

# Новые алгоритмы диагностики целиакии

Рытикова Н.С.

ЗАО «БиоХимМак»

# Типичная целиакия



# Классификация целиакии

**Целиакия** – реакция иммунной системы у больных с генетической предрасположенностью на пищевой глютен



**Ассоциированные заболевания**

# Целиакия

- Ассоциирована с селективным **дефицитом IgA**
- Симптоматика включает **кишечные проявления**: вздутие, боли, диарею, тошноту; **нарушения всасывания**: задержку роста, потерю веса, остеопению, слабость и апатию, синячковость, железодефицитную анемию (чаще у взрослых); **другие симптомы**: дефекты эмали, стоматит, атаксию, эпилепсию, алопецию, миопатию, бесплодие; **сочетается**: СД1, герпетиформный дерматит, ПБЦ, витилиго, синдром Дауна
- Часто протекает субклинически, популяционные исследования в северной Европе показали что до 1% популяции страдают от целиакии

# Необходим ли скрининг на целиакию?

- До сих пор не решено, существует ли необходимость в скрининге на целиакию. Если существует, то каким образом его проводить.
- Целиакия соответствует условиям экспертов ВОЗ для скрининговых программ (Fasano A., 2003)
  - ранняя диагностика заболевания затруднена в клинических условиях;
  - заболевание является распространенным в популяции;
  - Скрининговые тесты должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью;
  - Лечение заболевания должно быть доступным;
  - В случае нераспознавания заболевания возможны тяжелые осложнения.

## **КОГДА НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ ТЕСТ НА ЦЕЛИАКИЮ**

**Рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов: диагностика и лечение целиакии, ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013**

- **Пациенты с симптомами, признаками или лабораторными показателями мальабсорбции, такими как хроническая диарея с потерей массы тела, стеаторея, боль в животе после физических нагрузок и повышенное газообразование должны быть обследованы на целиакию**
- **Пациенты, близкие родственники больного целиакией с подтвержденным диагнозом, должны быть обследованы, если у них развиваются признаки/симптомы или имеются лабораторные признаки целиакии**
- ***Желательно проведение обследования бессимптомных близких родственников больных с подтвержденным диагнозом целиакии***
- **Целиакия может быть причиной повышения активности аминотрансфераз, если другие этиологические причины не выявлены**
- **Пациенты с сахарным диабетом I типа должны быть обследованы, если у них обнаруживаются симптомы нарушения функции ЖКТ, или признаки, или лабораторные показатели целиакии**

# **Дифференциальный диагноз глютеновой энтеропатии**

- **1. заболевания тонкой кишки, сопровождающиеся синдромом нарушенного всасывания**
- **2. болезнь Уиппла**
- **3. болезнь Крона, язвенный колит**
- **4. полипоз кишечника**
- **5. опухоли кишечника**
- **6. массивное заражение лямблиями**
- **7. туберкулезный илеотифлит и мезаденит**

# Диагностика и лечение целиакии у детей

ПРАВИТЕЛЬСТВО г.МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ГОУ ВПО РГМУ Росздрава  
Педиатрический факультет

«Согласовано»  
Председатель Ученого Медицинского совета  
Департамента здравоохранения  
Л.Г.Костомарова

«Утверждаю»  
Руководитель Департамента  
Здравоохранения города Москвы  
С.В.Поляков

«14» *марта* 2010 г.

«14» *марта* 2010 г.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЦЕЛИАКИИ У  
ДЕТЕЙ  
Методические рекомендации  
*№ 40*

Главный педиатр  
Департамента  
Здравоохранения города Москвы  
А.Г.Румянцев

«10» *апреля* 2010 г.

