

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЧЕРКАСОВА ЕЛИЗАВЕТА АНДРЕЕВНА

**ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ**

3.1.21 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Климов Леонид Яковлевич

Ставрополь – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ЦЕЛИАКИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Этиопатогенез и факторы риска развития целиакии	13
1.2. Эпидемиология целиакии	24
1.3. Клиническая картина целиакии.....	32
1.4. Современный алгоритм диагностики целиакии.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Возрастно-половая характеристика больных с целиакией.....	44
2.2. Лабораторно-инструментальные методы диагностики целиакии.....	45
2.3. Методы антропометрического обследования детей.....	47
2.4. Статистические методы исследования.....	48
ГЛАВА 3. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЦЕЛИАКИИ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ: ДИНАМИКА ЗА 25 ЛЕТ (1996 - 2020 ГГ.)	50
3.1. Эволюция диагностики целиакии на территории Ставропольского края за период с 1996 по 2020 годы.....	50
3.2. Особенности эпидемиологического процесса целиакии в детской популяции Ставропольского края	53
3.3. Анамнестическая характеристика детей и подростков с целиакией, проживающих в Ставропольском крае.....	56
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ	64
4.1. Патоморфоз клинической картины целиакии в детской популяции Ставропольского края: ретроспективный анализ за 25 лет (1996 - 2020	

гг.).....	64
4.2. Клинико - анамнестическая характеристика детей и подростков с целиакией, проживающих в Ставропольском крае.....	68
4.3. Сравнительный анализ лабораторных и морфологических данных у детей и подростков с целиакией.....	85
ГЛАВА 5. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ.....	100
5.1. Структура гаплотипов HLA-DQ и анамнестическая характеристика детей и подростков с целиакией.....	100
5.2. Взаимосвязь гаплотипов HLA-DQ с клинико-антропометрическими, серологическими и морфологическими характеристиками пациентов с целиакией.....	104
5.3. Сравнительный анализ клинико - анамнестических, серологических и морфологических характеристик пациентов с целиакией различных групп генетического риска.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	129
ВЫВОДЫ.....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Целиакия – хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно–опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием атрофической энтеропатии и связанного с ней синдрома мальабсорбции [41].

Представление о целиакии как о редком заболевании, регистрируемом только у лиц европеоидной расы и наблюдаемом преимущественно у детей, изменилось. За последние четверть века, согласно данным высокочувствительных скринирующих популяционных исследований, целиакия встречается у 1% населения [89].

Согласно данным литературы, высокий риск развития целиакии (от 2 до 15%) отмечен среди родственников пациентов с целиакией. В ряде источников отмечено, что наибольшая частота манифестации заболевания характерна для родственников первой линии – 19,5% [2].

Целиакию следует рассматривать как ассоциированное с HLA-системой генетически детерминированное заболевание, основными генетическими маркерами которого являются гаплотипы HLA-DQ2 и HLA DQ8, выявляемые практически у 100% больных [193].

Центральным событием в развитии целиакии является связывание пептидов глиаина с HLA-DQ2/DQ8-молекулами с последующей презентацией их глютен-специфическим CD4+ Т-лимфоцитам и развитием иммунно–воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки [5, 157].

Исходя из результатов исследований, выявлено, что у подавляющего большинства пациентов с целиакией определяется гетеродимер DQ2, доля которого в генетической структуре заболевания составляет 90 – 95%. В то же

время гетеродимер DQ8 встречается лишь у 5-10% больных [5]. Доля гаплотипа HLA-DQ7 в генетической структуре целиакии незначительна, а роль данной молекулы в отношении механизмов манифестации заболевания остается дискуссионной [155]. При отсутствии в генотипе типичных аллелей развитие заболевания маловероятно [17, 35, 98].

Согласно классификации М.Р. Jeannin и соавт. (2004) генотип HLA-DQ подразделяется на 5 групп генетически детерминированного риска манифестации целиакии (G1-G5), риск снижается от G1 к G5 [40]. Исследования, проведенные на территории Российской Федерации (2012), продемонстрировали преобладание аллелей, несущих низкий риск манифестации целиакии, что отличает нашу страну от европейских государств, где преобладают генотипы высокого риска [5, 69, 98].

Степень разработанности темы исследования

Важной особенностью эпидемиологии целиакии является преобладание недиагностированных случаев по отношению к диагностированным (1:5 – 1:13). Это связано с тем, что заболевание часто протекает в виде скрытых форм и малосимптомно [194]. При этом риск недиагностированной целиакии связан с формированием гораздо большей, чем в популяции частоты онкологических заболеваний, задержки физического и полового развития, остеопороза, ассоциированных с целиакией аутоиммунных заболеваний, прежде всего, эндокринопатий [149, 191].

Вероятная частота заболевания в России составляет 1:100 - 1:250, однако, необходимо принять во внимание факт отсутствия крупных отечественных исследований, позволяющих проследить особенности эпидемиологического процесса целиакии [38, 41].

На сегодняшний день не вызывает сомнения факт, что целиакия является HLA – ассоциированным генетически детерминированным заболеванием, однако, сведения о частоте и структуре HLA-гаплотипов в

детской популяции Российской Федерации малочисленны и неоднородны. Как отечественные, так и зарубежные авторы обращают внимание на то, что генотип пациентов может иметь свои особенности в различных регионах [221, 250]. Незначительное количество российских исследований, посвящённых изучению закономерностей течения целиакии в зависимости от HLA-гаплотипа, отсутствие данных об этом аспекте диагностики у детей и подростков, проживающих на юге России, послужили предпосылками для выполнения исследования.

Цель исследования

Повышение качества диагностики целиакии на основе комплексного анализа клинико-лабораторных и генетических характеристик гаплотипов HLA-DR-DQ в популяции детей и подростков, проживающих в Ставропольском крае.

Задачи исследования:

1. Осуществить ретроспективный анализ заболеваемости и распространенности целиакии за период с 1996 по 2020 гг.
2. Проанализировать особенности клинической картины, патоморфоз клинических проявлений и закономерности антропометрических характеристик целиакии у детей и подростков.
3. Выявить частоту, изучить распределение HLA-гаплотипов (HLA-DR-DQ2, HLA-DR-DQ8 и HLA-DR-DQ7) в детской популяции пациентов с целиакией.
4. Изучить особенности клинической картины целиакии у детей в зависимости от HLA-гаплотипа и степени генетического риска манифестации заболевания.
5. Сопоставить результаты серологической и морфологической диагностики

целиакии в зависимости от HLA-гаплотипа.

Научная новизна исследования

Впервые проанализированы закономерности нарастания заболеваемости и распространённости целиакии в детской популяции Ставропольского края за период с 1996 по 2020 гг.

Впервые выявлен патоморфоз клинической картины заболевания и динамически оценена антропометрическая характеристика пациентов в остром периоде заболевания, выявленных с 1996 по 2020 гг.

Впервые определена частота и структура (доля носителей гомозиготных и гетерозиготных аллелей HLA-DR-DQ2, гомозигот по HLA-DR-DQ8 и HLA-DR-DQ7) гаплотипов генетической предрасположенности к целиакии у детей, проживающих в Ставропольском крае.

Установлены закономерности клинической картины и особенности манифестации заболевания в зависимости от группы и степени генетического риска.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Исследование позволит оценить динамику заболеваемости и распространённости целиакии у детей и подростков в Ставропольском крае; повысить качество диагностики целиакии на основе комплексного анализа клинико-лабораторных и генетических характеристик гаплотипов HLA-DR-DQ. Анализ клинико – анамнестических, лабораторно – инструментальных данных в совокупности с данными HLA – типирования позволит выявлять пациентов групп высокого риска развития целиакии и проводить скрининговые мероприятия, тем самым способствуя ранней диагностике заболевания, своевременному началу лечения и предупреждению осложнений. Раннее выявление целиакии у детей позволит снизить затраты

на лечение и улучшить качество жизни пациентов.

Результаты исследования могут быть внедрены в практику работы врачей-педиатров и детских гастроэнтерологов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. На протяжении последних 25 лет в детской популяции Ставропольского края отмечается неуклонное увеличение заболеваемости и распространённости целиакии.
2. В структуре гаплотипов HLA-DQ детской популяции Ставропольского края отмечается преобладание генетически детерминированных форм, ассоциированных с гаплотипом HLA-DQ2. На втором месте по частоте выявления находится гаплотип HLA-DQ8. В структуре гаплотипов HLA-DQ отмечается преобладание пациентов, имеющих высокий и существенный генетически детерминированный риск манифестации целиакии.
3. Ассоциация целиакии с гаплотипом HLA-DQ2 характеризуется достоверно более глубокими морфологическими изменениями и более высоким уровнем специфических аутоантител, при этом имеет высокую степень полиморфизма возраста манифестации заболевания.

Методология и методы исследования

Методологическую основу диссертации составили научные статьи последних лет отечественных и зарубежных авторов, в которых освещены современные аспекты представлений об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, генетических особенностях, клинике, диагностике и лечении целиакии у детей и подростков.

Диссертационная работа является прикладным научным исследованием, позволяющим решить задачу повышения качества

диагностики целиакии на основе комплексного анализа клинико-лабораторных и генетических характеристик гаплотипов HLA-DR-DQ в популяции детей и подростков, проживающих в Ставропольском крае.

Объект исследования: амбулаторные карты и истории болезни 323 детей в возрасте от 8 месяцев до 18 лет с впервые выявленным диагнозом «целиакия», находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» за период с 1996 по 2020 гг.

Предметом исследования явилось изучение закономерностей эпидемиологического процесса целиакии, а также особенностей клинической картины, патоморфоза клинических проявлений и закономерности антропометрических характеристик целиакии у детей и подростков в зависимости от HLA-гаплотипа и степени генетического риска манифестации заболевания.

Использовались клинические (осмотр, антропометрия, пальпация, перкуссия, аускультация), серологические (определение антител к тканевой трансглутаминазе 2 классов IgA и IgG, антител к эндомизию, антител к деамидированным пептидам глиадина), морфологические (степень повреждения в соответствии с классификациями Marsh-Oberhuber), молекулярно-генетические (HLA-типирование аллелей предрасположенности к целиакии) и статистические методы исследования.

Степень достоверности исследования

Достоверность результатов проведенного исследования обусловлена достаточным количеством обследованных пациентов, соответствием дизайна поставленным в диссертации цели и задачам, правильным составлением выборки исследования, четким соблюдением критериев включения, использованием общеклинических и специальных методов исследования, корректным статистическим анализом. Научные положения, выводы,

практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, полностью основаны на фактических данных, полученных в исследовании.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно определены цель, задачи и дизайн исследования, проведён анализ современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме. Автор лично проведен ретроспективный историй болезни с 1996 по 2020 годы и непосредственное обследование пациентов с 2019 по 2023 годы. Автор самостоятельно разработала карту наблюдения за больным целиакией. Самостоятельно проведён анализ и статистическая обработка полученных результатов, их интерпретация, сформулированы выводы, практические рекомендации и основные научные положения работы. Результаты диссертационного исследования обсуждены автором в научных докладах и отражены в публикациях.

Практическое использование полученных результатов

Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополя и ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя. Основные положения диссертационной работы широко используются в учебном процессе на кафедрах факультетской педиатрии, поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. Апробация диссертации проведена на межкафедральной конференции кафедр факультетской педиатрии, поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней с курсом ДПО, детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «СтГМУ» Министерства здравоохранения РФ (Ставрополь, 2023 г.).

Публикации и апробация работы

По материалам диссертационной работы опубликовано 13 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (Терапевтический архив, 2023; Вопросы практической педиатрии, 2023; Medical news of North Caucasus, 2023; Медицинский совет, 2022; Медицинский совет, 2023; Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского, 2022).

Результаты работы доложены и обсуждены на итоговых научных конференциях Ставропольского государственного медицинского университета (Ставрополь, 2022), краевой научно–практической конференции «Актуальные вопросы детского здоровья: состояние и перспективы» (Ставрополь, 2022), Всероссийском молодежном форуме с международным участием «Неделя науки–2022» (Ставрополь), VIII Московском Городском Съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2022), III Съезде детских врачей Московской области с международным участием «Инновации в педиатрии: междисциплинарное сотрудничество» (Москва, 2022), X Общероссийской конференции с международным участием «FLORES VITAE: Поликлиническая педиатрия» (Москва, 2022), 24-ом Международном медицинском Славяно–Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург–Гастро-2022 ON-LINE» и XXV Юбилейном съезде Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (Санкт-Петербург, 2022), 49-ой научной сессии ЦНИИГ «Гастроэнтерология: настоящее и будущее» (Москва, 2023), XXX Конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2023), IV Всероссийском конгрессе с международным участием «5П Детская медицина» (Москва, 2023), I Всероссийской конференции «Лучшие педиатрические практики» (Москва, 2023), 25-ом Международном

медицинском Славяно–Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург–Гастро-2023» (Санкт-Петербург, 2023), IV Съезде детских врачей Московской области с международным участием (Москва, 2023).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.21 – «Педиатрия». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследований данной специальности, пунктам 1, 3.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ЦЕЛИАКИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиопатогенез и факторы риска развития целиакии

Целиакия представляет собой хроническую генетически детерминированную аутоиммунную Т-клеточно-опосредованную энтеропатию, характеризующуюся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием атрофической энтеропатии и связанного с ней синдрома мальабсорбции. Целиакия, являясь системным иммуноопосредованным заболеванием, возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов, что в конечном итоге приводит к формированию широкого спектра клинических проявлений (как кишечных, так и внекишечных), выработке специфических для заболевания антител (анти-ТТГ, ЭМА, анти-ДПП). Генетическую предрасположенность к целиакии, а также степень риска развития заболевания определяет генотип системы HLA, а именно гаплотипы HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Все вышеперечисленные факторы подчеркивают полиорганный характер аутоиммунного процесса при целиакии и необходимость комплексного подхода к её диагностике [4, 27, 33, 41].

