

СЕРОКОНВЕРСИЯ И СПОНТАННОЕ СНИЖЕНИЕ АНТИТЕЛ К ТКАНЕВОЙ ТРАНСГЛЮТАМИНАЗЕ У ПАЦИЕНТА С ГЕНЕТИЧЕСКИМ РИСКОМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ЦЕЛИАКИИ

Саванович И. И., Писарик Д. М.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В настоящее время диагностика целиакии в нашей стране основывается на данных клинической картины, результатах серологических исследований с определением антител к деамидированному или нативному глиадину, тканевой трансглутаминазе, морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в качестве дополнительных исследований может проводиться молекулярно-генетическое тестирование на наличие характерных для целиакии гаплотипов HLA-DQ2/DQ8. Морфологическим критерием целиакии является повышенная инфильтрация эпителия ворсинок межэпителиальными лимфоцитами, гиперплазия крипт, повышение лимфоплазмочитарной инфильтрации собственной пластинки, различная степень выраженности атрофии ворсинок (Marsh II–III в соответствии с гистологической классификацией целиакии по Marsh-Oberhuber). Ни один из этих критериев сам по себе не достаточен для подтверждения диагноза целиакии.

Диагностические сложности вызывают клинические ситуации с повышенным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе (сероконверсия) и нормальной структурой слизистой оболочки тонкой кишки по данным морфобиопсий (Marsh 0–I). Среди данной группы у некоторых пациентов в дальнейшем на фоне обычной глютенсодержащей диеты может наблюдаться спонтанное снижение до нормы ранее повышенных уровней антител к тканевой трансглутаминазе. С учетом международных рекомендаций по менеджменту целиакии этих пациентов возможно рассматривать как лиц с потенциальной целиакией, однако в настоящее время алгоритм наблюдения, маркеры прогноза трансформации патологии в активную целиакию с развитием энтеропатии и целесообразность назначения безглютеновой диеты остаются неясными.

В данной работе представлен клинический случай спонтанной отрицательной сероконверсии антител к тканевой трансглутаминазе у пациента с генетическим риском предрасположенности к целиакии.

Ключевые слова: сероконверсия, целиакия, тканевая трансглутаминаза, антитела к деамидированному глиадину.

Введение. Целиакия представляет собой системное заболевание, вызванное глютеном и характеризующееся наличием специфических антител, гаплотипов HLA-DQ2 или HLA-DQ8, энтеропатии и вариабельной комбинацией типичных и/или атипичных клинических проявлений [1]. По сравнению с активной целиакией случаи сероконверсии антител к тканевой трансглутаминазе (АТ к тТГ) характеризуют такие особенности, как более низкая распространенность DQ2 и более высокая распро-

страненность DQ8, нормальное строение слизистой оболочки кишечника или выявление минимальных ее изменений с повышенной инфильтрацией эпителия ворсинок межэпителиальными лимфоцитами (степень Marsh 0-I) при гистологическом исследовании [2]. Однако ложноположительные значения антител могут быть связаны с аналитическими или случайными ошибками при лабораторном анализе. Нормальные результаты гистологического исследования могут быть следствием ограниченного

количества биопсий, артефициальных изменений биоптатов, неправильной ориентации биопсии, недостаточного опыта патологоанатомов или низкое потребление глютена перед диагностикой. Оценка всех этих факторов, кроме генетики, должна проводиться на диете, содержащей глютен, поскольку безглютеновая диета меняет клиническую, серологическую и гистологическую картины, делая невозможным в дальнейшем распознавание характерных аспектов заболевания.

Термин «потенциальная целиакия» был впервые введен в 1993 г. С. J. Ferguson с соавт. [3]. Данное состояние наблюдается у лиц с генетической предрасположенностью, которые не соблюдают безглютеновую диету и имеют сывороточные антитела, специфичные к целиакии, но не демонстрируют каких-либо микроскопических изменений в архитектуре слизистой оболочки тонкой кишки (стадия Marsh 0) или демонстрируют только увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов в локальной области (стадия Marsh 1) [4]. До 2013 г. это состояние описывалось как латентная глютеновая болезнь; однако использование термина было прекращено с пересмотром номенклатуры глютензависимых заболеваний [1].