Москва 2010

**Основаны на Рабочем  
протоколе диагностики и  
лечения целиакии у детей**

**Обсужден на XVII Конгрессе  
детских гастроэнтерологов  
России, принят на форуме  
Санкт-Петербург Гастро 2010  
(Москва, Санкт-Петербург,  
2010).**

# Диагностика целиакии

## Диагностика

- 1-й этап. Клинико-анамнестический
- 2-й этап. Серологический
- 3-й этап. Гистологический
- 4-й этап. Генетический  
(при необходимости)



***Обследование следует проводить до назначения безглютеновой диеты!***

# Диагностика целиакии: рекомендации

ESPGHAN, 2012

- Диагноз целиакии может быть установлен без проведения биопсии детям с наличием симптомов заболевания или пациентам из группы риска по развитию целиакии в случае:
- Повышенной концентрации антител к тканевой трансглутаминазе более 10 норм,
- Положительном титре антител к эндомизию
- Наличии у пациента характерных генетических маркеров

# Диагностика целиакии: рекомендации

ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013

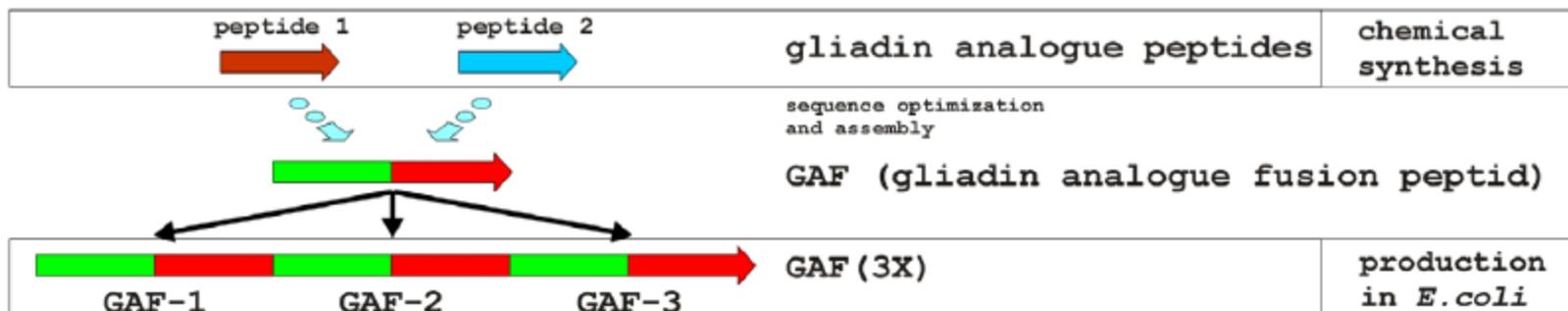
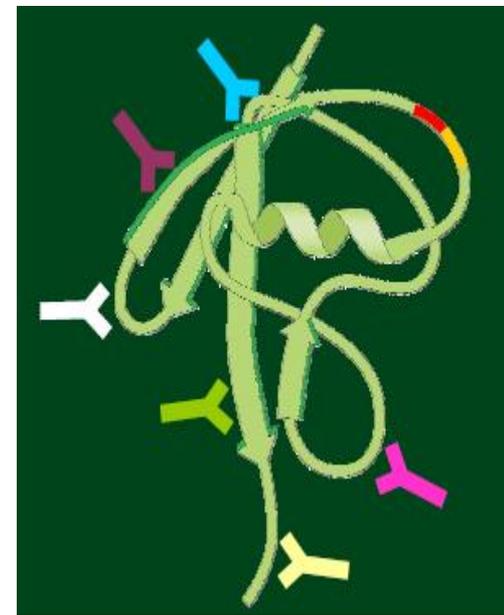
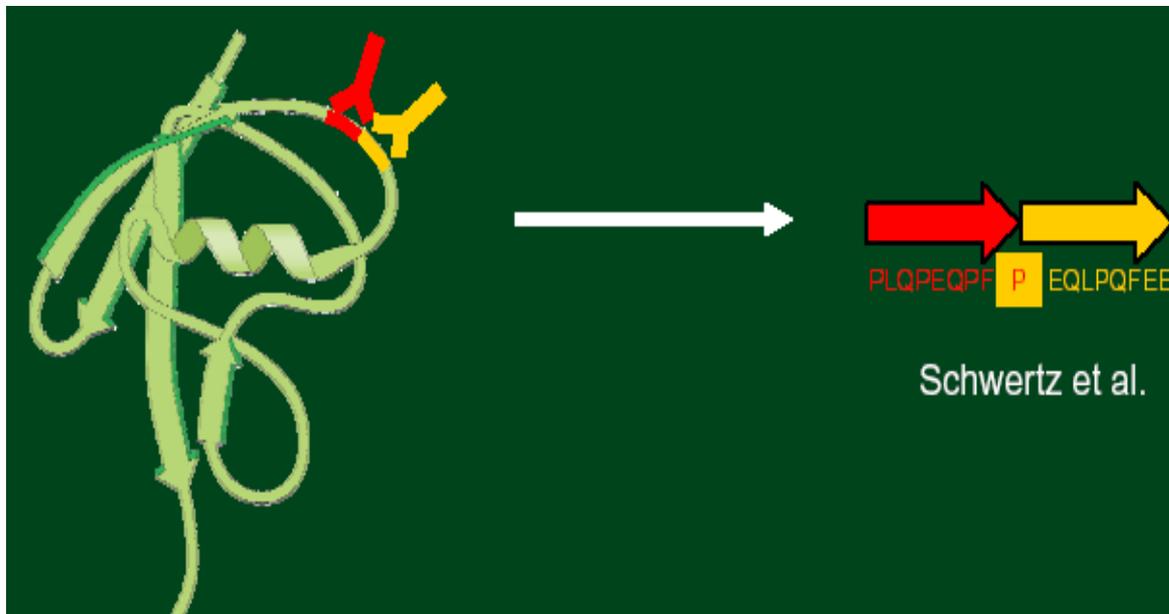
- **Определение антител IgA к тканевой трансглутаминазе (TTG) является предпочтительным тестом для диагностики целиакии у лиц старше 2 лет.**
- При наличии высокой вероятности диагностики целиакии, при которой возможно развитие дефицита IgA, необходимо измерять содержание общего IgA. Альтернативно, у пациентов с высокой вероятностью развития целиакии, рекомендовано измерять содержание как IgA, так и IgG антител к деамидированным глиадиновым пептидам (DGPS).
- **Для первичной диагностики целиакии не рекомендовано проведение анализа антител к нативному глиадину.**
- У пациентов с низким уровнем IgA или селективным дефицитом IgA, **рекомендовано оценить уровни IgG DGP и IgG TTG.**