Этиологическим фактором, способным приводить к развитию целиакии у генетически предрасположенных пациентов, является глютен, а именно его устойчивая к воздействию пищеварительных ферментов α -фракция [4, 60].

На сегодняшний день известно, что глютен состоит из растворимых в этаноле белков эндосперма – проламинов и глютеиновых. Проламины, являясь запасными белками, содержатся в зерновых культурах в виде простых и небольших молекул, имеющих в своем аминокислотном составе

высокое содержание пролина и глутамин, пропорции которых и отражают их токсичность при целиакии. Кроме того, проламины бедны эссенциальными аминокислотами, к числу которых относится лизин, триптофан, метионин, что резко снижает их биологическую ценность в качестве источника питания. Наибольшее содержание проламинов содержится в пшенице, а учитывая тот факт, что пшеница является одной из основных продовольственных злаковых культур, выращиваемых и потребляемых по всему миру, именно глиадину, уделяется пристальное внимание [40, 89, 116, 139, 193].

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в представлении об этиопатогенезе целиакии. Однако, детальная роль иммунных и аутоиммунных механизмов, а также их степень участия в развитии заболевания на сегодняшний день остаётся недостаточно изученной. Если до недавнего времени целиакия рассматривалась как иммуноиндуцированное и иммуноопосредованное заболевание, то, согласно большинству зарубежных и отечественных исследований, сегодня следует говорить о целиакии как о системном аутоиммунном заболевании, возникающем вследствие активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета у генетически предрасположенных лиц в ответ на присутствие молекул глютенa в рационе питания [23, 29, 40].

Атрофические изменения гиперрегенераторного характера, возникающие при целиакии, являются результатом повышенного апоптоза энтероцитов в связи с аутоиммунным воспалением. Нарушение проницаемости кишечного барьера, основной анатомо–физиологической единицей которого является энтероцит, считается начальным звеном патогенеза целиакии. Регуляция проницаемости СОТК определяется состоянием особого межклеточного взаимодействия – «плотными контактами», важнейшая функция которых заключается в регулировании парацеллюлярного транспорта антигенов. Комплекс плотных контактов является динамичной структурой, но, несмотря на это, образует герметичный

барьер за счет входящих в его состав белков (окклюдин, клаудины, молекулы соединительной адгезии, трицеллюлин, ангулины и др.) [92, 107].

На сегодняшний день наиболее изученным компонентом плотных соединений, а также основным регулятором эпителиальной проницаемости в норме и при патологических состояниях является зонулин. Зонулин представляет собой пептид семейства родственных белков гаптоглобина 2, способный взаимодействовать со специфическими рецепторами, сходными с таковыми для эпидермального фактора роста. Экспрессия рецепторов к зонулину увеличивается от тощей кишки к терминальным отделам подвздошной кишки, а в толстой кишке они отсутствуют. Кроме того, большое число рецепторов располагается в области апикальной поверхности кишечных ворсин [16, 40].

Основным пусковым фактором, способствующим выходу зонулина и повышению проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки, является глиадин. Он запускает реакцию высвобождения зонулина через хемокиновый рецептор CXCR3, активируемый его взаимодействием с миелоидным фактором дифференциации 88, с последующим увеличением проницаемости кишечного барьера. Кроме того, проникая в подслизистый слой, глиадин стимулирует макрофаги к выработке зонулина, что в конечном итоге, приводит к выбросу большого количества провоспалительных цитокинов. Согласно данным А. Fasano и соавт., острый период целиакии характеризуется повышенной экспрессией зонулина, что обусловлено нарушением целостности плотных контактов за счет массивного поступления глютена, что в конечном итоге способствует повышению проницаемости кишечного барьера [16, 29, 31, 39].

Поступающие в организм пептиды глютена повышают проницаемость кишечного барьера за счёт активации зонулиновой сигнализации в энтероцитах, тем самым, модулируя проницаемость системы «плотных контактов» кишечника. Синтез белков клаудинов, участвующих в образовании кишечного барьера, подавляется, а выработка белков,

формирующих клеточные каналы, повышается. Таким образом, пептиды глютена, образовавшиеся в результате их неполного переваривания в просвете кишечника, получают доступ к собственной пластинке СОТК и запускают активацию как врождённого, так и адаптивного иммунного ответа, что в конечном итоге, приводит к повреждению слизистой оболочки кишечника [92, 297].

Центральным звеном патогенеза целиакии является связывание пептидов глиадина с молекулами HLA DQ2/DQ8 с последующей презентацией их CD4⁺ Т-лимфоцитам и развитием иммуно-воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. Под влиянием ТТГ осуществляется так называемое дезамидирование пептидов глиадина, в результате чего в их структуре происходит замена остатков глутамина на глутаминовую кислоту, что сопровождается формированием отрицательно заряженных эпитопов, имеющих высокую афинность к участкам на поверхности молекул DQ2 и DQ8, расположенных на антигенпрезентирующих клетках.

Пептиды глиадина в ассоциации с молекулами HLA взаимодействуют с антигенпрезентирующими клетками, что приводит к выработке ИЛ-15, стимулирующего Т-клеточный ответ и препятствующего регуляторным процессам дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов, что способствует потере иммунной толерантности к дальнейшему поступлению в организм пептидов глиадина. CD4⁺ Т-лимфоциты осуществляют продукцию цитокинов (ИФН- γ , ИЛ-13, ФНО- α). Активированные CD4⁺ Т-лимфоциты посылают сигналы к специфичным В-лимфоцитам, способствуя их активации и дифференцировке в плазматические клетки, секретирующие в зависимости от первичного или вторичного иммунного ответа анти-ТТГ IgA, IgG, анти-ДПП, ЭМА, которые могут быть обнаружены при исследовании в сыворотке крови людей с целиакией. Кроме того, анти-ТТГ способны откладываться на субэпителиальной базальной мембране и вокруг кровеносных сосудов СОТК (рис. 1) [39, 297].

Поступление глютена с пищей – необходимый, но недостаточный фактор для манифестации целиакии. Ключевую роль в реализации основных патогенетических звеньев и клинических проявления заболевания играет главный комплекс гистосовместимости человека (HLA). Предпосылкой к анализу генетических особенностей заболевания явилась заметно более высокая частота среди сибсов и других родственников первой линии [98, 221, 297].

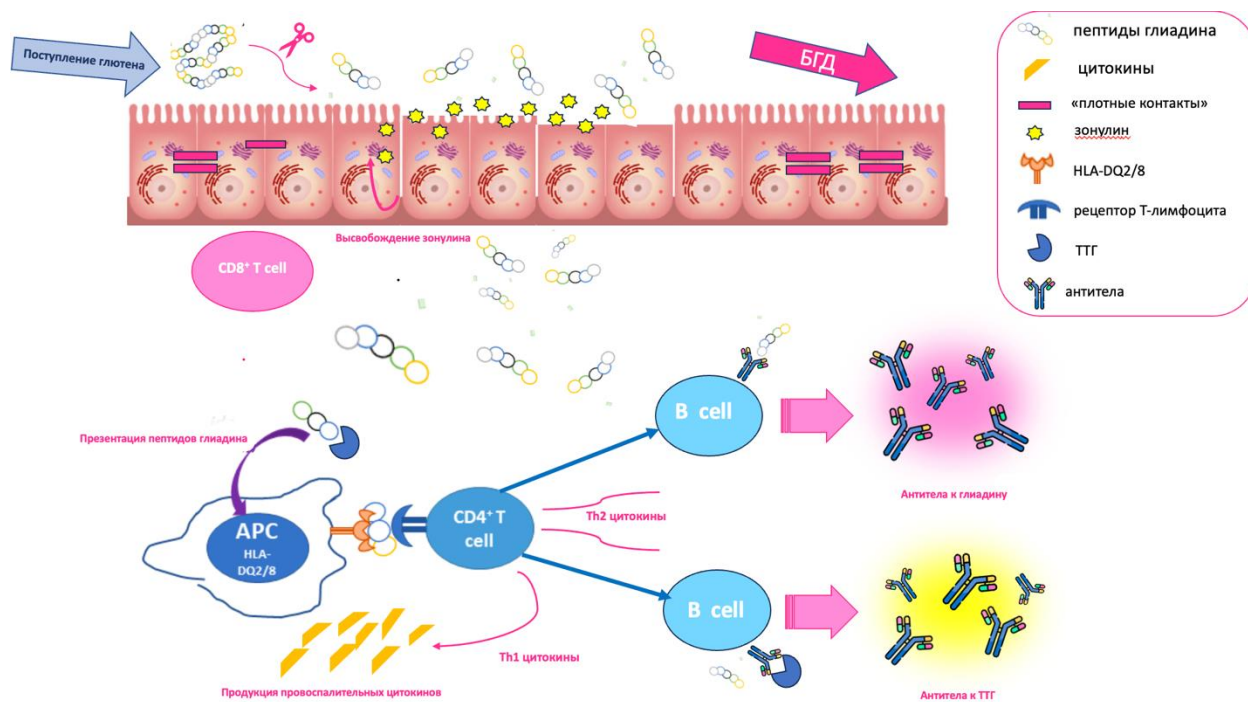


Рис. 1 – Схема патогенеза целиакии [282]

HLA располагается на коротком плече 6-й хромосомы (6p21), где охватывает приблизительно 4000 kb (более тысячи пар оснований) и содержит сотни генов с иммунологическими функциями. Данная геномная область характеризуется значительным полиморфизмом и изменчивостью, а также неравновесием связей, благодаря чему определённые комбинации аллелей передаются потомству несколько чаще ожидаемого, что затрудняет идентификацию конкретного причинного гена в патогенезе заболевания [91, 155, 157, 250].

Система HLA осуществляет генетический контроль за взаимодействием иммунокомпетентных клеток. В свою очередь молекула HLA подразделяется на 2 класса. А-, В- и С- регионы HLA класса I находятся на поверхности всех ядерных клеток и участвуют в представлении эндогенных антигенных детерминант CD8⁺ лимфоцитам, тем самым регулируя цитотоксический иммунный ответ. Молекулы HLA II класса образованы тяжёлой α -гликопротеидной цепью и небольшой β -цепью микроглобулина, чьи гены выделены в области HLA-D, включающей локусы HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR. Молекулы данного класса выявляются, на поверхности антигенпрезентирующих клеток, участвуют в презентации экзогенных антигенных детерминант CD4⁺ лимфоцитам, которые активируют гуморальный иммунный ответ (рис. 2) [5, 6, 35].

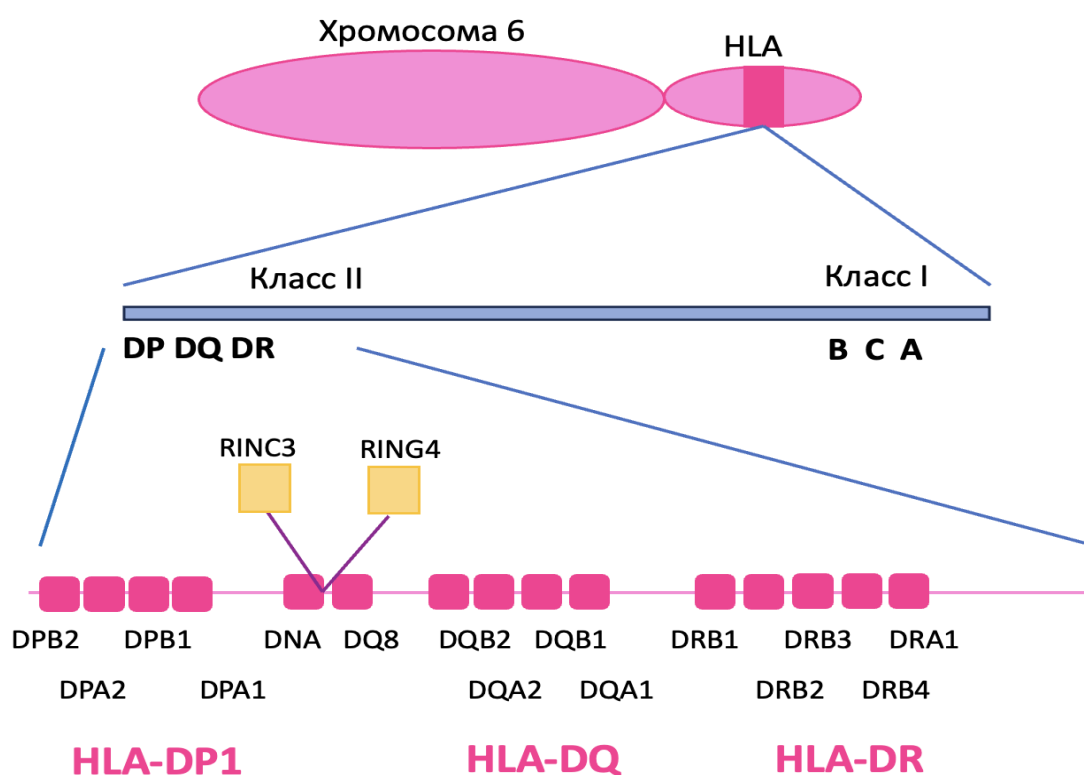


Рис. 2 – Схематичное строение области хромосомы 6, содержащей гены HLA

Гаплотипы HLA-DQ2, HLA-DQ8 в когорте больных целиакией выявляются с практически 100% частотой [5].

Молекула HLA-DQ2 образована сочетанием аллелей DQA и DQB, которые могут быть представлены в двух вариантах: DQA1*0501/DQA1*0505 и DQB1*0201/ DQB1*0202. Молекулу DQ, образованную сочетанием любого из представленных аллелей DQA с аллелем DQB, принято обозначать DQ2.5.; сочетание аллеля DQA1*0201 с DQB1*0202 формирует молекулу DQ2.2. Аллели гаплотипа DQ2 у значительной части пациентов находятся в *cis*-положении, и развитие целиакии в большинстве случаев определяется полной молекулой DQ2. Риск формирования заболевания у лиц, имеющих только один аллель гетеродимера DQ2, существенно ниже [98, 139, 157].

