

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-42-46>

В каких случаях возможны ложно-положительные результаты скрининга на целиакию?

Гурова М. М.^{1,2,3}, Соснина И. Б.¹

¹ СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей», ул. Олеко Дундича, 36, к.2, Санкт-Петербург, 192289, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

³ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, 85., г. Белгород, 308015, Россия

Для цитирования: Гурова М. М., Соснина И. Б. В каких случаях возможны ложно-положительные результаты скрининга на целиакию? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 42–46. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-42-46

✉ Для переписки:

Гурова Маргарита Михайловна
itely@mail.ru

Гурова Маргарита Михайловна, заведующая отделением абдоминальной патологией с эндоскопией и функциональной диагностикой; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода, д.м.н., профессор кафедры; кафедра педиатрии с курсом детской хирургии, д.м.н., профессор кафедры
Соснина Ирина Брониславовна, главный врач

Резюме

Цель исследования. Определить причины гипердиагностики глютензависимых состояний, на основании показателей уровня антител (АТ) к трансглутаминазе (тТГ) IgA и общего IgA, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью.

Материалы и методы. Была произведена выборка пациентов с повышенным уровнем АТ к тТГ IgA (средний уровень — $45,64 \pm 11,3$ МЕ/мл) среди 3827 детей, обследовавшихся в Консультативно-диагностическом центре для детей (КДЦД) за период 2020–2021 гг. Общее количество пациентов с повышенным титром АТ к тТГ IgA при нормальных значениях IgA составило 61 человек, до 4 лет — 49 пациентов, старше 10 лет — 12 детей.

Результаты. Жалобы, характерные для патологических изменений со стороны желудочно-кишечного тракта отмечались менее чем в 1/3 случаев (наиболее часто — вздутие живота — у 18/29,6% детей). Среди внегастроинтестинальных проявлений преобладали жалобы на снижение аппетита — 46/75,4% (при нормальных показателях физического развития) и наличие аллергических проявлений в виде атопического дерматита — 35/57,4%. При повторном контроле (через 3 мес.) уровня АТ к тТГ на диете, содержащей глютен, было показано, что у 56 пациентов показатели были в пределах нормы. У 5 пациентов уровень АТ к тТГ был повышен в 1,5 раза на фоне сохраняющегося обострения аллергического процесса с последующей нормализацией показателей по мере угасания кожных проявлений.

Выводы. При проведении скрининга на целиакию с определением антител к трансглутаминазе IgA ложно-положительные результаты выявлены в 1,6% случаев с превышением референтных значений не более чем в 3–4 раза при отрицательных значениях показателей антител к эндомиозию. По нашим данным, к наиболее частым причинам ложно-положительных результатов относились: наличие атопического дерматита в стадии обострения, перенесенная острая кишечная инфекция и глистно-паразитарные инвазии.

Ключевые слова: антитела к трансглутаминазе, дети, ложно-положительные результаты, скрининг, целиакия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: GKIMTF





When is it possible to get false positive screening results for celiac disease?

M. M. Gurova^{1,2,3}, I. B. Sosnina¹

¹ Consultative and diagnostic center for children, 36, building 2, Oleko Dundycha st., St. Petersburg, 192289, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Lithuanian str., St. Petersburg, 194100, Russia

³ Belgorod State National Research University, 85 Victory st., Belgorod, 308015, Russia

For citation: Gurova M. M., Sosnina I. B. When is it possible to get false positive screening results for celiac disease? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;209(1): 42–46. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-42-46

✉ *Corresponding author:*

Margarita M.

Gurova

itely@mail.ru

Margarita M. Gurova, Head of the Department of Abdominal Pathology with Endoscopy and Functional Diagnostics; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general care, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department; Department of Pediatrics with a Course of Pediatric Surgery, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department; *ORCID: 0000-0002-2666-4759*

Irina B. Sosnina, chief physician; *ORCID: 0000-0002-0077-9435*

Summary

Goals. Determine the causes of overdiagnosis of gluten dependent conditions, based on the level of antibodies (AT) to transglutaminase (tTG) IgA and total IgA, which have high sensitivity and specificity.