# Диагностика целиакии: рекомендации

ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013

- Если вероятность диагностики целиакии высокая, рекомендовано проведение биопсии кишечника, даже если результаты серологических тестов отрицательные.
- У пациентов, получающих безглютеновую диету, должны быть проведены все диагностические серологические тесты.
- При проведении скрининга на наличие целиакии у детей младше 2 лет, тест IgA TTG рекомендовано сочетать с тестом на DGP (IgA и IgG) (деамидированные пептиды глиадина).

# Антитела к глиадину (деамидированные пептиды)



# Деамидированные пептиды глиадина: новый серологический маркер целиакии

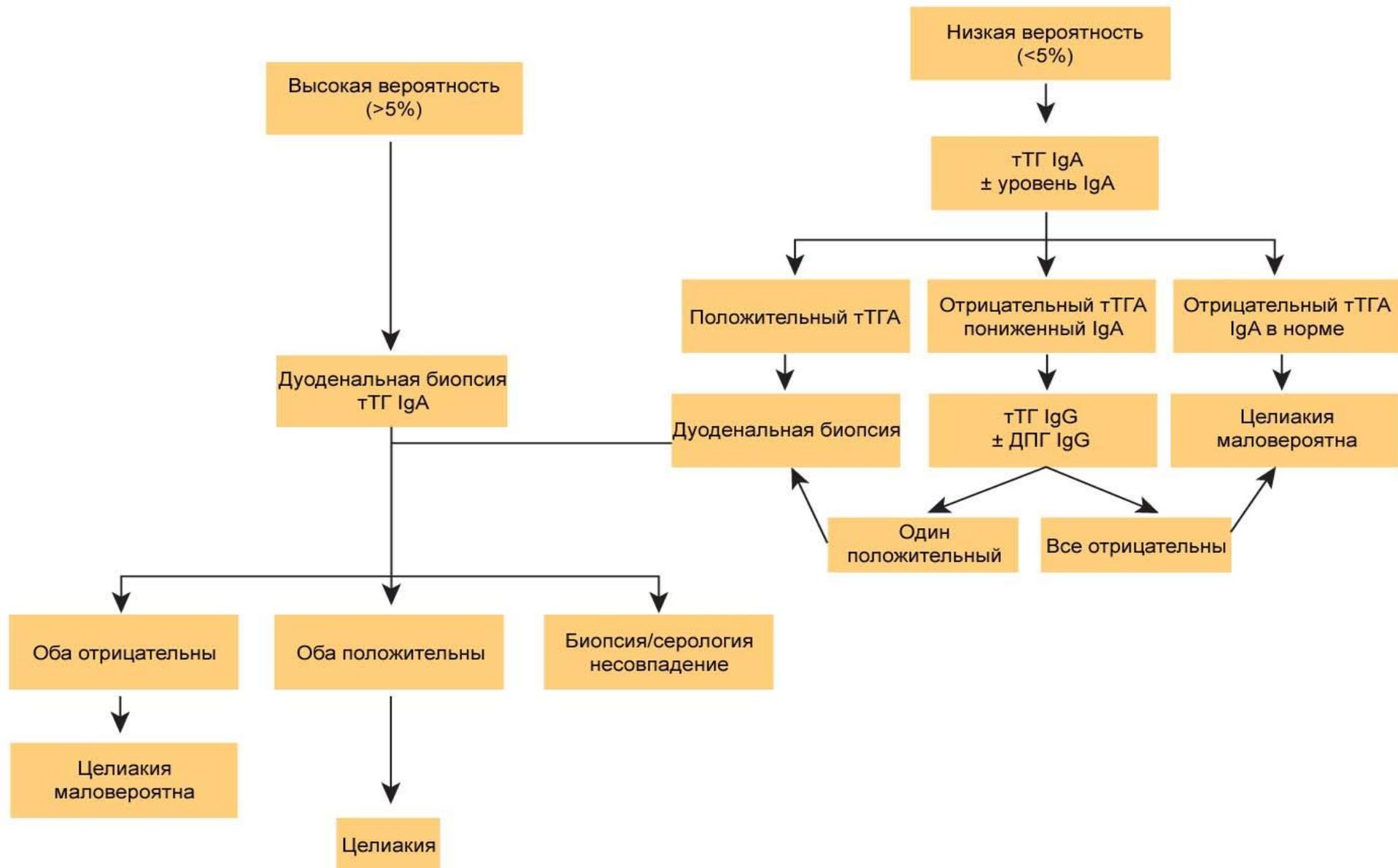
(данные производителя)

Класс антител/ Антиген	Чувствительность%	Специфичность %
IgG GAF-3X (дезамидированный глиадин)	<b>85.4%</b> (57%)	<b>96.0%</b> (71%)
IgA GAF-3X (дезамидированный глиадин)	<b>83.2%</b> (42%)	<b>98.7%</b> (94%)
IgA тканевая трансглутаминаза	<b>97.8%</b>	<b>96.0%</b>
IgG тканевая трансглутаминаза	32.1%	100%
Эндомизий IgA	<b>95%</b>	<b>100%</b>

137 доказанных биопсией больных целиакией  
75 доказанных биопсией других заболеваний ЖКТ

