

Губская Е.Ю.

СЕРОНЕГАТИВНАЯ ЦЕЛИАКИЯ ИЛИ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮТЕНА БЕЗ ЦЕЛИАКИИ? ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ И НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА БЕЗ ЦЕЛИАКИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ.

Ключевые слова: целиакия, непереносимость глютена без целиакии, серологическая диагностика, морфологическая диагностика.

Введение.

Накопление украинскими врачами новых представлений, знаний и опыта работы по диагностике целиакии врачами-гастроэнтерологами и морфологами можно считать состоявшимся. На это потребовалось около 10 лет кропотливого труда в плане внедрения информации о новой для Украины патологии, донесения ее до медицинской общественности, появления необходимых диагностических тест-систем и определенного доверия врачей в плане первых попыток диагностики и лечения целиакии. Напомним, что согласно определению Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO) 2013 года целиакия определяется, как хроническая, иммунологически опосредованная форма энтеропатии, поражающая тонкую кишку генетически предрасположенных детей и взрослых и возникающая при употреблении глютен-содержащей пищи (1-2). В литературе она также называется нетропической спру и глютеневой энтеропатией.

Теперь, по прошествии немалого срока, за который трудно все же быть уверенными в том, что диагностика целиакии абсолютно понятна каждому практикующему врачу (а сомнение в этом имеется, поскольку больных с установленным диагнозом целиакии в Украине все еще насчитывается не многим более 1000 человек при ожидаемой распространенности 1% населения), возникают новые проблемы, связанные с определением правильной стратегии ведения пациентов, имеющих весь спектр непереносимости глютена. Речь здесь идет не только о необходимости следования украинскими врачами стандартам и диагностическим консенсусам, принятым в Европе и в Америке за последние 2 года (1- 2). На

самом деле, как показывает опыт, наши врачи все еще объективно ограничены в своих возможностях в плане использования всех требуемых современными рекомендациями диагностических методов. В первую очередь, это касается дорогостоящего генотипирования (определения носительства HLA DQ2/DQ8-генов), четко определяющего лиц, наличие целиакии у которых возможно (HLA DQ2/DQ8-позитивны) или исключено (HLA DQ2/DQ8-негативны); правильного выбора серологических биомаркеров целиакии (антител к тканевой транслугтаминазе и эндомизиуму (считаются наиболее специфичными и чувствительными для глютеневой энтеропатии), дезаминированным пептидам глиаина класса IgA); четко выполняемому эндоскопистами забору материала слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, а морфологами - выполнению морфологического этапа исследования. Поэтому говорить сегодня о том, что вопрос диагностики целиакии в нашей стране решен, рано. Кроме того, совершенно неожиданной проблемой для практических врачей становится выделение новой нозологии – непереносимости глютена без целиакии (НГБЦ)(3), имеющей свои особенности диагностики, знание которых совершенно необходимо как для правильной постановки как диагноза целиакии, так и НГБЦ и проведения их дифференциальной диагностики.

НГБЦ должна предполагаться у больных, не имеющих целиакии (не соответствуют диагностическим критериям целиакии) и пищевой аллергии на пшеницу (3-5). Понятие «непереносимость глютена» длительное время использовалось в качестве синонима целиакии, в особенности для того, чтобы показать, что у пациента

имеются неблагоприятные побочные реакции, связанные с употреблением глютеносодержащих продуктов, и отмечается клиническое улучшение после назначения безглютеновой диеты, даже если последний не имеет доказанной целиакии (6, 7). Другие авторы предложили рассматривать понятие «непереносимость глютена», как ширму, скрывающую различные понятия, включая собственно целиакию и другие состояния, связанные с употреблением глютена. К таковым относятся герпетиформный дерматит Дюринга, глютеносенситивная энтеропатия, глютеносенситивная энтеропатия и аллергия на злаки (8). Позднее понятие непереносимости глютена стало применяться для обозначения малосимптомных состояний, запускающихся употреблением глютеносодержащих продуктов при отсутствии в крови антител к тканевой трансглутаминазе, эндомиозиуму и самой энтеропатии у лиц с переменным HLA-статусом (носителями и не-носителями HLA DQ2/DQ8 – генов) и переменным присутствием антител к глиадину (9-10). Такой взгляд на проблему близок к современному понятию НГБЦ, которое отражает наличие состояния, связанного с определенными иммунологическими, морфологическими и клиническими проявлениями непереносимости глютена у лиц с исключенной целиакией (11-13). НГБЦ протекает по своим – неиммунологическим и не-аллергическим механизмам, не имеет характерного для целиакии поражения слизистой оболочки тонкой кишки (собственно энтеропатии) и диагностируется у лиц, отмечающих непереносимость злаков и значительное улучшение самочувствия после прекращения употребления глютена.

