



Кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Целиакия: как не допустить ошибку в диагнозе?

Выполнили:

Шостка А. Г. – ординатор по специальности «Терапия» кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Ефремова А. Ю. – студентка 5 курса лечебного факультета

Семенова Е.А. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса

Санкт-Петербург, 2023

Критерии диагностики

Целиакия – иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена генетически предрасположенными индивидами и характеризующееся разнообразными глютен-ассоциированными симптомами на фоне атрофической энтеропатии.

Основу диагностики составляют следующие критерии:

1. **Клиническая картина:** типичные признаки и симптомы
2. **Серологическая диагностика:** положительные антитела
3. **Генетическая диагностика:** HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 и/или HLA-DQ7
4. **Гистоморфомертия:** поражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СО ДПК)- увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт
5. **Клинический ответ** на безглютеновую диету (БГД)

Типичная целиакия характеризуется гастроинтестинальными проявлениями.

Атипичная целиакия - гастроинтестинальные симптомы отсутствуют или слабо выражены, на первое место выходят внекишечные проявления

Появление в сыворотке специфических антител (IgA/G), к которым относятся антитела к тканевой трансглутаминазе (**anti-tTG**), антитела к эндомизию (**EMA**), антитела к деамидированным пептидам глиадина (**anti-DPG**)

Гистологическая **классификация Marsh-Oberhuber** (Marsh I – IV)



Всегда ли диагноз «Целиакия» соответствует всем критериям?
Рассмотрим наглядные примеры.

Пример №1: Пациентка Н., 23 года

Обследовалась инфекционистом, гастроэнтерологом, дерматологом, гинекологом, ЛОР-врачом по поводу ежедневного подъема Т тела – генез лихорадки не установлен

- ВКС(26.12.2022): органической патологии не выявлено, Гистология: Лимфофоликулярная гиперплазия СО подвздошной кишки; укорочение ворсин.

Пациентка направлена в центр глютен-ассоциированных заболеваний для исключения целиакии

- Серологическое исследование (17.03.2023): **anti-tTG IgA 21,88 Ед/мл** (N<10), anti-tTG IgG 5,24 – норма, anti-gliadin IgA 4,73 – норма, **anti-gliadin IgG 85,24 Ед/мл** (N=0-25)
- Генетическое исследование: гаплотип **HLA-DQ7** локус DQA1 0102/0501, локус DQB1 0301/0604
- ЭГДС+гистоморфометрия СО ДПК: Поверхностный дуоденит со слабым воспалительным компонентом, **без признаков атрофии ворсинок**, гипертрофии крипт, **МЭЛ 40 на 100 эпителиоцитов (ИГХ-CD3+Т-л.)**. Данные изменения не исключают целиакию, характерны для стадии Marsh I
- Диагноз: Целиакия **потенциальная форма**, DQ-7 позитивный вариант, активная фаза.

Жалобы (на протяжении 1,5 года):

- Ежедневный подъём температуры тела до 37,5-37,9°C
- Изжога, кашель в ночное время
- Боли в животе спастического характера
- Запоры, стул 1-2 тип по БШ 1 раз в 2 дня
- Эпизодический зуд кожи туловища в вечернее время, купируется супрастином

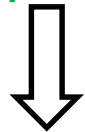
Несмотря на то, что золотым стандартом в диагностике целиакии является ЭГДС с биопсией из ДПК, отрицательный результат не может служить основанием для полного исключения целиакии.

Потенциальная форма целиакии характеризуется повышенным уровнем специфических антител, положительным генетическим исследованием на целиакию, но при гистоморфометрии СО ДПК признаков атрофии не выявляется.

Пример №2: Пациент К., 40 лет

- **Клиническая картина:** с детства гастроэнтерологические симптомы (диарея, метеоризм, абдоминальные боли). В 2012 г. сыну верифицирован диагноз целиакии, в связи с чем **в семье инициирована БГД. На фоне диеты отметил купирование симптоматики.** В 2019 г. DQ8 у второго сына.
- **Генетическое исследование:** гаплотип **DQ8/7** локус A1 0301/0501; локус B1 0301/0302
- **Цель обращения:** верификация диагноза на фоне БГД в течении 9 лет

Учитывая длительности соблюдения БГД, пациенту рекомендовано **проведение гистоморфометрического исследования СО ДПК на фоне глютенной провокации**



6 месяцев глютенной диеты

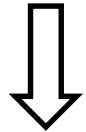
- **Серологическое исследование:** anti-tTG IgA 40; anti-tTG IgG- 35; anti-EMA IgA – 8 (**повышены**)
- **Гистоморфометрия:** ИГХ 35-40 CD3+ лимфоцитов на 100 эпителиоцитов - Marsh I
- **Диагноз:** Целиакия, типичная форма, DQ8/7 позитивный вариант. **Глютенная провокация от ноября 2022г.**

- На практике приходится сталкиваться с пациентами, которым **БГД была начата до верификации диагноза**, при отсутствии серологического и морфологического подтверждения.
- В таких случаях выполнение нагрузки глютенном является единственным способом верифицировать диагноз.
- При наличии HLA-маркеров целиакии и неопределенности диагноза рекомендуется провести **нагрузку глютенном (не менее 10 г/сут)**
- **Серологическое исследование проводится через 1, 3 и 6 месяцев после начала нагрузки или при появлении симптомов.**
- Выполнение гистоморфометрии рекомендовано **при повышении уровня специфических антител через 6 месяцев после начала проведения провокации.**

Пример №3: Пациент Г., 29 лет

- **Клиническая картина:** с детства боли в икроножных мышцах, с 15 лет нарушения стула с выраженными абдоминальными болями, снижением массы тела, рецидивирующие стоматиты.
- **Серологическое исследование:** anti-tTG IgA 8,85, IgG – 0,73, anti-DGP IgA 0,3, IgG – 0,1 (норма)

После получения отрицательных результатов серологического исследования пациентке ошибочно исключили целиакию.



