

## ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ

Диагностика заболевания должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований и присутствия в генотипе типичных аллелей.

### Серологическая диагностика

Наиболее информативным неинвазивным методом в диагностике целиакии является определение специфических серологических маркеров. В сыворотке крови пациентов, употребляющих глютен, выявляются 4 вида специфических антител: антитела к тканевой трансглутаминазе (анти-ТТГ), антитела к деамидированным пептидам глиадина (анти-ДПГ) [2,3], антитела к эндомизию (анти-ЭМА), антитела к глиадину (АГА). Иммунологические маркеры антител включают IgA и IgG изотипы, которые необходимы у пациентов с возможным дефицитом IgA [2,8,12,17]. Наиболее значимыми в диагностике являются антитела класса IgA, так как образуются В-лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК). При низком содержании общего IgA диагностическое значение имеют антитела класса IgG.

*Анти-ТТГ (IgA или IgG)* образуются к кальцийзависимому ферменту, катализирующему реакцию деамидирования глиадина. При этом формируются отрицательные эпитопы, образуются иммунные комплексы, активируются Т-лимфоциты и формируется иммуновоспалительный процесс в СОТК. Когортные исследования с использованием тестирования анти-ТТГ IgA, направленные на диагностику целиакии, позволили определить чувствительность анти-ТТГ-IgA для нелеченой целиакии, которая составляет 89 - 95% [2,3], специфичность – ниже 85% [2,5]. Меньшая специфичность метода связана с выявлением этих антител (преимущественно, класса IgG) при аутоиммунных, генетических и эндокринных заболеваниях[9]. Аутоиммунный ответ за пределами кишечника осуществляется при взаимодействии тканевой трансглутаминазы с деамидированными пептидами глиадина, которые имеются в структурах различных органов и тканей. В результате неоантитела и тканевые аутоантитела распознаются естественными киллерами и Т-лимфоцитами, а также стимулируют В-лимфоциты и провоцируют выработку специфических антител.

*Антитела к деамидированным пептидам глиадина (анти-ДПГ)* образуются к эпитопам (фрагментам) глиадина, деамидированного тканевой трансглутаминазой, и могут быть дополнительными специфическими маркерами к антителам к ТТГ. Высокие титры в teste указывают на большую вероятность истинного положительного результата[10]. Исследования анти-ДПГ многочисленны, мета-анализ показал, что анти-ДПГ не отличаются по чувствительности и специфичности от анти-ТТГ и анти-ЭМА [4,16,18]. При сравнении лабораторных характеристик анти-ДПГ в разных возрастных категориях показано, что у детей чувствительность метода анти-ДПГ (IgG) составляет 80-98,6%, анти-ДПГ(IgA)-более 80,7-95,1%, специфичность анти-ДПГ(IgG) 86-96,9%, анти-ДПГ(IgA)-86,3-93,1%. У взрослых чувствительность анти-ДПГ(IgG) составляет 56-94%, анти-ДПГ(IgA)-84,3%, а специфичность составляет анти-ДПГ (IgG)-90-99,3%, а анти-ДПГ(IgA)-79,8%[1].

*Антитела к эндомизию (анти-ЭМА)* в качестве антигена имеют тканевую трансглутаминазу межклеточного матрикса окружающую гладкомышечные клетки собственной пластинки СОТК. В тест-системах используется субстрат тканей пищевода зеленых мартышек или пуповины человека. Метод непрямой иммунофлуоресценции позволяет выявлять специфические антитела в 100% случаев целиакии. Рассмотренные методы различаются только коммерческой доступностью испытательных комплектов, так как в результате определяется их чувствительность при целиакии и оценивается специфичность. В недавних исследованиях Сервисный центр оценки Национального Внешнего Качества Британии заявил, что не все тесты для целиакии, включая IgA-ТТГ, надежны и предлагают

сохранять руководящие принципы ESPGHAN. У взрослых эта стратегия проводится, однако, установлены очень веские доводы для того, чтобы сохранить биопсию как золотой стандарт для диагноза целиакии [13,14].

