УДК 616-053. 3/7. 33/.34

Анциферова О. В.*, Решетник Л. А., Спасич Т.А.****

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЦЕЛИАКИИ

ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», г. Иркутск
****ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск***

Резюме. *Среди 1775 детей от 6 месяцев до 18 лет с различными симптомами, схожими с целиакией, у 494 (27,83%) детей обнаружены антитела к глиадину и к тканевой трансглутаминазе. У 44 детей диагноз подтвержден гистологически. Сопоставлена диагностическая значимость выявления серологических маркеров целиакии с результатами клинических проявлений и морфологии. Достоверными клиническими симптомами целиакии являются: вздутия живота, объемный, глинистый, зловонный стул более 2 раз в сутки, повторные рвоты и срыгивания, задержка роста, рецидивирующие стоматиты, гипоплазии зубной эмали, агрессивность и раздражительность. Обнаружение антител к тканевой трансглутаминазе как IgA так и IgG являются достоверными серологическими маркерами целиакии. 22,2% детей с концентрацией антител IgA к трансглутаминазе более 100 Ед/мл. возможно поставить диагноз без биопсии.*
Морфологически целиакия характеризовалась: уменьшением толщины слизистой и высоты ворсин, углублением крипт и увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов.
Ключевые слова: *дети, целиакия, глиадин, тканевая трансглутаминаза, морфометрия.*

Antsiferova O.V., Peshetnik L.A., Spasich T.A.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CELIAC DISEASE DIAGNOSTIC MARKERS

Summary. *Among 1775 children aged from 6 months to 18 years with various symptoms similar to celiac disease in 494 children (27,83%) the antibodies to gliadine and to tissue transglutaminase have been established. In 44 children the diagnosis was proved histologically. The diagnostic significance of revealing of celiac disease serological markers has been compared with the results of clinical manifestations and morphology. The reliable clinical symptoms of celiac disease are bloating, voluminous clayey fetid stool more than 2 times a day, repeated vomiting and regurgitation, growth retardation, recurring stomatitis, hypoplasia of enamel, agressiveness and irritability. Detection of the antibodies to tissue transglutamenase both IgA and IgG is reliable serologic markers of celiac disease. In 22,2% of children with concentration of antibodies IgA to transglutaminase more than 100 units/ml one may put a diagnosis without biopsy.*
Morphologically celiac disease was characterized by decrease of thickness of mucous membrane and height of fringes, recess of crypts and increase in quantity of interepithelial lymphocytes.
Keywords: *children, celiac disease, gliadine, tussue trancglutaminase,morphometry.*

Введение. Ведущую роль в развитии целиакии играет глютен - спирторастворимая фракция комплекса белков (проламинов и глютенинов) пшеницы, ржи и ячменя, являющихся токсичными для лиц с генотипом по HLA DQ2 и DQ8 [2]. У больного целиакией поступление глютена в кишечник стимулирует аутоиммунный процесс выработки специфических антител(АТ), которые могут использоваться как серологические диагностические маркеры [2,8].

Основными клиническими детерминантами целиакии являются: отставание роста и массы тела, объемный, зловонный стул более 2 раз в сутки, увеличение окружности живота, стойкий метеоризм, поздние боли в животе после еды, боли в костях, переломы костей, неспокойный сон, раздражительность и агрессивность [7,9]. Значительный перечень симптомов можно выявить в полости рта: желтушность и бледность слизистой, афты и эрозии, рецидивирующий характер стоматитов, боли и жжение в языка, атрофия его сосочков («лакированный язык»), глоссит Хантера, десквамация эпителия губы, щек, мягкого неба, небных дужек, кровоточивость десен, парестезии языка и уменьшение количества вкусовых луковиц в эпителии языка, мышечные судороги, тетания, опухоли полости рта, снижение секреции слюнных желез, повышается риск развития рака полости рта.

Дополнительными признаками целиакии может быть большой перечень симптомов, связанных с мальабсорбцией макро- и микронутриентов. Аутоиммунные заболевания при целиакии встречаются в 10 раз чаще, чем в популяции. Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта формируются позднее [4,6,12].