# Алгоритм диагностики целиакии

## ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013

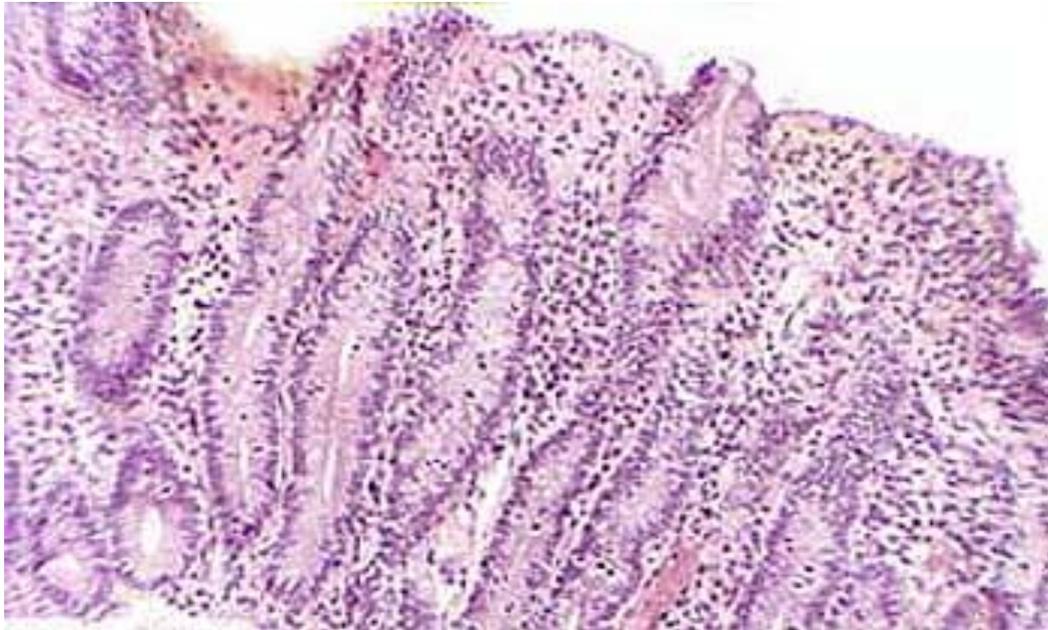


# Подтверждение диагноза

ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013

- **Подтверждение диагноза целиакии должно быть основано на сочетанном анализе истории болезни, данных физикального обследования, результатов серологических тестов, результатов эндоскопического исследования с гистологическим анализом множественных биопсий двенадцатиперстной кишки.**
- **Эндоскопическое исследование верхних отделов тонкого кишечника и исследование биоптатов является критически важным компонентом диагностики у лиц с подозрением на целиакию и рекомендуется для подтверждения диагноза.**
- **Для подтверждения диагноза целиакии рекомендуется проводить множественные биопсии двенадцатиперстной кишки (одна или две биопсии луковицы и по крайней мере четыре биопсии дистального отдела кишечника).**
- **Инфильтрация кишечного эпителия лимфоцитами при отсутствии атрофии ворсинок не является специфичным признаком для целиакии, должны быть рассмотрены другие возможные причины.**

# Гистологическое исследование



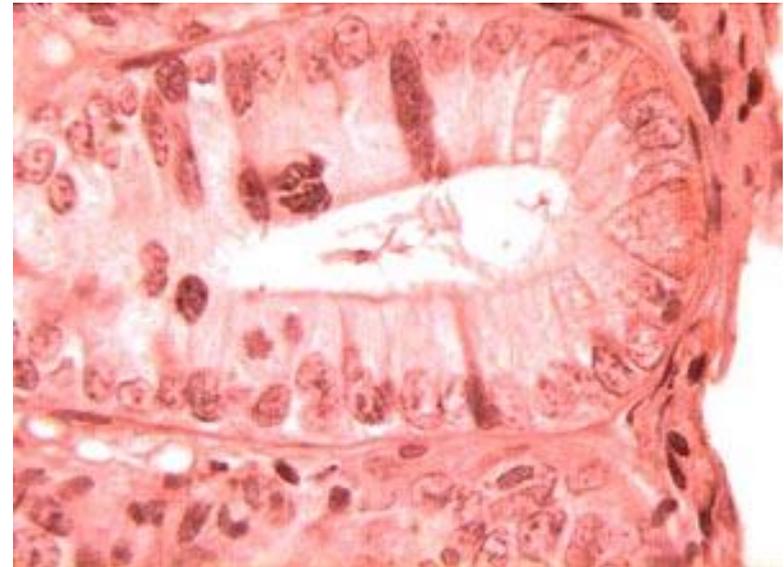
Гиперрегенераторная атрофия слизистой при целиакии в активной стадии.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув.х50.

Глубина крипт - 250 до 600 мкм

# Гистологическое исследование

- **Тканевая трансглутаминаза** дезаминирует глютамин в глютамат в составе глиадина, а также белков матрикса соединительной ткани (**эндомизий и ретикулин**)
- Слабость межклеточных контактов слизистой тонкого кишечника приводит к проникновению макромолекул в подслизистую с развитием аутоиммунного воспаления
- Крипта при целиакии расширена, содержит слизистые массы.



