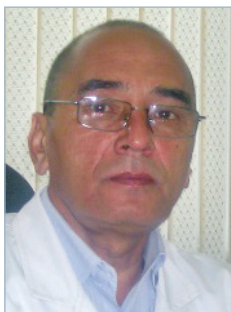


УДК 616.9-053.2

Б.С. ИСКАКОВ¹, А.Т. КАПАСОВА²¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан,²Городская поликлиника №3, г. Астана, Республика Казахстан**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ У ВЗРОСЛЫХ (обзор литературы)**

Искаков Б.С.

В данном обзоре литературы рассмотрены актуальные вопросы клинической и серологической диагностики целиакии у взрослых. Обсуждаются вопросы своевременного морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки для объективного диагноза.

Ключевые слова: целиакия, клиника, диагностика.

Первое клиническое описание целиакии (диарея, истощение, анемия, задержка физического развития) у детей принадлежит врачу Бартоломеевского госпиталя в Лондоне Samuel Gee (1888 г.). В 1908 г. С. Herter обратил внимание, что у детей с целиакией отмечается нарушение полового созревания [1]. Основной вклад в изучение целиакии внесен голландским педиатром K.W. Dicke, который в 1930 г. в своей работе впервые связал причину возникновения заболевания с глютенем [2]. Морфологический субстрат целиакии — ворсинчатая атрофия с гиперплазией крипт тонкого кишечника была подробно изучена Paulley (Ipswich, 1954) и Shiner (London, 1956). Антиглиадиновые антитела (АГА) у больных целиакией были обнаружены Berger (Basel, 1958), антитела к эндомизиуму (EmA) установлены Chorzelski (Warsaw, 1983). Дальнейший этап изучения целиакии был связан с открытием аутоантигена целиакии, тканевой трансглутаминазы (tTG) [3].

Целиакия определяется как хроническая, иммунологически опосредованная форма энтеропатии, поражающая тонкую кишку у генетически предрасположенных детей и взрослых и возникающая при употреблении глютеносодержащей пищи [4]. В литературе она также называется нетропической спру и глютеневой энтеропатией. Это аутоиммунное Т-клеточно-опосредованное полисиндромное системное заболевание, в патогенезе которого важное значение имеет отсутствие фермента tTG, расщепляющего клейковину злаковых культур [5, 6]. Общими чертами для групп риска является то, что они несут аллели, кодирующие антиген HLA-DQ2 или DQ8 [7, 8].

Даже при том, что точная и рациональная верификация теперь возможна, целиакия остается плохо диагностируе-

мым заболеванием, вероятно, из-за его широкого клинического спектра и недостаточного применения серологического скрининга [9, 10].

Исторически целиакия считалась редким заболеванием, которое, в основном, присуще для детей с типичными симптомами кишечной мальабсорбции. Однако, представления о целиакии стремительно развиваются на протяжении последних десятилетий, и сейчас признано, что она часто наблюдается и у взрослых [11, 12, 13]. В настоящее время она диагностируется примерно в равной степени у взрослых и детей [14, 15].

Частота выявления целиакии растет, и это, по-видимому, связано с истинным ростом заболеваемости, а не с повышением уровня осведомленности врачей и улучшением диагностики. Целиакия развивается у генетически восприимчивых людей, у которых, в ответ на неизвестные факторы окружающей среды, развивается иммунный ответ [16]. Исследования показали, что заболеваемость составляет от 0,5 до 1,0% среди американцев и европейцев соответственно [17, 18].

Улучшение диагностики целиакии объясняется несколькими факторами: применением серологических проб, достижениями эндоскопии, позволившие облегчить дуоденальную биопсию [19, 20]. Однако, несмотря на это, период верификации целиакии у каждого больного от начала появления симптомов до диагноза составляет в среднем 13 лет. Высокая летальность, сопряженная с осложнениями, прогрессирующее ухудшение качества жизни, необходимость постоянно придерживаться безглютеновой диеты (БГД) являются весомым аргументом для скрининга целиакии среди взрослых [21].

