

М.Ф. ОСИПЕНКО<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, Е.В. ШРАЙНЕР<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

# СЛОЖНОСТИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ЦЕЛИАКИИ

В статье описаны сложности диагностики целиакии, указаны причины диагностических ошибок в разных клинических примерах. Это помогает восприятию конкретных программ диагностики и подбору схожих нозологических форм, между которыми следует проводить дифференциальную диагностику.

**Ключевые слова:** целиакия, диагностика, ошибки.

M.F. OSIPENKO, MD, Prof., E.V. SHREINER  
DIFFICULTIES IN ESTABLISHMENT OF CELIAC SYNDROME DIAGNOSIS

The article describes difficulties of the celiac syndrome diagnostics, causes of diagnostic errors in various clinical examples are specified. This helps to perceive certain diagnostics programs and to select similar nosologic entities between which the differential diagnostics should be conducted.

**Keywords:** celiac syndrome, diagnostics, errors.

Целиакия (Ц) – хроническая тонкокишечная иммуно-опосредованная энтеропатия, обусловленная воздействием глютена (Г) у генетически предрасположенных лиц. В результате воздействия Г происходит активация иммунной реакции против аутоантигенов тканевой трансглутаминазы (трансглутаминаза 2). Идентификация биомаркеров в виде антител против эндомизия и трансглутаминазы изменили эпидемиологические представления о Ц. Помимо того, что у многих пациентов Ц не диагностируется своевременно, составляя так называемую «подводную часть айсберга», имеются случаи и гипердиагностики. Представим наиболее частые ошибки в диагностике Ц.

**Ошибка 1.** Установление положительного диагноза Ц на основе исчезновения симптомов после соблюдения безглютеновой диеты (БГД).

Исчезновение симптомов при исключении Г из рациона – далеко не всегда признак Ц. Причина непереносимости Г может быть связана с IgE-зависимой аллергической реакцией на белый хлеб; чувствительностью к Г, не связанной с Ц (ЧГНЦ), – новый синдром глютеновой непереносимости. Данная патология может быть заподозрена у пациентов с персистирующей кишечной и внекишечной симптоматикой, четко ассоциированной с приемом продуктов, содержащих Г, при отсутствии серологических маркеров Ц или подозрения на аллергию к пшенице [1–8].

**Ошибка 2.** Взятие недостаточного количества и отсутствие правильной ориентации биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Консенсус по Ц четко установил, что количество биоптатов слизистой оболочки ДПК должно быть не менее четырех (хотя в наше время большинство экспертов рекомендуют до шести): два фрагмента – из дистального отдела ДПК и два – из луковицы. Необходимость анализа несколь-

ких фрагментов слизистой кишки вытекает из мозаичности явлений атрофии при Ц. Отсутствие правильной ориентации гистологического материала (необходимо оценивать фрагменты вдоль длины ворсинки) может приводить к ложноположительным результатам за счет получения феномена «псевдоукорочения» ворсинок [1, 3, 4, 9, 10].

**Ошибка 3.** Установление положительного диагноза Ц на основе минимальных гистопатологических данных, к которым относится увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов (> 25 на 100 эпителиальных клеток) без атрофии ворсинок, что соответствует I степени поражения по классификации Марш – Oberhuber. Причиной подобных изменений помимо Ц могут быть другие патологические состояния [1, 2, 11, 12]:

- инфекции и паразитарные инвазии тонкой кишки (лямблиоз, хеликобактерная инфекция в местах желудочной метаплазии ДПК);
- аутоиммунные нарушения (тиреодит, сахарный диабет 1-го типа);
- последствия приема лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов);
- энтеропатии другого происхождения (дисахаридазная недостаточность, например, лактазная непереносимость и др.);
- ЧГНЦ;
- некоторые иммунологические дефициты.

**Ошибка 4.** Диагноз Ц основан на гистопатологических изменениях (выявлении атрофии ворсинок) при отрицательных результатах серологического исследования.