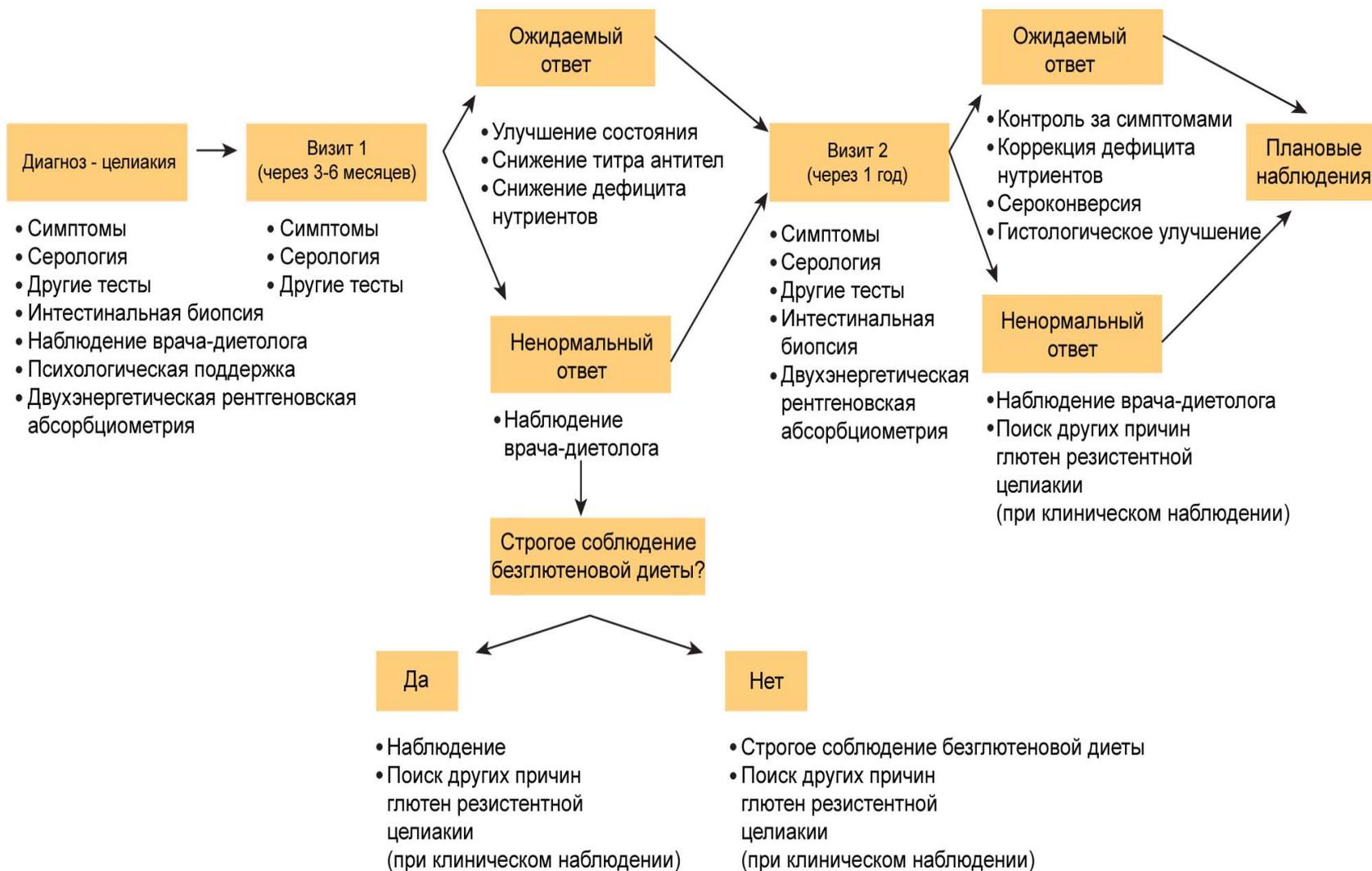
# Гистологическое исследование

## Ограничения:

- **Сходная гистологическая картина может наблюдаться при некоторых других заболеваниях** (аутоиммунная энтеропатия, тропическая диарея, излишний бактериальный рост в тонком кишечнике, гипогаммаглобулинемия и комбинированный переменный иммунодефицит, коллагеновая диарея, эозинофильный энтерит, болезнь Крона и язвенный гастродуоденит).
- **Восстановление слизистой оболочки на фоне соблюдения безглютеновой диеты затрудняет интерпретацию данных.**