Целью данного исследования стало изучение особенностей клинического течения целиакии и НГБЦ, их лабораторных (серологических, генетических) проявлений и морфологических характеристик для определения критериев дальнейшей дифференциальной диагностики и тактики ведения лиц с подозрением на различные виды непереносимости глютена.

Материалы и методы.

В исследование были включены 60 пациентов гастроэнтерологического профиля, имевшие различные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта и обратившиеся за период 2011-2013 гг. Возраст пациентов колебался от 21,6 до 40,9 лет. Гендерное распределение составило 39 мужчин и 21 женщину.

Всем включенным в исследование выполнялась следующая диагностическая программа:

генотипирование HLA-DQ2/DQ8; определение титров антител к глиадину IgA, IgG (АГА IgA/IgG), тканевой трансглутаминазе IgA (ТТГ IgA) и эндомиозиуму IgA (ЭМА IgA). Аллергия на пшеницу исключалась проведением анализа крови с определением антител к пшенице IgE.

Видеогастроуденоскопия (ВЭГДС) выполнялась пациентам всех трех групп. Интестинальная биопсия слизистой оболочки (из залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки) с последующим морфологическим анализом биоптатов выполнялась всем серопозитивным по ТТГ, ЭМА больным.

В процессе исследования включенные пациенты распределились на три группы: целиакия, НГБЦ и диспепсия-контроль. В группу лиц с НГБЦ были отнесены 16 лиц, соответствовавших вышеперечисленным критериям включения и критериям НГБЦ (Осло, 2012г (1-3)). В группу лиц с целиакией вошли 14 пациентов, соответствовавших диагностическим критериям целиакии, предложенным WGO (2012 год) и ESPGHAN (2012г). Контрольную группу составили 30 лиц с желудочной диспепсией, прошедших обследование с ВЭГДС в УГНЦ Бик-Киев за период 2011-2013 гг.

Клинически симптоматика и жалобы пациентов анализировались, исходя из гастроинтестинальных и внекишечных проявлений. Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследования.

Результаты

Клинические и лабораторные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в виде таблицы 1.

Как видно из результатов, представленных в табл. 1, пациенты с целиакией и НГБЦ имели ряд сходных гастроэнтерологических и внекишечных симптомов, перекрывающих друг друга, а именно – диарею, боль в животе, метеоризм, боли в костях и суставах, судороги, необъяснимую анемию. Указанные проявления не являются специфическими и не позволяют дифференцировать между собой целиакию и НГБЦ.

Все больные целиакией были серопозитивны по обоим серологическим биомаркерам целиакии (ТТГ+ и ЭМА+), тогда как все лица с НГБЦ были серонегативны по данным биомаркерам. При этом как обе группы лиц с непереносимостью глютена были позитивны по наличию в крови повышенных титров антител к глиадину (АГА IgA/IgG+). В группе контроля все обследованные (не имевшие факторов риска

Табл.1

Клинические и лабораторные характеристики обследованных групп.

Показатель	Контроль	Целиакия	НГБЦ
Количество лиц	30	14	16
Возраст на момент исследования	33,5±5,6	29,3±7,7	32,5±8,4
Пол (м/ж)	22/8	9/5	8/8
Жалобы, желудочно-кишечная симптоматика	Желудочная диспепсия – боль, дискомфорт в эпигастрии, тошнота, изжога	Хроническая диарея, боль в животе, вздутие, слабость, зловонный стул	Диарея, потеря веса, боль в животе, метеоризм
Внекишечные жалобы	Нет	Боли в мышцах, по ходу костей, остеопороз, нарушения настроения, судорог и мышц, бесплодие, тиреоидит, необъяснимая анемия	Боли в костях и суставах, остеопороз, мышечные судороги, глоссит, анемия
Серология крови:			
ТТГ IgA	Негативны	13 позитивны 1 негативен	Все негативны
ЭМА IgA	Негативны	12 – Позитивны 2- негативны	Все негативны
АГА IgA/IgG	Негативны	Позитивны	Позитивны
Антитела к пшенице IgE	1- позитивен 25- негативны 4- не определены	9 негативны 5 не определялись	9 негативны 7 не определялись
Генотип HLA DQ2/DQ8	Не определялся	9 – позитивны 5- не определялся	5 – позитивны 6 - негативны 5 – не определялся

Примечания:

ТТГ IgA–антитела к тканевой трансглутаминазе IgA,

ЭМА IgA- антитела к эндомиозиуму IgA,

АГА IgA/IgG – антитела к глиадину IgA/IgG.

