0219-5.
22. Baraba Dekanić K, Butorac Ahel I, Ružman L, et al. Is There a Role of Using a Rapid Finger Prick Antibody Test in Screening for Celiac Disease in Children? *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:4504679. doi: 10.1155/2019/4504679.
23. Tosco A, Maglio M, Paparo F, et al. Discriminant Score for Celiac Disease Based on Immunohistochemical Analysis of Duodenal Biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(5):621–625. doi: 10.1097/MPG.0000000000000675.
24. Ofei S, Boyle B, Ediger T, Hill I. Adherence to Endoscopy Biopsy Guidelines for Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(4):440–444. doi: 10.1097/MPG.0000000000000834.
25. Осипенко М.Ф., Шрайнер Е.В. Сложности постановки диагноза целиакии // *Медицинский совет.* — № 14. — 2016. — С. 45–47. [Osipenko MF, Shreiner EV Difficulties in Establishment of Celiac Syndrome Diagnosis. *Medical Council = Meditsinskiy sovet.* 2016;(14):45-47. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2016-14-45-47.
26. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci.* 2012;19(1):88. doi: 10.1186/1423-0127-19-88.
27. Leonard MM, Weir DC, DeGroot M, et al. Value of IgA tTG in Predicting Mucosal Recovery in Children With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):286–291. doi: 10.1097/MPG.0000000000001460.
28. Silvester JA, Kurada S, Sz wajcer A, et al. Tests for Serum Transglutaminase and Endomysial Antibodies Do Not Detect Most Patients With Celiac Disease and Persistent Villous Atrophy on Gluten-free Diets: a Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(3):689–701.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.05.015.
29. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, et al. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics.* 2016;138(3):e20153147. doi: 10.1542/peds.2015-3147.