«ПОДВОДНЫЕ КАМНИ» ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ

доктор Ирина Утенко

24.04.2019

Jõhvi Kontserdimaja

Газетные заголовки и мифы

- Глютен. Что это и почему он вреден
- Что такое глютен, и почему все его боятся?
- Заботимся о здоровье: мифы и правда о глютене
- Безглютеновая диета: помогает не только аутистам и больным
- Пять преимуществ отказа от глютена

- Редкое заболевание
- Бывает - только у индоевропейцев,
- в основном в Европе и США, только в детстве и только у пациентов с хронической диареей
- Может быть излечена после (курса) лечения
- Несерьезное заболевание и проблема исчезает после установления диагноза и назначения безглютеновой диеты

ESPGHAN 2012

Определение целиакии

- **Целиакия** – иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидуумами и характеризуется наличием широкой комбинации глютен-зависимых клинических проявлений, специфических антител (антител к тканевой трансглутаминазе TG2, антител к эндомизию (EMA), антител к деамидированым пептидам глиадина (DGP), наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и энтеропатии

История

- От греческого слова *"koiliakos*" - "страдания кишки". Первое описание симптомов целиакии в исторической литературе датируются 1-2 веком н.э.
- В конце IXX века доктор Самуэль Ги (*Samuel Gee*) впервые академически охарактеризовал связь клинической симптоматики целиакии у детей (отставание в развитии, недостаток веса, диарея и анемия) с изменениями диеты и указал на необходимость диетотерапии этого заболевания
- Предлагались различные диеты –мидии, бананы, рис. Пищевой агент, вызывающий заболевание оставались неизвестными
- Голландский доктор Вильямом Карелом Дайком *(Dicke)* во время 2-й мировой войны обратил внимание на уменьшение симптоматики у голландских детей, больных целиакией. Отсутствие хлеба в рационе населения привело к улучшению симптоматики большинства пациентов с целиакией

5-летняя Сьюзен Морган (1955 год), которой прописали диету, состоящую из 200 бананов в неделю

Целиакия, непереносимость глютена, аллергия на пшеницу — это одно и то же? Консенсус 2012 года

Three Medical Conditions Related to Gluten Exposure

Sapone et al. BMC Medicine 2012, 10:13
http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/13

BMC Medicine

OPINION Open Access

Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification

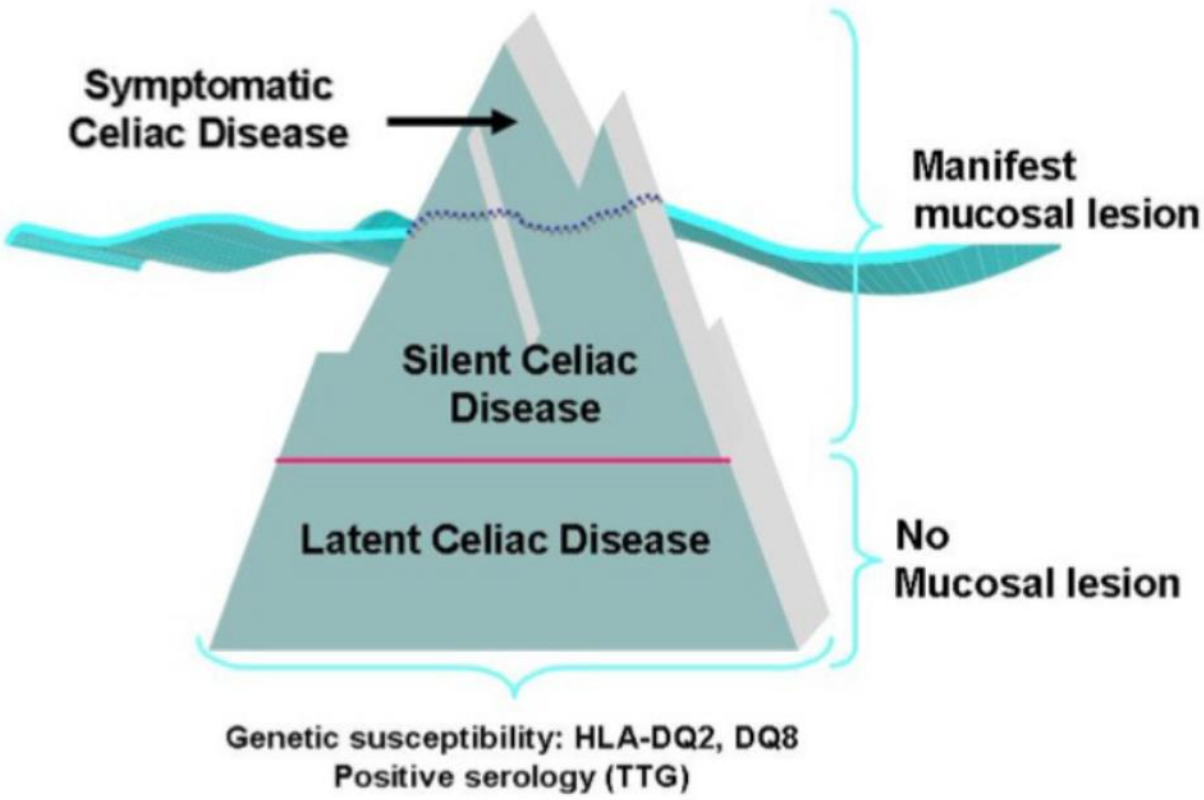
Anna Sapone[1,2], Julio C Bai[3], Carolina Ciacci[4], Jernej Dolinsek[5], Peter HR Green[6], Marios Hadjivassiliou[7], Katri Kaukinen[8], Kamran Rostami[9], David S Sanders[10], Michael Schumann[11], Reiner Ullrich[11], Danilo Villalta[12], Umberto Volta[13], Carlo Catassi[1,14] and Alessio Fasano[15]*