Контакты: Искаков Бауржан Самикович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней №2 с курсами смежных дисциплин, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, РК. Тел.: + 7 701 751 90 52

Contacts: Baurzhan S. Iskakov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases No.2 with Courses of Adjacent Disciplines of the Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty c., RK. Ph.: + 7 701 751 90 52

Исследование целиакии в Казахстане проводилось только среди детей. Проведенные в республике эпидемиологические исследования выявили распространенность целиакии среди детского населения с частотой 1:262. Результаты исследований позволили установить клинико-лабораторные критерии типичной, атипичной и латентной форм целиакии у детей. При типичной форме наблюдается преобладание энтеропатического синдрома (полифекалия, стеаторея, нарушение роста, выраженные нарушения обмена веществ). Диагноз устанавливается, как правило, в возрасте от 2 до 14 лет. Атипичная форма заболевания протекает без явных признаков синдрома мальабсорбции, скрываясь под различными клиническими «масками», с преобладанием какого-либо симптомокомплекса: гипокальциемического, судорожного, анемического, низкорослости и т.д. Атипичная форма в соотношении с типичной встречается с частотой 6:1 [22].

В работах Т.К. Исабековой (2008), Л.М. Карсыбековой и соавт. (2006) была установлена высокая частота целиакии среди детей г. Алматы (Казахстан). В группах риска наблюдались рефрактерная анемия, низкорослость, дисфункция кишечника, причем указанные заболевания нередко сочетались друг с другом. Проведенное скрининговое обследование 400 детей из группы риска выявило повышение титра антиглиадиновых антител в 21,5% случаев [23, 24].

У больных целиакией детей в Казахстане выявлено также нарушение кальциевого обмена, что является характерным для всех вариантов течения заболевания и может быть единственным симптомом данной патологии. Недостаток кальция проявляется остеопорозом, деформацией скелета, переломами трубчатых костей [25].

Исследования ультраструктуры слизистой оболочки (СО) тонкой кишки при атипичной форме целиакии позволили выявить микродефекты плазматической мембраны покровного эпителия, со слабо выраженной желудочной метаплазией цилиндрического эпителия. При типичной форме целиакии ультраструктура отличалась деструкцией покровного эпителия, снижением уровня дифференцировки бокаловидных и панетовских клеток, появлением темных и светлых не- и низкодифференцированных пролиферирующих клеток и клеток в состоянии апоптоза [26].

Изучение распространенности, особенностей клинического течения и диагностики, а также вопросов лечения целиакии среди взрослых жителей Казахстана ранее не проводилось.

Целиакия относится к врожденным энзимопатиям, характеризующимся нарушением усвоения продуктов белкового обмена растительного происхождения. Это заболевание рассматривается как хроническое воспаление СО тонкой кишки вследствие агрессии иммунных комплексов с последующим развитием обратимой атрофии и нарушением процесса мембранного пищеварения и всасывания [6, 27]. Многообразие проявления глютенной энтеропатии свидетельствует о системном характере болезни с вовлечением различных органов в патологический процесс [5].

Клинические проявления целиакии у 50% больных могут быть выражены тяжелой мальабсорбцией с типичными желудочно-кишечными симптомами (диарея, стеаторея, потеря веса, вздутие живота, метеоризм, боль в животе). Часто могут встречаться язвенный стоматит, геморрагиче-

ский диатез, железодефицитная анемия, кожные проявления в виде герпетиформного дерматита, неврологические расстройства, артропатия, бесплодие, гипопропротеинемия, повышение печеночных проб [28, 29].

Более половины всех выявленных случаев являются малосимптомными или клинически атипичными, связанными с остеопорозом, повреждениями опорно-двигательного аппарата, неврологическими нарушениями, эндокринопатиями или кожными заболеваниями [30, 31].

Скрытая форма у взрослых встречается в 4-5 раз чаще, чем симптоматическая. Среди больных железодефицитной анемией глютенная энтеропатия диагностируется у 2,2-15,5%. В клинической картине целиакии могут преобладать симптомы других аутоиммунных заболеваний. Скрытой формой глютенной целиакии страдает приблизительно 1% населения [32, 33]. Бессимптомные и малосимптомные формы целиакии, без патологических изменений в СО тонкого кишечника, в основном выявляются с помощью серологических скрининг-тестов [34, 35].

У женщин целиакия встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, это объясняется тем, что женщины больше подвержены аутоиммунным заболеваниям. Зачастую пациенты с целиакией наблюдаются и лечатся по поводу синдрома раздраженного кишечника, заболеваний щитовидной железы, хронической диареи, функционального запора и др. [36].

В настоящее время целиакия у взрослых или у детей редко протекает с классическими проявлениями тяжелой кишечной мальабсорбции [37]. В связи с поздней диагностикой и отсутствием адекватной диеты в ряде случаев наблюдаются декомпенсированные метаболические расстройства – гипокальциемия и гипофосфатемия, которые приводят к остеопорозу, уменьшению плотности костей, формированию рахитоподобных деформаций, патологическим переломам, гипокальциемическим судорогам [38].