Пациенты с целиакией могут на протяжении всей жизни наблюдаться у разных специалистов. Многообразие клинических проявлений целиакии и трудности поискового процесса при ее латентном течении приводят к поздней постановке диагноза, либо диагноз до конца дней не выставляется. В то же время, безглиадиновая диета через полгода-год полностью устраняет все симптомы болезни[4,7].

У больного целиакией поступление глютена в кишечник стимулирует аутоиммунный процесс выработки специфических антител(АТ), которые могут использоваться как серологические диагностические маркеры [2,8]. Возможности обнаружения специфических антител позволили оптимизировать диагностический процесс, но «золотым » стандартом диагноза является морфологическая характеристика биоптата тощей кишки[10,11].

ESPGAN (Европейское педиатрическое общество гастроэнтерологов и нутрициологов) в 1970 году установило диагностические морфологические критерии целиакии: атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, которая восстанавливается при исключении глютена из питания, а введение в диету глютенсодержащих продуктов вновь приводит к укорочению ворсинок [13]. В 1990 году это положение было пересмотрено и оставлено только два основных критерия: атрофия слизистой оболочки и клиническая ремиссия на безглютеновой диете [12].

В апреле 2012 года ESPGHAN опубликовало новые рекомендации. Оно рекомендовало, в частности, не прибегать к биопсии у детей с симптомами целиакии, у которых уровень содержания антител к трансглутаминазе IgA (IgA-тТГ) в более, чем 10 раз выше, чем нормальный, при положительных антителах к эндомизию (ЕМА) и положительных результатах исследования на HLA DQ2/8 [14].

Цель исследования.Провести сравнительную характеристику клинических, серологических и морфометрических показателей при целиакии у детей.

Материалы и методы. В течение 10 лет проведено целенаправленное клинико-лабораторное обследование 1775 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет (922 мальчика и 853 девочки) с различными симптомами, схожими с целиакией. У всех 1775 больных определены антитела к глиадину и к тканевой трансглутаминазе с помощью тест систем Alegria (Германия). На эндоскопическое и морфологическое исследование были направлены 494 (27,83%) ребенка. Морфология биоптатов проведена стандартными методами с морфометрией.

Статистический анализ полученных результатов проведен традиционными методами: расчет средней арифметической (М), медианы (Ме) и интерквартильного размаха (25 и 75 – го процентилей), доверительных интервалов (ДИ), Z – критерия. При проведении сравнений двух независимых выборок применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Использован пакет прикладных программ « MS ExcelforWindows», Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Наиболее частыми жалобами, которые предъявляли пациенты, были: диспепсические явления –23,6% детей [95% ДИ 22,2; 25,0], рецидивирующие боли в животе – 26,4% детей [95% ДИ 24,9; 27,9], атопические проявления на коже и слизистых – 35,4% [95% ДИ 33,8; 37], дефицит массы тела – 22,8% [95% ДИ 21,4; 24,2], роста – 13,6% детей [95% ДИ 12,5; 14,8], а также жалобы общего характера.

Из 1775 детей у 494(27,83%) получены положительные серологические маркеры целиакии: с наибольшей частотой определялись АГАIgG у 88,1% [95% ДИ 85,2;91,0], в 4 раза реже АГА IgA–у 18%[95% ДИ 14,4;21,1], примерно с такой же частотой IgGтТГ – у 16,6% [95% ДИ13,5;20,0] и с наименьшей частотой IgAтТГ – у 7,3% [95% ДИ 5,2;9,8]. Концентрация АТ к тТГIgA была самой большой среди всех антител, составляя в среднем 180,9 Ед/мл ($p< 0,001$).

Принимая во внимание рекомендации ESPGAN 2012 года о возможности постановки диагноза целиакии при наличии АТ к тТГIgA, в 10 раз превышающую норму, мы ретроспективно провели анализ и показали, что из всех детей с положительными значениями (более 10Ед/мл), только у 22,2% детей концентрация их составляла более 100 Ед/мл.