Wheat Allergy
- Allergic
- Misc. wheat proteins
- IgE mediated
- Histamine release
- Allergy signs
- GI, lungs, skin
- Anaphylaxis risk
- Hours to minutes
- Accepted biomarkers

Celiac Disease
- Autoimmune
- Gluten the cause
- T-cell mediated
- Leaky gut the trigger
- Malabsorption
- Multiple tissues
- Many symptoms
- Weeks to years
- Accepted biomarkers

Gluten Sensitivity
- "GS" cause unknown
- Innate immune system
- Cytokine mediated
- Spectrum of disorders
- Malabsorption
- No tissue damage
- Many symptoms
- Hours to days
- Proposed biomarkers

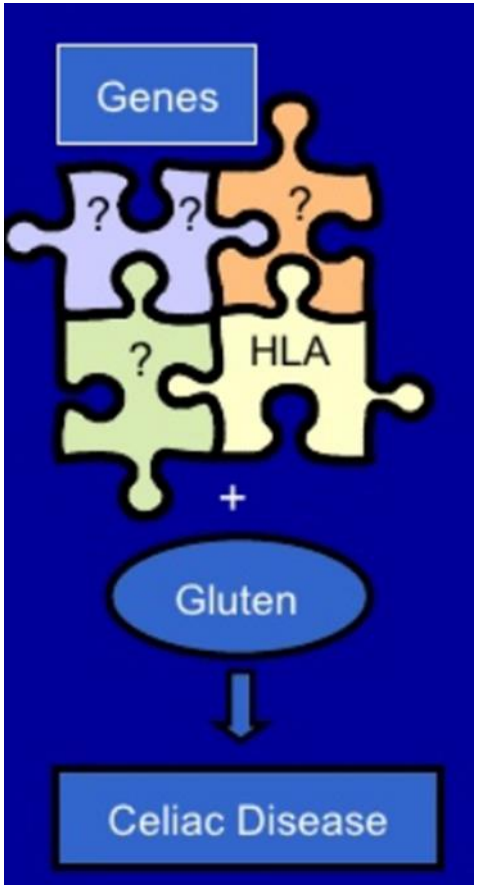
Модель целиакии в виде айсберга (*R. Logan* 1991 год).
Все эксперты согласны на использование образа айсберга в отношении целиакии



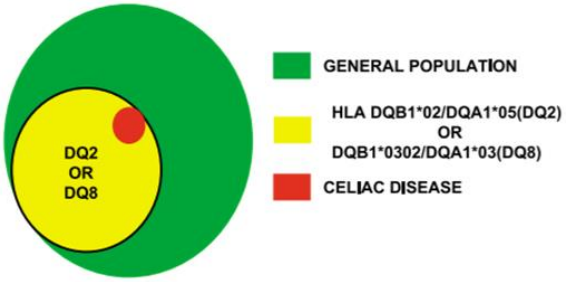
The iceberg represents the actual size of celiac disease. This model was proposed in the 80 by Logan, British epidemiologist, and still is considered valid (2).