*Антитела к глиадину (АГА)* в настоящее время для диагностики целиакии не используются, так как выявляются не только при целиакии, а также у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и при пищевой аллергии.

В связи с тем, что все известные на сегодня сывороточные маркеры имеют недостатки, трудно выделить из них наиболее информативные. Известна зависимость чувствительности сывороточных маркеров(ТТГ) от степени поражения СОТК (табл.4)

Таблица 4

Степень ворсинчатой атрофии	Чувствительность сывороточных маркеров %	95% доверительный интервал
частичная	42.9	27.7-59.0
полная	70.1	60.8-79.2
тотальная	90.0	79.5-96.2

Отсутствие или незначительность воспалительных (иммунных) процессов в СОТК, которые могут наблюдаться при латентных формах целиакии, протекающих с незначительным поражением СОТК, снижают выработку антител за счет низкой активности ТТГ 2, что является причиной ложноотрицательных результатов при обследовании пациента на сывороточные маркеры. При этом, количество ложноотрицательных результатов может варьировать от 6% до 22%.

#### *Серологические маркеры целиакии у детей.*

У детей часто возможен дефицит IgA, поэтому в данной ситуации необходимо определение общего IgA. Альтернативный подход при основном тестировании пациентов с низким IgA или селективным дефицитом IgA должен включать и IgA и IgG антитела ТТГ. В обследование детей моложе 2-х лет для диагностики целиакии должны быть использованы тесты: IgA ТТГ с антителами к ДПГ (IgA и IgG)[15].

*Официальный протокол диагностики целиакии у детей, предложенный в 2012 году Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), включил новые руководящие принципы. Предлагается у симптоматических педиатрических пациентов, у которых уровень антител к тканевой трансглутаминазе IgA превышает в 10 раз верхний предел нормы, а также при наличии повышенного титра антител к эндомизию и положительных HLA-DQ2/DQ8 маркерах, диагностировать заболевание без проведения биопсии. Данный протокол до настоящего времени проходит клиническое тестирование в ходе крупного мультицентрового исследования в Европе.*

#### *Серологические маркеры в группах риска*

Для группы риска при отсутствии клинических проявлений экспертами ESPGHAN разработан отдельный протокол диагностики, включающий генетическое исследование с определением маркеров HLA-DQ2/DQ8 [9]. Пациенты, имеющие типичные аллелы, обследуются на наличие антител к анти-ТТГ с параллельной оценкой уровня общего IgA. При нормальном уровне IgA и отсутствии антител - целиакии нет, но заболевание может проявиться позднее, поэтому серологическое исследование целесообразно повторять каждые 2-3 года. В случае положительного повышения антител к ТТГ IgA более 3 норм необходимо эндоскопическое и морфологическое исследование биоптатов из нижней части двенадцатиперстной кишки. В случае умеренного повышения антител к ТТГ IgA менее 3 норм и отрицательных анти-ЭМА пациент подлежит наблюдению и контролю уровня антител ТТГ

IgA каждые 3-6 месяцев до превышения 3 норм.

Для первичного скрининга целиакии в группах риска большинство экспертов предлагает использовать анти-ТГГ IgA в качестве первого шага диагностики, ввиду относительной простоты метода и невысокой стоимости.

#### *Диагностическая ценность «быстрых тестов» для первичного скрининга.*

Использование нового субстрата – эндогенной тканевой трансглутаминазы, полученной при лизисе собственных эритроцитов пациента, определило конкурентное преимущество экспресс-метода, связанное с использованием доступного, удобного и специфичного субстрата, который впервые решил проблему быстрой постановки диагноза и мог бы использоваться как скринирующий тест. Однако проведенные клинические испытания иммунохроматографического экспресс-метода выявили субъективность в оценке результатов, неизбежную при их качественной характеристике, особенно при пограничных или незначительных превышениях ТГГ, а также недостаточную чувствительность теста, приводящую к пропуску положительных результатов. В настоящий момент этот тест может использоваться после предварительного обучения для правильной интерпретации полученных результатов. Тест не исключает дополнительного обследования при неопределенном результате и возможность получения ложноположительных результатов, что создает необходимость расширения диагностической панели с целью их исключения.