494 ребенка были направлены на эндоскопическое исследования с биопсией, и только в 3 случаях эндоскопистом было сделано предположение о возможной целиакии. У 44 детей (8,9% от числа биопсий) диагноз подтвержден гистологически. Наибольшее число детей с морфологическим подтверждением целиакии относилось к возрастной группе от 6 месяцев до 3 лет(63,6% случаев, n=28), по мере взросления вероятность морфологического подтверждения уменьшалась. Одному ребенку (2,3%) диагноз выставлен в возрасте 15 лет. Мы предприняли попытку сопоставления морфометрических показателей слизистой оболочки дистального отдела 12-перстной кишки и степени тяжести синдрома нарушенного кишечного всасывания.

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов выделено три группы: 1 - легкая степень, 2 - среднетяжелая и 3 – тяжелая. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Морфометрические показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени тяжести целиакии [Me (Q25-Q75)]

Показатель	(n=26)	(n=13)	(n=5)	
Толщина СО, мкм	593,6 (581,3-600,3)	558,6 (550,8-561,8)	492,5 (487,6-499,3)	p1-2 *** p1-3 *** p2-3 ***
Высота ворсинок, мкм	459,7 (449,6-463,2)	404,2 (400,9-410,3)	240,2 (239,6-240,8)	p1-2 *** p1-3 *** p2-3 ***
Глубина крипт, мкм	218,9 (213,4-220,5)	279,5 (269,3-280,6)	287,6 (287,3-291,5)	p1-2 *** p1-3 *** p2-3 **
Высота ворсинок/глубина крипт	2,06 (2,03-21,6)	1,47 (1,43-1,5)	0,82 (0,8-0,83)	p1-2 ** p1-3 ** p2-3 **
МЭЛ/100 энтероцитов	45 (41-49)	58 (55-60)	63 (62-67)	p1-3 *** p1-2 ** p2-3 **

Примечание: p – статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни (*p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001).

Средние значения толщины СО 12-перстной кишки при 1 степени выше толщины СО, чем у больных целиакией 2 и 3 степени в 1,2 раза (p<0,001). Однако фактически уменьшается не вся толщина СО, а лишь ее всасывательная поверхность, за счет атрофии ворсинок. Высота ворсинок в 1 группе больше, чем во 2 группе и в 3 группе в 2 раза (p<0,001). Вследствие увеличения глубины крипт суммарная толщина СО изменялась незначительно, что позволило морфологам ввести термин «гиперрегенераторная атрофия».

Показатель глубины крипт, как и ожидалось, был значительно выше у детей с тяжелым течением заболевания больше в 1,3 раза по сравнению с 1 группой (p<0,001).

Важным показателем повреждения СО является соотношение высоты ворсинки к глубине крипты: у детей 3 группы длина ворсинки была практически равна глубине крипты. При сравнительном анализе было показано, что разница между значениями в группах статистически значима (p<0,001).

Количество межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) на 100 энтероцитов по нашим результатам выше у пациентов с манифестной целиакией, отражая большую степень воспаления по сравнению со средней и легкой формами (p<0,001).

Увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в расчете на 100 энтероцитов отражает иммунный характер воспаления в СО кишечника и является дебютом морфологических изменений при целиакии. У здорового человека количество их не должно превышать 30-40 на 100 энтероцитов.

Полученные показатели мы сравнивали с морфометрическими показателями не измененной СО по литературным источникам у ряда авторов: Ю.А. Изачек [3], Л.И. Аруин [1],

Ю.А. Лысиков [5]. Высота ворсинок – 426,6±3,2, глубина крипт – 162,0±14,3, соотношение ворсинка/крипта – 2,85.

Мы предприняли попытку сопоставить диагностическую значимость выявления серологических маркеров целиакии с результатами морфологии у детей. Проанализирована клинико-лабораторная и морфологическая характеристика 44 детей с подтвержденным диагнозом целиакии и 46 детей с отрицательным морфологическим заключением. Результаты представлены в таблице 2.