Отношение диагностированных к не диагностированным случаям целиакии в Европе находится на уровне от 1:5 до 1:10,1:13

Генетическая предрасположенность

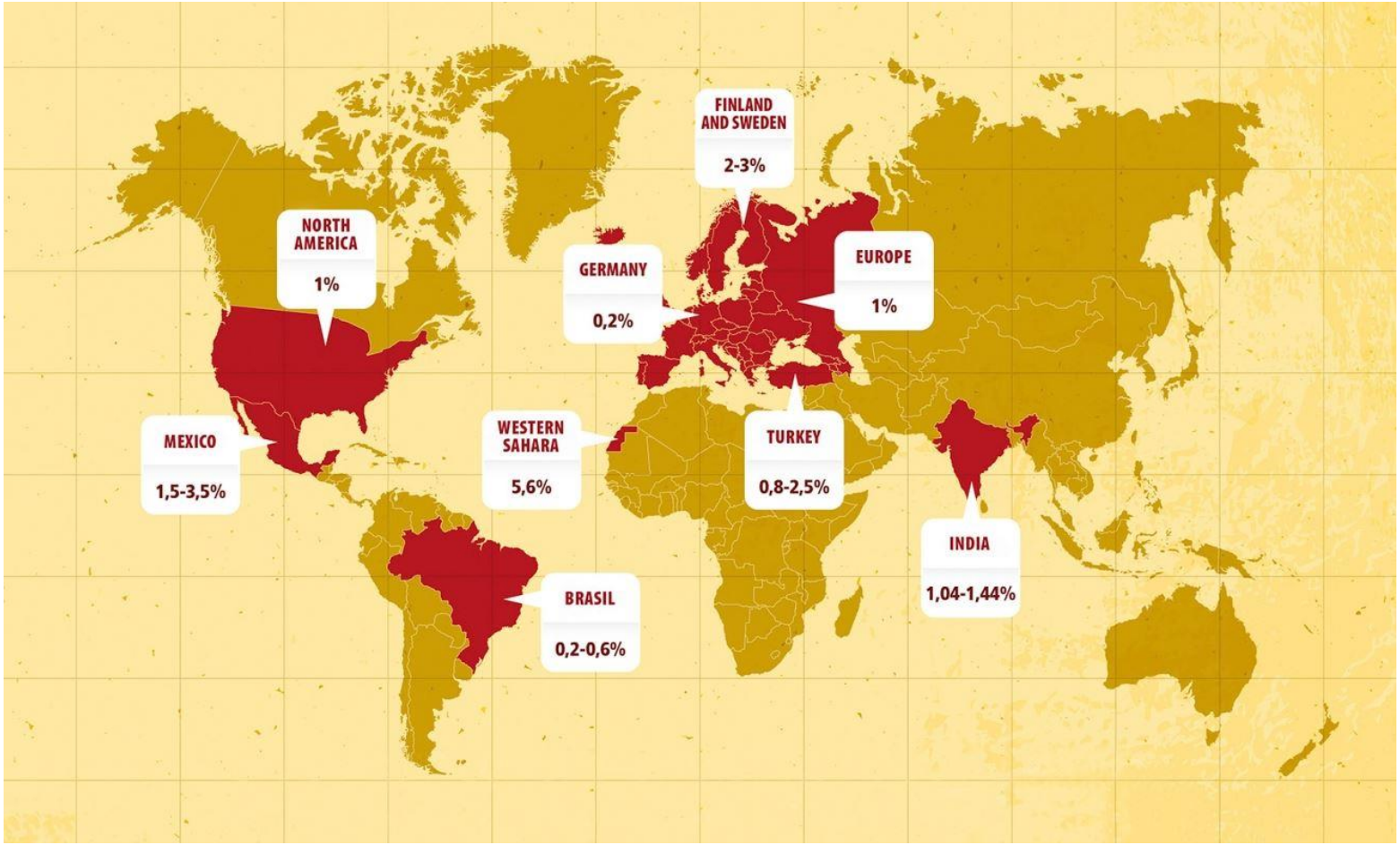


- HLA-DQ2/DQ8 гаплотипы определяется у 40% населения
- HLA-DQ2/DQ8 определяются у > 95% больных целиакией
- HLA DQ2/DQ8 ≠ целиакия
- Определение HLA-DQ2/DQ8 гаплотипов недостаточно для постановки диагноза целиакия!