Целиакия без лечения в долгосрочной перспективе связана с высоким риском желудочно-кишечного рака, в том числе Т-клеточной кишечной лимфомой, которая является очень редким заболеванием [39].

Диагностика целиакии основана на определении весьма специфических аутоантител (ААТ) к tTG и EmA, аутоантигенам целиакии и дезамидированными пептидами глиадина (DGP). У пациентов с целиакией обычно выявляются антитела IgA, а при дефиците IgA антител основу диагностики составляют антитела IgG типа. Важным диагностическим критерием целиакии является гистологическая картина СО кишечника, которая характеризуется воспалительным инфильтратом, гиперплазией крипт и различной выраженностью атрофии ворсинок [40].

У больных целиакией тест антител IgA к tTG считается очень важным, так как он демонстрирует высокую чувствительность и специфичность, а его уровни коррелируют со степенью морфологических изменений в СО кишечника. Тесты DGP, особенно класса IgG, имеют значительно более высокую диагностическую точность и могут заменить тесты антител к tTG. Комбинация IgG против DGP и IgA антител к tTG демонстрирует большую чувствительность и очень высокую специфичность [41].

В последние годы определение антиглиадиновых антител (АГА) в сыворотке крови пациентов с целиакией потерял

диагностическую ценность из-за весьма низкой чувствительности и специфичности [42]. Тесты АГА имеют низкую прогностическую ценность - в диапазоне от 18 до 31% [43,44].

Специальные тесты ELISA для IgA и IgG АГА второго поколения и DGP показывают очень обнадеживающие результаты [45, 46]. Тест h-tTG/DGP Screen оказался лучше традиционных анализов диагностики целиакии [47], а также позволяет избежать биопсии ДПК в группах риска [48].

Catassi C. et al. (2007) сообщили о 43-кратном увеличении частоты диагноза целиакии в США, после начала проведения скрининга. Все тесты имеют 100% отрицательное прогностическое значение, т.е. нормальные значения практически исключают целиакию с классической гистологией. С другой стороны, при том же предположении средние положительные прогностические значения аутоантител к EmA и IgA против антител к тканевой TTG составляют 83% и 72% соответственно [49].

Grossmann K, et al., (2016) использовали метод мультиплексной косвенной иммуофлюоресценции CytoBead для иммобилизации антигена и антитела с использованием флуоресцентных микрочастиц с применением системы AKLIDES®. Определения изолированного и тотального IgA оказались сопоставимы с классическим анализом аутоантител IgA с помощью тестов ELISA. Полученные результаты позволили рекомендовать определение аутоантител IgA к tTG2, DGP, EmA для скрининга целиакии [50].

tTG2-ELISA может быть стандартизован в любой клинической лаборатории, поэтому он рекомендуется в качестве первичного серологического скринингового теста на целиакию. Общий уровень IgA следует измерять перед тестом, поскольку более 2% пациентов с целиакией имеют селективный IgA-дефицит, так что тесты аутоантител IgA могут быть отрицательными даже в условиях активного заболевания. Если обнаружен дефицит IgA, рекомендуется тест на аутоантитела IgG против DGP. Эти пептиды образуются в СО тонкого кишечника только при целиакии [51].

Таким образом, составными частями иммунной ответной реакции при целиакии являются антитела к DGP и к самой tTG. Диагностика целиакии наряду с биопсией СО тонкого кишечника может также опираться на сверхвысокочувствительные и высокоспецифичные серологические результаты. Прежде всего, наличие антител класса IgA к tTG и DGP позволяет нам диагностировать малосимптомное заболевание и может служить контрольным параметром успешной терапии, а также быть превосходными серологическими средствами скрининга для диагностики целиакии [52, 53, 54].

В недавно проведенных метаанализах были обнаружены убедительные данные, подтверждающие превосходную точность тестов IgA к TTG (чувствительность = 92,5%, специфичность = 97,9%) и отличная специфичность тестов IgA к EmA (чувствительность = 79,0%, специфичность - 99,0%), а также были получены высокие результаты для антител IgA DGP (чувствительность = 87,8%, специфичность - 94,1%) [55].

В заключение следует отметить, что распространенность целиакии увеличивается во всем мире, и многие пациенты остаются недиагностированными, что требует активного внедрения новых подходов к диагностике, лечению, а также

системе реабилитации больных для обеспечения высокого качества жизни пациентов. В настоящее время возможности для этого существуют [56].