Алгоритм наблюдения за пациентами в случае сероконверсии АТ к тТГ с генетическим риском предрасположенности к целиакии и решение вопроса о назначении безглютеновой диеты, по данным научной литературы, окончательно не сформирован. Единственным общепринятым методом лечения целиакии на сегодняшний день является безглютеновая диета, однако лечение пациентов с потенциальной глютеновой болезнью до сих пор остается неясным. Точно так же для детского возраста нет консенсуса о последующем наблюдении за данной группой пациентов. Наличие сероконверсии АТ к тТГ как у взрослых, так и у детей является дискуссионным с точки зрения рекомендации безглютеновой диеты [1].

Привлекает внимание в аспекте проблематики нашей работы прогностическая модель для оценки риска развития атрофии ворсин при потенциальной целиакии, разработанная R. Auricchio с соавт. В соответствии с данной моделью назначение безглютеновой диеты рекомендовано при выявлении у пациента клинических симптомов заболевания [3]. Напротив, K. Kugra с соавт. рекомендуют бессимптомным пациентам с потенциальной целиакией начинать диетотерапию как можно раньше с целью снижения риска развития

осложнений целиакии [4]. Однако, в недавнем обзоре A. Itzlinger с соавт. безглютеновая диета рассматривалась как неадекватное лечение бессимптомных пациентов с потенциальной целиакией [5].

В работе R. Mandile с соавт. получены противоречивые результаты, согласно которым только 54 % пациентов с симптомами потенциальной целиакии имеют положительный клинический ответ в течение первых 12 месяцев безглютеновой диеты. Авторы предположили, что существенным фактором, влияющим на эффективность диетотерапии у данной группы пациентов, является синдром раздраженного кишечника [6]. В 2014 г. A. Auricchio с соавт. продемонстрировали, что у значительной части пациентов с потенциальной целиакией наблюдались колебания или снижение уровня АТ к тТГ, а в группе пациентов с устойчиво положительными АТ к тТГ в 66 % случаев на фоне глютенсодержащего питания повреждения слизистой оболочки не отмечалось до 9 лет наблюдения [3]. В 2019 г. E. Lionetti с соавт. пришли к аналогичным выводам: у детей с сероконверсией АТ к тТГ, находящихся на обычном питании, риск прогрессирования до явной целиакии незначителен [2].

О возможности спонтанного снижения уровня АТ к тТГ сообщено в исследовании, посвященном наблюдению за младенцами с генетической предрасположенностью к развитию сахарного диабета и целиакии, родившихся с 1993 по 2004 г. в больнице Св. Джозефа в Денвере (США). Лицам с генотипами предрасположенности периодически определяли аутоантитела к данным заболеваниям, в том числе к тканевой трансглутаминазе. Участники были протестированы в возрасте 9, 15 и 24 месяцев, а затем ежегодно. При наличии повышенных уровней АТ к тТГ исследование повторяли в течение 3–6 месяцев. Из 1339 обследованных субъектов у 66 развилась целиакия, что было подтверждено серологически и морфологически, а у 46 отмечалось только повышение АТ к тТГ (изолированная сероконверсия). При этом сероконверсия разрешилась спонтанно, без лечения, у 21 из 46 пациентов (46 %). О судьбе остальных пациентов, а также информации о других сопутствующих заболеваниях в данной публикации не сообщалось [7].

В 2016 г. исследовательская группа J. A. Silvester с соавт. указала, что бессимптомных пациентов необходимо наблюдать на предмет развития новых клинических симптомов и/или существенного повышения уровня АТ к тТГ в сыворотке крови [5].

Цель работы — описание клинического случая спонтанной отрицательной сероконверсии антител к тканевой трансглутаминазе у пациента с генетическим риском предрасположенности к целиакии на фоне глютенсодержащей диеты с целью привлечения внимания врачей к особенностям диагностики глютенной болезни в детском возрасте.

Материалы и методы. Для описания клинического случая брались данные из медицинских документов, анамнеза, медицинского осмотра, лабораторно-инструментальных методов диагностики; данные научной литературы о потенциальной целиакии, отрицательной сероконверсии антител к тканевой трансглутаминазе у пациентов с генетической предрасположенностью к развитию глютенной болезни.

Результаты и их обсуждение. Родители ребенка в возрасте четырех лет обратились за медицинской помощью к гастроэнтерологу с жалобами на периодическую боль в животе и неустойчивый стул в течение года на фоне диеты с исключением продуктов, содержащих белок коровьего молока и яйца.