Дополнительный фактор, триггер для развития болезни

Распространение целиакии в мире



Целиакия только педиатрический диагноз?

- Девочки и мальчики 1:1; взрослые Ж и М 2-3:1
- Более типичные симптомы проявления болезни у молодых пациентов
- С возрастом течение более скрытое, симптомы менее классические
- Симптомы целиакии могут проявиться в любом возрасте
- https://tsoliaakia.ee/ wp-content/uploads/2017/11/Tsoliaakiaalane_uurimustoo_aastatel_2011-2014-1.pdf

Diagnoosimise aasta	Tsöliaakiahaige vanus diagnoosimise hetkel
1996	8
2000	14
2003	56
2009	22
2010	31, 37, 67
2011	3, 3, 4, 6, 10, 26, 31, 36, 43, 73
2012	1, 4, 7, 8, 22, 24, 25, 32, 34, 40, 40, 72
2013	4, 17, 27 (2), 31, 44
2014	5, 27, 29

Симптомы целиакии → тесты на специфические антитела

Младенцы и дети первых лет жизни

- Понос или запор, газы
- Отсутствие аппетита, эпизоды рвоты
- Задержка роста, маленькая прибавка в весе

Дети

- Склонность к запорам
- Хронический понос
- Рецидивирующие боли в животе, эпизоды рвоты
- Чрезмерная усталость, быстрая утомляемость, задержка роста и полового развития

Взрослые

- Хронический понос, стеаторея, боли в животе

Синдромы связанные с мальабсорбцией → тесты на специфические антитела

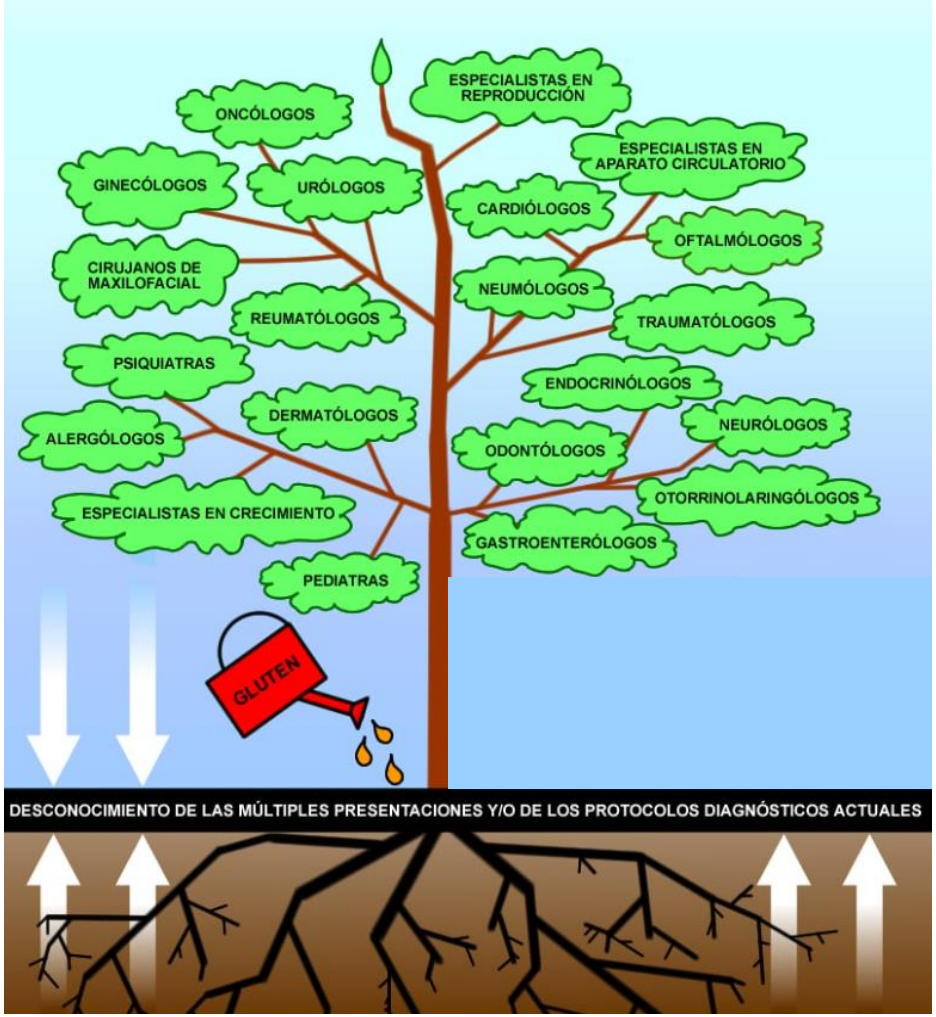
- Дефицит железа, витамина B12, фолата → анемия
- Дефицит витамина Д и кальция → задержка роста и полового развития; боли в суставах и костях из-за остеопороза и остеопении
- Дефицит витамина B12 и B1 → неврологические проблемы, например, периферическая нейропатия
- Дефицит магния и кальция → мышечные судороги, скованность мышц
- Недостаток питательных веществ → потеря веса