целиакии) были негативны по всем трем серологическим биомаркерам (ТТГ-, ЭМА-, АГА-). Генотипирование в данной группе пациентов не проводилось. Что касается больных целиакией, то 9 из 14 больных имели носительство HLA DQ2/DQ8+ (64,3%) (у 5 больных исследование не проводилось). Среди лиц с НГБЦ носительство HLA DQ2/DQ8+ выявлено у 5 (31,25 %) лиц, не-носителями упомянутых генов выявились 6 (37,5%) человек. Аллергия на пшеницу исключена у большинства - 64% больных группы целиакии и у 56,25% группы лиц с НГБЦ. В группе контроля аллергия на пшеницу выявлена у 1 больного, тогда как 83,3% группы аллергии не имели.

Морфологический анализ биоптатов СО ДПК у больных целиакией выявил различные стадии атрофии СО по классификации М.Марш (14). Количество интраэпителиальных лимфоцитов в группе целиакии достоверно превышало таковую при НГБЦ и составляло 41,35±11,30/100 эпителиальных клеток (рис. 1).

Верхней границей нормального количества ИЭЛ считается 25/100 эпителиальных клеток, пограничным уровнем повышения – 25-30/100 клеток. Для не-леченной целиакии диагностическим является повышение количества ИЭЛ более 30/100 клеток (14). У лиц группы НГБЦ атрофических изменений СО ДПК не наблюдалось, при этом отмечалась достоверно выраженная интраэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация (ИЭЛ) от 25 до 30/100 клеток - 26,56±2,73 /100

Сравнительная характеристика ИЭЛ у пациентов с НГБЦ, целиакией и нормой представлена в виде рис.2

Как видно из рис.2, количество ИЭЛ при НГБЦ занимает промежуточное положение между количеством последних при целиакии и верхней границы нормы (линия контроля). Эта особенность является вторым диагностическим аспектом, дополняющим серологическую картину патологии.

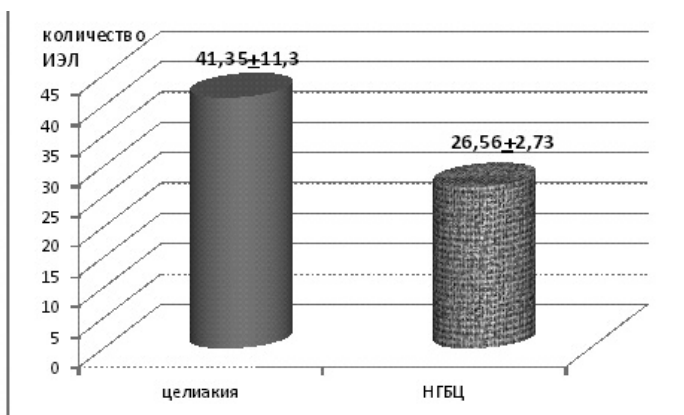


Рис.1. Количество интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных целиакией и непереносимостью глютена без целиакии ($p \leq 0,05$)

Количество ИЭЛ

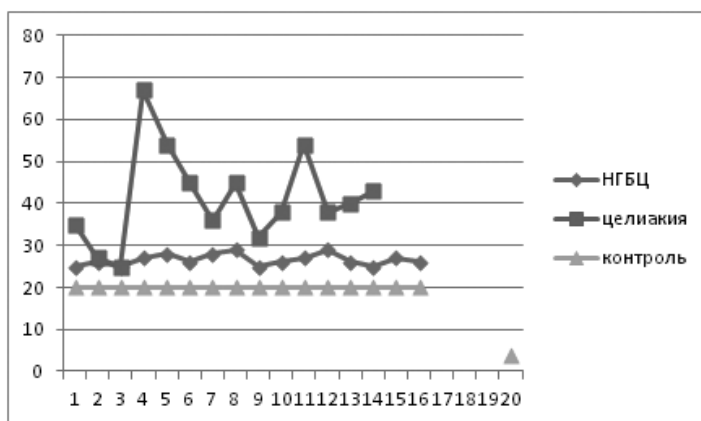


Рис.2. Сравнительная характеристика морфологических изменений со стороны слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у лиц с НГБЦ, целиакией и верхней границей нормы.

Обсуждение, выводы

В данном исследовании мы изучили функциональные, лабораторные (иммунологические, генетические) и морфологические характеристики лиц с целиакией и НГБЦ, важные для проведения дифференциальной диагностики целиакии и НГБЦ. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что отчетливые клинические отличия между целиакией и НГБЦ отсутствуют в то время, как серологические отличия между ними существенны. Именно они значительно облегчают понимание врача в дифференцировке аутоиммунных реакций у больных целиакией (практически все больные глютеновой энтеропатией позитивны одновременно по двум биомаркерам – ТТГ+ и ЭМА+. Кроме того, лица с целиакией в подавляющем большинстве являются носителями позитивных титров антител к глиадину (АГА IgA/IgG+). Пациенты с НГБЦ не имеют достоверно повышенных титров ТТГ- и ЭМА-, зато практически у всех отмечено повышение концен-

трации АГА IgA/IgG+, что дает возможность осуществлять таким образом дифференциальную диагностику с целиакией и свидетельствует об отсутствии аутоиммунного компонента при других реакциях непереносимости глютена.