Materials and methods. We enrolled patients with an increased level of TG2 antibodies (average level — 45.64 ± 11.3 IU / ml), examined at the Clinical Center for the period 2020–2021. The total number of patients with positive results was 61, up to 4 years old — 49 patients, 12 children — over 10 years old.

Results. Complaints typical for gastrointestinal tract pathology were present in less than 1/3 of cases (most often, abdominal distension — 18/29.6%). Among the extra-gastrointestinal manifestations, complaint that is more common was poor appetite — 46/75.4% (with normal level of physical development) and the presence of allergic manifestations in the form of atopic dermatitis — 35/57.4%. We re-monitoring the level of TG2 antibodies after 3 months (children were on a regular diet). It was shown that in 56 patients the level of TG2 were within the normal range. 5 patients with the exacerbation of the allergic process had the level of TG2 1.5 times higher than normal, followed by normalization as the skin manifestations fade away.

Conclusions. As a result of screening for celiac disease with testing of TG2 antibodies, false-positive results were detected in 1.6% of cases with negative tests for antibodies to endomysium. According to our data, the most common reasons for false positive results were the presence of an allergic pathology in the acute stage, an acute intestinal infection and parasitic infections.

Keywords: antibodies to transglutaminase, children, false-positive results, screening, celiac disease

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

В течение последних десятилетий отмечается значительное увеличение числа пациентов с глютен-зависимыми/ассоциированными заболеваниями (ГЗЗ), к которым относятся: целиакия, герпетиформный дерматит, глютенная атаксия, чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (ЧГНЦ) и аллергия к белку пшеницы. ГЗЗ характеризуются сходной клинической симптоматикой (как гастроинтестинальной, так и внегастроинтестинальной) с тенденцией к преобладанию внегастроинтестинальных жалоб [1, 2].

Во многом разнообразие внекишечных проявлений целиакии и других ГЗЗ обусловлено структурными особенностями глютена, который является гетерогенным белковым комплексом. Токсичные фракции глютена для пациентов с целиакией

представлены алкоголь-растворимыми белками – глиадинами, богатыми остатками глутамина и пролина, которые не перевариваются даже у здоровых индивидуумов [3]. В результате интактные пептиды глиадина при определенных условиях могут проникать через кишечный барьер [4], контактируя с внутриклеточным ферментом – тканевой трансглутаминазой (tTG), который дезаминирует их с изменением формы и увеличением отрицательного заряда. В результате модифицированные пептиды с легкостью взаимодействуют с HLA-DQ2 и/или DQ8, экспрессирующихся на поверхности АГ-презентирующих клеток, ассоциированных с собственной пластинкой слизистой оболочки. Последующая их презентация CD4+ запускает каскад реакций с активацией врожденного

и адаптивного иммунитета, приводящих к повреждению слизистой оболочки тонкой кишки [1, 3]. tTG представляет собой широко представленный в организме человека кальцийзависимый фермент, который катализирует посттрансляционную модификацию белков и высвобождается из клеток во время воспаления. Предполагается, что tTG играет, по крайней мере, две важные роли при целиакии: как дезамидирующий фермент, который может усиливать иммуностимулирующий эффект глютена, и как целевой аутоантиген в иммунном ответе. Поскольку глиадиновые пептиды, богатые глутамином, являются отличными субстратами для tTG, а образующиеся дезамидированные отрицательно заряженные пептиды обладают гораздо более высоким сродством к молекулам HLA-DQ2 и HLA-DQ8, считается, что действие tTG является ключевым этапом в патогенезе целиакии. [5].