Молекула HLA-DQ8 представлена аллелями DQA1*0301 и DQB1*0302, при этом они всегда располагаются только в *cis*-положении [139].

В настоящее время в развитии целиакии обсуждается роль молекулы DQ7, кодируемой аллелями DQA1*0505(501) и DQB1*0301, однако данные в отношении риска формирования генетической предрасположенности у пациентов с этим гетеродимером неоднозначны [155]. Отсутствие в генотипе типичных для целиакии аллелей делает развитие заболевания маловероятным, однако полностью исключить его нельзя [17, 35, 98].

Влияние генетических факторов на течение и тяжесть клинических проявлений целиакии остаётся неоднозначным. Отмечено, что наличие тех или иных гаплотипов HLA связано с различной степенью риска развития заболевания. Риск развития целиакии зависит от так называемого дозозависимого эффекта генов («gene dosage effect»), что на сегодняшний день продемонстрировано только для лиц, имеющих гаплотип HLA-DQ2 [29]. Так, гомозиготные индивидуумы имеют риск, по крайней мере, в 5 раз выше, чем гетерозиготы. Аналогичная закономерность, а также более высокая частота заболевания была обнаружена у монозиготных близнецов (86%), по сравнению с гетерозиготными (11%). Таким образом, риск целиакии может быть определен в соответствии с количеством аллелей DQA1*05 и DQB1*02,

которые несёт индивидуум. Гомозиготность по DQ2.5cis и гетерозиготность для DQ2.5cis с хромосомой, обладающей вторым аллелем DQB1*02 (DQ2.2), повышают риск развития целиакии. Гетерозиготность по DQ2.5cis у лиц с единственной копией DQB1*02 или наличие DQ2.5 создают промежуточный риск. Отсутствие гаплотипа DQ2 указывает на чрезвычайно низкую вероятность развития целиакии. Кроме того, гомозиготность может быть ассоциирована с более ранним возрастом манифестации целиакии и более тяжёлым её течением, включая рефрактерную к соблюдению БГД форму [128, 129, 221].

Согласно классификации М.Р. Jeannin и соавт. (2004), генотип HLA-DQ подразделяется на 5 групп генетически детерминированного риска манифестации целиакии (G1-G5) со снижением риска от G1 к G5 [40]. Исследования, проведенные на территории Российской Федерации (2012), продемонстрировали преобладание аллелей, несущих низкий риск манифестации целиакии, что отличает нашу страну от европейских государств, где преобладают генотипы высокого риска [5, 69, 98].

В последние годы активно обсуждается роль не HLA-генов в патогенезе целиакии, которые выделены на 5-й (5q31-q33), 2-й (2q33) и 19-й (19p13.1) хромосомах. Однако вклад данных геномных областей в генетическую детерминанту целиакии составляет лишь около 15%. Эти гены также осуществляют контроль за иммунным ответом организма, регулируют выработку провоспалительных цитокинов и функционирование иммунокомпетентных клеток [84, 261, 282]. Мутации в перечисленных генах, могут быть выявлены у пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями, что объясняет формирование гораздо большей, чем в популяции частоты онкологических заболеваний, задержки физического и полового развития, остеопороза, ассоциированных с целиакией аутоиммунных заболеваний, прежде всего, эндокринопатий [149, 191, 268].

На сегодняшний день в отечественных и зарубежных литературных источниках активному обсуждению подлежит возможная роль

эпигенетических факторов, а также факторов окружающей среды в отношении манифестации целиакии. Примером может служить описанный в 80-90-х годах XX века феномен «шведской эпидемии», который позволил впервые предположить протективную роль грудного молока в отношении развития целиакии как фактора, определяющего сроки её манифестации и тяжесть клинической симптоматики [89, 104, 139]. Однако, более поздние исследования показали, что исключительно грудное, а также смешанное вскармливание не снижает риск развития целиакии в детском возрасте [239, 265].

Введение глютен-содержащих продуктов прикорма в так называемое «окно толерантности» (возраст 4–6 месяцев) может несколько отсрочить возраст манифестации заболевания у генетически предрасположенных детей, однако существенной разницы в частоте заболевания, независимо от того, вводится глютен рано (4 месяца) или поздно (после 12 месяцев), выявлено не было. Таким образом, действующие рекомендации ESPGHAN диктуют необходимость постепенного введения глютена в качестве источника питания на первом году жизни [156, 159].

Вопрос о том, может ли количество глютена в рационе питания ребенка на первом году жизни каким – либо образом оказывать влияние на риски развития целиакии остается на сегодняшний день дискуссионным. Так, рядом исследований было показано, что количество глютена, потребляемое в первые три года жизни ребёнка, не влияет на развитие целиакии. Однако, в подгруппе детей, имеющих низкий генетический риск заболевания, высокое содержание глютена в рационе может инициировать заболевание, запуская его основные патогенетические механизмы [56, 127, 180, 276].

На протяжении последних десятилетий активно обсуждается роль измененного состава кишечной микробиоты в патогенезе и прогрессировании хронических заболеваний ЖКТ. Состав кишечной микробиоты играет важную роль в формировании местного иммунитета кишечника, таким образом, дисбиоз кишечника может потенциально влиять на риск развития

целиакии [26]. Однако, на сегодняшний день вопрос о том, является ли дисбиоз пусковым фактором или следствием длительно текущего воспаления, остаётся открытым. Рядом исследований выявлено, что у детей, рождённых путем кесарева сечения, имеется более высокий риск формирования целиакии, нежели у детей, родившихся через естественные родовые пути, что может быть объяснено различным составом кишечной микробиоты [173, 204, 220].

Кроме того, была выявлена взаимосвязь между генотипом HLA-DQ2/DQ8 и составом кишечной микробиоты. Так, дети группы высокого генетического риска являются носителями специфической кишечной микробиоты с доминированием в её составе *B. vulgatus* и снижением количества *B. ovatus*, *B. plebeius*, *B. uniformis* по сравнению с детьми, имеющими низкий генетический риск развития заболевания [77, 133, 272].

Ряд исследований демонстрирует, что изменение качественного и количественного состава микробного пейзажа кишечника у детей, имеющих генетический риск манифестации целиакии происходит до введения в рацион глютена и до начала клинических проявлений заболевания. Активный период целиакии характеризуется доминированием в составе кишечной микробиоты *B. fragilis* [34, 132]. *C. perfringens*, *C. difficile* способны вызывать дисфункцию иммунной системы и приводить к активации воспалительного ответа с участием Th1/Th17-клеток, тем самым являясь предрасполагающим фактором к развитию целиакии [278].

Исследования, направленные на изучение кишечного микробиома в образцах кала и биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, показали существенные различия в составе микрофлоры у детей и взрослых в остром периоде целиакии в сравнении с пациентами, соблюдающими безглютеновую диету и контрольной группой. Так, наиболее распространённым представителем кишечного микробиома взрослых пациентов в активном периоде целиакии были бактерии рода Firmicutes, в то время как у детей преобладали протеобактерии. Бактероиды и

актинобактерии встречались с одинаковой частотой как у взрослых, так и у детей [110, 132]. Используя методы, основанные на культивировании, М.С. Collado и соавт. продемонстрировали, что образцы кала детей в остром периоде целиакии содержали значительно более высокие уровни бактерий родов *Bacteroides*, *Clostridium*, *Prevotella*, *Escherichia*, *Staphylococcus* и низкие уровни бифидобактерий и видоспецифичных *Bifidobacterium longum* по сравнению с пациентами контрольной группы. Показано, что кишечная микробиота у детей после перехода на БГД способна частично восстанавливаться и приходить в состояние динамического равновесия. Очевидно, кишечная микробиота может оказывать активное влияние на патогенез и прогрессирование целиакии, активируя врождённую иммунную систему, модулируя функции эпителиального барьера и вызывая воспаление СОТК [286].

Таким образом, целиакия рассматривается как системное аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат сложные патофизиологические процессы, приводящие к активации клеточного и гуморального звеньев иммунитета в ответ на потребление глютена генетически предрасположенными лицами. Анализ литературных данных демонстрирует, что целиакия является генетически детерминированным заболеванием, ассоциированным с комплексом HLA. Кроме того, на риск развития целиакии оказывают влияние так называемые эпигенетические факторы и факторы окружающей среды, к которым относится характер вскармливания ребенка, возраст введения глютена в рацион питания, а также перенесенные инфекционные заболевания. К факторам риска некоторые исследователи относят качественные и количественные изменения в составе кишечной микробиоты, что может способствовать манифестации целиакии. Дальнейшие исследования, по-видимому, смогут ответить на многие вопросы, касаемые этиопатогенеза целиакии, которые на сегодняшний день представляются недостаточно ясными.

1.2. Эпидемиология целиакии

Представление о целиакии как о редком заболевании, регистрируемом только у лиц европеоидной расы и наблюдаемом преимущественно у детей, претерпело значительные изменения. На сегодняшний день не вызывает сомнения факт широкой распространённости целиакии среди представителей различных этнических групп, при этом заболевание может быть впервые выявлено как в детском возрасте, так и у взрослых людей. Систематический обзор показал, что распространённость целиакии составляет около 1,4%, варьируя от 1,3% в Южной Америке до 1,8% в странах Азии [89, 158, 194]. До настоящего времени в России не проводилось крупных исследований, позволяющих выявить особенности эпидемиологического процесса целиакии. Согласно данным отдельных территориальных исследований, распространённость целиакии в детской популяции Рязани может составлять 1:85, в Томске – 1,2:1000. Распространенность целиакии в России колеблется в диапазоне от 1:100 до 1:250 [38, 41, 42].

Количество больных целиакией неуклонно увеличивается с каждым годом, что связано не только с улучшением диагностики заболевания и внедрением в клиничко-лабораторную практику скрининговых исследований, но и с увеличением истинной заболеваемости целиакией. Неуклонный рост числа впервые выявленных случаев целиакии, согласно результатам крупных эпидемиологических исследований, прослеживается в Великобритании, Северной Америке, США, Нидерландах, Шотландии [2, 175].

Распространённость целиакии среди населения европейских стран, по данным серологических исследований, на сегодняшний день приближается к 1%, при этом показатель может несколько различаться в разных странах (Германия – 0,3%, Италия – 0,7%, Англия – 1,2%, Финляндия – 2,4%). Распространённость заболевания согласно данным биопсии СОТК в Европе составила 0,7–0,8%. Эпидемиология целиакии в Европе имеет и региональные особенности: так, наиболее высокая распространенность

выявлена в Северной Европе (1,6%) по сравнению с восточной (0,98%), южной (0,69%) и западной (0,60%) [165, 176, 263, 294]. Такие данные могут быть объяснены особенностями рациона питания населения с большим количеством глютен–содержащих блюд и высокой частотой аллелей HLA-DQ2 и HLA-DQ8, которые выявляются у 30-40% населения в целом [66, 172].

Значительного распространения целиакия достигла в Северной Африке, на Ближнем Востоке, в Индии. Одна из предполагаемых причин этой тенденции заключается в том, что в условиях глобализации мирового рынка развивающиеся страны, традиционно употребляющие в пищу безглютеновые злаки (рис, кукуруза), все чаще стали включать в свой рацион продукты, содержащие пшеницу [162].

Высокая распространённость целиакии как в общей популяции, так и в группах риска, отмечается в северных регионах Африки (Тунис – 0,6%, Египет – 0,53%, Ливия – 0,79%), что может быть объяснено преобладанием в рационе питания коренного населения блюд, содержащих ячмень [40, 158, 162, 240, 244, 270].

Особый интерес представляет эпидемиология целиакии в странах Азии, которая географически разделена на пять регионов: Южную Азию, Восточную Азию, Юго-Восточную Азию, Центральную Азию и Западную Азию.

Среди всех азиатских стран наибольшего распространения целиакия достигла в Индии, особенно в ее северной части, где исторически пшеница является основным злаком, входящим в рацион питания населения, а потребление риса значительно ниже, чем в южных регионах страны. Популяционное исследование показало, что распространенность целиакии в Северном и Северо-Восточном регионах Индии составила 1,23% и 0,87% соответственно, а частота целиакии в Южных регионах – лишь 0,10% [76, 197, 224, 227].

В северном штате Индии (Пенджаб) описано заболевание под названием «летняя диарея», которое связано с высоким содержанием в летнее

время в рационе питания коренного населения пищи из пшеницы, в то время как зимний сезон характеризуется преобладанием в рационе блюд из кукурузы. Морфологическое исследование образцов СОТК показало, что у лиц, проживающих на данной территории, выявляются более глубокие атрофические изменения кишечных ворсин по сравнению с представителями индийской национальности, проживающими за пределами этого региона [194, 244].

В странах дальнего Востока (Япония, Китай, Корея, Малайзия, Филиппины) описаны лишь единичные случаи целиакии, однако, вопрос о том, связана ли данная тенденция с генетическими особенностями населения или же с отсутствием в рационе людей продуктов, содержащих глютен, остается открытым и дискуссионным [40].

Эпидемиология целиакии в Китае к настоящему времени изучена недостаточно. В исследовании, проведенном среди 19778 пациентов (средний возраст 16-25 лет), проживающих на территории двадцати семи регионов Китая, выявлено, что более 2% из них имеют положительные результаты серологических тестов с высокими уровнями анти-ТТГ, при этом данная закономерность в 12 раз чаще была выявлена в северных провинциях Китая, таких как Шаньдун, Шэнси и Хэнань, где пшеница является основным злаком, входящим в рацион питания [225]. В другом недавнем исследовании, проведенном среди 2277 пациентов, проживающих на территории Синьцзян-Уйгурского автономного района Китая и имеющих различные симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, частота целиакии по данным серологического скрининга и морфологического исследования СОТК составила 1,27% и 0,35% соответственно [226, 230]. При проведении серологической диагностики среди 1390 пациентов групп высокого риска развития целиакии, проживающих в провинциях Гуандун, Чжоу заболевание было выявлено у 1%. Результаты мета-анализа 18 исследований, проведенных в Китае, продемонстрировали, что высокие уровни специфичных для целиакии антител были выявлены у 8,3% пациентов групп высокого риска

манифестации заболевания, а характерная морфологическая картина СОТК – у 4,4% [229].