Атрофия ворсинок (класса 3В или 3Б), обнаруживаемая гистологически у пациентов с подозрением на Ц при отрицательных серологических данных, представляет собой серьезную клиническую проблему. В такой ситуации генетическое тестирование (выявление HLA-генотипа – DQ2/DQ8) является обязательным. Положительный результат

при исключении других причин изменений слизистой кишки подтверждает диагноз Ц. При отсутствии локусов DQ2/DQ8 при HLA типировании необходимо рассматривать другие причины атрофии ворсинок: аутоиммунная энтеропатия, общий вариабельный иммунодефицит, лямблиозная энтеропатия, эозинофильный энтерит, лекарственно-индуцированная энтеропатия и др. У пациентов же с атрофией ворсинок и положительными результатами молекулярно-генетического анализа при серологически отрицательных маркерах для окончательного подтверждения диагноза требуется повторная биопсия после соблюдения аглютеновой диеты. Нормализация архитектуры ворсинок на фоне БГД свидетельствует в пользу Ц [1–3, 10–12].

**Ошибка 5.** Установление диагноза Ц только по данным молекулярно-генетического тестирования.

Хотя наличие HLA-DQ2 и HLA-DQ8 является условием для развития Ц, следует подчеркнуть, что около 30–40% здоровых людей в общей популяции являются носителями этих локусов. Существует крайне низкая вероятность того, что у пациента с отсутствием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 с течением времени возникнет Ц (отрицательное прогностическое значение составляет 100%) [1–3, 12].

**Ошибка 6.** Наличие дефицита IgA у пациентов с подозрением на Ц.

Около 7% пациентов с дефицитом IgA имеют Ц. При дефиците данного иммуноглобулина будут ложноотрицательными антитела класса Ig A к тканевой трансглутаминазе (ТТг) и эндомизийным антителам (ЭМА). Международные рекомендации говорят о необходимости измерения общего IgA до назначения серологического скрининга. В случае его дефицита исследуют антитела класса IgG к деамидированным пептидам глиадина (ДПГ) [1, 2, 12].

**Ошибка 7.** Установление диагноза на основании тестов с низкой специфичностью.

На сегодняшний день имеются доказательства того, что антитела к глиадину IgG и IgA имеют значительно более низкую специфичность и чувствительность и, следовательно, более низкую прогностическую ценность по сравнению с ЭМА, антителами к ТТг и ДПГ. Необходимо помнить, что положительные антиглиадиновые антитела могут быть определены при широком спектре патологических состояний помимо Ц: при аутоиммунных заболеваниях, функциональных расстройствах ЖКТ и даже у здоровых людей с частотой от 2 до 12% [1–4].

**Сложности диагностики можно проиллюстрировать следующим клиническим наблюдением.**

В клинику 05.2012 обратилась пациентка 12 лет с жалобами на боли в эпигастрии, возникающие после еды, периодическую тошноту. Симптомы беспокоили ее в течение 5 мес. (возникли после новогодних праздников). По назначению педиатра принимала пробиотики и антациды с незначительным нестабильным улучшением.

Анамнестически девочка от первой беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре; роды в срок

самостоятельно; при рождении: вес – 3230, длина – 50 см, по шкале Апгар – 8/10 б. К груди приложена в 1-е сут, на грудном вскармливании – до 6 мес. Прикормы введены по схеме. Прививки – согласно национальному календарю.

На 1-м году жизни с рождения неустойчивый стул, по поводу чего получала лечение бактериофагами, кишечными антисептиками. В возрасте 1 года стул нормализовался. С момента посещения детского сада отмечалась склонность к запорам, но к 5 годам симптомы запора исчезли. Аллергических реакций, травм, операций, гемотрансфузий не было.

Мать ребенка страдает аутоиммунным тиреоидитом и наблюдается у эндокринолога.

При объективном обследовании девочки: рост и вес – в пределах возрастной нормы. Живот пальпаторно чувствителен в эпигастральной и околопупочной области. Стул регулярный, 3–5 тип по Бристольской шкале.

