

## НОВОСТИ В ДИАГНОСТИКАТА НА ЦЕЛИАКИЯТА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

Йоана Дянкова, Миглена Георгиева, Ния Рашева, Красимира Колева  
Втора детска клиника, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет - Варна

### NEW DEVELOPMENTS IN THE DIAGNOSTICS OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN

Yoana Dyankova, Miglena Georgieva, Niya Rasheva, Krasimira Koleva  
Second Clinic of Pediatrics, St. Marina University Hospital, Medical University of Varna

#### РЕЗЮМЕ

В краткия обзор е представено определението за целиакия, изложена е честотата на засягане, представени са „инструментите“ за диагностиката ѝ. Изложени са препоръките за диагностика на ESPGHAN 2019 г.

---

**Ключови думи:** целиакия, деца, серология, HLA типизиране

---

#### ABSTRACT

This short review presents the definition of celiac disease (CD) and its epidemiology. The diagnostic tools are presented as well as the ESPGHAN 2019 guidelines for diagnosing CD.

---

**Keywords:** celiac disease, children, serology, HLA typing

---

#### ВЪВЕДЕНИЕ

Глутиновата ентеропатия, целиакия, е най-често срещаната генетично свързана хранителна непоносимост в световен мащаб. Целиакията е многофакторно, имуно-медирано системно нарушение на йеюналната лигавица, което се среща при генетично предразположени индивиди. Задейства се от добре установения фактор на околната среда – глютен, и свързаните с него проламини (5,6,8).

Болестта засяга деца и възрастни, по-често жени (2:1 до 3:1), с прицелен орган тънкото черво. Води до различна степен на атрофия на тънкочревната лигавица. През 2010 г. са диагностицирани приблизително 2.2 милиона деца в световен мащаб. Честота е около 1-3.2% (6). Средната честота на целиакията в общото население на Русия е около 0.2-0.6% (12). Тя е по-често срещана в Европа, Южна и Северна Америка, Австралия, Югозападна Азия и Северна Аф-

рика и по-рядко срещана в Далечния Изток. По-голямата част от пациентите все още са не диагностицирани в световен мащаб, което води до дебат за необходимостта от screening програма (10).

Налице е възпалителна реакция от взаимодействието на субмукозните макрофаги с глютена, което води до имунен отговор и последваща секреция на проинфламаторни цитокини, образуване на автоантитела, насочени срещу тъканната трансглутаминаза. Достига се до изразено възпаление на интестиналните вили с последваща вилозна атрофия.

Преди са се използвали термините: класическа/нетипична целиакия. Сега се приема, че нетипичната целиакия се дели на:

- ♦ **тиха** – с положителна серология, генетика и атрофия, но без достатъчна симптоматика.

- ◆ **латентна** – с положителна серология и генетика, с дискретна симптоматика, без вилозна атрофия.
- ◆ **потенциална** - с положителна серология и генетика, клинична находка, с/без вилозна атрофия.

## ДИАГНОСТИКА НА ГЛУТЕНОВАТА ЕНТЕРОПАТИЯ

### 1. Клинична картина

- ◆ Клиничната картина е много разнообразна: с гастроинтестинални и извъннтестинални прояви

**Типичната форма** на целиакията (класическата) се характеризира със симптоми от храносмилателния тракт, които се проявяват най-често във възрастта 9-24 м., след въвеждането на храни, съдържащи глутен.

**Кърмачетата и малките деца** страдат от хронична диария, коремна болка, ненаддаване на тегло и повръщане, водещи до малабсорционен синдром.

При **по-големите деца** се наблюдава гадене, повтарящи се болки в корема, подуване на корема, запек и/или диария. Често е налице изоставане във физическото развитие, забавен пубертет.

При **юношите и младите хора** анемията е най-честата форма на изява. Автоимунният отговор е насочен главно към чревната лигавица, но въпреки това той може да се прояви и с различни екстраинтестинални прояви (загуба на тегло, нарушение в растежа/нисък ръст, забавен пубертет, аменорея, раздразнителност, хронична умора, невропатия, артрит, хронична желязодефицитна анемия, намалена минерализация на костите, дефекти на зъбния емайл, повтарящ се афтозен стоматит, кожни прояви и др.) (5,8).

