



УКРАЇНА

(19) UA (11) 8894 (13) U  
(51) 7 G01N33/53, A61B5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ СТУПІНЧАСТОЇ ДІАГНОСТИКИ ЦЕЛІАКІЇ

1

(21) u200502629  
(22) 23.03.2005  
(24) 15.08.2005  
(46) 15.08.2005, Бюл. № 8, 2005 р.  
(72) Передерій Вячеслав Григорович, Губська Олена Юріївна, Ступак Антон Віталійович  
(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ.О.О.БОГОМОЛЬЦЯ  
(57) Спосіб ступінчастої діагностики целіакії, що включає проведення клінічного, лабораторного та

2

інструментального досліджень, який відрізняється тим, що під час проведення клінічного дослідження визначають основні та додаткові діагностичні критерії целіакії, після чого визначають концентрацію специфічних імунологічних маркерів (антитіл), та за наявності їх титрів у діагностичних межах проводять верхню ендоскопію з біопсією, а за наявності атрофії слизової оболонки діагностують целіакію.

Корисна модель, що заявляється, стосується медицини, точніше гастроентерології, і сприяє ранній діагностиці целіакії з метою найраннього призначення лікування та профілактики її ускладнень.

До 1970-х років поширеність целіакії за даними епідеміологічних обстежень складала від 1:6000 до 1:1000 населення. Завдяки впровадженню у 80-90-х роках методів специфічної серологічної діагностики стало можливим по-новому оцінити розповсюдженість захворювання. Так, на сьогоднішній час серед донорів крові безсимптомна целіакія виявляється в 1 з 300 осіб. Як свідчать дані скринінгового обстеження населення, поширеність целіакії більша, ніж у 10 разів перевищує таку за результатами клінічної діагностики. Масові обстеження населення з визначенням титрів специфічних для глютенної ентеропатії антитіл з подальшим гістологічним вивченням дуоденальних біопатів свідчать про те, що целіакія може бути віднесеною до значно поширених захворювань тонкої кишки [1].

Наш власний клінічний досвід свідчить про те, що в 476 обстежених хворих у 92 (19,32%) специфічні діагностичні лабораторні маркери захворювання, а саме - титри антигліадинових антитіл (АГА) та/або антитіл до тканинної трансглютамінази (ТТГ) є підвищеними.

У 78 (84,78%) з відібраних таким чином 92 осіб діагноз целіакії був підтверджений морфологічно [2]. Таким чином, наш власний клінічний досвід свідчить про те, що приблизно 12-16,38% хворих, які часто звертаються до гастроентерологів, мо-

жуть мати целіакію, яку не діагностовано, та потребують негайного початку специфічного лікування. Пацієнти, в яких целіакію вчасно не діагностовано та ті хворі, які не виконують призначень, піддають значному ризику не лише своє здоров'я, а й своє життя. Це пов'язано як з основним клінічним проявом захворювання (мальабсорбцією), який значно погіршує якість життя, так і виникненням великої кількості ускладнень - аутоімунних, новоутворень, і у першу чергу - лімфом [3, 4]. Як свідчать дані епідеміологічних досліджень, неходжкінські лімфоми виникають у 50-114 разів частіше, рак стравоходу - у 20-380 разів, а рак тонкої кишки - у 83-250 разів частіше, ніж у контрольній групі [5].

Клінічна діагностика целіакії є край складним завданням, оскільки захворювання не має суворих, чітких та патогномонічних клінічних проявів. Історично існувало декілька спроб діагностувати захворювання - клінічно, подалі - лабораторно - використовуючи так звані "абсорбційні тести" (з ксиліозом, маннітолом, целобіозом, поліетиленгліколем). Ці методи діагностики були складними у виконанні, мали низьку інформативність та діагностичну цінність, внаслідок чого використання їх стало обмеженим аж до повної відмови.

При цьому діагностика захворювання була майже неможливою, пацієнти страждали внаслідок відсутності призначення вчасного специфічного лікування, виникнення край тяжких ускладнень, зниження якості життя та його тривалості.

Таким чином, адекватної діагностики глютенної ентеропатії до останнього часу в Україні не

UA (19) 8894 (13) U

було, статистичні дані щодо розповсюдженості захворювання немає, а пошук методів вчасної діагностики целиакії є дуже актуальним завданням та підґрунтям для вчасного, найраннього призначення специфічного та якісного лікування, що сприяє підвищенню якості життя та його тривалості, зниженню ризику виникнення тяжких ускладнень та раннього летального кінця.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб діагностики целиакії [6], який передбачає проведення ретельної лабораторної діагностики без урахування клінічної картини, інструментального дослідження. Цей спосіб не забезпечує всебічної точної діагностики, оскільки спирається лише на лабораторні дані. Технічний результат від впровадження корисної моделі буде полягати у забезпеченні ранньої та точної діагностики захворювання, що дозволить своєчасно ефективно лікувати целиакію та сприятиме профілактиці тяжких ускладнень.