Симптомы целиакии → тесты на специфические антитела

- Нарушение электролитного баланса → чрезмерная усталость
- Дефицит витамина К → склонность к кровотечениям и гематомам
- Дополнительно

✓ неврологические симптомы (депрессия, мигрени, приступы эпилепсии), *Dermatitis herptiformis,* повышение трансаминаз, бесплодие, аменорея, повторные прерывания беременности, афтозный стоматит, IgA нефропатия, миокаордит, артриты, геморраргический алвеолит

Целиакия - это клинический



До постановки диагноза жалобы и симптомы имеют продолжительность в среднем 10 лет

https://commons.m.wikimedia.org/wiki/Category:Coeliac_disease#/media/File%3AEnfermedad_Cel%C3%ADaca_-_árbol_de_complicaciones.2.jpg

Группы риска, привентивное тестирование

- Дети и взрослые без симптомов целиакии
- IgA недостаточность (10х риск Ц)

Среди доноров частота IgA недостаточности 1:461, у детей с рецедивирующими инфекциями 1:34 - 1:192, у больных целиакией 1:39 - 1:13, у больных сахарным диабетом 1:96

- Синдром Дауна (риск развития Ц 5%-12%) и Тёрнера
- АИЗ: сахарный диабет 1 типа (риск развития Ц 3%-12%), аутоиммунный тиреоидит (риск развития Ц до 7%), синдром Шегрена), аутоиммунные заболевания печени , полигландулярный синдром, IgA нефропатия)
- Родственники первой степени родства (10-20%)
- Родственники второй степени родства (1:39) – исследование Fasano 2003
- Однояйцевые близнецы (~70%-80%)

Топ 10 симптомов целиакии (770 пациентов)

Top 10

Symptoms of Celiac Disease*.

1. Bone Loss - 52% of patients.
2. Anemia - 34%
3. Liver Disease - 29%
4. Diarrhea - 27%
5. Bloating - 20%
6. Canker Sores - 18%
7. IBS - 15%
8. Constipation - 13%
9. Acid Reflux - 12%
10. Recurrent Miscarriages - 12%

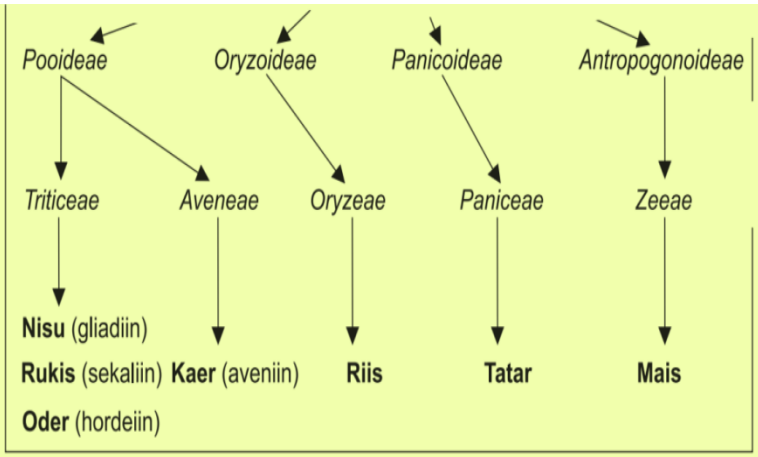
Contrary to popular belief, researchers identified that 66% of patients diagnosed with celiac disease have non traditional celiac symptoms*