# Подход к проведению мониторинга пациентов с целиакией

## ACG Clinical Guidelines, Apr, 2013



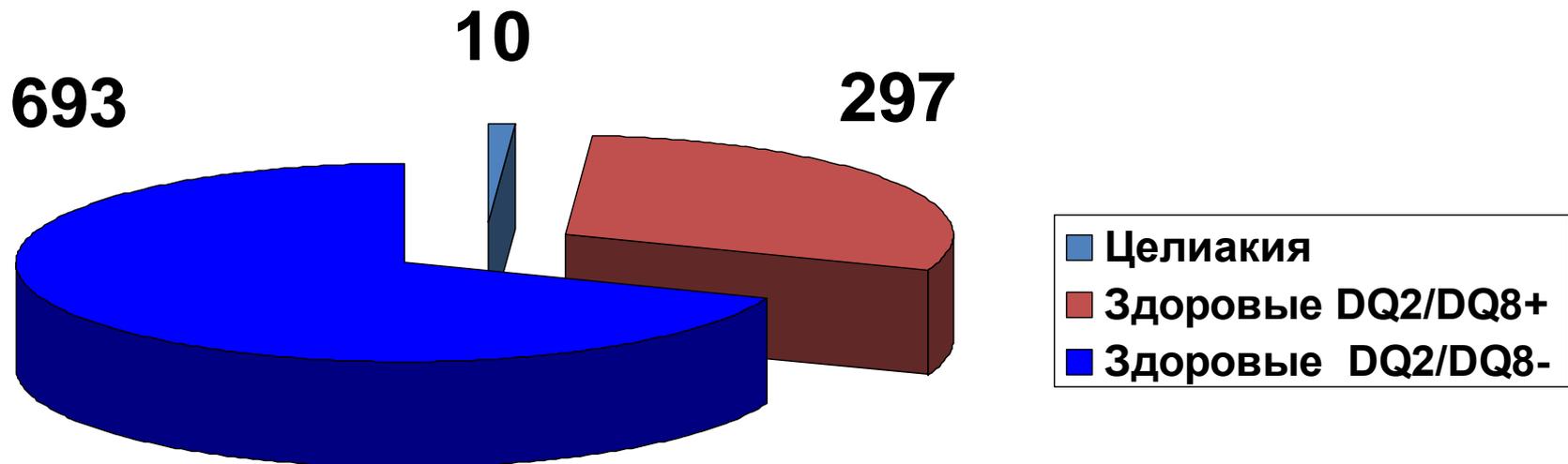
# HLA-типирование: DQ2/DQ8

DQ2 (DQB1\*201,DQA1\*501) и DQ8 (DQB1\*302,DQA1\*301)

Нет ли преувеличения их роли?

При распространенности целиакии 1:100

На 1000 населения приходится...



*Здоровых носителей DQ2/DQ8  
почти в 30 раз больше больных целиакией!*

## **Тестирование HLA-DQ2/DQ8 генотипа должно быть проведено для эффективного исключения заболевания в отдельных клинических ситуациях**

- **Сомнительные результаты гистологического исследования тонкого кишечника (Marsh I-II) у серонегативных пациентов**
- **Выявление пациентов, соблюдающих безглютеновую диету, которым до начала диеты не проведено тестирование на целиакию**
- **Пациенты с целиакией, имеющие противоречивые результаты серологических и гистологических исследований**
- **Пациенты с подозрением на рефрактерную целиакию, у которых первоначальный диагноз целиакии остается под вопросом**
- **Пациенты с синдромом Дауна**

# Провокационный тест

- Провокационная проба проводится при затруднении в постановке диагноза, например, если пациент на момент обследования уже соблюдает безглютеновую диету, и по морфологическим данным на фоне диеты нельзя поставить диагноз.
- Провокация глютенom может проводиться только у детей старше 3 лет.
- Через 6 мес от начала провокации или раньше, в случае появления симптомов заболевания, проводится повторное гистологическое и серологическое исследование и окончательно решается вопрос о правильности диагноза.