Распространённость целиакии в Японии к настоящему времени продолжает оставаться незначительной. В исследовании среди 2055 пациентов, имеющих жалобы со стороны органов желудочно-кишечного тракта, в том числе, хроническую диарею, целиакия, подтвержденная морфологическим и серологическим методом, была выявлена лишь у двух человек. Такие особенности эпидемиологии целиакии вероятно обусловлены низкой частотой гаплотипа HLA-DQ2/DQ8 в общей популяции и национальными особенностями питания, подразумевающими преобладание в составе традиционных блюд риса и незначительное содержание глютена [79, 169].

Исследование, проведённое в Восточной Азии, включающее 562 пациента, продемонстрировало, что распространённость целиакии составила 1,25% [236]. Согласно данным серологического исследования, в детской популяции Вьетнама распространённость целиакии составила 1% [112].

Целиакия, на сегодняшний день, не является редким заболеванием и в странах Западной Азии. Так, систематический обзор, проведенный среди 22 340 человек из двенадцати арабских стран, выявил значительные различия, при этом наиболее высокий показатель был отмечен в Саудовской Аравии (3,2%), а самый низкий – в Тунисе (0,1%) [270]. Распространённость целиакии в Иране, согласно данным серологического и морфологического обследования, составила 3% и 2% соответственно [78].

Предполагается, что на распространённость целиакии определенное влияние оказывает расовая и этническая принадлежность. Согласно данным расово-этнического стратифицированного национального исследования, проведенного в США в период с 2009 по 2012 гг., самая высокая частота заболевания была зарегистрирована среди неиспаноязычных белых (1,08%), в то время как у американцев мексиканского происхождения, латиноамериканцев и неиспаноязычных афроамериканцев данный показатель

составил 0,23%, 0,38% и 0,22% соответственно [199].

Распространённость гаплотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8, определяющих генетическую предрасположенность к развитию целиакии, также имеет географические особенности, однако исследования, направленные на изучение данных закономерностей, крайне малочисленны и неоднородны. Относительно часто HLA-DQ2 и HLA-DQ8 выявляются в странах Европы, Центральной Азии, Северной и Западной Африке. В то же время самые низкие частоты аллелей выявлены в Юго-Восточной Азии и Японии, что объясняется тенденцией к снижению распространенности аллелей по направлению с Запада на Восток [218].

Исследование в Индии среди 117 детей с целиакией выявило, что почти в 100% случаев заболевание было ассоциировано с гаплотипом HLA-DQ2, при этом, согласно данным B.S. Ramakrishna и соавт., частота гаплотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 во взрослой популяции индийского населения составила около 35% [224]. A. Agrawal и соавт. в результате обследования 1336 здоровых людей, проживающих на территории северной и северо-восточной Индии, определили следующие частоты аллелей HLA, варьирующие в зависимости от региона: DQA1*05:01 (11,2–16,7%), DQB1*02:01 (17,4–26,5%), DQA1*03:01 (9,5–24,1%) и DQB1*03:02 (0–5,5%) [218].

Общая распространённость гаплотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 среди населения Японии достаточно низкая. Так, согласно данным HLA-типирования аллелей предрасположенности к целиакии 370 здоровых взрослых людей, выявлено, что частота аллеля DQB1*02:01 составила 0,3%, в то время как аллель DQB1*03:02 встречался в 10,8% случаев [79].

Распространённость аллелей предрасположенности к целиакии среди населения Китая имеет значительные различия в зависимости от региона проживания. Так, аллель DQB1* 02:01 значительно чаще встречается в северных регионах Китая, чем в южных провинциях (22,04% в Синьцзян-Уйгурском регионе, 2,8% в провинции Юньнань). В целом, частота

гаплотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 в Китае составляет 3,40% и 2,10% соответственно [82, 225, 226].

В большинстве стран Юго-Восточной Азии частота гаплотипа HLA-DQ2 составляет от 5 до 20%. Во Вьетнаме около 33% населения является носителями генов HLA-DQ2/DQ8 [112]. В Таиланде частоты аллелей HLA-DQB1*02:01 и DQB1*03:02 составили соответственно 27% и 14% [153].

Исследования, направленные на выявление особенностей аллелей предрасположенности к целиакии методом HLA-типирования были проведены в Казахстане и в нескольких регионах России (Томск, Краснодар, Якутия). Частота генетической предрасположенности к целиакии в некоторых регионах России значительно ниже, чем в странах Европы, где генетическая восприимчивость к развитию заболевания оценивается в 20-30% [217].

Согласно данным, полученным российскими учёными, выявлено, что носителями DQ2 и DQ8 являются 76,9% пациентов в Томске, 81,2% – в Краснодаре и 80,9% – в Якутии [6, 21, 30].

В когорте пациентов Казахстана HLA-DQ2 и HLA-DQ8 выявлялись еще реже, чем в России [217].

В эпидемиологии целиакии существуют и весьма заметные гендерные различия. Как и многие другие аутоиммунные заболевания, целиакия несколько чаще выявляется у женщин, чем у мужчин [259]. Так, согласно данным литературы, соотношение женщин и мужчин составляет от 2 до 3:1. Однако, существуют данные, свидетельствующие о том, что распространённость целиакии среди представителей обоих полов, основанная на данных серологического скрининга, сопоставима и составляет около 1%. Разница в частоте постановки диагноза между полами может быть объяснена сочетанием генетических факторов, связанных с X-хромосомой, гормонально-метаболическими особенностями функционирования женского организма, более регулярным обращением за медицинской помощью и более высокой вероятностью типичного клинического течения заболевания [93, 162, 175, 194].

Информация, накопленная на сегодняшний день, позволяет утверждать, что наиболее часто целиакия регистрируется в так называемых группах риска, к которым относятся:

- сибсы и родители пациентов с целиакией;
- больные с аутоиммунными заболеваниями, в частности с аутоиммунными эндокринопатиями;
- больные с рефрактерной к лечению анемией и остеопорозом;
- больные с гипертрансаминаземией неясной этиологии.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, демонстрируют различия в частоте выявления целиакии среди лиц, относящихся к той или иной группе риска, что диктует необходимость проведения целенаправленного скрининга для своевременного выявления заболевания [2, 48, 200].

Наибольшая частота целиакии отмечается среди родственников первой степени родства. Сообщается, что семейная распространенность заболевания колеблется от 2,8% до 22% [83, 126, 247, 281]. Y. Dogan и соавт. в исследовании, проведенном в Турции, продемонстрировали, что целиакия была диагностирована у 46 (9,5%) из 484 родственников первой степени родства, при этом распространенность заболевания среди братьев и сестер пациентов составила 7,25% [130]. M. Grover в исследовании, проведенном среди пациентов с целиакией, проживающих в Северной Индии, выявил, что распространенность заболевания среди сибсов достигает 15,6% [83]. В Португалии при обследовании 268 родственников первой степени 163 детей с целиакией у 12 (4,5%) были выявлены высокие уровни анти-ТТГ IgA, а у 7 (2,6%) диагноз целиакии был подтвержден как серологическим, так и морфологическим методом [77]. Бразильские исследователи (P. Almeida и соавт.) обнаружили 9 (4,8%) впервые выявленных случаев целиакии среди 188 родственников первой линии. В США A. Rubio-Tapia и соавт. из 344 родственников первой линии у 47 (14%) были выявлены положительные серологические маркеры целиакии, а у 39 пациентов диагноз был

подтвержден морфологически. Таким образом, отмечена высокая распространённость целиакии как в группе риска, так и среди больных вне группы риска.

Норвежское исследование, направленное на оценку степени риска манифестации целиакии путем HLA-типирования среди 188 родственников больных детей продемонстрировало, что риск составил 10% в зависимости от степени родства [2].

Пациенты с высокими уровнями печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) также формируют группу высокого риска манифестации целиакии. Однако, сведения о частоте выявления гипертрансаминаземии у больных целиакией крайне неоднородны. Согласно данным литературы, высокие уровни АЛТ и АСТ на момент постановки диагноза выявляются у 11-27% взрослых пациентов и 15-57% детей [94, 105, 188, 198]. Принято считать, что поражение печени при целиакии развивается в результате синдрома мальабсорбции. Однако, имеются данные о роли иммунных механизмов в формировании такой взаимосвязи, о чем свидетельствуют результаты многочисленных исследований по выявлению целиакии у пациентов с аутоиммунной патологией печени. При этом следует отметить, что частота аутоиммунных поражений печени у больных целиакией превышает средний уровень в общей популяции, а у пациентов с аутоиммунным гепатитом и склерозирующим холангитом частота целиакии несколько выше (3-6% и 2-3% соответственно) [87, 223, 228, 234].

Таким образом, эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах и регионах мира позволяют утверждать, что целиакия является одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний. В течение последних десятилетий отмечается отчетливая тенденция к росту распространенности целиакии, обусловленная как улучшением качества клинико-лабораторной диагностики, так и увеличением истинной заболеваемости. Эпидемиологическая структура целиакии сложна и неоднородна, что объясняется влиянием особенностей рациона питания

населения, укладом жизни, а также влиянием генетических и эпигенетических факторов.

1.3. Клиническая картина целиакии

Представление о целиакии как о заболевании, манифестирующем в детском возрасте с преобладанием в клинической картине типичных гастроинтестинальных симптомов, развитие которых обусловлено синдромом мальабсорбции, претерпело значительные изменения [54, 71]. На сегодняшний день становится неоспоримым факт, что целиакия может манифестировать в любом возрасте, при этом, как правило, первый пик заболеваемости приходится на первое десятилетие жизни, а второй – на возрастной промежуток от 30 до 40 лет. Однако, в литературе описаны и более поздние случаи манифестации целиакии у пожилых пациентов в возрасте 60 лет и старше [38, 196, 243, 260].

Наряду с типичными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, вздутие живота, абдоминальные боли, тошнота, рвота, потеря аппетита), в клинической картине целиакии все чаще встречаются так называемые внекишечные проявления, к числу которых можно отнести задержку темпов физического и полового развития, нарушения процессов минерализации костной ткани, тяжело поддающиеся терапии железodefицитные состояния, поражения печени, герпетиформный дерматит, алопецию, артралгию, артрит, а также широкий спектр психоневрологических нарушений (головные боли, периферическая нейропатия, эпилепсия) [71, 73, 99, 113, 147, 188, 189, 214, 275].

Распространённость внекишечных проявлений сопоставима у детей и взрослых и составляет 60% и 62% соответственно, однако, частота встречаемости конкретных симптомов имеет некоторые различия. Так, у детей наиболее распространенным внекишечным проявлением является низкорослость, а у взрослых в клинической картине заболевания могут

преобладать симптомы ЖДА [187]. Рядом авторов показано, что дети с преобладанием в клинической картине целиакии внекишечных проявлений имеют более тяжёлую степень атрофии кишечных ворсин, чем дети с доминированием типичных гастроинтестинальных проявлений. Кроме того, на фоне соблюдения строгой БГД у детей и у взрослых пациентов нивелирование желудочно-кишечной симптоматики происходит несколько быстрее (90% и 86% соответственно) по сравнению с внекишечными проявлениями (87% и 80% соответственно). К факторам, которые обуславливают данную закономерность, по-видимому, относятся длительность периода от появления симптомов до постановки диагноза, степень выраженности атрофических изменений СOTК, а также степень приверженности больного к соблюдению БГД [85, 150, 188].

Манифестация целиакии, как правило, наблюдается после введения в рацион ребенка глютена, что соответствует возрасту 4-6 месяцев [17, 37, 88, 275]. Зачастую появление первых клинических симптомов целиакии приходится на возраст от 6 месяцев до 2 лет. Но, согласно данным литературы, заболевание может манифестировать на втором году жизни и позже. Нередко клиническая манифестация целиакии ошибочно трактуется как симптомы других заболеваний, в частности, кишечных инфекций, в связи с чем больные получают антибактериальные препараты, что способствует нарушению в качественном и количественном составе кишечной микробиоты, тем самым усугубляя течение целиакии [1, 43, 163, 182].

Наиболее ранними клиническими проявлениями заболевания являются гастроинтестинальные симптомы: хроническая диарея с характерным стулом (разжиженный, обильный, пенистый, зловонный, с жирным блеском, плохо смывающийся со стенок унитаза или горшка), вздутие живота, увеличение живота в объеме, нарушение аппетита, тошнота, реже рвота, а также стойкая потеря массы тела. В случае поздней диагностики заболевания развивается белково-энергетическая недостаточность, электролитные и метаболические нарушения [49, 144, 210].

У детей старшего возраста и подростков при несвоевременном выявлении заболевания клиническая картина целиакии изменяется. В результате синдрома мальабсорбции формируется стойкий дефицит макро- и микронутриентов, что способствует вовлечению в патологический процесс других органов и систем, тем самым, на первый план выходят внекишечные проявления [64, 103, 146, 222, 284].

Наиболее частым внекишечным проявлением целиакии у детей, обнаруживаемым примерно у 10–40% пациентов с впервые установленным диагнозом, является задержка роста. Среди всех неэндокринологических причин низкорослости, целиакия составляет до 60%. При этом низкий рост ассоциирован с ранним возрастом манифестации целиакии и с более тяжёлым её течением, обусловленным высокой степенью атрофии кишечных ворсин [247, 262]. После строгого соблюдения БГД в течение минимум 6 месяцев, дети с целиакией способны достичь ростовых показателей, соответствующих их возрасту и полу, при этом целевые показатели роста достигаются в течение 3 лет после постановки диагноза. Однако, если диагноз поставлен в периоде полового созревания, шансы ребёнка достигнуть ростовых показателей сверстников значительно снижаются. Так, A. Comba и соавт. продемонстрировали, что пациенты, которым диагноз целиакии был установлен в возрасте 6 лет и старше, имели значительно более низкие показатели роста, веса, ИМТ, по сравнению с детьми, которым диагноз был поставлен в раннем возрасте, что подчеркивает необходимость своевременной диагностики заболевания [135, 188].