В связи с преобладанием ГЗЗ с внегастроинтестинальными проявлениями, скрининговое обследование на целиакию широко рекомендовано в клинической практике [6]. В качестве первой линии скрининга, согласно Российским и Европейским рекомендациям, рекомендуется определение уровня антител к трансглутаминазе IgA и общего IgA, обладающих высокой чувствительностью

и специфичностью [1, 3, 4]. При снижении уровня общего IgA, рекомендовано определять АТ к tTG IgG и АТ к деамидированным пептидам глиадина IgG [26].

В 2012 г. с последующим пересмотром в 2019 г. рабочая группа ESPGHAN по целиакии предложила алгоритм диагностики заболевания, позволяющий не применять биопсию тонкой кишки в детском возрасте в случае типичного анамнеза, клинической картины, при повышении уровня АТ tTG IgA в 10 раз и более и положительным титром АТ к эндомизию [3]. Согласно проведенным исследованиям, чувствительность представленного алгоритма приближается к 100%. В тоже время, по заключению рабочей группы по целиакии, возможно получение ложно-положительных результатов при определении АТ к tTG IgA при таких патологических состояниях и заболеваниях как гипергаммаглобулинемия, аутоиммунные заболевания, хронические заболевания печени, застойная сердечная недостаточность и кишечные инфекции [1, 3, 4].

Целью нашей работы было определить причины гипердиагностики глютензависимых состояний на основании показателей уровня антител к трансглутаминазе IgA и общего IgA, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью.

Материалы и методы

Была сделана выборка пациентов с положительными результатами анализа определения АТ к tTG IgA, обследовавшихся в КДЦД в 2020–2021 гг. За указанный период было проведено 3827 исследований, повышение уровня АТ к tTG IgA выше референтных показателей получено у 61 пациента (1,7%). Только у 4 (0,1%) пациентов показатель превышал референтные значения более чем в 10 раз (среднее значение составило 174 ± 28 МЕ/мл, при норме до 10 МЕ/мл), в последующем у них был подтвержден диагноз целиакии. У остальных пациентов значения АТ к tTG были выше референтных значений в 3–4 раза (средний уровень – $45,64 \pm 11,3$ МЕ/мл). Пациенты с положительными результатами скрининга распределились по возрасту следующим образом: дети до 4 лет – 49 пациентов, старше 10 лет – 12, с достоверным преобладанием ($p=0,002$) пациентов младшего возраста.

Проводилась оценка анамнестических данных, клинико-лабораторных и инструментальных

результатов обследования, динамических показателей уровня АТ к tTG (через 3 и 6 мес.), оценивался уровень АТ к эндомизию. Для определения уровня АТ к tTG IgA использовался набор реагентов для иммуноферментного количественного определения аутоантител класса А к тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови (IgA-Трансглутаминазе-ИФА-Бест «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия).

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета SSPS 13.0 для Windows. Полученные в результате исследования данные проанализированы с помощью описательной статистики с определением средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD). Нормальность распределения оценивалась с применением критерия Шапиро-Уилка. Полученные результаты оценивались как статистически значимые при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты

При оценке семейного анамнеза было показано, что у 27/44,2% детей выявлена семейная отягощенность по заболеваемости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудка (7/25,9%), хронические гастродуодениты (12/44,4%), желчнокаменная болезнь (3/11,1%), лактазная недостаточность, взрослый тип, генотип C/C (5/18,5%). Отягощенность семейного анамнеза по целиакии не выявлена ни в одном случае. Более чем в половине случаев (39/63,9%) отмечался отягощенный анамнез по аллергическим

заболеваниям (наиболее часто в виде аллергического ринита и атопического дерматита).

Основные жалобы пациентов при поступлении представлены в табл. 1.

При осмотре физическое развитие у 55/90,2% детей было в пределах возрастной нормы и только в 4 случаях (9,8%) при нормальном росте у детей отмечалось пониженное питание (Z-score от –2 до –1). При осмотре желудочно-кишечного тракта патологических изменений не было выявлено ни в одном случае. У 34 пациентов (26,8%) определя-

Таблица 1.