#### *Селективный дефицит IgA при первичной диагностике*

Данное состояние встречается с частотой 1 на 400-800 человек в общей популяции и у 2-3% пациентов, страдающих целиакией (AGA Institute,2006). При выявлении селективного дефицита IgA рекомендуется использовать антитела класса IgG. Так, в рекомендациях Американского общества гастроэнтерологов предлагается определять уровень антител ЭМА IgG и/или антител ТГГ IgG, отмечая, в то же время, более низкую чувствительность этих тестов по сравнению с IgA-тестами (AGA Institute,2006). Британское общество гастроэнтерологов рекомендует использование только антител ТГГ IgG. В своем отчете авторы ссылаются на публикации, в которых чувствительность этих антител в диагностике целиакии не превышала 30%[15,16]. Американская коллегия гастроэнтерологов, напротив, рассматривает выявление анти ТГГ IgG как метод, чувствительность которого достигает 75-95%, и рекомендует использовать эти антитела вместе с ДПГ IgG (чувствительность – 80-88%)[17]. Вместе с тем, эксперты американской коллегии отмечают ограниченную доступность тестов для определения ЭМА IgG, несмотря на удовлетворительную чувствительность метода (75%).

#### *Серонегативная целиакия. Механизмы возникновения ложноположительных и ложноотрицательных иммунологических тестов.*

Диагноз серонегативной целиакии может быть установлен по результатам тщательного дообследования. Так, при гипогаммаглобулинемии антитела к ТГГ могут не образовываться даже при наличии клинических и морфологических изменений, характерных для целиакии. В случаях серонегативных тестов анти-ТГГ, ЕМА, и антитела к ДПГ могут быть не выявлены, но при наличии явных клинических симптомов и подозрении на целиакию рекомендуется выполнять биопсию тонкой кишки и генетический тест на HLA-DQ.

2% пациентов с целиакией имеют дефицит IgA (0,2% от общей популяции) и при определении IgA-ТГГ и ЕМА IgA можно получить ложноотрицательные результаты. Если известно, что у данного пациента имеется дефицит IgA, нужно определять иммуноглобулины класса G (IgG-ТГГ или IgG-ДПГ) или проводить биопсию тонкой кишки. Комбинация определения IgA-ТГГ и IgG-ДПГ практически полезна у пациентов с IgA дефицитом, так как определение только IgA-ТГГ было бы ложно отрицательным [16]. У серонегативных пациентов при наличии симптомов мальабсорбции (таких как анемия или диарея) и семейной предрасположенности необходимо выполнять биопсию СОТК [14].

Следует отметить, что антитела к ТТГ могут присутствовать в ткани тонкой кишки или других тканях у серонегативных пациентов [19]. Отрицательные результаты определения антител в крови могут наблюдаться у лиц с герпетiformным дерматитом, после уменьшения количества глютена в диете, в течение и после приема иммunoсупрессивных препаратов.

**Заключение:**

**1. Ввиду относительной простоты метода и невысокой стоимости в качестве первого шага при проведении скрининговых исследований в группах риска рекомендуется использовать определение антител к тканевой трансглутаминазе с целью отбора пациентов для дальнейшего эндоскопического обследования (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

**2. У детей моложе 2 лет определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA должно сочетаться с определением антител к деамидированному пептиду глиадина IgA и IgG(Степень достоверности рекомендаций 1B).**

**3. Ввиду недостаточной специфичности метода, а также низкой прогностической ценности положительных и отрицательных результатов, определение уровня антиглиадиновых антител в настоящее время не рекомендуется в комплексе диагностических мероприятий при подозрении на целиакию (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

**4. При выявлении селективного дефицита IgA рекомендуется определение антител к тканевой трансглутаминазе IgG в сочетании с антителами к деамидированному пептиду глиадина IgG. (Степень достоверности рекомендаций 1B).**

**5. "Экспресс-тесты" могут быть использованы для первичной диагностики целиакии в случае недоступности остальных серологических методов и обязательно подтверждены гистологическим исследованием (Степень достоверности рекомендаций 1B).**