В основу корисної моделі, що заявляється, покладено завдання створення способу діагностики целиакії в осіб з гастроентерологічною патологією шляхом проведення ступінчастої діагностики, яка заснована на трьох основних діагностичних етапах. Поставлене завдання досягатиметься тим, що у відомому способі діагностики целиакії, який включає проведення клінічного, інструментального та лабораторного аналізу дослідження згідно корисної моделі під час проведення клінічного дослідження визначають основні та додаткові діагностичні критерії целиакії, після чого визначають концентрацію специфічних імунологічних маркерів (антитіл) та за наявності їх титрів у діагностичних межах проводять верхню ендоскопію з біопсією та за наявності атрофії слизової оболонки діагностують целиакію.

Спосіб здійснюється наступним чином: хворому проводять ретельне клінічне обстеження (клінічний етап), включаючи збір анамнезу, на базі чого визначаються основні та додаткові діагностичні критерії (табл. 1). Наявність трьох основних діагностичних критеріїв або двох та більше додаткових є показанням для переходу до другого - лабораторного діагностичного етапу, протягом якого проводять серологічний аналіз з визначенням імуоферментним методом вмісту специфічних для целиакії антигліадинових антитіл (АГА), антитіл до тканинної трансглутамінази (тТГА), антиендомізієвих (АЕМА) та антиретикулінових антитіл (АРА). У разі виявлення підвищення титрів антитіл до діагностичних меж діагноз целиакії вважається можливим з високим ступенем вірогідності та є показанням до переходу до третього - інструментального діагностичного етапу, який включає проведення фіброгастродуоденоскопії з біопсією слизової оболонки позацибулінного відділу дванадцятипалої кишки. За наявності атрофії слизової оболонки (плоска поверхня слизової оболонки, гіперплазія крипти, змінені ентероцити; виразна запальна інфільтрація lamina propria та епітеліального шару) за даними морфологічного аналізу діагностують целиакію.

У виняткових випадках, коли проведення другого та третього діагностичних етапів є неможливим, рекомендується призначення пробного ліку-

вання - суворої безглютенової дієти (повне виключення з раціону харчування продуктів злакових культур - пшениці, жита, ячменю, вівса) протягом не менш, ніж трьох місяців, а за наявності зниження ваго-ростових показників - не менш, ніж на один рік з подальшою оцінкою клінічного стану та лабораторних показників хворого. Позитивна динаміка захворювання (покращення загального стану пацієнта та суб'єктивні відчуття пацієнта, які свідчать про це, зсуви клінічних та лабораторних показників) свідчить про ефективність призначеного лікування, з чого слідує висновок, про те, що хворого можна розглядати як пацієнта із целиакією та рекомендувати продовження лікування протягом усього життя.

Ознаками, які відрізняють спосіб ступінчастої діагностики целиакії від попередніх є системність підходу, чітка схема - алгоритм, який зв'язує між собою усі існуючі підходи до діагностики захворювання та відкриває максимальні можливості вірогідної діагностики целиакії на відміну від попередніх спроб окремої клінічної, ендоскопічної та - або лабораторної.

За літературними даними, такий спосіб діагностики целиакії ще невідомий.

Спосіб, що заявляється, здійснюється шляхом чіткого дотримання вищенаведених діагностичних етапів.

Конкретні приклади застосування.

Приклад №1.

Хвора О. (індивідуальна картка №12716), 44 років, звернулася до лікаря зі скаргами на біль у животі та його здуття, схильність до проносів, рідкий та частий стілець (часто - з неперетравленими частками їжі), загальну слабкість, поганий апетит з раннього дитинства, ранню втому, зниження рівня еритроцитів та гемоглобіну у периферичній крові. У дитинстві логано набирала вагу, мала схильність до залізодефіцитної анемії, атонії, алергічні захворювання шкіри.

Клінічна картина захворювання дозволяє розглядати пацієнтку, як хвору на целиакію (перший етап ступінчастої діагностики). Серологічне обстеження (другий етап ступінчастої діагностики) встановило наявність підвищення АГА, тТГА. Ендоскопічне обстеження проведене з забором матеріалу для морфологічного аналізу (третій етап ступінчастої діагностики) - показало атрофію ворсин, поглиблення крипти, що підтвердило попередній діагноз целиакії. Призначено безглютенове лікування, стан за Зміс. покращився (клінічний, лабораторний). Рекомендовано подальше лікування протягом усього життя, контроль серологічних показників та морфологічної картини за 6 місяців після початку лікування.