Дообследование в рамках центра

- **Генетическое исследование:** гаплотип DQ-2.5 локус DQA1 0501/0101, локус DQB1 0201/0501
- **Гистоморфометрия:** Marsh IIIA
- **Клинический ответ:** пробная БГД с положительным клиническим ответом
- **Диагноз:** Целиакия **серонегативная, типичная** форма, DQ-2.5 позитивный вариант, активная фаза. Ответчик на БГД.

Роль серологических маркеров в диагностике целиакии:

- До **1/3** пациентов являются **серонегативными**, что не исключат диагноз, а требует дальнейшего дообследования.
- Частота изолированного **дефицита IgA** при целиакии выше (2,6-3 %), чем в обычной популяции (0,2-0,25 %). Эту особенность следует **учитывать при интерпретации результатов анализа на IgA**, так как результат будет ложноотрицательным.
- Рекомендуется использовать анализы основанные на **IgG** исследования: anti-DGP, anti-tTG или EMA во избежание диагностических ошибок.

Таблица 1. Сравнительная характеристика серологических методов

Антитела	Чувствительность	Специфичность
anti-tTG IgA	98%	97-99 %
anti-tTG IgG	70%	77-95 %
anti-EMA IgA	74-100 %	99-100 %
anti-DGP IgG	70-80%	95-98%

Пример №4: Пациентка А., 40 лет

- **Клиническая картина:** Гастроэнтерологические симптомы в виде вздутия, урчания живота, учащения стула, кожных высыпаний после употребления хлебобулочных изделий, выпадение волос, непереносимость молока отмечает с 2018 года после перенесенной геморроидэктомии.
- **Гистоморфометрия:** очаговая атрофия, укорочение ворсинок, удлинение крипт, увеличение МЭЛ до 30-Marsh IIIA

После получения гистологического результата ошибочно выставлен диагноз целиакии без учета других критериев.

- **Генетическое исследование:** **HLA-маркеров целиакии не выявлено.** Ген LPH C/T
- **Серологическое исследование:** anti-tTG IgA 6,05; IgG – 0,60; anti-DPG IgA 0,2; anti-EMA IgA <5 (**норма**)
- **Клинический ответ:** БГД не соблюдала
- **Диагноз целиакии исключен.** Энтеропатия неуточненная. Лактазная недостаточность (С/Т)

Только гистологическое исследование не может служить основанием для диагностики целиакии и требует проведения дополнительных исследований, результаты которых должны расцениваться в совокупности с клинической картиной заболевания, данными серологических тестов и HLA-типирования.

Таблица 2. Другие нозологические причины изменений СОДПК

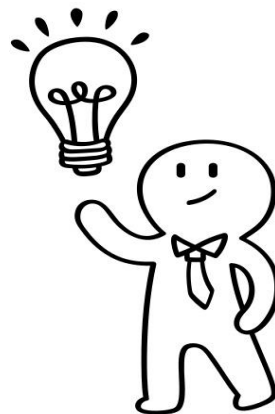
Нормальные ворсин + ↑ МЭЛ	Атрофия ворсин ± ↑ МЭЛ
<ul style="list-style-type: none">• Пищевая чувствительность (коровье молоко, соя, рыба)• <i>H. pylori</i>-ассоциированный гастродуоденит• Препараты (НПВП, ИПП)• Инфекции (вирусный энтерит)• Воспалительные заболевания Нецелиакийная чувствительность к глютену• СРК	<ul style="list-style-type: none">• Инфекции (тропическая спру, лямблиоз, болезнь Уиппла, ВИЧ-энтеропатия)• Коллагеновая спру• Препараты (микофенолата мофетил, колхицин, олмесартан, лозартан)• Химиолучевая терапия• Эозинофильный гастроэнтерит

Аутоиммунная энтеропатия
Общий переменный иммунодефицит
Синдром избыточного бактериального роста
Болезнь трансплантат против хозяина

Заключение



Всегда ли диагноз
«Целиакия» соответствует
всем критериям?



НЕТ

Всегда следует помнить о разных вариантах течения заболевания и придерживаться комплексного подхода в диагностике

Критерий	Клинические формы заболевания				
	Симптомная форма	Латентная форма	Потенциальная форма	Серонегативная форма	Рефрактерная форма
Клиника	+	-	+	+	+
Серологические маркеры	+	+	+	-	+
Гистологические изменения	+	+	-	+	+
HLA-типирование	+	+	+	+	+
Эффективность БГД	+	+	+	+	-