# Глютен-ассоциированная патология

- Целиакия
- Аллергия к глютену
- Не связанная чувствительность к глютену (НЦЧГ)

*Не аллергическое и не аутоиммунное состояние, при котором потребление глютена может приводить к появлению симптомов, похожих на целиакию*

*Национальное наблюдение Здоровья и Питания США (2009-2010г) – вероятная популяционная распространенность – 0.55-6%*

*Среди больных СРК примерно 25% страдают НЦЧГ!*

# Диагностические критерии НЦЧГ

Диагностический признак	Целиакия	НЦЧГ
АТ к трансаминазам	+	-
АТ к глиадину	+	+ у 50% (IgG)
АТ к деамидированным пептидам глиадина	+	-
Гистология по Маршу	Марш 2-3	Марш 0-1
HLA DQ2/DQ8	+	+ в 50%
IgE к пшенице	-	-
Клинические симптомы	Исчезают на БГД  Может быть сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями	Исчезают на БГД через несколько часов или дней Сходны с СРК Ощущение слабости и сонливости у 42%, утомляемости у 36%
Реакция на провокацию глютенем	Отсроченная, часто скрытая	Очень быстрая

## Дифференциальный диагноз с аллергией к пшенице

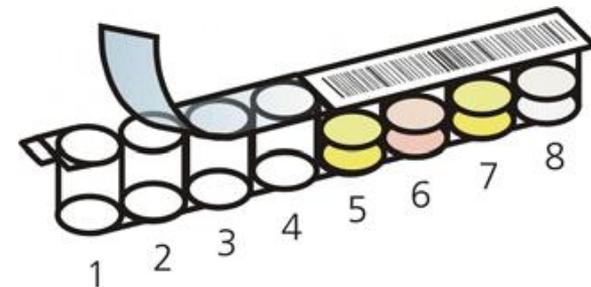
- **Аллергию к пшенице предполагают, когда:**
  - Есть указания на пищевую аллергию к другим продуктам, а также другие виды аллергии (респираторная, бытовая, контактная)
  - Аллергию в раннем возрасте, которая прошла
  - Отягощенная по аллергии наследственность

**При нормальном уровне общего и специфического к пшенице IgE целесообразно провести другие исследования:**

- Тест активации базофилов методом проточной цитометрии
- Исследование специфических IgE в аспирате дуоденального содержимого
- Следует провести ФГДС и гистологическое исследование биоптатов (Эозинофилы более 20 в поле зрения)
- **Уровень IgG-АГА может быть повышен при аллергии к пшенице!**
- Реакция на провокацию глютенном быстрая

# Автоматический иммуноферментный анализатор Alegria (Orgentec)

- Принцип работы – 1 стрип на 1 показатель 1 сыворотки
- Полный набор реагентов в каждом стрипе
- Результат каждого теста оценивается по своему собственному контролю.
- Сканер штрих-кодов позволяют избежать технических ошибок регистрации образцов
- Возможность одновременного анализа от 1 до 30 стрипов
- Время анализа - 90 минут
- 120 тест-систем для диагностики аутоиммунных заболеваний и инфекций, определение кальпротектина.

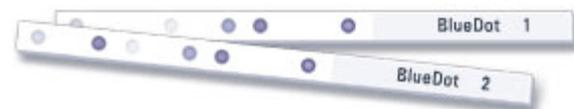


# Полуавтоматический анализатор BlueDiver для диагностики аутоиммунных заболеваний методом иммунодота (D-tek s.a.)

- Простая система сканирования тест-стрипов и автоматического расчета результатов
- Работает с картриджами с готовыми для использования реагентами, никаких шлангов, насосов, приготовления реагентов, разведения образцов и пр.
- Возможность одновременного анализа от 1 до 24 тест-стрипов, один протокол для всех анализов (доступно до 50 различных биомаркеров)
- Время анализа – 90 минут
- Сканер штрих кодов проверяет правильность загрузки и сроки годности тест-стрипов и картриджей, что полностью исключает возможность ошибки



**BlueDiver**  
Instrument



# Спасибо за внимание!

119991,  
г.Москва,  
Ленинские горы,  
МГУ им.Ломоносова,  
дом 1 стр.11,  
Тел. (495) 647-27-40  
[www.biochemmack.ru](http://www.biochemmack.ru)