**6. Обязательным требованием является проведение серологической диагностики до назначения лечебной диеты на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов. Ограничение или исключение глютена в рационе может привести к быстрому снижению титра специфических антител, что сделает дальнейший диагностический поиск затруднительным, а иногда и невозможным (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

**7. При сильном подозрении на целиакию должна быть выполнена биопсия тонкой кишки даже при отрицательных серологических тестах (Степень достоверности рекомендаций 1B).**

1. Вохманина Н. В.Алгоритм лабораторного мониторинга больных целиакией : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.46 - Санкт-Петербург, 2002 : 22 стр.

2. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, Brown AR, Procaccini NJ, Wonderly BA, Hartley P, Moreci J, Bennett N, Horvath K, Burk M, Fasano A. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. Am J Gastroenterol. 2007; 102:1454–60.

3. Van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. Jama. 2010;303:1738–46. [PubMed: 20442390]

4. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010; 31:73–81.

5. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, Murray JA, Rewers MJ, Hoffenberg EJ, Agardh D, Mueller P, Stern M, Bonifacio E, Liu E. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2009; 104:154–63.

6. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. Am J Gastroenterol. 2010;105:2520–4.

7. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, Ribes-Koninckx C. Coeliac Disease: The New Proposed ESPGHAN Diagnostic Criteria Do Work Well in A Selected Population. JPediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Oct 29.

8. McNeish AS, Harms HK, Rey J, Shmerling DH, Visakorpi JK, Walker-Smith JA. The diagnosis of coeliac

- disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). Arch Dis Child. 1979; 54:783–6.
9. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:843–51.
  10. Van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:10050–4.
  11. Ellis HJ, Pollock EL, Engel W, et al. Investigation of the putative immunodominant T cell epitopes in coeliac disease. Gut 2003;52:212–7.
  12. Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease [see comments] [published erratum appears in Nat Med 1998 Aug;4 (8):974]. Nat Med 1998;4:713–7.
  13. AGA Institute. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, N.6. – P.1977-1980.
  14. Ludvigsson, J.F., Bai, J.C., Biagi, F., et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology // Gut. – 2014. – Vol. 63, N.8. – P. 1210-1128.
  15. Dahlbom, I., Olsson, M., Forooz, N.K., et al. Immunoglobulin G (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies used as markers for IgA-deficient celiac disease patients // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 2005. – Vol.12, N.2. – P.254-258.
  16. Rashtak, S., Ettore, M.W., Homburger, H.A., Murray, J.A. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol.28, N.6. – P.805-813.
  17. Villalta, D., Tonutti, E., Prause, C., et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency // Clin. Chem. –2010. – Vol.56, N.3. – P.464-468.
  18. Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I.R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2012. – Vol. 54, N.1. – P.136-160.
  19. Jabri, B., Sollid, L.M. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease // Nat. Rev. Immunol. – 2009. – Vol.9. – P.858-870.

### **Эндоскопическая диагностика**

Стандартная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является оптимальным методом эндоскопии. Для выполнения качественного морфологического исследования в ходе ЭГДС необходимо произвести забор не менее 4 биоптатов, а лучше - пять: 2 из средней, 2 из дистальной части двенадцатиперстной кишки (ДПК) и 1 (или 2) из луковицы ДПК. Рядом работ было показано, что существуют формы, так называемой, "ультракороткой целиакии", когда признаки атрофии обнаруживаются только на ограниченном участке, чаще всего это луковица ДПК[1,3].

Эндоскопические признаки целиакии весьма неспецифичны. Заподозрить целиакию при проведении эндоскопического исследования можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой.

Однако макроскопическая картина слизистой может оставаться нормальной, что не позволяет использовать эндоскопическое исследование в качестве основного диагностического метода [2]. Повысить диагностическую ценность эндоскопии у пациентов с целиакией стало возможным с использованием современных эндоскопов, имеющих высокую разрешающую способность, а также путем применения иммерсионной техники визуализации ворсинок слизистой – конфокальной эндоскопии.