Очень аккуратным, и лучшим по стандартизации текущих анализов, может стать серологическое тестирование, которое в ближайшем будущем заменит гистологическое исследование биоптатов СО тонкой кишки, являющейся на сегодняшний день “золотым стандартом” для диагностики целиакии. Серологическое обследование представляется привлекательной альтернативой, поскольку оно является неинвазивным и более объективным в интерпретации методом [57]. Дополнительные исследования необходимы для подтверждения точности диагностических тестов и для проверки перспективных алгоритмов [55].

Главной задачей в будущем является эффективное распределение имеющихся ресурсов, чтобы уменьшить бремя целиакии [58]. Будущие исследования должны сосредоточиться на следующих областях:

- изучении заболевания с помощью генетических и антигенных структур, в том числе исследований патогенеза рефрактерной целиакии;
- разработке методов лечения для достижения длительной ремиссии без БГД;
- разработке методов профилактики и лечения экстракишечных проявлений и осложнений;
- определении роли и места дуоденальной биопсии и серологического тестирования в диагностике и мониторинге;
- поиске надежных и специфичных маркеров крови для диагностики и мониторинга заболевания.

Увеличение в Казахстане, как и во всем мире, количества больных с недиагностированными заболеваниями кишечника, протекающие с синдромом мальабсорбции, диареей или сочетающиеся с аутоиммунными процессами, остеопорозом, могут быть проявлениями целиакии. В этой связи вопросы диагностики целиакии у взрослых жителей представляют собой важную нерешенную проблему современной гастроэнтерологии республики.

Внедрение неинвазивных скрининговых тестов, основанных на определении специфических серологических маркеров целиакии – аутоантител IgA или IgG к tTG, EmA DGP, позволит своевременно верифицировать диагноз и выбрать рациональную программу профилактики и лечения пациентов.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Hardwick C. Prognosis in coeliac disease: A Review of Seventy-Three Cases // Archives of disease in childhood. – 1939. – Vol. 14(80). – P. 279–294. [PMC free article] [PubMed]