***Source:** *BMC Gastroenterology* 2014, 14:194.

Gluten Free SOCIETY

- 2/3 пациентов отсутствовали классические симптомы целиакии
- ! Степень тяжести симптомов и изменения в слизистой тонкого кишечника могут не коррелировать между собой

Что виновато?



Joonis 2. Teraviljade põlvnemine. Tsöliaakiat vallandavad nisu, rukis ja oder põlvnevad *Triticeae* hõimkonnast ning *Aveneae* hõimkonda kuuluv kaer pärineb nendega samast alamperekonnast (*Pooideae*). Tsöliaakiat mittevallandavad riis, tatar ning mais kuuluvad aga teistesse alamperekondadesse.

- **Глюте́н** (клейковина, лат. *gluten* — клей) - группа запасающих белков, обнаруженных в семенах злаковых растений, в особенности пшеницы, ржи и ячменя
- Проламин в пшенице – глиадин (70 мг/г), во ржи - секалин (6 мг/г), в ячмене - хордеин (1 мг/г)
- Глютен состоит из двух основных белков: мономерного глиадина (α, β, γ, Ω) и глютенина (LMW, HMW)

P
Eesti Arst 2007; 86 (2): 121–132; Tsöliaakia – kliiniline kameeleon K.Ress, O.Uibo

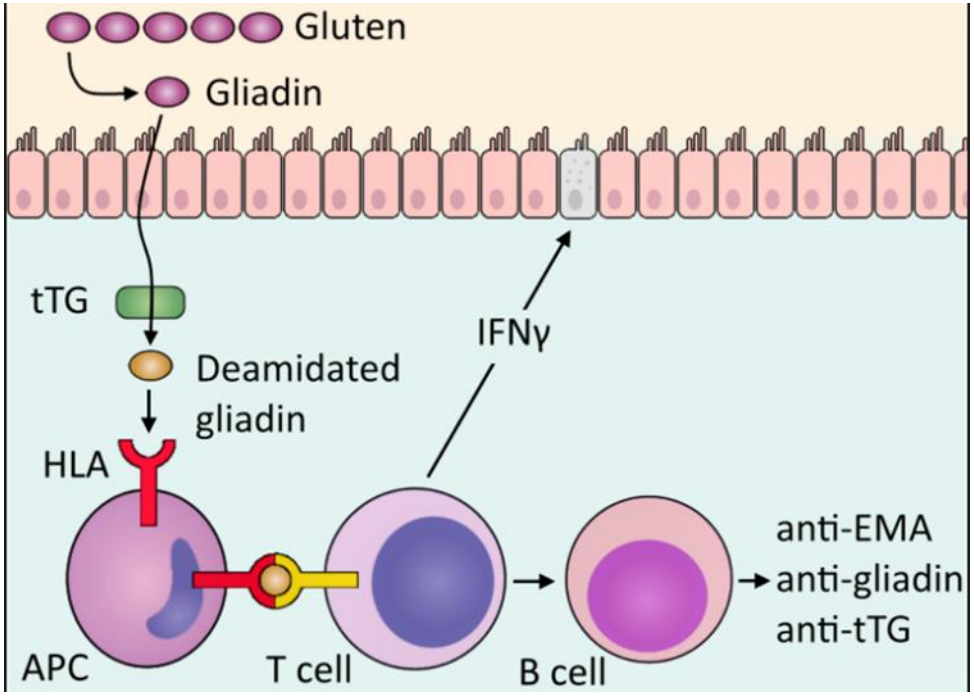
https://commons.m.wikimedia.org/wiki/Category:Gluten#/media/File%3AQue_es_el_gluten_y_en_que_cereales_se_encuentra.jpg