Анамнез жизни и заболевания: ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений и с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом. Роды срочные, самостоятельные, масса тела при рождении составила 3200 г, длина тела 52 см. Ребенок был приложен к груди в первые сутки. Выписан из роддома на 4-е сутки. Период новорожденности протекал без особенностей. Получал грудное молоко до трех лет. Прикормы введены с возраста 5 месяцев. На первом году жизни отмечались кишечные колики, срыгивания. Физическое и психомоторное развитие соответствовало возрасту, вакцинация по индивидуальному календарю. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез отягощен. С полутора лет отмечались вздутие живота, абдоминальные боли, склонность к запорам, гиперемия перианальной зоны. Было проведено аллергологическое обследование и выявлена высокая степень сенсибилизации к белку коровьего молока, в том числе к казеину, яйцам. В связи с чем ребенку начата гипоаллергенная диета, отмечалось клиническое улучшение. На данной диете ребенок находился в течение двух лет. В последние шесть-восемь месяцев родителями предпринимались попытки расширения диеты с введением кисломолочных продуктов. Однако появление гастроинтестинальных жалоб родители напрямую с расширением диеты не связывали.

На момент обращения физическое и психомоторное развитие соответствует возрасту;

вес — 16,9 кг, рост — 103 см; величина Z-score в соответствии с антропометрическим калькулятором ВОЗ Anthro: вес/возраст — -0,32, вес/рост — 0,77, ИМТ к возрасту — 0,76. Кожные покровы чистые, со стороны органов сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем без патологии; живот мягкий, доступен глубокой пальпации во всех отделах, стул кашицеобразный 2–3 раза в день, иногда слизь. Данные гемограммы, общего анализа мочи, биохимические показатели (билирубин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, амилаза, глюкоза, холестерин, IgG, IgA) в пределах нормы, при копрологическом обследовании яйца гельминтов не обнаружены, кал на скрытую кровь отрицателен; отмечено снижение уровня ферритина, повышен уровень общего IgE, снижен уровень витамина Д. В копрограмме: нейтральный жир — +, йодофильная флора — +, крахмал внеклеточный — ++, кальпротектин — 39 мкг/г (норма).

При проведении серологического скрининга на целиакию выявлено повышение антител IgA к тканевой трансглутаминазе (АТ тТГ IgA) в 8 раз (164 U/ml) при нормальном уровне антител к деамидированному глиадину IgG (АТ ДГА IgG). Повторное исследование через месяц данных показателей оказалось аналогичным. В этой связи для исключения целиакии была проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией из тела, антрального отдела желудка, луковицы двенадцатиперстной кишки и постбульбарного отдела. При проведении эзофагогастродуоденоскопии — без видимой патологии. Согласно результатам патогистологического исследования изменений в структуре слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, антрального отдела и тела желудка не обнаружено, *Helicobacter pylori* отсутствует.

При УЗИ органов брюшной полости, УЗИ щитовидной железы видимых эхоструктурных изменений не обнаружено, 100 % от возрастной нормы. УЗИ-признаки подчелюстной лимфоаденопатии.

С учетом результатов обследования пациенту рекомендовано наблюдение педиатра, аллерголога, продолжить гипоаллергенную диету с исключением продуктов, содержащих белок коровьего молока, яйца, проведение повторного скрининга через 3 месяца.

Родители обследовали ребенка на наличие генов наследственной предрасположенности к целиакии, выявлено гетерозиготное носительство гаплотипа HLA-DQ2 trans, что представляет существенный риск развития заболевания.

Через 3 месяца проведен повторный серологический скрининг на целиакию на фоне глютенсодержащей диеты. Выявлено снижение уровня антител к тканевой трансглутаминазе АТ тТГ IgA до 1,5 нормы, АТ ДГА IgG и IgA оставались в пределах нормы. Следующее обследование через 3 месяца от первоначального выявило нормальные уровни АТ тТГ IgA и АТ ДГА IgG и IgA.

Таким образом, с учетом данных анамнеза, результатов клинико-лабораторных обследований у ребенка с генетической предраспо-

ложенностью к развитию целиакии имела место на фоне глютенсодержащей диеты спонтанная отрицательная сероконверсия АТ к тТГ при нормальных уровнях антител к деамидированным пептидам глиадина.

В данном случае проблемой, требующей немедленного решения, является дальнейшая тактика ведения. Согласованного алгоритма действий пациентов с сероконверсией АТ к тТГ на данный момент не существует [5]. На рисунке представлен один из алгоритмов мониторинга пациентов с риском развития целиакии [7].