- 2 van Berge-Henegouwen G.P., Mulder C.J. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet // *Gut*. – 1993. – Vol. 34. – P. 1473–1475
- 3 Dieterich W., Ehnis T., Bauer M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease // *Nat Med*. – 1997. – No. 3. – P. 797–801
- 4 Bai J.C., Fried M., Corazza G.R. et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease // *J Clin Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 47(2). – P. 121–6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83 [PubMed]
- 5 Rampertab S.D., Pooran N., Brar P., Singh P., Green P.H. Trends in the presentation of celiac disease // *Am J Med*. – 2006. – Vol. 119(355). – P. 9–355.14
- 6 Schuppan D., Junker Y., Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137. – P. 1912–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.008.
- 7 Lionetti E., Castellaneta S., Francavilla R. et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371(14). – P. 1295–1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1400697.
- 8 Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E. et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371. – P. 1304–1315. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172.
- 9 Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A. et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project // *Ann Med*. – 2010. – Vol. 42(8). – P. 587–95. DOI: 10.3109/07853890.2010.505931
- 10 Rostom A., Dube C., Cranney A. et al. Celiac Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 104. Rockville (MD) Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2004
- 11 West J., Logan R.F., Hill P.G. et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England // *Gut*. – 2003. – Vol. 52. – P. 960–965. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.7.960>. [Crossref], [PubMed], [Scopus (360)].
- 12 Rostom A., Murray J.A., Kagnoff M.F. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 1981–2002. DOI:10.1053/j.gastro.2006.10.004. [PubMed]
- 13 Green P.H., Cellier C. Celiac disease // *N Engl J Med*. – 2007. – Vol. 357. – P. 1731–1743. DOI: 10.1056/NEJMra071600. [Crossref] [Medline]
- 14 Lurz E., Scheidegger U., Spalinger J. et al. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children // *European journal of pediatrics*. – 2009. – Vol. 168. – P. 839–845
- 15 Stordal K., Bakken I.J., Suren P., Stene L.C. Epidemiology of coeliac disease and co-morbidity in Norwegian Children // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2013. – Vol. 110(49). – P. 835–846 [PubMed]
- 16 Schuppan D., Zimmer Klaus-Peter. The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease // *Dtsch Arztebl Int*. – 2013. – Vol. 110(49). – P. 835–846. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0835, [PubMed]
- 17 Reilly N.R., Green P.H. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease // *Semin Immunopathol*. – 2012. – Vol. 34(4). – P. 473–478. DOI: 10.1007/s00281-012-0311-2.
- 18 Barada K., Abu Daya H., Rostami K., Catassi C. Celiac disease in the developing world // *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. – 2012. – Vol. 22. – P. 773–796. [PubMed]
- 19 Catassi C., Kryszak D., Bhatti B. et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974 // *Ann Med*. – 2010. – Vol. 42. – P. 530–538 DOI:10.3109/07853890.2010.514285.
- 20 Lohi S., Mustalahti K., Kaukinen K. et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2007. – Vol. 26. – P. 1217–1225. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x
- 21 Aziz I., Sanders D.S. Are we diagnosing too many people with coeliac disease? // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2012. – Vol. 71(4). – P. 538–544
- 22 Машкеев А.К., Шарипова М.Н., Исабекова Т.К. Клинико-эпидемиологические особенности целиакии у детей г. Алматы // *Вопросы детской диетологии*. – 2007. – Vol. 2. – P. 76–77
- 23 Исабекова Т.К. Клинико-эпидемиологические особенности и организация лечения целиакии у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2008. – 23 с.
- 24 Карсыбекова Л.М., Машкеев А.К., Шарипова М.Н. и др. Определение антиглиадиновых антител в диагностике целиакии. Матер. XIII Конгр. детских гастроэнтерологов России. – М., 2006. – С. 294–295
- 25 Назарова А.З. Сравнительная клиническая характеристика нарушений кальциевого обмена у детей с целиакией // *Издательский дом «Здоровье Казахстана»*. http://health-kz.com/arhiv/09_40_2015
- 26 Махнева А.Ф. Морфологические особенности целиакии детского возраста. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2010. – 24 с.
- 27 Каченко Е.И. Гастроэнтерология: руководство для врачей. - СПб.: ООО «Издательство „СпецЛит“», 2013. – 637 с.
- 28 Green P.H.R., Stavropoulos S.N., Panagi S.G. et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey // *Am J Gastroenterol*. – 2001. – Vol. 96. – P. 126–131. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03462.x, [PubMed]
- 29 Лазебник Л.Б., Щербаков П.Л. Гастроэнтерология. Болезни взрослых. Спец. издат, 2011. - 480 с.
- 30 Green P.H. The many faces of the celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128(1). – P. 74–78 [PubMed].
- 31 Telega G., Bennet T.R., Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease // *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. – 2008. – Vol. 162. – P. 164–168. View at Publisher, View at Google Scholar, View at Scopus
- 32 Catassi C., Fanciulli G., Appelo A.R. et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the General population for coeliac disease // *Am J Gastroenterol*. – 2000. – Vol. 95(7). – P. 732–736 [PubMed]
- 33 Максимов В.А., Далидович К.К., Куликов А.Г. и др. Диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения. – М.: Адамать, 2016. – 627 с.
- 34 Zimmer K.P., Fischer I., Mothes T. et al. Endocytotic