Антитела к глиадину, особенно АГАIgG встречались с одинаково большой частотой как при морфологически подтвержденном диагнозе целиакиии (97,73%), так и при не подтвержденном (93,48%). Класс антител АГАIgA встречался реже при отрицательном морфологическом заключении – у половины детей (54,35%), но не имел значимых различий с группой детей с положительным морфологическим заключением (61,36%) p> 0,05, хотя этот класс иммуноглобулинов считается достоверным для диагностики целиакии, специфичность их равна 93,6%, а чувствительность 91,8% [2].

Таблица 2

Частота выявления серологических маркеров целиакии у детей с положительным и отрицательным морфологическим результатом

	морф+n=44			**морф-n=46**				
	Абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	Z	p
IgA АГА	27	61,36	47-75,7	25	54,35	40-68,7	0,58	>0,05
IgG АГА	43	97,73	91,3-100	43	93,48	84,6-98,7	0,21	>0,05
IgAтТГ	22	50,00	35,2- 64,8	9	19,6	9,5-32,1	3,75	<0,001
IgGтТГ	25	56,82	42,2-71,5	11	23,91	12,8-37,1	3,59	<0,001

Статистически значимые различия получены при сопоставлении морфологии и серологических результатов для антител к тТГ, как класса IgG , так и IgA. Эти антитела выявлены у детей с подтвержденным морфологическим диагнозом целиакии с частотой для IgAтТГ 50% [95% ДИ 35,2; 64,8], для IgGтТГ 56,82% [95%ДИ 42,2;71,5]. В то время как у детей с отрицательной морфологией – частота для IgAтТГ 19,6% [95%ДИ 9,5;32,1], для IgGтТГ 23,91% [95%ДИ 12,8-37,1] соответственно z=3,75 и z=3,59, p < 0.001.

Средняя концентрация антител к тТГIgA составила 258,42±58,74 Ед/мл., а IgGтТГ 67,03±13,97 Ед/мл. У детей с положительной морфологией, эти показатели были выше, чем у детей с отрицательной морфологией: тТГIgA 105,86±25,85 Ед/мл, IgGтТГ 19,18±4,05 Ед/мл (соответственно t=2,38, p<0,02 и t= 3,29, p< 0,01). Различие концентрации антител к глиадину у детей с положительной морфологией IgA АГА 142,33± 29,63 Ед/мл и IgG АГА 175,58± 26,74 Ед/мл и с отрицательной морфологией IgA АГА 94,93± 35,01 Ед/мл. IgG АГА 119,26± 15,65 Ед/мл не имели статистически значимых различий (соответственно t=1,03 и t=1.82, p>0,05).

Была проведена детализация клинических симптомов болезни в сравнении с морфологическим результатом. К основным клиническим симптомам у детей 1 и 2 групп соответственно относятся: вздутие живота 27,3% [95% ДИ 14,1;40,5] - 15,2% [95% ДИ 6,4;26,9] (p<0,01); изменение стула 50% [95% ДИ 35,2;64,8] - 30,4% [95% ДИ 17,1;43,7] (p<0,05); рвота и срыгивания 11,4% [95% ДИ 3,8;22,3] - 6,5% [95% ДИ 1,3;15,8] (p<0,01); задержка роста 20,5% [95% ДИ 10;33,5] - 4,3% [95% ДИ 0,4;12] (p<0,001); наличие рецидивирующего афтозного стоматита, гипоплазии зубной эмали 6,8% [95% ДИ 1,3-16] - 4,3% [95% ДИ 0,4-12] (p<0,05); агрессивность, раздражительность 6,8% [95% ДИ 1,3;16] - 4,3% [95% ДИ 0,4;12] (p<0,05).