В соответствие с официальным протоколом диагностики целиакии у детей, предложенным в 2012 году Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), у симптоматических пациентов, у которых уровень антител к тканевой трансглутаминазе IgA превышает в 10 раз верхний предел нормы, при наличии повышенного титра антител к энтомиззу и положительных HLA-DQ2/DQ8 маркерах, диагностировать заболевание возможно без проведения биопсии [1].

Двухбаллонная энтероскопия или видеокапсульная эндоскопия проводятся только с целью дифференциальной диагностики целиакии с другими заболеваниями, характеризующимися сходной клинической симптоматикой при отсутствии каких-либо эндоскопических и гистологических изменений в двенадцатиперстной кишке (например, при подозрении на болезнь Крона тонкой кишки, локальную лимфангиоэктазию, опухоль и т.д.)

**Заключение: Взятие не менее 5 биоптатов, в том числе, из луковицы ДПК, повышает точность морфологической диагностики целиакии. (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

1. Husby S., Koletzko I.R., Korponay-Szabo I.R., et al. ESPGHAN Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. – J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr., 2012, v.54, N1, p.136-161.
2. Di Sabatino A., Corazza G.R. Coeliac disease. – Lancet, 2009, v.373, p.1480-1493.
3. A.Rubio-Tapia, I.D.Hill, C.P.Kelly et al. American College of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. – Am.J.Gastroenterol., 2013, v.108 (5), p.656-677.

### **Морфологическая диагностика**

Комплекс морфологических изменений слизистой тонкой кишки, свойственных целиакии, включает: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипты [1,2,3].

В настоящее время для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по M.N. Marsh (1992), в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений СОТК: 1 тип (Marsh 1) - «инфильтративный», 2 тип (Marsh 2) - «гиперпластический» и 3 тип (Marsh 3) - «деструктивный» [4].

В 1999 году Oberhuber G. предложил модификацию классификации Marsh, указав на необходимость определения количества межэпителиальных лимфоцитов (в пересчете на 100 эпителиальных клеток), а также выделения 3 степеней атрофических изменений. Гистологическая классификация Marsh-Oberhuber [5] используется в диагностике целиакии до настоящего времени и включает в себя 5 типов повреждений СОТК (табл.5).

**Таблица 5  
Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber (1999)**

	<b>Тип 0</b>	<b>Тип 1</b>	<b>Тип 2</b>	<b>Тип 3а</b>	<b>Тип 3в</b>	<b>Тип 3с</b>
<b>МЭЛ</b>	<40	>40	>40	>40	>40	>40
<b>Крипты</b>	норма	норма	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия
<b>Ворсинки</b>	норма	норма	норма	умеренная атрофия	выраженная атрофия	отсутствуют

Выявление при микроскопическом исследовании 2, 3А-С типов повреждения, является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов, даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания.

При первичной диагностике - уменьшение высоты ворсин, углубление крипты и увеличение содержания МЭЛ представляют собой равные по значимости критерии. В условиях соблюдения АГД соотношение ворсина/крипта характеризуется более выраженной положительной динамикой, тогда как количество МЭЛ достаточно долго остаётся повышенным. Точный количественный учёт количества МЭЛ с выведением среднего значения повышает эффективность диагностики, тогда как точные цифры глубины крипты и высоты ворсин не имеют клинической значимости (достаточно указывать примерное соотношение размеров этих структур). Выявление при световой микроскопии только повышенного

количества межэпителиальных лимфоцитов (тип 1 по Marsh-Oberhuber) не может служить основанием для диагностики целиакии. Это связано с тем, что повышение количества МЭЛ может отмечаться при различных патологических состояниях, в частности: при пищевой аллергии, вирусных кишечных инфекциях, лямблиозе, аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника и др. [6].

Отличительной особенностью лимфоцитоза при целиакии является то, что большинство клеток несут на своей поверхности специфический Т-клеточный receptor (TCR γδ). Эта особенность используется при проведении иммуногистохимического исследования, позволяющего определить преобладающий тип лимфоцитов в СОТК [7].