- segregation of gliadin peptide 31-49 in enterocytes // *Gut*. – 2010. – Vol. 59. – P. 300–310. View at Publisher, View at Google Scholar, View at Scopus
- 35 Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C. et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms // *Gut*. – 2013. – Vol. 62. – P. 43–52. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>, [Crossref], [PubMed], [Scopus] (465)
- 36 Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М. и др. Глютенчувствительная целиакия и профилактика аутоиммунных и онкологических заболеваний // *Тер. арх.* – 2007. – Т. 79, №2. – С. 5-11
- 37 Whyte L.A., Jenkins H.R. The epidemiology of coeliac disease in South Wales: a 28-year perspective // *Archives of disease in childhood*. – 2013. – Vol. 98. – P. 405–407
- 38 Ревнова О.М., Лайл Х.Б. Клинические аспекты целиакии у детей // *Педиатрия*. – 2000. – №5. – С. 107–110
- 39 Chandesris M.O., Malamut G., Verkarre V. et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives // *Gastroenterologie clinique et biologique*. – 2010. – Vol. 34. – P. 590–605. [PubMed]
- 40 Губская Е.Ю. Серонегативная целиакия или непереносимость глютена без целиакии? Дифференциальная диагностика целиакии и непереносимости глютена без целиакии по результатам собственных наблюдений // *Науковий вісник національного медичного університету імені О.О. Богомольця*. – 2013. – №4. – С. 55-58
- 41 Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease // *Adv Clin Chem*. – 2015. – Vol. 68. – P. 1-55. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.12.006
- 42 NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease, Bethesda (2004). http://www.consensus.nih.gov/cons/118/118cdc_intro.htm
- 43 Leffler D.A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease // *Am J Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 105(12). – P. 2520–2524. [PubMed]
- 44 Simell S., Hoppu S., Hekkala A. Fate of five celiac disease-associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in a natural history study // *Am J Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 102(9). – P. 2026-2035. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01360.x [PubMed]
- 45 Sugai E., Nachman F., Vázquez H. et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment // *Dig Liver Dis*. – 2010. – Vol. 42. – P. 352–358. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2009.07.011>. [PubMed], [CrossRef], [Google Scholar]
- 46 Vermeersch P., Geboes K., Mariën Ga. et al. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease // *Chim Clin Acta*. – 2010. – Vol. 411. – P. 931–935. DOI: 10.1016/j.cca.2010.02.060. [PubMed]
- 47 Sugai E., Moreno M.L., Hwang H.J. et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? // *World J Gastroenterol*. – 2010. – Vol. 16. – P. 3144–3152. DOI: 10.3748/wjg.v16.i25.3144, [PubMed]
- 48 Porcelli B., Ferretti F., Vindigni C. et al. Assessment of a combination screening assay for celiac disease // *Auto Immun Highlights*. – 2011. – Vol. 2(2). – P. 67–71. [PMC free article] [PubMed]
- 49 Catassi C., Kryszak D., Loius-Jacques O. et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America // *Am J Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 102. – P. 1454-1460. [PubMed]
- 50 Grossmann K., Röber N., HiEmAnn. et al. Simultaneous detection of celiac disease-specific IgA antibodies and total IgA // *Auto Immun Highlights*. – 2016. – Vol. 7(1). – P. 2
- 51 Richter T., Bossuyt X., Vermeersch P. Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2012. – Vol. 55(1). – P. 21-25
- 52 Zimmer K.P. Nutrition and celiac disease // *Current problems in pediatric and adolescent health care*. – 2011. – Vol. 41. – P. 244–247. [PubMed]
- 53 Roshan B, Leffler DA, Jamma S, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north American referral center // *Am J Gastroenterol*. 2011;106:923–928. DOI: 10.1038/ajg.2011.104
- 54 Elfstrom P., Granath F., Ekstrom Smedby K. et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease // *J National Cancer Institute*. – 2011. – Vol. 103. – P. 436–444. DOI: 56410.1093/jnci/djq564
- 55 Maglione M.A., Okunogbe A., Ewing B. et al. Diagnosis of Celiac Disease (Comparative Effectiveness Reviews, No. 162) // *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*. – 2016. – No. 15(16)-EHC032-EF
- 56 Бельмер С.В. Эпидемиология целиакии. Факты и выводы // *Леч.врач*. – 2013. – №1
- 57 Roujon P., Sarrat A., Contin-Bordes C. et al. Serological diagnosis of celiac disease // *Pathol Biol (Paris)*. – 2013. – Vol. 61(3). – P. 39-46
- 58 Ludvigsson J.F., Bai J.C., Biagi F. et al. Authors of the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology // *Gut*. – 2014. – Vol. 63(8). – P. 1210–1228. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306578

REFERENCES

- 1 Hardwick C. Prognosis in coeliac disease: A Review of Seventy-Three Cases. *Archives of disease in childhood*. 1939;14:279–94. [PMC free article] [PubMed]
- 2 van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut*. 1993;34:1473–5
- 3 Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3:797–801
- 4 Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):121-6. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83 [PubMed]
- 5 Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med*. 2006;119:355.e 9-355.14.
- 6 Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137:1912–33. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.008.