Тестването за целиакията трябва да се прилага при асимптоматични деца юноши с повишен риск за болестта (3,4):

- ◆ Синдром на Даун - 5-12%, Търнър - 4-8%, Уилямс - 5-8% и др.
- ◆ Автоимунни заболявания - 7-10%

- ◆ Селективен имуноглобулин А дефицит (IgA) 2-8%
- ◆ Захарен диабет тип 1 - 2-12%
- ◆ Роднини от първа степен с Ц. - 10 – 20%
- ◆ HLA-подобен брат/сестра - 30-40%
- ◆ Близнаци – около 70%

### 2. Серологични тестове

Към „инструменти за диагностика“ се отнася и положителна имунология - антигъканна трансглутаминаза (anti tTG), която се характеризира с висока чувствителност (93%) и специфичност (95%). (7)

В началото на 90-те години е установено чрез имунофлуоресцентен анализ, че антиендомизиумните антитела (anti ЕМА) са високоспецифичен и чувствителен маркер на целиакията (7).

Деаминирани форми на глиадинови пептиди (anti-DGP) – тестът се основава на превръщането на глутеновия пептид в деаминирани пептиди под действието на anti- tTG. Така тези пептиди се свързват с висок афинитет към човешкия антиген DQ2 DQ8 върху клетките, които стимулират възпалителния Т-клетъчен отговор в чревната лигавица на пациенти с целиакия (7).

Не е достатъчно резултатът да е положителен или отрицателен - изключително важна е стойността. Ако експозицията на глутена е била късна или е спазвана безглутенова диета - резултатът не е надежден. Заключениеята трябва да бъдат направени главно от IgA клас антитела (3).

### 3. Генетични тестове - носителство на HLA DQ2/ DQ8

Хаплотипът на HLA-DQ2 (DQA1\*0501-DQB1\*0201) се намира в по-голямата част от засегнатите индивиди (90%), хаплотипът DQ8 (DQA1\*0301 DQB1\*0302) - в 5%, а другите 5% са DQ2 (обикновено DQB1\*0201). Способността на тези алели да придават индивидуална чувствителност към целиакия е свързана със способността да свързват отрицателно заредени пептиди (като глиадин-пептид), получени в резултат на деамидирането на глутен от антигъ-

канната трансглутаминаза. HLA антигенът води до активиране на Т-лимфоцитите, чиито продукти на секреция играят ключова роля за възпаление и образуването на лигавични лезии (9,11).

4. Характерна хистологична картина.

Типичното хистопатологично представяне на целиакията е ентеропатия на тънките черва, характеризираща се с повишаване на интраепителните лимфоцити (IELs), криптова хиперплазия и атрофия на лигавицата. Използва се класификацията на Marsh (Табл. 1), модифицирана от Oberhuber. Тя включва четири категории лезии: тип 1 – инфилтративна, тип 2 – инфилтративна-хиперпластична, тип 3 – плоскоклетъчна и тип 4 – атрофично-хипопластична (2).

техните резултати. Необходимо е навременното актуализиране и разширяване на насоките за 2012 г. (4,14,17).

Препоръките от 2019 г. предлагат първо да се изследва общ серумен IgA и anti-tTG IgA.

**А. Ако anti-tTG е отрицателна, а IgA в норма**, целиакията е малко вероятна.

**Ако IgA е ниско**, тогава се изследва anti-tTG IgG, DGP, EMA, HLA и е възможно на биопсия.

**Б. Ако anti-tTG е повишена, но по-малко от 10x от горната граница** на нормата, е необходима + anti EMA IgA + биопсия на дванадесетопръстника (пациентът трябва да е приемал глутен).

**В. Ако anti-tTG е повишена над 10x**

Табл. 1. Класификация на Marsh

<b>Марш 0</b>	Нормална лигавица без значителна интраепителна лимфоцитна инфилтрация
<b>Марш I</b>	Нормална лигавична архитектура с подчертана инфилтрация на вилиозен епител от лимфоцитите; произволно дефинирани маркирани като повече от 30 лимфоцити на 100 ентероцити
<b>Марш II</b>	Криптова хиперплазия: интраепителна лимфоцитоза и удължаване и разклоняване на криптите, при които има повишена пролиферация на епителни клетки
<b>Марш III</b>	Интраепителна лимфоцитоза, хиперплазия на криптите и вирусна атрофия. Има 3 отделни етапа на атрофия на вируса.
<b>Марш IIIA</b>	Частична вилозна атрофия
<b>Марш IIIB</b>	Субтотална вилозна атрофия, чревните вили са ясно атрофични, но все още разпознаваеми
<b>Марш IIIC</b>	Тотална вилозна атрофия, лигавицата наподобява лигавицата на дебелото черво