Приклад №2.

Хвора Г. (історія хвороби №271), 17 років, з дитинства скаржиться на диспепсичні явища з боку шлунку та кишечника, часті проноси, низьку вагу, залізодефіцитну анемію. Дитина погано набирала вагу, відставала у фізичному розвитку, сильно втомлювалася, займатися у школі було важко. Перед випускним балом мати пацієнтки, бажаючи додати дівчині ваги, почала годувати її надмірною кількістю продуктів зі злакових культур (хлібом, випічкою, кондитерськими виробами і т.і.).

Стан пацієнтки значно погіршився - почалися проноси, біль у животі, підсилюлася анемія, турбувало значне головокружіння, нудота, дівчина знов почала втрачати вагу.

На момент огляду - дівчина астеничної статури, підшкірна клітковина розвинута незадовільно, шкіра та видимі слизові оболонки бліді, при аускультатії вислуховуються систолічний шум над верхівкою серця та над судинами шиї, живіт при пальпації здутий, пальпуються петлі кишечника, які бурчать, деякі ділянки болісні та спазмовані, печінка не збільшена, ділянка підшлункової залози без змін.

Вважаючи наявність діагностичних критеріїв целиакиї (перший етап ступінчастої діагностики) пацієнтці запропоновано виконання серологічного обстеження (другий етап ступінчастої діагностики) - визначення титру тТГА, АГА, які є значно підвищеними. Хворій запропоновано проведено верхній ендоскопії з біопсією поза цибулинного відділу ДПК, від якої вона відмовилася. Вважаючи діагноз целиакиї високо вірогідним хворій призначено безглютенове лікування з подальшим спостереженням за клініко - лабораторною динамікою. За півроку хвора прийшла на огляд - загальний стан значно покращився: зменшилася слабкість, головокружіння, стало легше вчитися, дівчина почала набирати вагу. Позитивні лабораторні зсуви - підвищення еритроцитів, гемоглобіну до межі норми (вперше за усе життя), нормалізація титру АГА IgA як раннього маркера адекватності призначеного лікування.

Висновок: діагностика є вірною, призначення вірні, рекомендовано подальше притримування безглютенового харчування протягом усього життя зі спостереженням за пацієнткою.

За останні 2 роки у клініці кафедри факультетської терапії №1 НМУ було обстежено 486 хворих з діарейним синдромом. Діагноз целиакиї встановлювався на основі комплексного клініко-анамнестичного, ендоскопічного, морфологічного, інструментального та лабораторного досліджень. Усім хворим після клінічного обстеження (згідно підходу до клінічної діагностики за основними та додатковими діагностичними критеріями) проводилося імуноферментне визначення серологічних маркерів целиакиї: АГА класів IgA та IgG, антитіла до ТТГ класу IgA залежно від групи пацієнтів, що досліджувалася. Визначення АГА класу IgA проводилося у 30 хворих з наявністю в діарейного синдрому та інших діагностичних критеріїв (група I-A) та 20 практично здорових осіб (група I-B) без скарг, відсутності анемії, будь яких шкіряних захворювань та з необтяженим спадковим анамнезом. Позитивним вважався результат, що перевищував 25U/мл. Для підтвердження діагнозу всім пацієнтам також виконувався "золотий стандарт" діагностики целиакиї - ВЕГДС з подальшим морфологічним дослідженням біопсійного матеріалу слизової оболонки тонкої кишки. В результаті дослідження в групі I-A було отримано 12 позитивних результатів, в групі I-B ні один з результатів не перевищив межове значення, що свідчить про те, що чутливість АГА класу IgA на етапі первинної діагностики становить 80%, специфічність - 80%. Інші 28 пацієнтів з переважанням в клініці діарей-