Кроме этого, атрофия ворсин также может наблюдаться при целом ряде заболеваний: пищевой аллергии (к белкам мяса, молока, яиц, рыбы, риса, сои), аутоиммунной энтеропатии, коллагенозной спру, общем вариабельном иммунодефиците, гипогаммаглобулинемической спру, ишемической энтеропатии, лучевой терапии, энтеропатии, ассоциированной с Т клеточной лимфомой и синдроме Золлингера-Эллисона. [6].

#### **Заключение:**

**1. Для постановки диагноза целиакии положительные результаты серологического исследования должны подкрепляться результатами гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

**2. Выявление при микроскопическом исследовании 2, 3А-С типов повреждения по Marsh-Oberhuber, является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов, даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания.**

**3. Изменения гистологической структуры СОТК, соответствующие типу 1 по Marsh-Oberhuber, не могут служить основанием для установления диагноза целиакии без проведения иммуногистохимического анализа и должны оцениваться только в совокупности с серологическими, генетическими и клиническими данными (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

**3. Проведение морфологического исследования должно происходить на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов. Исключение глютена из рациона может привести к быстрому восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки, что делает морфологическое подтверждение целиакии затруднительным, а иногда и невозможным (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

1. Rubio-Tapia A. Et al., American college of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease Am J Gastroenterol. 2013 May ; 108(5): 656–677
2. Husby S. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease . JPGN 2012. V.54, Number 1.
3. Ludvigsson JF, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut 2014;63:1210–1228
4. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Michael N Marsh, editor. Coeliac Disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992:136-191
5. 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): 1185–94.
6. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience / Akram S., [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 5. P.1282–90.
7. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. Scand J Gastroenterol 2004;39:428–33. 94.

#### **Генетическая диагностика**

Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. HLA-DQ2 гетеродимер кодируется в цис-конфигурации HLA-DR3-

DQA1\*0501 DQB1\*0201, в транс-конфигурации HLA-DR11-DQA1\*505 DQB1\*0301; DR7 – DQA1\*0201 DQB1\*0202; DQ8 – гетеродимер кодируется DQA1\*0301 DQB1\*0302 [2,4,5].

Существует мнение ряда экспертов, что прогностическое значение HLA-генотипирования пациентов для постановки диагноза ГЦ настолько велико, что отсутствие необходимых аллельных вариантов DQ свидетельствует о невозможности развития заболевания. Например, отсутствие гетеродимера DQ2 у китайцев или японцев исключает диагноз ГЦ. Однако результаты популяционных исследований, проведенных в ряде стран, указывают на то, что большая часть здорового населения может нести HLA-DQ2 либо HLA-DQ8. Распространенность DQ2 в популяции колеблется от 0% до 40%, DQ8 – от 0% до 20% [3], в то время, как распространенность ГЦ колеблется в пределах 1%. В отчете Европейской Ассоциации гастроэнтерологов отмечается, что сочетание в генотипе HLA-DQ2 и HLA-DQ8 повышает риск развития заболевания ГЦ до 94,6%-99,8% [2]. Частота выявления ГЦ существенно увеличивается у лиц, имеющих первую степень родства с пациентами с установленным диагнозом [6].

HLA-типирование является дополнительным методом диагностики и не должно использоваться регулярно при стартовом обследовании. Для подтверждения или опровержения диагноза необходимо проведение биопсии и исследования крови на антитела. Типирование генов HLA предлагается использовать в дополнение к гистологическому исследованию для исключения или подтверждения диагноза целиакии у пациентов с отрицательными серологическими тестами или с сомнительными результатами гистологического исследования. Помимо этого, генетическое типирование возможно использовать при рефрактерной форме целиакии.