**ПРЕПОРЪКИ ЗА  
ДИАГНОСТИКАТА  
НА ГЛУТЕНОВАТА  
ЕНТЕРОПАТИЯ,  
ПУБЛИКУВАНИ ПРЕЗ 2019 Г.  
ОТ ESPGHAN**

Препоръките на ESPGHAN за диагностика на целиакия от 2012 г. предизвикват значителен интерес, като няколко перспективни проучвания благоприятно оценяват

**горната граница на нормата** - изследва се anti-EMA IgA. Ако EMA е положителна - диагнозата се потвърждава **без необходимост от дуоденална биопсия**.

Носителството на DQ2 и/или DQ8 (HLA) вече не е задължителен критерий за поставяне на диагнозата при пациенти с положителна серология (TTG >10 пъти + положителни EMA, със/без налична биопсия) (4).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечението на целиакията е с безглутенова диета за цял живот, като е необходим допълнителен прием на витамини, микро- и макроелементи. Клиничната изява е разнообразна и може да се свърже с много други аутоимунни заболявания. Нелекуваните пациенти имат по-голям риск от ракови заболявания (лимфоми). Целиакията е относително често срещана, но недостатъчно диагностицирана поради хетерогенното представяне на симптомите. Около 45-70% от пациентите не са разпознати, което води до различни усложнения и по-лошо качество на живот (1,3). Затова навременната диагностика е от решаващо значение.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Chellan D – Effect of Gluten-free diet and compliance on quality of life in pediatric CD patients, JGH, 2019, 27:3(5):388-393
2. Cukrowska B., Sowinska A., Bierla J., et al; Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota – key players in the pathogenesis of celiac disease, World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(42):7505-7518
3. ESPGHAN Guidelines for the diagnosis of CD – J.Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012, 54: 136-160
4. Husby S, Koletzko S, Kurppa K, et al, European Society Pediatric Gastroenterology, hepatology, and Nutrition Guidelines for CD 2020, JPG, 2019, 17.10.19.
5. Isabel Hujoel, N Reilly, Alberto Rubio-Tapia, Celiac Disease – Clinical features and diagnosis, Gastroenterology Clinics of America, 2018 vol 48, Issue 1, 19-37.
6. Jessica Durbam, Celiac Disease in the pediatric population, Journal of Pediatric Health Care, 2018, vol 32, Issue 6, 627-631.
7. Kowalski K., Mulak A., Jasinska M., Paradowski., Diagnostic challenges in celiac disease, Advances in clinical and experimental medicine, 2017, 26(4):729-737
8. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K et al, Coeliac Disease, Nat Rev Dis Primers, 01 Jan 2019, 10:5(1):3
9. Lionetti E., Catassi C., The role of Environmental Factors in the development of CD: What is new?, Diseases, 2015, 3(4):282-293
10. Lionetti E., Gatti S., Pulvirenti A., et al, Celiac disease from a global perspective, Best Practice and Research; Clinical gastroenterology, 2015, 29 (3) 365-379
11. Liu E., Lee H.S., Aronsson C.A., Koletzko S., et al, Teddy Study Group. Risk of pediatric CD according to HLA haplotype and country, N.Engl.J.Med., 2014, 371:42-49
12. Savvateeva L., Erdes S., Antishin A., et al, Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalence, Journal of Immunology Research, 2017:2314813
13. Werkstetter KJ, Korponay IR, Popp A, et al., Accuracy in diagnosis of CD without in Clinical Practice, Gastroenterology, 2017, 153(4):924-35.
14. Wolf J, Petroff D, Richert T., et al Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric CD without biopsy, Gastroenterology, 2017, 153(2) 410-9.

---

**Адрес за кореспонденция:**

Йоана Дянкова  
Втора детска клиника  
УМБАЛ „Св. Марина“  
бул. Христо Смирненски 1  
9000 Варна  
e-mail: doktordqnkova@icloud.com

---