Жалобы пациентов с повышенным уровнем антител к трансклутаминазе IgA
Table 1.
Complaints of patients with elevated levels of antibodies to transglutaminase IgA

Жалобы Complaints	Количество пациентов (n,%) Number of patients
Боли в животе Pain in the abdomen	4 (6,6)
Высыпания аллергического характера на коже Allergic skin rashes	34 (55,7)
Вздутие живота Bloating	18 (29,5)
Урчание по ходу кишечника Rumbling along the bowel	9 (14,7)
Неустойчивый стул Unstable stool	13 (21,3)
Снижение аппетита Decrease in appetite	46 (75,4)

Таблица 2.

Частота выявленных клинико-лабораторных изменений
Table 2.
Frequency of identified clinical and laboratory changes

Выявленные изменения Identified changes	Количество пациентов (n,%) Number of patients
Железодефицитная анемия, умеренно выраженная Moderate Iron deficiency anemia	4 (6,6)
Повышение уровня общего IgE Increasing the level of total IgE	37 (60,6)
Повышение уровня йодофильной условно-патогенной микрофлоры по данным анализа кала на копрологию Increasing the level of iodophilic opportunistic microflora according to the analysis of feces for coprology	13 (21,3)
Положительный анализ кала на яйца гельминтов, простейшие (лямблии), соскоб на энтеробиоз: Positive analysis of feces for helminth eggs, protozoa (giardia), scraping for enterobiasis	15 (24,6)
• лямблиоз giardiasis	10 (16,4)
• энтеробиоз enterobiasis	3 (4,9)
• аскаридоз ascariasis	2 (3,3)
Функциональный и фиксированный изгиб желчного пузыря Functional and fixed bending of the gallbladder	13 (21,3)
Синдром избыточного бактериального роста по результатам дыхательного теста с лактулозой Small intestinal bacterial overgrowth syndrome on lactulose breath test	16 (26,2%)

лись аллергические высыпания на коже, умеренно выраженные в стадии стихания обострения.

При оценке уровня АТ к tTG IgA и общего IgA было показано, что IgA общ. был в пределах нормы у всех пациентов, средние значения АТ к tTG IgA составили $45,64 \pm 11,3$ МЕ/мл, превышая верхнюю границу нормы (до 10 МЕ/мл) в 3–4 раза (у одного пациента – в 6 раз). Результат анализа сыворотки крови на АТ к эндомицию был отрицательным у всех пациентов, у 14 (22,9%) детей были выявлены гаплотипы DQ2/8.

На основании проведенного лабораторно-инструментального исследования были выявлены следующие изменения (табл. 2.).

В связи с отрицательными результатами АТ к эндомицию, согласно рекомендованному алгоритму, детям проводилось динамическое наблюдение с контролем АТ к tTG через 3 мес. и 6 мес. Все пациенты находились на обычной или гипоаллергенной диете (при обострении атопического дерматита), и получали лечение сопутствующей патологии.

Обсуждение результатов

При оценке особенностей анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований было показано, что среди пациентов с положительными результатами АТ к tTG преобладали дети раннего возраста, уровень АТ был выше референтных значений в 3–4, тогда как при диагностированной целиакии АТ к tTG превышали верхнюю границу нормы в 17–20 раз ($p < 0,01$).

При оценке жалоб в группе пациентов с повышением уровня АТ к tTG можно отметить, что гастроинтестинальные проявления отмечались менее чем в 1/3 случаев (наиболее часто вздутие живота), к другим характерным жалобам относились – снижение аппетита (при нормальных показателях физического развития) и наличие аллергических высыпаний на коже.

Отягощенность семейного анамнеза по целиакии не выявлена ни в одном случае. Более чем в половине случаев (39/63,9%) отмечался отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям (наиболее часто аллергический ринит и атопический дерматит), так же отмечалась отягощенность анамнеза по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (27/44,2%), среди которых наиболее часто выявлялись язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и хронические гастродуодениты (12/44,4%).