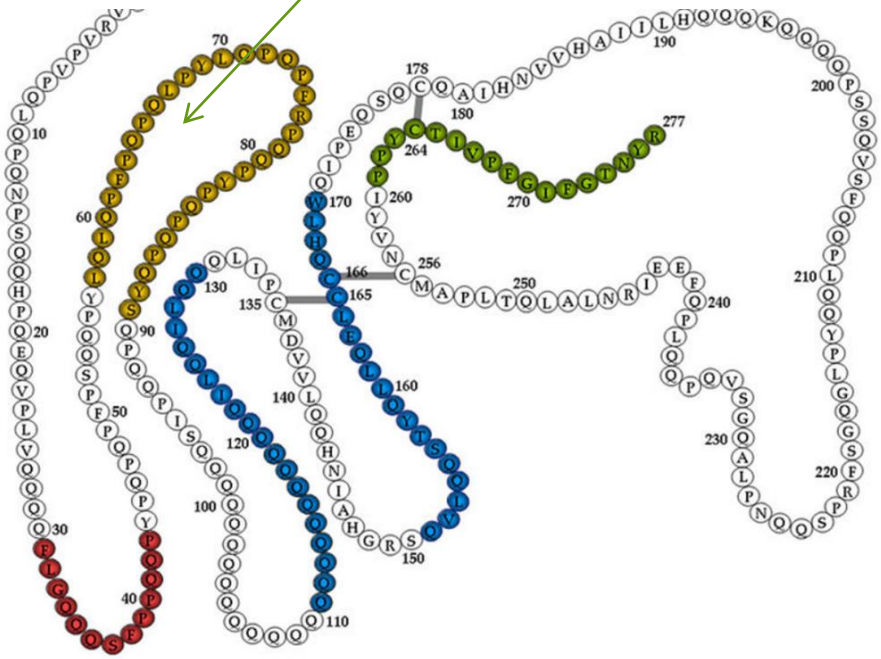
© SYNLAB

Механизм образования аутоантител при целиакии

- Патологический иммунный ответ возникает в отношении α – глиадина, который на 40% состоит из АК глютамина и пролина резистентного к ферментам ЖКТ (пепсин, трипсин и хемотрипсин)

Богатый пролином участок - инициатор иммуно - воспалительного ответа





Важно!!!

- Перед исследованием 🚫 «gluten-free» диета, обязательно указать на это
- Во избежание ложноотрицательных результатов пациент ужедневно должен употреблять глютенсодержащие продукты, например, 4 (6) кусочков булки в день в течение (2) 4 недель
- Во избежание ложноотрицательных результатов у младенцов тесты на целиакию назначаются только после введения глютена в рацион
- ~ 6.4% больных целиакией антитела не определяются (Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, et all. : ***Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study.*** Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jan;17(1):85-91)

Серологические тесты на целиакию

- **Koe transglutaminaasi vastane IgA (S-tTG IgA)**
- **Immuunglobuliin A (S-IgA)**
- **Koe transglutaminaasi vastane IgG (S-tTG IgG)**
- **Gliadiinivastane IgA (S- AGA IgA,** deamideeritud vorm)
- **Gliadiinivastane IgG (S- AGA IgG,** deamideeritud vorm)
- **Endomüüsiumivastane IgA (S-EMA IgA)**
- **Endomüüsiumivastane IgG (S-EMA IgG)**

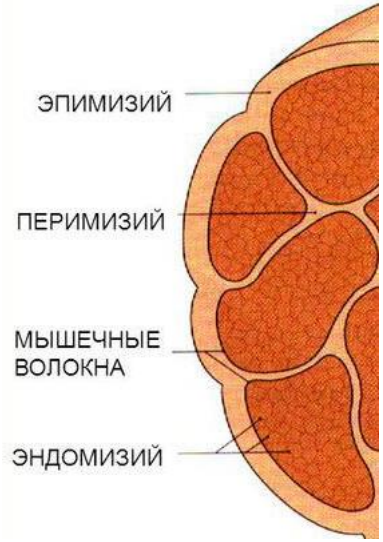
Взрослым и детям старше 2-х лет

При недостаточности S-IgA, < 0,2 g/L

Детям до 2-х лет

Тканевая трансглутаминаза

- В 1997 году в качестве основного антигена целиакии была охарактеризована тканевая трансглутаминаза (*Schuppan D*., с соавт. 1997)
- Тканевая трансглутаминаза образует поперечные сшивки между молекулами глютамина, что приводит к увеличению механической прочности соединительной ткани
- Существует несколько изоформ этого фермента активных в коже, желудочно-кишечном тракте, соединительной ткани паренхиматозных органов
- В кишечнике активна тканевая трансглутаминаза 2 типа (TG2)