### **Заключение:**

**1. Отрицательные результаты генетического типирования позволяют исключить целиакию. Наличие данных гаплотипов у 30% здорового населения не позволяет использовать данное исследование в качестве скринингового метода и не является основанием для постановки диагноза целиакии (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

**2. Генетическое типирование может быть использовано для исключения диагноза целиакии в сложных диагностических случаях. Ценность генетических маркеров при этом определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на аглютеновой диете или нет (Степень достоверности рекомендаций 1A).**

1. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ-OMGE). Целиакия. Февраль 2005.
2. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Lelgeman M., Maki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A. and Zimmer K.P., for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN Volume 54, Number 1, January 2012; 136-160
3. Ludvigsson J.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
4. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. Tissue Antigens 2004;63:562–7.
5. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, et al. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. Hum Immunol 1992;35:188–92.
6. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH and Murray JA. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013 May ; 108(5): 656–677

## **КРИТЕРИИ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ.**

*Диспансерное наблюдение при установленном диагнозе целиакии*

Срок наблюдения: пожизненно.

Кратность наблюдения: после установки диагноза в течение первых двух лет – 1 раз в 6 месяцев, с 3-го года наблюдения при условии установления стойкой ремиссии и регулярных достаточных весоростовых прибавок – 1 раз в год.

Обследование в ходе диспансерного наблюдения: опрос, осмотр, измерение роста и массы, копрограмма, клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок, печеночные пробы, глюкоза, кальций, фосфор, железо, холестерин, триглицериды); УЗИ органов пищеварения и щитовидной железы, у девочек старше 12 лет – УЗИ органов малого таза, денситометрия поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование [1].

*Наблюдение за взрослыми больными с целиакией* осуществляют гастроэнтеролог. Кратность наблюдения: 1 раз в 6 месяцев в первый год наблюдения. В последующем 1 раз в год. При диспансерном осмотре необходимо проводить анализ тщательности соблюдения АГД, осмотр, клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок и фракции, печеночные пробы, глюкоза, кальций, калий, железо, холестерин); УЗИ органов пищеварения и щитовидной железы, УЗИ органов малого таза, колоноскопию и рентгенологическое исследование тонкой кишки (особенно у лиц с сохраняющимися симптомами заболевания), денситометрию поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование [2].

*Серологическая диагностика в динамическом наблюдении* за больными целиакией проводится как метод контроля за соблюдением аглютеновой диеты, приверженности к диете. Мониторируются следующие серологические показатели: IgA ТТГ или, при дефиците IgA, - IgG ДПГ и IgG ТТГ. Мониторируются также и все измененные клинические, лабораторные и инструментальные показатели, обнаруженные при первичном обследовании больного.

Частота контрольных исследований на первом году наблюдения и в последующем не регламентируется. Однако существует мнение, что разумная периодичность у взрослых – раз в год [3].

*Необходимость и показание к повторному эндоскопическому/морфологическому исследованию, сроки проведения.*

Повторное эндоскопическое исследование с морфологическим исследованием биопсийного материала из двенадцатиперстной кишки в процессе мониторирования больного с целиакией рекомендуется проводить в случае недостаточного клинического ответа или возврата симптомов болезни, несмотря на указания больного о соблюдении аглютеновой диеты в сроки от 6 до 12 месяцев данной диеты [4-6,15]. При этом считается, что полугодовые исследования неоптимальны (главным образом из экономических соображений), чаще рекомендуются ежегодные осмотры с биопсией [7-9,16]. У взрослых пациентов повторные биопсии необходимы для снижения риска развития лимфомы. Вместе с тем, если на фоне аглютеновой диеты симптомов нет, то от ежегодной биопсии можно воздержаться.

Повторная биопсия для оценки восстановления слизистой оболочки тонкой кишки на фоне лечения и положительного клинического ответа на терапию (нет клинических проявлений на фоне аглютеновой диеты) считается оптимальной по прошествии 2-х лет, однако четко сроки проведения не регламентируются и варьируются от 2 до 5 лет [10,11,17].

Если уровни антител не уменьшаются в пределах 12 месяцев, следует убедиться в тщательности соблюдения диеты больным, в частности, надо исключить возможность неосознанного ее нарушения за счет употребления продуктов, которые могут содержать глютен [12]. В этом случае надо убедить больного в необходимости повторной биопсии спустя несколько месяцев после коррекции аглютеновой диеты.