По данным лабораторных исследований у пациентки были обнаружены яйца аскариды в кале. Отклонений в общем анализе крови, общем анализе мочи, копрограмме не выявлено. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлена лабильная деформация желчного пузыря в средней трети. Эзофагогастродуоденоскопически выявлены недостаточность кардиального отдела желудка; поверхностный гастродуоденит; положительные результаты морфологического исследования на хеликобактерную инфекцию. Серологические тесты на Ц (антитела к ТТг), к глиадину Ig G и A) – отрицательны.

Выставлен диагноз: *хронический поверхностный гастродуоденит, ассоциированный с Нр. Аскаридоз, кишечная форма.*

В соответствии с диагнозом была назначена стандартная дегельминтизация и антихеликобактерная терапия.

Через 6 нед. после окончания эрадикационной терапии состояние улучшилось; дыхательный уреазный тест C<sup>13</sup> отрицательный.

Через 4 мес. пациентка вновь обратилась с жалобами на боли в животе, слабость, раздражительность. При обследовании обнаружены лямблии.

Выставлен диагноз: *лямблиозная энтеропатия.* Назначена противопаразитарная терапия, которая была эффективна, симптомы купировались.

В процессе дальнейшего наблюдения выявлены акнеподобные высыпания на коже. Через 6 мес. вновь появились жалобы на метеоризм, неустойчивый стул (чередование запоров и диареи). При обследовании выявлены лямблии в количестве 20–30 в поле зрения. После очередного курса противопаразитарной терапии клинически отмечались улучшение состояния и купирование большинства симптомов.

В мае 2013 г. возникли аллергический ринит, пыльцевая сенсibilизация. На фоне специфического лечения пациентка отмечала положительную динамику.

Чуть более чем через год с момента первого обращения вновь появились жалобы на дискомфорт в эпигастрии вне зависимости от приема пищи, эмоциональную лабильность.

С учетом анамнеза болезни (рецидивы паразитарной патологии, присоединение аллергических реакций, наличие у мамы аутоиммунного тиреоидита) назначена эзофагогастродуоденоскопия с 5-кратной биопсией из залуковичного отдела с проведением морфометрии, а также молекулярно-генетическое типирование HLA.

По данным обследования ЭФГДС – поверхностный гастродуоденит.

Гистологически характеристика слизистой оболочки ДПК выглядит следующим образом: толщина слизистой оболочки ДПК –  $557,98 \pm 10,32$  мкм (норма – 600 мкм и более), толщина ворсинок –  $86,53 \pm 3,05$  мкм, высота ворсинок и покровного эпителия ворсинок –  $352,29 \pm 9,71$  мкм (норма – 500 мкм) и  $23,14 \pm 0,83$  мкм соответственно. Признак гиперрегенераторной атрофии отсутствует (глубина крипт –  $223,93 \pm 6,61$  мкм при норме < 300 мкм). Соотношение ворсинка / крипта составило 1,57.

Гистологическое строение каемчатых энтероцитов ворсинок в целом не нарушено: сохраняется полярность ядер, четкий рисунок щеточной каемки не везде виден отчетливо. Базальная мембрана не везде хорошо очерчена. Распределение и локализация бокаловидных клеток в эпителии не всех ворсинок соответствуют норме. Отмечается выраженное полнокровие сосудов собственной пластинки и капилляров ворсинок. Отмечается межэпителиальная инфильтрация лимфоцитами. Клеточная инфильтрация равномерно выражена в зоне крипт и ворсинках. Плотность клеточного инфильтрата составила 16 800 на  $1 \text{ мм}^2$ .

Заключение: хронический атрофический диффузный умеренно выраженный дуоденит. Наблюдаемая микроскопическая картина не исключает наличия у больной целиакии 2 стадии.

По данным молекулярно-генетического исследования определен локус HLA – DQ2.5/DQ2.5

Таким образом, можно выставить диагноз: *хронический поверхностный гастродуоденит, ассоциированный с Hр (успешная эрадикация в 2013 г.). Атрофический дуоденит, умеренно выраженный. HLA – DQ2.5/DQ2.5, активный период, 2 стадия. Аллергический ринит, пыльцевая сенсibilизация. Физическое развитие среднее, гармоничное. HLA – DQ2.5/DQ2.5. Возможная Ц.*

Рекомендована БГД. На фоне нерегулярного соблюдения диеты отмечен положительный результат – как субъективный, так и по данным морфологического исследования. Паразитарная инвазия не выявлена.