- 7 Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371(14):1295–303. DOI: 10.1056/NEJMoa1400697.
- 8 Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1304–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1404172.
- 9 Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587–95 DOI: 10.3109/07853890.2010.505931
- 10 Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. Celiac Disease. Evidence Report/Technology Assessment No. 104. Rockville (MD) Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2004
- 11 West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut.* 2003;52:960–5
- 12 Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006;131:1981–2002
- 13 Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1731–43. DOI: 10.1056/NEJMra071600. [Crossref] [Medline]
- 14 Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J, et al. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *European journal of pediatrics.* 2009;168:839–45
- 15 Stordal K, Bakken IJ, Suren P, Stene LC. Epidemiology of coeliac disease and co-morbidity in Norwegian Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2013;110(49):835–46. [PubMed]
- 16 Schuppan D, Zimmer Klaus-Peter. The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(49):835–46. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0835, [PubMed]
- 17 Reilly NR, Green PH. Epidemiology and clinical presentations of celiac. *Semin Immunopathol.* 2012;34(4):473-8. DOI: 10.1007/s00281-012-0311-2.
- 18 Barada K, Abu Daya H, Rostami K, Catassi C. Celiac disease in the developing world. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America.* 2012;22:773–96
- 19 Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010;42:530–8. DOI:10.3109/07853890.2010.514285.
- 20 Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1217–25. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x
- 21 Aziz I, Sanders DS. Are we diagnosing too many people with coeliac disease? *Proceedings of the Nutrition Society.* 2012;71(4):538-544
- 22 Mashkeev AK, Sharipova MN, Isabekova TK. Clinical and epidemiological features of celiac disease in children in Almaty. *Voprosy detskoy dietologii = Questions of children's dietology.* 2007;2:76–7 (In Russ.)
- 23 Isabekova TK. *Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i organizatsiya lecheniya tseliakii u detey. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Clinical and epidemiological features and organization of treatment of celiac disease in children. Author's abstract. dis. ... cand. med. science]. Almaty; 2008. P. 23
- 24 Karsybekova LM, Mashkeev AK, Sharipova MN, et al. *Opređenje antigliadinovykh antitel v diagnostike tseliakii. Mat. XIII Kongr. detskikh gastroenterologov Rossii* [Determination of antigliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. Mat. XIII Congress. children gastroenterologists in Russia]. Moscow; 2006. P. 294–5
- 25 Nazarova AZ. *Sravnitel'naya klinicheskaya kharakteristika narusheniy kal'tsievogo obmena u detey s tseliakiey* [Comparative clinical characteristics of calcium metabolism disorders in children with celiac disease]. Almaty: Publishing House "Health of Kazakhstan". Available from: http://health-kz.com/arhiv/09_40_2015
- 26 Makhneva AF. *Morfologicheskie osobennosti tseliakii detskogo vozrasta. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk* [Morphological features of celiac disease in childhood. Author's abstract. diss. ... cand. med. science]. Almaty; 2010. P. 24
- 27 Tkachenko EI. *Gastroenterologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Gastroenterology: a guide for doctors]. 2013.- 637c.
- 28 Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:126-131. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03462.x, [PubMed].
- 29 Lazebnik LB, Shcherbakov PL. *Gastroenterologiya. Bolezni vzroslykh. Spets Izdat.* [Gastroenterology. Diseases of adults. Special Publishers]. 2011. P. 480
- 30 Green PH. The many faces of the celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology.* 2005;128(1):74-8 [PubMed].
- 31 Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2008;162:164–8. View at Publisher, View at Google Scholar, View at Scopus
- 32 Catassi C, Fanciulli G, Appelo AR, et al. Antiendomysium versus antigliadin antibodies in screening the General population for coeliac disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(7):732-6. [PubMed]
- 33 Maximov VA, Dalidovich KK, Kulikov AG, et al. *Diagnostika i lechenie zabozevanii organov pishhevareniya* [Diagnosis and treatment of digestive system diseases]. 2016. P. 627
- 34 Zimmer KP, Fischer I, Mothes T, et al. Endocytotic segregation of gliadin peptide 31-49 in enterocytes. *Gut.* 2010;59:300–10. View at Publisher, View at Google Scholar, View at Scopus
- 35 Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62:43–52. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346>, [Crossref], [PubMed], [Scopus] (465)
- 36 Parfenov AI, Sabelnikova EA, Krums LM, et al. Gluten-sensitive celiac disease and prevention of autoimmune and oncological diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archiv.* 2007;79(2):5-11 (In Russ.)
- 37 Whyte LA, Jenkins HR. The epidemiology of coeliac disease in South Wales: a 28-year perspective. *Archives of disease in childhood.* 2013;98:405–7
- 38 Revnova OM, Lyle KhB. Clinical aspects of celiac disease in children. *Pediatrya = Pediatrics.* 2000;5:107–10 (In Russ.)
- 39 Chandesris MO, Malamut G, Verkarre V, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical

presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2010;34:590–605. [PubMed]

40 Gubskaya EYu. Seronegative celiac disease or gluten intolerance without celiac disease? differential diagnosis of celiac disease and intolerance to gluten without celiac disease based on the results of their own observations. *Nauchnyy vestnik natsional'nogo meditsinskogo universiteta imeni A.A. Bogomol'tsa = Scientific Vestnik of the National Medical University n.a. A.O. Bogomolets*. 2013;4:55-8 (In Russ.)