Тканевой трансглутаминазой особенно богаты волокна соединительной ткани в составе мышц - эндомизий и внутренних органов – ретикулин

Антитела к эндомизию (ЕМА) в качестве своего субстрата имеют тканевую трансглутаминазу

Подозрение/скрининг на целиакию

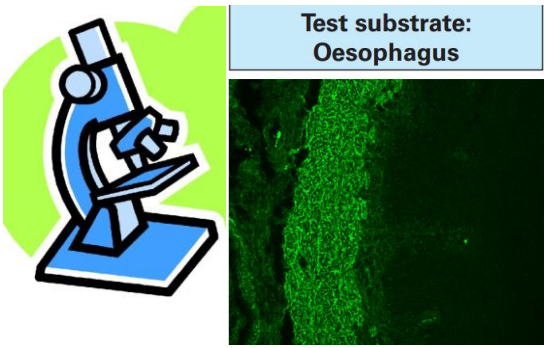
- Взрослым и детям старше 2-х лет → S-tTG IgA + S-IgA
- Детям младше 2-х лет → **S- AGA IgA + S- AGA IgG** (деамидированные пептиды)
- Чувствительность и специфичность теста S-tTG IgA у врослых 98% и 97%, у детей – 96% и 99% % *(Hill 2008; Donaldson 2008)*

  ESPHGAN Guidelines for the Diagnostic of Celiac Disease, 2012
- Диагноз целиакии без проведения биопсии возможен, если результат S-tTG превышает верхнее референсное значение в 10 раз + дополнительные исследования S-EMA из отдельно взятой пробы и HLA типирование
- HLA типирование рекомендовано тестом первой линии для лиц из группы риска без симптомов целиакии
- У лиц из группы риска без симптомов целиакии, но с генетической предрасположенностью

возможно временное повышение специфических антител, для постановки диагноза целиакии биопсия обязательна !!!

Антитела против тканевой транглутаминазы vs антитела против эндомизия

- Рекомендовано начинать с определения S-tTg IgA (S-tTg IgG)
- S-tTg IgA ложноположительный результат в 2-3% случаев и ложноотрицательный в 1-2% случаев
- Ложноотрицательные значения тканевой трансглутаминазы - во время или после иммунсупрессивного лечения, на фоне безглютеновой диеты)
- Ложноположительные значения - болезнь Крона , диабет 1 типа и другие аутоиммунные заболевавния, повреждения миокарда, заболевания печени, щитовидной железы, псориаз
- S- EMA IgA (S-EMA IgG) очень специфичный тест для диагностики целиакии



http://www.cureceliacdisease.org/

- Концентрация антител против тканевой трансглутаминазы понижается через 9-12 месяцев, против глиадина - через 2-3-9 месяцев после начала соблюдения безглютеновой диеты, при несоблюдении диеты - концентрация повышается
- Динамическоенаблюдение, включающее исследование антител: через 3–6 месяцев в первый год и далее один раз в год стабильных пациентов, отвечающих на безглютеновую диету
- Инфоматериалы для врачей «Лабораторная диагностика целиакии»

https://synlab.ee/wp-content/uploads/2017/12/SYNLAB_ts--liaakia_RU.pdf

Почему мы должны выявлять целиакию?

- Осложнения мальабсорбции – анемия, остеопроз
- Замедленный рост
- Возможное снижение фертильности как у женщин так и у мужчин
- Развитие АИЗ (системных так и органспецифических)
- Увеличивается риск развития неходжкинской лимфомы, опухоли тонкого кишечника, аденокарциномы толстой кишки и т.д.

Спасибо за внимание!

- Фарс в том, что люди которые, больны целиакией, но не знают своего диагноза, продолжают употреблять глютен, а люди, которые могут употреблять глютен, напротив избегают его

- SYNLAB **Пакет исследования непереносимости лактозы и глютена (целиакия)**
  информация и заказ
  https://minu.synlab.ee/toode/laktoosi-ja-gluteenitalumatuse-pakett/