По результатам проведенного дополнительного обследования было показано, что более чем у половины пациентов отмечалось повышение уровня общего IgE, при этом у 10 пациентов (16,4%) значения общего IgE, превышали 1000 МЕ/мл. Далее по частоте встречаемости были выявленные глистно-паразитарные инвазии, и синдром избыточного бактериального роста, который положительно коррелировал с перенесенными острыми кишечными инфекциями (у 8/13,1% детей в виде острого

энтерита, средней степени тяжести, за 2–3 недели до проведения скрининга на целиакию) и лямблиозом.

Таким образом, к патологическим состояниям, которые могут привести к небольшому повышению (в 3–4 раза) уровня АТ к tTG, по нашим данным, можно отнести обострение атопического дерматита, глистно-паразитарную инвазию (наиболее часто выявлялся лямблиоз), перенесенные острые кишечные инфекции с последующим развитием синдромом избыточного бактериального роста (8/13,1%).

При динамическом наблюдении, через 3 мес. уровень АТ к tTG у 56 пациентов был в пределах нормы. У 5 детей сохранялось небольшое повышение АТ к tTG – в 1,5 раза выше верхней границы нормы, на фоне сохраняющегося обострения атопического дерматита с последующей нормализацией показателей по мере угасания кожных проявлений. Через 6 мес. уровень АТ к tTG был в норме у всех пациентов.

Заключение

Принимая во внимание значительную распространенность глютен-зависимых состояний, увеличение частоты встречаемости атипичных форм целиакии, дебутирующих с минимально выраженными гастроинтестинальными проявлениями, значительно расширены показания для проведения скрининга на целиакию – определение АТ к трансглутаминазе Ig A. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность данного метода диагностики, появление ложно-положительных результатов по нашим данным отмечалось в 1,6% случаев. При этом значения АТ к трансглутаминазе IgA превышали

нормативные показатели не в 10 раз и более раз (как при целиакии) а в 3–4 раза, результаты определения других рекомендованных АТ (АТ к эндомицину) оставались отрицательными.

Среди причин ложно-положительных результатов скрининга на целиакию наиболее часто выявлялись обострение атопического дерматита (55,7%), глистно-паразитарная инвазия (лямблиоз – 16,4%, энтеробиоз – 4,9%, аскаридоз – 3,3%), перенесенные острые кишечные инфекции с последующим развитием синдромом избыточного бактериального роста (8/13,1%).

Литература | References

- Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
- Gurova M.M., Khavkin A.I., Novikova V.P. Evolution of the concept of gluten-related diseases in children: from understanding to action. *Farmateka.* 2021;28(9):8–17. (In Russ.) doi: 1018565/pharmateca.2021.9.8–16.
Гурова М. М., Хавкин А. И., Новикова В. П. Эволюция представлений о глютен-ассоциированных заболеваниях у детей: от понимания к действию // Фарматека. – 2021. – Т. 28, № 9. – С. 8–17. doi: 1018565/pharmateca.2021.9.8–16.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M. L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Leigeman M., Mäki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K.P.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- Roslavtseva E. A., Dmitrieva Yu. A., Zakharova I. N., et al. Celiac Disease in Children: Draft Clinical Guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;188(4):199–227. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–199–227.
Рославцева Е. А., Дмитриева Ю. А., Захарова И. Н., и соавт. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 188. – № 4. – С. 197–225. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–199–227.
- Di Sabatino A., Vanoli A., Giuffrida P., Luinetti O. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev.* 2012 Aug;11(10):746–53. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.007.
- Khavkin A. I., Novikova V. P., Shapovalova N. S. Perspective non-invasive biomarkers: intestinal proteins in the diagnosis for diagnosis and control of intestinal mucosal damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(4):155–160. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–155–160.
Хавкин А. И., Новикова В. П., Шаповалова Н. С. Перспективные неинвазивные биомаркеры: кишечные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 188. – № 4. – С. 153–158. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–155–160.