41 Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv Clin Chem*. 2015;68:1-55. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.12.006

42 NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease, Bethesda 2004. Available from: http://www.consensus.nih.gov/cons/118/118cdc_intro.htm

43 Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2520–4. 12. [PubMed]

44 Simell S, Hoppu S, Hekkala A. Fate of five celiac disease-associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in a natural history study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2026-35. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01360.x [PubMed]

45 Sugai E, Nachman F, Vázquez H, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis*. 2010;42:352–8 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2009.07.011>. [PubMed], [CrossRef], [Google Scholar]

46 Vermeersch P, Geboes K, Mariën Ga, et al. Diagnostic performance of IgG anti-deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. *Chim Clin Acta*. 2010;411:931–5 DOI: 10.1016/j.cca.2010.02.060, [PubMed]

47 Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol*. 2010;16:3144–52. DOI: 10.3748/wjg.v16.i25.3144, [PubMed]

48 Porcelli B, Ferretti F, Vindigni C, et al. Assessment of a combination screening assay for celiac disease. *Auto Immun Highlights*. 2011;2(2):67–71. [PMC free article] [PubMed]

49 Catassi C, Kryszak D, Loius-Jacques O. et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1454-60. [PubMed]

50 Grossmann K, Röber N, HiEmAnn, et al. Simultaneous detection of celiac disease-specific IgA antibodies and total IgA. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):2

51 Richter T, Bossuyt X, Vermeersch P. Determination of IgG and IgA antibodies against native gliadin is not helpful for

the diagnosis of coeliac disease in children up to 2 years old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(1):21-5

52 Zimmer KP. Nutrition and celiac disease. *Current problems in pediatric and adolescent health care*. 2011;41:244–7. [PubMed]

53 Roshan B, Leffler DA, Jamma S, et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north American referral center. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:923–8. DOI: 10.1038/ajg.2011.104

54 Elfstrom P, Granath F, Ekstrom Smedby K, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J National Cancer Institute*. 2011;103:436–44. DOI: 10.1093/jnci/djq564

55 Maglione MA, Okunogbe A, Ewing B, et al. Diagnosis of Celiac Disease (Comparative Effectiveness Reviews, No. 162). *Agency for Healthcare Research and Quality (US)*; 2016;15(16)-EHC032-EF

56 Belmer SV. Epidemiology of celiac disease. Facts and conclusions. *Lechashchiy vrach = Therapist*. 2013;1 (In Russ.)

57 Roujon P, Sarrat A, Contin-Bordes C, et al. Serological diagnosis of celiac disease. *Pathol Biol (Paris)*. 2013;61(3): 39-46

58 Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Authors of the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–1228. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306578.

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Б.С. ЫСҚАҚОВ¹, А.Т. ҚАПАСОВА²

¹С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

²№3 қалалық емхана, Астана қ., Қазақстан Республикасы **ЕРЕСЕКТЕРДЕ ЦЕЛИАКИЯ ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЗЕРТХАНАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ (әдеби шолу).**

Бұл әдеби шолуда ересектер арасындағы целиакияның клиникалық және серологиялық диагностиканың өзекті мәселелері талқыланды. Объективті диагноз үшін жіңішке ішектің шырышты қабығын уақытылы морфологиялық зерттеудің мәселелері талқилануда.

Негізгі сөздер: целиакия, клиникасы, диагностикасы.

S U M M A R Y

B.S. ISKAKOV¹, A.T. KAPASOVA²

¹Asfendiyarov Kazakh national medical university, Almaty c., Republic of Kazakhstan,

²City polyclinic No3, Astana c., Republic of Kazakhstan

CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF CELIAC DISEASE IN ADULTS (literature review).

In this review of literature topical issues of clinical and serological diagnostics of celiac disease at adults are considered. Issues of well-timed morphological research of mucosa small bowel for the objective diagnosis are discussed.

Key words: celiac disease, clinic, diagnostics.

Для ссылки: Исаков Б.С., Капасова А.Т. Клинико-лабораторные аспекты диагностики целиакии у взрослых (обзор литературы) // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 9 (183). – P. 44-50

Статья поступила в редакцию 18.08.2017 г.

Статья принята в печать 11.09.2017 г.