ного синдрому (група I-C) обстежувалася з визначенням АГА класу IgG. Контрольним методом діагностики використовували гістологічну оцінку стану слизової оболонки дванадцятипалої кишки. 55 хворих з середнім віком 35,8 (діапазон коливань в межах від 15 до 73 років) і співвідношенням чоловічої до жіночої статі відповідно 32 до 23 з переважанням діарейного синдрому (група I-D) були обстежені на визначення концентрації тТГА. Верифікація діагнозу також базувалася на результатах "золотого стандарту" діагностики целиакиї - біопсії тонкого кишечника. В результаті дослідження у 15 пацієнтів було отримано позитивний рівень тТГА, що свідчить про високу чутливість методу (93%) та специфічність 97,5%, що значно перевищує подібні показники для АГА як класу IgA так і класу IgG. Для вивчення діагностичної цінності поєднаного визначення антигліадинових антитіл класу IgA та антитіл до тканинної трансглютамінази нами було проведено наступне дослідження. Пацієнтам з позитивними результатами АГА класу IgA (з групи I-A) було визначено рівень антитіл до ТТГ, а пацієнтам з групи I-D з позитивними показниками АТТГ визначався рівень АГА класу IgA. Таким чином дослідна група складала 27 пацієнта, кожен з яких на початку дослідження мав один позитивний серологічний маркер целиакиї (12-АГА класу IgA, 15-АТТГ). В результаті була отримана кореляція позитивних результатів АГА класу IgA та АТТГ у 17 пацієнтів. У 10 осіб спостігалось лише підвищення одного з маркерів: у 3-АТТГ, у 7-АГА класу IgA. Згідно з результатами гістологічного дослідження біопсійного матеріалу слизової оболонки тонкої кишки целиакиа підтверджена у 22 осіб, 17 з них одночасно мали підвищений рівень й АГА класу IgA й АТТГ, у 1 - лише АГА класу IgA, у 4-АТТГ. Таким чином поєднане визначення АГА класу IgA та АТТГ значно підвищує діагностичні можливості методу, добре корелює з результатами гістологічного аналізу та рекомендується для проведення на другому етапі ступінчастої діагностики целиакиї.

Таким чином, спосіб ступінчастої діагностики целиакиї, що заявляється, забезпечує ранню, якісну діагностику целиакиї і сприяє покращенню якості життя та доведення її до такої у здорової людини, попередженню тяжких ускладнень та підвищення тривалості життя пацієнтів.

#### Література:

1. Kolho K. - L., Farkkila M.A., Savilahti E. Undiagnosed Coeliac Disease is Common in Finnish Adults. *Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 12: 1280-1283.
2. Передерні В.Г., Ткач С.М., Перекрестова Е.А. Діагностическая ценность определения антигліадиновых антител при целиакии / Сучасна гастроентерологія №2, червень 2003 р. - с.7-11.
3. Catassi C., Ratsch I-M., Fabiani E., Rossini M., Bordicchia F., Candela F. et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343: 200-3.
4. Clot F., Gianfrani C., Babron M.C., Bouguerra F., Southwood S., Kagnoff M.F. et al. HLA - DR53 molecules are associated with susceptibility to coeliac disease and selectively bind gliadin - derived peptides. *Immunogenetics.* - 1999; 49: 800-7.

5. Holmes G., Prior P., Lene M. Et al. Malignancy in coeliac disease -Effect of gluten free diet // Gut. - 1989. - Vol.30. - №3. - p.333-338.

6. Эммануэль В.Л., Вохмянина Н.В., Ревнова М.О. Лабораторная диагностика целиакии // Иммунология. - 2000. - №5 - с.37-40.

Таблиця 1

## Спосіб ступінчастої діагностики целиакії

Основні діагностичні критерії	Додаткові діагностичні критерії
Великий смердючий стілець 2 та більше разів на добу;	Часті (більше, ніж 3 разів на рік) ГРВІ
Збільшення кола живота	Стійкі закрепи
Біль у животі	Випадіння прямої кишки
Блювання (від рідкісного до щоденного)	М'язова слабкість
	Повторні м'язові судоми
Зниження та/або підвищення апетиту	Повторні парестезії
Відставання у рості та масі тіла	Часті кровотечі з носу, ювенільні маточні або інші кровотечі
Болі в кістках, переломи в анамнезі частіше, ніж 2 рази	
Роздратованість, агресивність	Порушення менструального циклу
Неспокійний сон	
Атонічний дерматит	Фолікулярний гіперкератоз
Герпетичний дерматит	Порушення сутінкового зору
Анемія	Сверблячка шкіри
	Стоматити, що рецидивують
Копрологічні зміни (макроскопічні - кал жовто - коричневого або сіро - коричневого кольору, рідко - оформлений, з неперетравленими залишками їжі; мікроскопічні - стеаторея 2 типу (наявність жирних кислот, мил, зерен крохмалю, йодофільної флори)	Гіпопротеїнемічні набряки
	Наявність у родичів цукрового діабету першого типу, поліендокринопатій, захворювань сполучної тканини, пухлин кишечника та інших органів
Дисбіоз кишечника різних ступенів	Зниження вмісту альбуміну, холестерину, ліпідів, макро- та мікроелементів, вітамінів в крові.