Задержка полового развития является еще одним распространенным внекишечным проявлением целиакии, встречающимся примерно у 10–20% пациентов в остром периоде заболевания [195]. Задержка менархе, аменорея являются частыми клиническими проявлениями целиакии у девочек-подростков. В долгосрочной перспективе при отсутствии адекватного лечения целиакия может способствовать формированию бесплодия и увеличивает риск ряда других акушерских осложнений (преждевременные

роды, задержка внутриутробного развития плода, мертворождение) [72, 73, 80, 81, 177, 242, 264, 273, 283]. При своевременной диагностике заболевания половое созревание наступает в течение 6-8 месяцев после перевода пациента на БГД [149].

Анемия является наиболее распространённым гематологическим проявлением целиакии и встречается примерно у 15% детей в активном периоде заболевания, а, согласно литературным данным, зачастую может являться первым и единственным проявлением целиакии [51, 181, 187, 205, 208, 258].

Среди кожных проявлений целиакии наиболее распространён герпетиформный дерматит Дюринга [20, 32, 120, 121, 161, 277]. Строгое соблюдение БГД, как правило, способствует исчезновению кожных проявлений и восстановлению СОТК, что подтверждает тесную патогенетическую связь ГДД и целиакии [3, 7, 122, 237].

Распространённость психоневрологических симптомов среди пациентов с целиакией может достигать от 6 до 10%, при этом в отсутствии адекватного лечения данный показатель может приближаться к 40% [10, 14, 44, 70, 97]. Наиболее часто встречающимися неврологическими проявлениями у детей в остром периоде целиакии являются головная боль и мигрень [68, 235, 248, 298]. Более редкими состояниями в педиатрической практике являются глютеновая атаксия и периферическая нейропатия, частота которых по разным данным варьирует от 0,1% до 7,4% [72, 183, 249, 298].

Нередким явлением при целиакии является поражение суставов с развитием артритов и спондилоартропатий [75, 279]. Кроме того, внекишечные проявления целиакии могут затрагивать сердечно-сосудистую систему, что проявляется формированием миокардитов, перикардитов и кардиомиопатий [201]. Гемосидероз и синдром Лейна-Гамильтона (ассоциация целиакии и легочного гемосидероза) описаны в литературе как наиболее часто встречающиеся пульмонологические проявления целиакии

[65, 192]. Описаны также случаи ассоциации целиакии с IgA-нефропатией, патогенез развития которой связан с повышением активности ТТГ 2 типа, присутствующей в тканях почек, что способствует повреждению почечных клубочков с формированием характерной клинической картины [74].

Таким образом, в клинической картине целиакии нет ни одного патогномоничного симптома, который бы встречался со 100% частотой у всех пациентов. На сегодняшний день среди проявлений целиакии преобладают внекишечные симптомы, что требует повышенного внимания врачей различных специальностей к проблеме целиакии.

1.4. Современный алгоритм диагностики целиакии

Алгоритм диагностики целиакии включает в себя клиничко-анамнестическую характеристику, результаты лабораторных исследований (аутоантитела), определение гаплотипов HLA, а также исследование биоптатов СОТК [9, 15, 22, 36, 41].

В 1970 году обществом ESPGHAN был разработан первый алгоритм по трехэтапной диагностике целиакии, который нашел широкое применение как среди детей, так и среди взрослых пациентов. Согласно данному алгоритму, при наличии характерных гастроинтестинальных проявлений и положительных результатов рутинных скрининговых исследований (определение мальабсорбции жира, тест с D-ксилозой) на первом этапе проводилась биопсия СОТК и морфологическое исследование биоптата, и, в случае выявления атрофических изменений кишечных ворсин, пациент переводился на БГД. На втором этапе через 12 месяцев после элиминации глютена выполнялась повторная биопсия, и при восстановлении гистологической структуры СОТК и при исчезновении клинических проявлений со стороны ЖКТ, пациенту снова рекомендовалось соблюдение БГД. На третьем этапе осуществлялась оценка реакции больного на повторную провокацию глютеном через 3 месяца – возобновление

клинической симптоматики и углубление атрофических процессов в СOTК позволяли подтвердить диагноз «целиакия». Эти критерии диагностики целиакии получили название «классические критерии» [19, 39].

В 1990 году в связи с появлением новых данных относительно природы целиакии и механизмов, лежащих в основе ее развития, экспертами ESPGHAN в клиничко–лабораторную практику гастроэнтерологов были внедрены так называемые «пересмотренные критерии». Для постановки диагноза был рекомендован следующий алгоритм: при подозрении на целиакию проводилось серологическое исследование с целью выявления ЭМА и анти-ТТГ IgA с параллельным определением содержания общего IgA в сыворотке крови, и при его снижении определялись уровни специфических антител класса IgG. При выявлении серологических маркеров проводилась биопсия и в случае типичных изменений СOTК диагноз подтверждался [4, 19, 40].

Официальный протокол диагностики целиакии, предложенный членами ESPGHAN в 2012 году, включил новые руководящие принципы. Так, впервые появилась возможность диагностики целиакии без обязательного проведения биопсии СOTК с последующим морфологическим исследованием при соблюдении следующих условий:

- типичная клиническая картина заболевания;
- превышение титра анти-ТТГ IgA в 10 и более раз по сравнению с нормой;
- выявление ЭМА класса IgA;
- наличие генетических маркеров, определяющих предрасположенность к целиакии [18, 41, 124, 143, 295].

В 2019 году диагностический алгоритм вновь изменился (отказ от обязательного проведения HLA-типирования). При этом диагноз может быть подтвержден специалистом в случае повышения уровня анти-ТТГ в 10 и более раз и положительном титре ЭМА без проведения морфологического исследования СOTК даже в отсутствие каких-либо симптомов заболевания.

Проведение биопсии, согласно данному протоколу, может быть рекомендовано в спорных диагностических случаях при повышении уровня анти-ТТГ менее 10 норм [41, 46, 145].

Серологическая диагностика целиакии заключается в определении специфических антител. Важно, что серологические исследования должны проводиться на фоне употребления обычного количества глютена [39, 90, 293].

Наиболее часто используемым серологическим тестом для диагностики целиакии является определение анти-ТТГ класса IgA, что объясняется его широкой доступностью и относительной простотой выполнения. Суммарная чувствительность и специфичность данного метода, согласно недавнему систематическому обзору, составила 92,8% и 97,9% соответственно [256, 275, 293]. Широкое распространение нашло применение экспресс – тестов (Point-of-care tests – РОСТ) [4, 12, 41, 293].

Еще одним методом серологической диагностики заболевания является определение ЭМА. Несмотря на то, что чувствительность, специфичность и диагностическая ценность данного метода является максимальной, он не является идеальным для проведения скрининга среди населения, т.к. трактовка результатов может быть субъективной и зависит от квалификации персонала, проводящего исследование [170, 207, 257].

Широкое распространение в клинической практике получило определение анти-ДПП. Большинство исследований подтверждают высокую чувствительность (87,8%) и специфичность (94,1%) метода для диагностики целиакии, сопоставимую со специфичностью и чувствительностью определения анти-ТТГ и ЭМА [53, 125, 256].

Сравнительная характеристика серологических тестов представлена в таблице 1.

Полезным скрининговым методом, согласно данным ESPGHAN, является молекулярно-генетическое исследование с целью выявления гаплотипов предрасположенности к целиакии – HLA-DQ2 и HLA-DQ8. HLA-

типирование при целиакии обладает высокой чувствительностью (96%), но низкой специфичностью (менее 55%), а также имеет отрицательную прогностическую ценность: наличие характерных для целиакии гаплотипов не является основанием для окончательной постановки диагноза, а указывает лишь на генетическую предрасположенность к развитию заболевания, которая может быть реализована в течение жизни под воздействием каких-либо триггерных факторов [19, 155].

Таблица 1 – Информативность серологических тестов [39, 293]

Серологический маркер	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Анти-ТТГ	92,8 (90,3 – 94,8)	97,9 (96,4 – 98,8)
ЭМА	73 (61 – 83)	99,0 (98,0 – 99,0)
Анти-ДПП IgA	87,8 (85,6 – 89,9)	94,1 (92,5 – 95,5)
АГА-IgA	изменяется в широком диапазоне (52-100)	изменяется в широком диапазоне (71-100)
АГА-IgG	изменяется в широком диапазоне (57-100)	изменяется в широком диапазоне (47-94)

Согласно данным консенсуса ESPGHAN-2012, HLA-типирование следует проводить пациентам с неопределенным диагнозом целиакии, лицам, входящим в группы риска по развитию заболевания, а также пациентам, которые начали придерживаться БГД до проведения серологической и морфологической верификации диагноза [11, 18, 145, 168]. Кроме того, генетическое тестирование может быть использовано для отбора пациентов с целью динамического серологического скрининга. В эту группу входят лица, у которых вероятность манифестации целиакии в течение жизни выше, чем в общей популяции: пациенты с сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунными поражениями щитовидной железы, печени или хромосомными аномалиями – синдром Дауна, Шерешевского–Тернера, Вильямса и др. [138, 166, 231, 232, 293]. Таким образом, в случае обнаружения у пациентов групп риска гаплотипов HLA-DQ2 или HLA-DQ8, следующим этапом диагностики должно стать определение уровня анти-ТТГ класса IgA и общего IgA в

сыворотке крови. Если анти-ТТГ не выявлены, а селективный дефицит IgA исключен, то диагноз целиакии маловероятен. Однако, заболевание может манифестировать несколько позже, что диктует необходимость регулярного серологического обследования пациентов с частотой 1 раз в 2-3 года [18, 145].

Генетическое тестирование также является важным диагностическим инструментом для скрининга родственников первой степени родства пациентов с целиакией с целью выявления тех, кому потребуются провести серологический скрининг. Рядом исследований продемонстрировано, что у 20% сибсов и 6% родителей пациентов с целиакией, имеющих положительные результаты генетического тестирования, была установлена целиакия [108, 155, 167, 254, 271].

Таким образом, согласно современным консенсусам экспертов, HLA-типирование не является рутинным методом для первичного скрининга целиакии, но может дополнить диагностический поиск заболевания в отдельных клинических ситуациях и среди пациентов групп высокого риска манифестации целиакии. Однако, в связи с низкой специфичностью и высокой стоимостью данный метод диагностики не имеет широкого применения в клинической практике [18, 41].

Одним из ключевых методов диагностики целиакии является проведение ФЭГДС с последующим морфологическим исследованием биоптатов СОТК. Эндоскопические изменения при целиакии носят неспецифический характер. Повысить диагностическую ценность эндоскопической верификации целиакии позволило внедрение в клиническую практику современных эндоскопов, обладающих высокой разрешающей способностью, а также активное использование иммерсионной техники визуализации ворсинок СОТК. Кроме того, определенное место в диагностике заболевания занимает видеокапсульная эндоскопия, позволяющая выявлять патологические образования в тонкой кишке и глубину поражения слизистой [18, 24, 171, 251].

Неотъемлемой частью диагностики является морфологическое

исследование биоптатов СОТК с целью выявления характерных для заболевания гистологических признаков. Гистологические изменения при целиакии характеризуются атрофией ворсин СОТК, углублением кишечных крипт, изменением соотношения ворсина/крипта (соотношение менее 2:1 является достоверным признаком атрофии), увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов, а также лимфоцитарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой [39, 115, 141]. Однако, следует учитывать, что атрофические изменения ворсин тонкой кишки могут наблюдаться при целом ряде заболеваний (гастроинтестинальная форма пищевой аллергии, аутоиммунные энтеропатии и т.д.). Поэтому данные, полученные при проведении гистологического исследования, должны оцениваться только в комплексе с клиническими проявлениями, результатами серологических и генетических методов исследования [4, 41].

Стадийность атрофического процесса в СОТК описана в 1992 году M.N. Marsh. Согласно классификации, принято выделять 3 типа повреждения СОТК: 1 тип (Marsh 1) – «инфильтративный», 2 тип (Marsh 2) – «гиперпластический» и 3 тип (Marsh 3) – «деструктивный» или «атрофический». В 1999 году Oberhuber модифицировал ранее принятую классификацию, указав на необходимость определения межэпителиальных лимфоцитов в пересчете на 100 эпителиальных клеток и выделил 3 степени атрофических изменений (А, В, С). [4, 41, 202, 275].

Подводя итоги главы 1, следует подчеркнуть, что целиакия является системным генетически детерминированным аутоиммунным заболеванием, в основе которого лежат сложные патогенетические механизмы, приводящие к вовлечению в патологический процесс всех органов и систем организма, что в конечном итоге формирует полиморфную клиническую картину заболевания с широким спектром как гастроинтестинальной симптоматики, так и внекишечных проявлений. На сегодняшний день не вызывает сомнения факт широкой распространенности целиакии среди представителей различных этнических групп, при этом заболевание может впервые

манифестировать в любом возрасте.

Качественный прорыв в диагностике целиакии, произошедший в мире за последние два десятилетия, является отражением высокой настороженности врачей различных специальностей в отношении заболевания. Расширение диагностических возможностей, внедрение в клиничко-лабораторную практику современных серологических, молекулярно-генетических и инструментальных методов исследования, позволяет осуществлять целенаправленный скрининг среди групп пациентов высокого риска, а также способствует ранней диагностике заболевания, что позволяет снижать риски развития осложнений и, в конечном итоге, улучшать продолжительность и качество жизни пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование выполнено на базе краевого детского гастроэнтерологического отделения ГБУЗ СК «Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского» (г. Ставрополь).

Протокол и дизайн исследования одобрены Локальным этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета.

Проведен анализ медицинской документации больных с впервые установленным диагнозом «целиакия», находившихся на стационарном лечении в краевом детском гастроэнтерологическом отделении ДГКБ им. Г.К. Филиппского за период с 1996 по 2022 годы.