Однако не отмечено статистически значимых различий в группах по таким симптомам, как: дефицит массы тела 84,1% [95% ДИ 72;93,3] - 76,1% [95% ДИ 62,9;87,2], наличие кожных проявлений 36,4% [95% ДИ 22,2;50,6] - 34,8% [95% ДИ 21,0;48,6], боли в животе 34,1% [95% ДИ 20,1;48,1] - 23,9% [95% ДИ 12,8;37,1], снижение аппетита 6,8% [95% ДИ 1,3;16] - 8,7% [95% ДИ 2,4;18,4] (p>0,05).

В группе с морфологически верифицированным диагнозом целиакии у 2,3% пациентов отмечался дерматит Дюринга, мастоцитоз, алопеция. В 11,4% имела место железодефи-

цитная анемия, тогда как в группе с отрицательными морфологическими показателями латентный дефицит железа выявлялся в 4,3% случаев. Достоверно чаще в 1 группе отмечались такие сопутствующие заболевания, как: задержка роста 20,5%, остеопороз, задержка полового развития, АИТ – по 4,5%.

Заключение. Сопоставление диагностических маркеров целиакии показало, что достоверными ее клиническими симптомами в популяции детей Иркутской области являются: вздутия живота; объемный, глинистый, зловонный стул более 2 раз в сутки; повторные рвоты и срыгивания; задержка роста; рецидивирующие стоматиты; гипоплазии зубной эмали; агрессивность, раздражительность.

Дерматит Дюринга, мастоцитоз, алопеция, устойчивая к лечению железодефицитная анемия, при отсутствии специфических для целиакии симптомов являются показанием для ее диагностики. Обнаружение ATIgA и IgG к тТГ являются достоверными серологическими маркерами целиакии.

Морфологически целиакия характеризовалась уменьшением толщины слизистой и высоты ворсин, углублением крипт и увеличением количества межэпителиальных лимфоцитов.

Литература

1. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И.Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. -М.: Триада-Х, 1998.-384 с.
2. Вохмянина, Н.В. Современное представление о целиакии / Н.В. Вохмянина. - СПб: Триада, 2009. – 150 с.
3. Изачик, Н.А. Структурно-функциональные критерии оценки состояния энтероцитов при целиакии у детей: Автореф.дис… канд.биол.наук./ Изачик Н.А. -М.,1989.-19с.
4. Логинов, А.С. Болезни кишечника: Руководство для врачей / А.С.Логинов, А.И. Парфенов. - М., Медицина, 2009.- 631с.
5. Лысиков, Ю.А. Морфометрические критерии целиакии у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. -2004. - №1. -С.100-101.
6. Протокол диагностики и лечения целиакии / С.В. Бельмер [и др.] // XVII конгресс детских гастроэнтерологов России: матер. Конгр. – М., 2010.
7. Ревнова, М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: Автореф. дис. ... д - ра мед. наук / Ревнова Мария Олеговна. - СПб., 2005. - 39 с.
8. Стройкова, М. В. Скрининг населения центрального региона России на антитела класса IgAк тканевой трансглутаминазе и применение данного метода обследования для диагностики целиакии у детей: Автореф. дис. ... к. мед.наук / Стройкова М.В. - М., 2007. - 21 с.
9. Хомерики, С.Г. Патогенетические особенности и проявления целиакии / С.Г.Хомерики // Гастроэнтерология приложение к журналу Consilium medicum. Заболевания кишечника. – 2007, Т9, - № 1.
10. Fasano, A. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum / A. Fasano, A. Catassi // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 120. - P. 636-651.
11. Freeman, H.J. Biopsy – defined adult celiac desiasis in Asian – Canadians / H.J. Freeman // Can J. Gastroenterol. – 2003. – Vol.17. – P.433-436.
12. Micetic – Turk, D. Epidemiology of celiac disease / D. Micetic – Turk // International Celiac Disease Meeting, Maribor, 13 – 16 September 2007. – P. 37 – 48.
13. Meeuwisse, G.W. Diagnostic criteria in coeliac disease / G.W. Meeuwisse //Acta Pediatr. Scand.- 1970.-Vol.59.-P.461-463.
14. WCPGHAN 2012 Copyright © 2012 JIM SA - http://www.jim.fr