Вторым после серологической, важным в плане дифференциальной диагностики целиакии и НГБЦ фактором является морфологическая картина СО ДПК. При целиакии она характеризуется различной выраженностью атрофии. При НГБЦ атрофия СО отсутствует. При этом утверждать о полном отсутствии морфологических изменений в СО тонкой кишки пациентов с НГБЦ неверно, поскольку у всех пациентов выявлено достоверное повышение количества ИЭЛ, не столь выраженное, как при целиакии. Таким образом, если для морфологической диагностики целиакии остается важным выявление различных степеней атрофии - от гиперплазии крипт до тотальной атрофии СО, то для НГБЦ диагностически значимым является выявление

повышения количества ИЭЛ, никогда не достигающего выраженности интраэпителиального лимфоцитоза при целиакии.

Таким образом, на сегодняшний день актуальным вопросом стала дифференциальная диагностика целиакии и непереносимости глютена без

целиакии, осуществление которой невозможно без четкого следования принятым международным стандартам и рекомендациям, требующим проведения полного спектра исследований — серологических, генетических, морфологических.

СЕРОНЕГАТИВНА ЦЕЛІАКІЯ ЧИ НЕСПРИЙНЯТТЯ ГЛЮТЕНУ БЕЗ ЦЕЛІАКІЇ? ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ЦЕЛІАКІЇ ТА НЕСПРИЙНЯТТЯ ГЛЮТЕНУ БЕЗ ЦЕЛІАКІЇ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ.

Губська О.Ю.

Резюме. Дання стаття демонструє результати власних досліджень сучасних діагностичних можливостей щодо несприйняття глютену без целиакиї (НГБЦ) та диференційної діагностики цієї патології з целиакією. У трьох дослідних групах — НГБЦ, целиакія та контроль — було проведено дослідження клінічних особливостей, стану серологічних маркерів (антитіл до тканинної трансглутамінази IgA, ендомізіуму IgA та гліадину IgA/IgG), генетичної схильності до целиакиї та морфологічної структури слизової оболонки дванадцятипалої кишки. Встановлені основні критерії діагностики НГБЦ.

Ключові слова: целиакія, несприйняття глютену без целиакиї, серологічна діагностика, морфологічна діагностика.

SERONEGATIVE CELIAC DISEASE OR NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY? DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE AND NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY DUE TO OWN OBSERVATIONS.

Gubska O.

Summary. This article demonstrates the results of current diagnostic tools between non-celiac gluten sensitivity (NCGS) and celiac disease (CD). In 3 groups (NCGS, CD and control) we observed clinical characteristics, serological markers (TTG IgA, EMA IgA, AGA IgA/IgG), genotyping status (HLA DQ2/DQ8) and morphological picture of duodenal mucous. Main diagnostics criteria's were detected.

Key words: non-celiac gluten sensitivity, celiac disease, serological tests, morphological analysis.

Список использованной литературы

1. WGO Global guidelines of Celiac disease. - J.Clin.Gastroenterol.-Vol.47.-No.2.-P.121-126
2. European Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. JPGN.-Vol.54.-No.1.-P.136-160
3. JF Ludvigsson, D A Leffler, JC Bai, F Biagi et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms.- Gut.- 2013.- Vol.62.- P.43-52.
4. Catassi C., Fasano A. Celiac disease - Curr. Opin Gastroenterol.- 2008.- Vol.24.-P.687-691
5. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. — Arch. Dis. Child. — 1990.- Vol.65.- P:909-911
6. Walker-Smith JA. Transient gluten intolerance. — Arch. Dis. Child.- 1996.-Vol.74.-P.183.
7. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, et al. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. —Scand. J. Gastroenterol.- 2005.- Vol.40.- P.15-19.
8. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. — Am. J. Gastroenterol.- 2011.- Vol.106.-P.508-514
9. Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D, et al. Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance. — Clin. Rev. Allergy Immunol. - Published Online First: 23 December, 2010.
10. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. — J. Intern. Med.- 2011.-Vol.269.-P.582-590.
11. Massari S, Liso M, De Santis L, et al. Occurrence of nonceliac gluten sensitivity in patients with allergic disease - Int Arch Allergy Immunol.- 2011.- Vol.155.-P.389-394.
12. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. - BMC Med.- 2011.- Vol.9.- P.3.
13. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease.- Int Arch Allergy Immunol.- 2010.-Vol.152.-P.75-80.
14. J.W.Meijers. Histological aspects of celiac disease and its complications.- 2006.-195 p.