Диагноз «целиакия» всем обследованным пациентам был установлен на основании клинических, серологических и морфологических критериев ESPGHAN (1990, 2012, 2019).

При первичном обращении законными представителями пациентов подписывалось добровольное информированное согласие на проведение диагностических исследований и лечебных манипуляций.

При поступлении в отделение проводился осмотр каждого пациента, включающий сбор жалоб и анамнеза, объективный осмотр с использованием пальпации, перкуссии, аускультации, а также оценка физического развития и антропометрических параметров.

В течение первой недели нахождения в стационаре всем пациентам проводился стандартный спектр лабораторных и инструментальных методов исследований, включая ФЭГДС с взятием биоптата СОТК. Лабораторное обследование выполнялось на базе клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского», отделения лабораторной диагностики АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», ООО «Лаборатория Гемотест». Гистологическое исследование биоптатов СОТК с патоморфологической оценкой степени атрофии кишечных ворсин

проводилось на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (г. Ставрополь).

Полученные при обследовании пациентов данные вносились в специально разработанные для диссертационного исследования индивидуальные карты, на основании которых производился статистический анализ и синтез информации.

2.1. Возрастно-половая характеристика больных с целиакией

В исследование включено 323 пациента в возрасте от 8 месяцев до 18 лет (средний возраст $4,8 \pm 0,2$ лет) с впервые выявленным диагнозом «целиакия».

На первом году жизни диагноз установлен у 15 (4,6%) детей, в возрасте от 1 года до 3 лет – у 138 (42,7%), в дошкольном возрасте – у 100 (30,9%), в младшем школьном – у 39 (12,1%), в подростковом – у 31 (9,7%). Среди обследованных пациентов было 158 (48,9%) мальчика и 165 (51,1%) девочек. Возрастно – половая структура больных представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Возрастно–половая структура обследованных пациентов

Возраст	Мальчики, n = 158	Девочки, n = 165	Всего, n = 323
до 1 года	6 (3,8%)	9 (5,5%)	15 (4,6%)
1-3 лет	66 (41,8%)	72 (43,6%)	138 (42,7%)
3-7 лет	52 (32,9%)	48 (29,1%)	100 (30,9%)
7-11 лет	13 (8,2%)	26 (15,7%)	39 (12,1%)
12-18 лет	21 (13,3%)	10 (6,1%)	31 (9,7%)

Таким образом, на первом году жизни, в возрастном промежутке от 1 до 3 лет, а также в младшем школьном возрасте целиакия несколько чаще выявляется у девочек, чем у мальчиков. В то же время в подростковом возрасте данное соотношение изменяется в сторону мужского пола.

У 134 из 323 детей с целиакией выполнено HLA – типирование. В данной группе пациентов было 55 (41,0%) мальчиков и 79 (59,0%) девочек.

2.2. Лабораторно–инструментальные методы диагностики целиакии

Всем пациентам выполнен общий анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование.

Серологические методы диагностики (определение в сыворотке крови анти-ТТГ IgA, IgG, ЭМА IgA, IgG, АГА IgA, IgG) выполнялись в АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», ООО «Лаборатория Гемотест». Оценка лабораторных показателей проводилась количественным методом, что способствовало повышению достоверности полученных результатов, снижая долю ложноотрицательных и ложноположительных значений.

Оценка уровней анти-ТТГ (IgA, IgG) проводилась методом ИФА при помощи наборов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия) до 2013 года. С 2013 года серологическое исследование с целью выявления антител к тканевой трансглутаминазе проводилось при помощи наборов «Euroimmune» (Германия), в которых использовалась человеческая тканевая трансглутаминаза, фиксированная на плашках; при этом в качестве конъюгата использовались кроличьи антитела к IgG или IgA человека с меткой пероксидазы хрена.

Определение ЭМА классов IgA, IgG проводилось методом непрямой РИФ с помощью реагентов IMMSO Diagnostics (США) и люминисцентного микроскопа Olympus CH 30. В качестве субстрата для проведения исследования использовались образцы гладкомышечных тканей дистального отдела пищевода примата. Выявление антител, связавшихся с эндомизимальными оболочками волокон гладкомышечной ткани,

осуществлялось конъюгатом, в качестве которого использовались меченные флюоресцентной меткой антитела к иммуноглобулинам человека. Оценка результата проводилась визуально через объектив флюоресцентного микроскопа высокого разрешения. Результатом исследования являлось выявление титра, указывающего на максимальное разведение пробы, дающее положительный результат при серийных разведениях.

АГА классов IgA, IgG в сыворотке крови определялись при помощи ИФА твердофазного анализа ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay). Оценка результата исследования осуществлялась спектрофотометрически.

Генетическое исследование (HLA-типирование) с целью выявления аллелей предрасположенности к целиакии DQ2/DQ8 осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени на базах отделения лабораторной диагностики АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО», ООО «Лаборатория Гемотест». Интерпретация полученных данных проводилась врачами - гастроэнтерологами ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» и генетиками г. Ставрополя.

Оценка состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (пищевод, желудок), двенадцатиперстной кишки и начального отдела тощей кишки проводилась при помощи ФЭГДС эндоскопом фирмы «Olympus», Япония. Проведение исследования осуществлялось д.м.н. Кашниковым В.С. в эндоскопическом кабинете на базе ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» всем обследуемым пациентам после получения письменного добровольного согласия их законных представителей, в утренние часы, натощак, без седации и премедикации.

Для проведения морфологического исследования при выполнении ФЭГДС осуществлялся забор от 1 до 5 фрагментов слизистой оболочки начального отдела тощей кишки (за связкой Трейца) и/или дистального отдела двенадцатиперстной кишки. Полученный биопсийный материал после извлечения из канала эндоскопа помещался в стерильный флакон,

наполненный фиксирующим раствором (10% раствор формальдегида). Пропитывание биоптата и заливка образцов парафином производилась по стандартной методике. Гистологическая оценка препаратов СОТК проводилась квалифицированными патоморфологами патологоанатомического отделения ГБУЗ СК «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Ставрополя. Стадийность атрофического процесса в СОТК, характерная для целиакии, оценивалась в соответствии с классификацией Marsh-Oberhuber, при этом основными морфологическими критериями являлись укорочение кишечных ворсин, гипертрофические и гиперпластические изменения кишечных крипт, изменение соотношения ворсина/крипта, увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов, а также лимфоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой.

2.3. Методы антропометрического обследования детей

Всем пациентам проведено антропометрическое обследование. Измерение длины тела у детей старше 1 года проводилось с использованием вертикального ростомера. Ребенок вставал прямо, опустив руки по швам на нижнюю фиксированную платформу ростомера спиной к шкале, касаясь ее пятками, крестцом, межлопаточной областью и затылком. Подвижная планка ростомера опускалась без надавливания к голове ребенка, после чего по нижнему краю планки фиксировался показатель роста в сантиметрах. Для оценки длины тела детей первого года жизни использовался горизонтальный ростомер. Исследование проводилось в горизонтальном положении, при этом голова ребенка была прижата к неподвижной планке, ноги выпрямлены в коленных и тазобедренных суставах. Оценка длины тела проводилась после прижатия подвижной планки ростомера к подошвам ребенка. Определение массы тела обследуемых пациентов проводилось с использованием стандартизированных медицинских весов.

Оценка показателей физического развития проводится с использованием программ ВОЗ Anthro и ВОЗ AnthroPlus, размещенных в свободном доступе в сети Интернет на официальном сайте Всемирной Организации Здравоохранения и предназначенных для динамического мониторинга физического развития детей. У всех пациентов, включенных в исследование, рассчитывалось отклонение длины тела относительно возраста (SDS длины тела), массы тела относительно длины тела (SDS массы тела) и стандартное отклонение индекса массы тела (SDS ИМТ). Показатели длины тела, находящиеся в диапазоне значений $\pm 1,0$ SDS, оценивались как вариант нормы, от $-1,0$ SDS до $-2,0$ SDS – как задержка роста, критерием диагностики соматогенного нанизма являлось отклонение ростовых показателей более чем на $-2,0$ SDS. В таблице 3 представлен общий объем исследований.

Таблица 3 – Общий объем исследований

Проведённые исследования	Количество
Клинико-anamnestическая оценка	323
Антропометрическое обследование:	
- определение длины тела	323
- определение массы тела	323
Общий анализ крови	323
Биохимическое исследование крови	323
Серологическая диагностика (сыворотка крови):	
- определение анти – ТТГ IgA, IgG	182
- определение ЭМА IgA, IgG	93
- определение АГА IgA, IgG	182
ФЭГДС с биопсией СОТК	323
Морфологическое исследование СОТК	323
HLA–типирование аллелей предрасположенности к целиакии	134
Всего	2716

2.4. Статистические методы исследования

Статистическая обработка и анализ данных, полученных в ходе диссертационного исследования, проводились при помощи пакета

компьютерных программ Attestat, Statistica 10.0, Microsoft Excel 2016 с использованием параметрических и непараметрических методов.

Описательная статистика включала расчет среднего значения (M) \pm стандартной ошибки среднего (m), медианы (Me) и 1-го и 3-го квартиля [1Q и 3Q].

Проведена проверка всех параметрических показателей на предмет нормальности распределения признаков. При нормальном распределении достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения параметрических показателей оценка проводилась при помощи U-критерия Манна-Уитни и критерия Уилкоксона. Достоверность различий непараметрических показателей рассчитывалась по критерию χ^2 .

Для выявления взаимосвязи между исследуемыми признаками использовались коэффициент корреляции Пирсона (r) и коэффициент ранговой корреляции Кендалла.

Различия между признаками считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЦЕЛИАКИИ В ДЕТСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ: ДИНАМИКА ЗА 25 ЛЕТ (1996 - 2020 ГГ.)

3.1. Эволюция диагностики целиакии на территории Ставропольского края за период с 1996 по 2020 годы

Проанализированы истории болезни 323 детей с впервые диагностированной целиакией в возрасте от 8 месяцев до 18 лет (средний возраст на момент верификации диагноза составил $4,8 \pm 0,2$ лет), находившихся на стационарном лечении в краевом гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополь за период с 1995 по 2020 годы. Всем пациентам диагноз «целиакия» был установлен в соответствии с клиническими, серологическими и морфологическими критериями ESPGHAN (1990, 2012, 2019 гг.)

Верификация диагноза целиакии в Ставропольском крае на протяжении анализируемого промежутка времени претерпела значительные изменения благодаря повышению качества знаний о природе заболевания и внедрению в клиничко-лабораторную практику современных серологических и молекулярно-генетических методов исследования, что закономерно нашло отражение в эпидемиологическом процессе целиакии.

В период с 1996 по 2003 годы ключевую роль в верификации целиакии играла характерная клиническая картина и морфологические изменения ворсин СОТК. Таким образом, при наличии у пациента характерных гастроинтестинальных проявлений, обусловленных прогрессирующим синдромом мальабсорбции (разжиженный стул большим объемом с примесью непереваренных фрагментов пищи, стеаторея, увеличение живота в объеме и его вздутие, рецидивирующие абдоминальные боли, выраженная задержка темпов физического развития и признаки белково-энергетической недостаточности), выявлении взаимосвязи между возникновением данных

симптомов и введением в пищу продуктов, содержащих глютен, а также обнаружением характерных гистологических изменений архитектоники ворсин СОТК позволяло поставить диагноз «целиакия».

2004 год в Ставропольском крае ознаменовался внедрением в алгоритм диагностики целиакии серологических методов исследования, включающих в себя определение АГА-IgA и АГА-IgG, благодаря чему удалось качественно повысить выявление целиакии и верифицировать малосимптомные и субклинические формы заболевания, для естественного течения которых не характерно наличие типичных гастроинтестинальных проявлений. Благодаря расширению спектра лабораторной диагностики за счет активного использования серологических методов верификации целиакии, появилась возможность осуществления скрининга у детей раннего возраста с признаками отставания в физическом развитии, дефицитом массы тела. Таким образом, включение в алгоритм диагностики целиакии определения уровня антиглиадиновых антител сопровождалось снижением возраста первичной диагностики заболевания и способствовало ранней верификации целиакии, тем самым улучшая качество жизни пациентов.

В 2010 году алгоритм диагностики целиакии вновь претерпел ряд изменений за счет расширения спектра серологической диагностики заболевания: наряду с антиглиадиновыми антителами в лабораторную практику были внедрены ЭМА IgA, IgG и анти-ТТГ IgA, IgG. Благодаря высокой специфичности и чувствительности данных серологических маркеров, значительно превышающих таковые характеристики для АГА IgA, IgG, появилась возможность осуществления целенаправленного скрининга целиакии среди групп повышенного риска ее манифестации.

С 2012 года в клинико-лабораторную практику врачей Ставропольского края внедрен официальный протокол диагностики целиакии, предложенный членами ESPGHAN, основные руководящие принципы которого диктуют необходимость верификации диагноза на основании совокупности критериев, к которым относится наличие характерной клинической картины

заболевания, обусловленной синдромом мальабсорбции, а также наличие серологических маркеров целиакии (анти-ТТГ IgA, ЭМА), значения которых превышают референсные пределы. Впервые, согласно данному протоколу, в диагностический алгоритм наряду с серологическими исследованиями, включено HLA-типирование аллелей предрасположенности к целиакии. Возможным недостатком алгоритма ESPGHAN 2012 явился отказ от обязательного проведения биопсии СОТК с последующим морфологическим исследованием при наличии всех вышеперечисленных критериев.

С 2019 года и до настоящего времени верификация целиакии в Ставропольском крае осуществляется на основании протокола ESPGHAN 2019, согласно которому проведение HLA-типирования не является обязательным звеном диагностического процесса. При этом диагноз может быть подтвержден специалистом в случае повышения уровня анти-ТТГ в 10 и более раз и положительном титре ЭМА без проведения морфологического исследования СОТК даже в отсутствие каких-либо симптомов заболевания. Проведение биопсии и HLA-типирования, согласно данному протоколу, может быть рекомендовано в спорных диагностических случаях.