Рисунок — Алгоритм ведения пациентов с риском развития целиакии

Заключение. Диагноз целиакии верифицируется на основе интеграции типичных гистологических данных с клиническими, серологическими и иммунологическими признаками. Пациенты в случаях сероконверсии АТ к тТГ без патологических изменений в слизистой оболочке кишечника нуждаются в динамическом наблюдении. Следует помнить, что родители самостоятельно могут принимать решение об элиминации из питания ребенка глютена или ограничении продуктов, его содержащих. Данные особенности питания могут приводить

к ложноотрицательным серологическим показателям или колебаниям уровня диагностических антител.

Также научными данными продемонстрировано, что развитие атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки при наличии изолированной сероконверсии АТ к тТГ может занять годы, несмотря на постоянный прием глютена.

Кроме того, данные научной литературы свидетельствуют, что при динамическом наблюдении за пациентами с сероконверсией

АТ к тТГ может наблюдаться их спонтанное снижение на фоне глютенсодержащей диеты (т. е. примерно 10–15 г глютена в день), однако это не исключает развития полной картины заболевания в будущем. Следует учитывать, что даже низкие титры антител не могут автоматически считаться ложноположительным результатом. Помимо этого следует иметь в виду, что поражение слизистой оболочки тонкой кишки не является тотальным, что предрасполагает к ложноотрицательным результатам по данным биопсии, если их выполнено недостаточное количество. Таким образом, пациенты с положительными специфическими аутоантителами нуждаются в динамическом наблюдении, несмотря на изначально нормальную морфологию. Даже в случае исключения целиакии в детстве забо-

левание может проявляться позже во взрослом возрасте.

Безглютеновая диета может рассматриваться в случаях возникновения у пациентов выраженных клинических симптомов, особенно если присутствуют признаки осложнений, связанных с целиакией. Генетическое обследование этих субъектов также целесообразно, потому что при отрицательных результатах целиакия маловероятна.

Согласно современным исследованиям естественное течение глютенной болезни с положительной реакцией на специфические антитела сильно варьирует и временная отрицательная сероконверсия не исключает последующую явную глютенную болезнь, что необходимо учитывать при наблюдении за данной группой пациентов.

Список цитированных источников

1. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S. Husby [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.* — 2020. — Vol. 70, № 1. — P. 141–156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497.
2. Intestinal anti-transglutaminase 2 immunoglobulin A deposits in children at risk for coeliac disease (CD): data from the prevent CD study / M. Borrelli [et al.] // *Clinical and Experimental Immunology.* — 2018. — Vol. 191, № 3. — P. 311–317. DOI: 10.1111/cei.13078.
3. Spontaneous negative seroconversion of endomysial antibodies does not exclude subsequent celiac disease / K. Kurppa [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.* — 2011. — Vol. 53, № 5. — P. 576–579. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821c974f.
4. Progression of celiac disease in children with antibodies against tissue transglutaminase and normal duodenal architecture / R. Auricchio [et al.] // *Gastroenterology.* — 2019. — Vol. 157, № 2. — P. 413–420. — P. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.004.
5. Gluten-free diet in celiac disease-forever and for all? / A. Itzlinger [et al.] // *Nutrients.* — 2018. — Vol. 10, № 11. — P. 1796. DOI: 10.3390/nu10111796.
6. The effect of gluten-free diet on clinical symptoms and the intestinal mucosa of patients with potential celiac disease / R. Mandile [et al.] // *J. of Pediatr. Gastroenterol. and Nutr.* — 2018. — Vol. 66, № 4. — P. 654–656. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001745.
7. Szaflarska-Popławska, A. Wait-and-See Approach or Gluten-Free Diet Administration / A. Szaflarska-Popławska // *Nutrients.* — 2021. — Vol. 13. — P. 947.

Seroconversion of antibodies to tissue transglutaminase in a patient with a genetic risk of predisposition to celiac disease

Savanovich I. I., Pisarik D. M.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

In accordance with modern criteria for the final diagnosis of celiac disease, it is necessary to identify villous atrophy of the mucous membrane of the small intestine and crypt hyperplasia; however, some individuals may have positive serum transglutaminase and endomysial antibodies, while retaining normal intestinal villus morphology. These subjects are thought to have so-called potential celiac disease and may later develop mucosal atrophy or experience associated clinical symptoms, and early treatment is considered while the villous morphology remains normal.

Keywords: seroconversion, celiac disease, tissue transglutaminase, antibodies to deamidated gliadin peptide.

Поступила 24.06.2022