Через 6 мес. на фоне соблюдения диеты проведена контрольная морфометрия, отмечена нормализация гистологической картины. Толщина слизистой оболочки составила  $615,68 \pm 16,41$  мкм, что соответствует норме (норма –  $\geq 600$  мкм). Толщина ворсинок –  $97,49 \pm 2,93$  мкм. Высота ворсинок и покровного эпителия ворсинок –  $417,44 \pm 9,35$  мкм (норма – 500 мкм) и  $28,87 \pm 0,73$  мкм (норма – 32 мкм) соответственно. Признак гиперрегенераторной атрофии отсутствует (глубина крипт –  $175,88 \pm 7,46$  мкм при норме до  $\leq 300$  мкм). Соотношение ворсинка / крипта составило 2,5, (норма – 2,5). Гистологическое строение каемчатых энтероцитов ворсинок не нарушено: сохраняются полярность ядер и четкий рисунок щеточной каемки. Базальная мембрана хорошо очерчена. Распределение и локализация бокаловидных клеток в эпителии соответствуют норме. Отмечается незначительный отек ворсинок. Межэпителиальная инфильтрация эпителия представлена единичными лимфоцитами. Клеточная инфильтрация представлена плазматическими клетками и лимфоцитами, эозинофилы единичны. Клеточная инфильтрация равномерно выражена в зоне крипт и ворсинках. Плотность клеточного инфильтрата составила 6560 на  $1 \text{ мм}^2$ .

*Следует обратить внимание на ошибку 4.* Наличие атрофического дуоденита без серологических маркеров даже при наличии характерных для Ц локусов DQ2/DDQ2,5 заставляет исключить другие причины атрофического дуоденита. Тем более что у пациентки неоднократно диагностированы паразитарные инвазии, которые могут быть причиной атрофических изменений слизистой ДПК. Стойким купированием паразитарных поражений можно объяснить и нормализацию морфологической картины слизистой, положительная динамика которой произошла даже при несоблюдении строгой БГД.

Таким образом, проблема постановки диагноза Ц сопряжена с большими сложностями и требует глубокого понимания причин выявляемых изменений.



## ЛИТЕРАТУРА

- Volta U, Caio G, De Giorgio R. Mistakes in coeliac disease diagnosis and how to avoid them // <http://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-coeliac-disease-diagnosis-and-how-to-avoid-them>.
- Husby S, Murray JA. New Aspects of the Diagnosis of Celiac Disease in Children, Adolescents, and Adults. *Mayo Clin Proc.*, 2013 June, 88(6): 540-543. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.03.018> www.mayoclinicproceedings.org.
- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ et al. Coeliac Disease Guidelines Development Group 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.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 656-676. doi: 10.1038/ajg.2013.79, published online 16 April 2013.
- Ludvigsson J, Leffler D, Bai J, Biagi F, Fasano A, Green P et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*, 2012, 62(1): 43-52. doi:10.1136/gutjnl-2011-301346.
- Catassi C, Bai J, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients*, 2013, 5(10): 3839-3853. doi:10.3390/nu5103839.
- Biesiekierski J, Newnham E, Shepherd S, Muir J, Gibson P. Characterization of Adults With a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity. *Nutrition in Clinical Practice*, 2014, 29(4): 504-509. doi:10.1177/0884533614529163.
- Biesiekierski J, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterology Journal*, 2015, 3(2): 160-165, doi:10.1177/2050640615578388.
- Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Stur-geon C, Helzlsouer K, Clipp S et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Annals of Medicine*, 2010, 42(7): 530-538. doi:10.3109/07853890.2010.514285.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo R, Mearin ML, Phillips JJA, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN*, 2012 January, 54(1). [http://www.espgan.org/fileadmin/user\\_upload/guidelines\\_pdf/Guidelines\\_2404/European\\_Society\\_for\\_Pediatric\\_Gastroenterology\\_28.pdf](http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Guidelines_2404/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology_28.pdf).
- <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47340>.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines on Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*, 2013 February, 47(2): 121-126.