С 2020 года и до настоящего времени верификация целиакии в Ставропольском крае проводится на основании протокола ESPGHAN 2020 (наличие характерной клинической картины целиакии, повышении анти-ТТГ IgA в 10 и более раз, положительный титр ЭМА в отдельной пробе крови, HLA-типирование аллелей предрасположенности к целиакии DQ2/DQ8). Данный протокол предусматривает отказ от обязательного проведения биопсии СОТК. В случае, если у пациента при проведении серологического обследования выявлено повышение анти-ТТГ IgA в 10 и более раз, необходимо определение ЭМА и проведение HLA-типирования аллелей предрасположенности к целиакии без проведения биопсии СОТК. Если уровень анти-ТТГ IgA превышает референсные значения менее, чем в 10 раз, то необходимо включение в план обследования биопсии СОТК.

3.2. Особенности эпидемиологического процесса целиакии в детской популяции Ставропольского края

На протяжении последних 20-25 лет в регионе отмечается увеличение заболеваемости и распространенности целиакии в детской популяции.

На рисунке 3 показана частота случаев целиакии среди детей Ставропольского края за период с 1995 по 2020 годы.

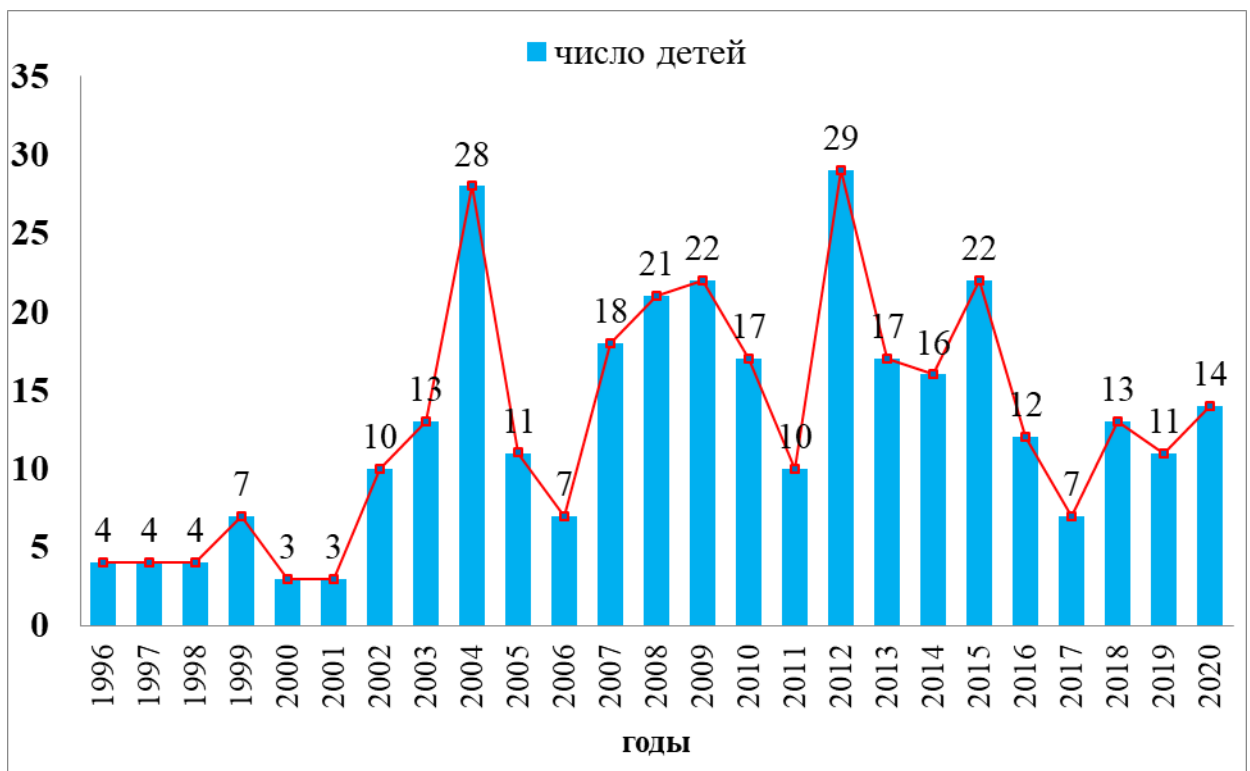


Рис. 3. – Число детей с впервые диагностированной целиакией в Ставропольском крае (1996 – 2020)

Анализируя данные рисунка 3 можно заметить, что отчетливый рост числа впервые выявленных случаев целиакии отмечается с 2002 года, что, вероятно, объясняется улучшением клинико-лабораторной диагностики заболевания и внедрением в практику серологических методов верификации диагноза.

Максимальное количество впервые выявленных случаев целиакии отмечено в 2004 году – 28 пациентов, что обусловлено совершенствованием алгоритма диагностики целиакии с использованием АГА-IgA и АГА-IgG, благодаря чему появилась возможность верификации малосимптомных и скрытых форм заболевания, что сопровождалось снижением возраста диагностики целиакии. В дальнейшем кривая верификации диагноза имеет синусоидальный характер, при этом минимальное количество впервые выявленных случаев заболевания отмечено в 2017 и в 2019 году – 7 и 11 пациентов соответственно, а максимальное – в 2009 году (22 пациента), в 2012 году (29 пациентов) и в 2015 году (22 пациента).

Выявленная закономерность устойчивого роста числа впервые выявленных случаев целиакии за период с 2004 по 2015 годы может быть обусловлена повышением качества клинико-лабораторной и инструментальной диагностики, а также высокой настороженностью и осведомленностью педиатров, детских гастроэнтерологов и специалистов узкого профиля (неврологи, дерматологи, эндокринологи) в отношении целиакии, что позволило проводить первичный серологический скрининг заболевания в широких группах детей, включая группы повышенного риска манифестации. С другой стороны, рост числа впервые выявленных случаев целиакии может быть связан с общемировой тенденцией увеличения числа заболеваний с аутоиммунными механизмами развития, которая прослеживается в последние десятилетия в различных возрастных группах.

На рисунке 4 приведены данные о заболеваемости целиакией среди детского населения Ставропольского края за период с 2010 по 2020 год. Заболеваемость целиакией среди детей Ставропольского края за указанный временной промежуток имеет два пика: в 2012 году – 5,3 на 100 тыс. населения и в 2015 году – 3,9 на 100 тыс. населения. Период с 2016 по 2020 годы характеризуется некоторым спадом показателей заболеваемости. Данная особенность может быть объяснена увеличением доли стертых и субклинических форм целиакии, диагностика которых представляет

определенные трудности в связи с отсутствием масштабных скрининговых программ.

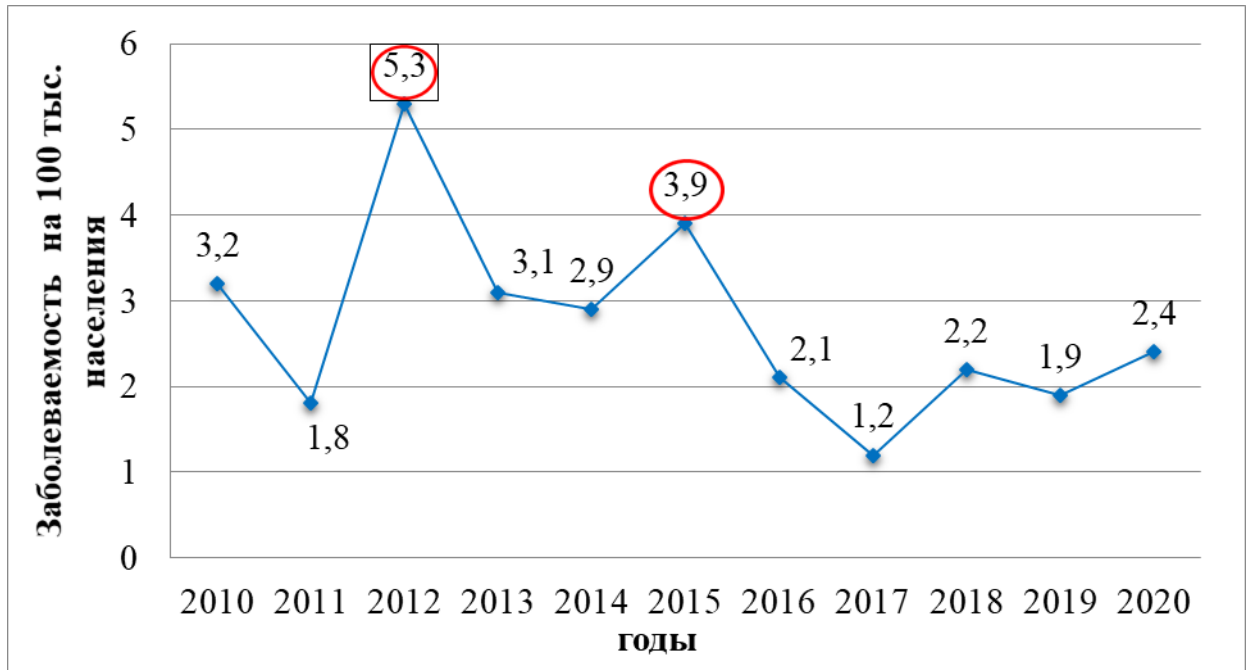


Рис. 4 – Заболеемость целиакией детского населения Ставропольского края (2010 – 2020 гг.)

Кривая распространенности целиакии среди детского населения Ставропольского края нарастала до 2014 года, достигнув уровня 42,3 случая на 100 тысяч детского населения, в дальнейшем на протяжении последующих 6 лет сохраняется относительное стабильное значение показателя распространенности – около 40 случаев на 100 тысяч детского населения (рис. 5). Данная закономерность может быть обусловлена трансформацией алгоритмов диагностики целиакии, что, несомненно, оказывает влияние на эпидемиологический процесс заболевания в детской популяции Ставропольского края. Кроме того, активное внедрение в клиничко-лабораторную практику высокочувствительных и специфичных серологических маркеров (ЭМА и анти-ТТГ), а также включение в алгоритм диагностики HLA-типирования аллелей предрасположенности, способствовало активному выявлению целиакии не только среди детей с

яркой клинической симптоматикой, но и среди групп повышенного риска и родственников больных с установленным диагнозом.

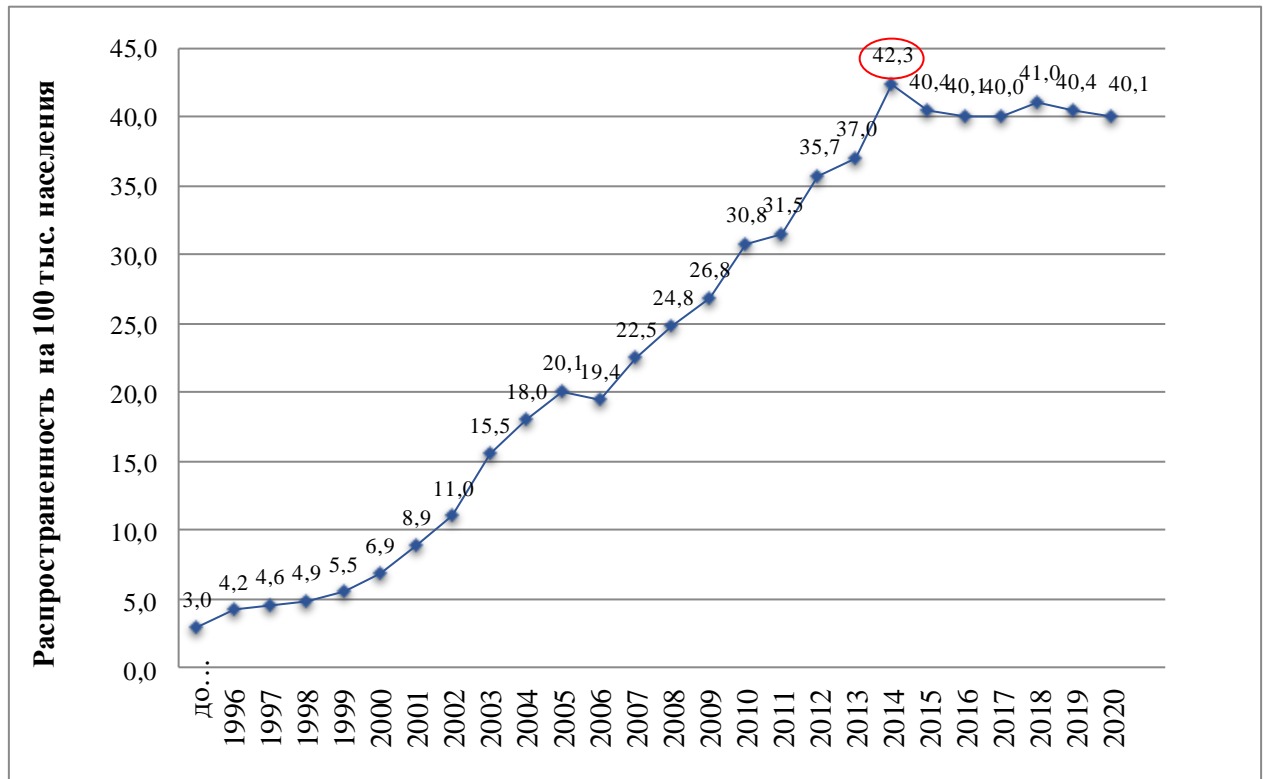


Рис. 5 – Распространенность целиакии среди детского населения Ставропольского края (1995 - 2020 гг.)

3.3. Анамнестическая характеристика детей и подростков с целиакией, проживающих в Ставропольском крае

Важным этапом исследования явилось сопоставление ключевых анамнестических данных обследованных детей и подростков (возраст манифестации и верификации диагноза, длительность латентного периода) в зависимости от периода диагностики целиакии.

С целью рационализации пациенты разделены на группы в зависимости от периода верификации диагноза. Так, группу А составили 22 (6,9%) пациента, диагноз которым был верифицирован в период с 1996 по 2000 гг., группа В включила 65 (20,1%) детей в период с 2001 по 2005 гг., группа С –

85 (26,3%) человек с 2006 по 2010 гг., группу D составило 94 (29,1%) ребенка, у которых диагноз был установлен в период с 2011 по 2015 гг., в группу E вошло 57 (17,6%) пациентов за период с 2016 по 2020 гг.

Анализируя сроки манифестации заболевания у обследованных детей и подростков, выявлено, что средний возраст появления первых клинических проявления целиакии составил $2,0 \pm 0,2$ года. В 150 (46,4%) случаях возникновение первых симптомов заболевания наблюдалось на первом году жизни, у 126 (39,0%) – в возрасте от 1 до 3 лет, в 40 (12,4%) случаях заболевание манифестировало у детей старше 3 лет. Первые клинические проявления целиакии в подростковом возрасте были зарегистрированы у 7 (2,2%) пациентов (рис. 6).

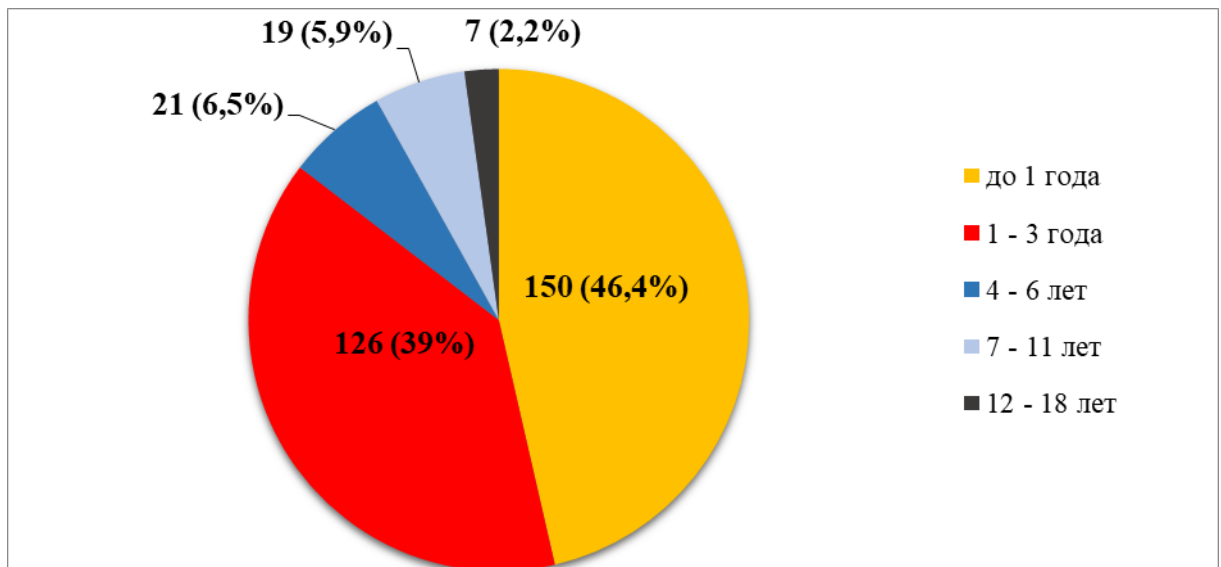


Рис. 6 – Возраст появления симптоматики целиакии у детей анализируемых групп

В таблице 4 приведены данные о возрасте манифестации целиакии у детей и подростков анализируемых групп. Отмечается последовательное увеличение среднего возраста манифестации заболевания. Так, у детей из группы А возникновение первых жалоб отмечалось в среднем в 0,5 [0,4; 1,0] лет, что в 1,4 раньше, по сравнению с пациентами группы В ($p = 0,004$), в 3,1

раза раньше, чем у детей из группы D ($p < 0,001$) и в 4,2 раза раньше раза раньше по сравнению с группой E ($p < 0,001$).

Кроме того, отмечается сокращение числа детей с манифестацией целиакии на первом году жизни. У детей группы A заболевание манифестировало на первом году жизни в 16 (72,7%) случаях, что в 1,8 раз чаще, по сравнению с пациентами группы D – 37 (39,4%) ($p = 0,005$) и в 5,9 раз чаще, чем у детей группы E – 7 (12,3%) ($p < 0,001$).

В то же время в каждом последующем пятилетнем периоде увеличивается доля детей с манифестацией целиакии в возрасте старше года. Так, число детей с появлением первых клинических симптомов и жалоб в возрастном промежутке от 1 до 3 лет из группы A составило 6 (27,3%), что в 2,1 раза меньше по сравнению с пациентами группы E – 33 (57,9%) ($p = 0,015$). Манифестация целиакии в возрасте от 4 до 6 лет наблюдалась в 5,8 раз чаще у детей из группы E по сравнению с пациентами группы B ($p = 0,008$), в 3,8 раз чаще, чем в группе C ($p = 0,012$) и в 3,3 раза чаще по сравнению с группой D ($p = 0,015$).

Таблица 4 – Возраст манифестации целиакии у детей,
в зависимости от периода постановки диагноза

Группа	Годы диагностики	Распределение детей по возрасту, лет					Средний возраст манифестации, лет
		<1	1 - 3	4 - 6	7 - 11	>12	
A, n = 22	1996 - 2000	16 (72,7%)	6 (27,3%)	-	-	-	0,5 [0,4; 1,0]
B, n = 65	2001 - 2005	43 (66,2%)	13 (20,0%)	2 (3,0%)	7 (10,8%)	-	0,7 [0,3; 1,0]
C, n = 85	2006 - 2010	47 (55,3%)	30 (35,3%)	4 (4,6%)	2 (2,4%)	2 (2,4%)	0,8 [0,4; 4,5]
D, n = 94	2011 - 2015	37 (39,4%)	44 (46,8%)	5 (5,3%)	5 (5,3%)	3 (3,2%)	1 [0,6; 3,0]
E, n = 57	2016 - 2020	7 (12,3%)	33 (57,9%)	10 (17,5%)	5 (8,8%)	2 (3,5%)	2,1 [1,0; 4,0]
ИТОГО		150 (46,4%)	126 (39,0%)	21 (6,5%)	19 (5,9%)	7 (2,2%)	1 [0,5; 2,1]

Средний возраст верификации целиакии среди всех обследованных пациентов составил $4,8 \pm 0,2$ лет. При этом наименьшее количество случаев выявлено среди детей первого года жизни – 15 (4,6%), а наибольшее - в возрастной группе от 1 до 3 лет – 170 (52,6%) случаев. Второе место по частоте верификации диагноза среди пациентов, включенных в исследование, занимает возрастной период от 4 до 6 лет – 68 (21,1%) детей. В возрасте от 7 до 11 лет целиакия верифицирована у 39 (12,1%) детей. В 31 (9,6%) случае целиакия впервые выявлена у детей в возрасте от 12 до 18 лет (рис. 7).

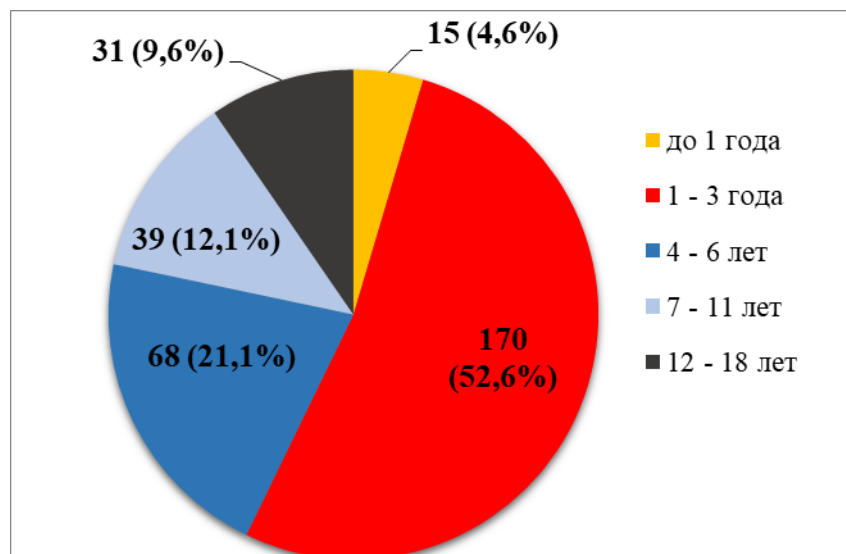


Рис. 7 – Возраст верификации целиакии у детей и подростков, проживающих в Ставропольском крае (1995 - 2020 гг.)

В таблице 5 представлены данные о возрасте верификации целиакии у детей.

Анализируя данные таблицы 5, можно заметить, что во всех группах отмечается тенденция к снижению частоты диагностики целиакии с увеличением возраста пациентов. Так, среди всех групп наиболее часто верификация диагноза происходила в возрастном промежутке от 1 до 3 лет.

У пациентов из группы А в возрасте от 1 до 3 лет целиакия выявлена в 2,3 раза чаще, чем у детей этой же группы в возрасте от 7 до 11 лет ($p =$

0,099), и в 9,1 раз чаще по сравнению с пациентами первого года жизни и детьми старше 12 лет ($p = 0,005$).

В группе В верификация диагноза в возрасте от 1 до 3 лет составила 37 (56,9%) случаев, что превышает таковую в 12,4 раз среди детей первого года жизни ($p < 0,001$), в 3,1 раз среди пациентов в возрасте от 4 до 6 лет ($p < 0,001$), в 9,2 раза по сравнению с детьми от 7 до 11 лет ($p < 0,001$) и в 4,1 раз по сравнению с детьми старше 12 лет ($p < 0,001$).

Частота верификации целиакии у детей из группы С в возрасте от 1 до 3 лет составила 56 (65,9%) случаев, что в 18,8 раз больше, чем у детей первого года жизни ($p < 0,001$), и в 3,9 раз больше, чем у пациентов в возрасте от 4 до 6 лет ($p < 0,001$). В то же время в период с 2006 по 2010 гг. в возрастной группе от 7 до 11 и старше 12 лет целиакия выявлялась соответственно в 14 ($p < 0,001$) и в 7 раз реже ($p < 0,001$) чем у детей от 1 до 3 лет.

В группе D наибольшая частота постановки диагноза зарегистрирована в возрасте от 1 до 3 лет – 42 (47,7%), превышая таковую соответственно в 2 ($p = 0,002$), в 2,9 ($p < 0,001$) и в 4,5 ($p < 0,001$) раз по сравнению с возрастными группами 4-6 лет, 7-11 лет и старше 12 лет. Наименьшее количество случаев первичной диагностики целиакии в период с 2011 по 2015 гг. выявлено у детей первого года жизни – 6 (6,4%) случаев.

В период с 2016 по 2020 гг. около половины всех случаев целиакии зарегистрировано в возрастном промежутке от 1 до 3 лет – 26 (45,6%), что в 1,9 ($p = 0,019$) и в 2,2 ($p = 0,006$) раза чаще, по сравнению с детьми от 4 до 6 и от 7 до 11 лет соответственно. Наименее часто среди пациентов группы Е целиакия диагностирована на первом году жизни – 2 (3,5%) случая и старше 12 лет – 3 (5,2%) пациента.

Выявленная тенденция к сокращению возраста первичной диагностики целиакии может быть обусловлена улучшением качества диагностики, обусловленного описанными ранее изменениями в алгоритмах верификации диагноза, а также повышенной настороженностью врачей различных

специальностей в отношении целиакии. В то же время сравнительно небольшая частота выявления заболевания на первом году жизни во всех хронологических группах, вероятно, связана с низким содержанием глютена в рационе детей первых 12 месяцев жизни, что несколько отодвигает появление первых клинических симптомов, свидетельствующих о манифестации целиакии.

Таблица 5 – Возраст верификации целиакии у детей в зависимости от периода постановки диагноза

Группа	Годы диагностики	Распределение детей по возрасту, лет					Средний возраст верификации, лет
		<1	1 - 3	4 - 6	7 - 11	>12	
A, n = 22	1996 - 2000	1 (4,5%)	9 (41,0%)	7 (31,8%)	4 (18,2%)	1 (4,5%)	4 [1,8; 6,3]
B, n = 65	2001 - 2005	3 (4,6%)	37 (56,9%)	12 (18,5%)	4 (6,2%)	9 (13,8%)	3 [1,7; 5,8]
C, n = 85	2006 - 2010	3 (3,5%)	56 (65,9%)	14 (16,5%)	4 (4,7%)	8 (9,4%)	2,2 [1,5; 4,4]
D, n = 94	2011 - 2015	6 (6,4%)	42 (47,7%)	21 (23,3%)	15 (16,0%)	10 (10,6%)	3,8 [2,1; 7,3]
E, n = 57	2016 - 2020	2 (3,5%)	26 (45,6%)	14 (24,6%)	12 (21,1%)	3 (5,2%)	4,3 [2,3; 6,5]
ИТОГО		15 (4,6%)	170 (52,6%)	68 (21,1%)	39 (12,1%)	31 (9,6%)	3,2 [1,8; 6,2]

Продолжительность времени от момента появления первых симптомов манифестации целиакии до момента постановки диагноза в каждом последующем пятилетнем периоде сокращается. Так длительность латентного периода заболевания у детей исследуемых групп составила 3,3 [1,2; 5,3] лет, 2 [0,9; 4,3] года, 1,5 [0,7; 2,8] года, 2 [0,8; 3,9] года и 0,9 [0,5; 2,4] лет соответственно. Таким образом, за анализируемый нами 25-ти летний период благодаря совершенствованию качества диагностики целиакии и проведения целенаправленного скрининга среди пациентов групп повышенного риска ее манифестации, удалось значительно сократить длительность латентного периода заболевания по сравнению с пациентами

группы А: у детей группы С – в 2,2 раза ($p = 0,049$), и в группе Е – в 3,7 раз ($p = 0,016$).

На рисунке 8 показана длительность латентного периода целиакии у пациентов исследуемых групп.

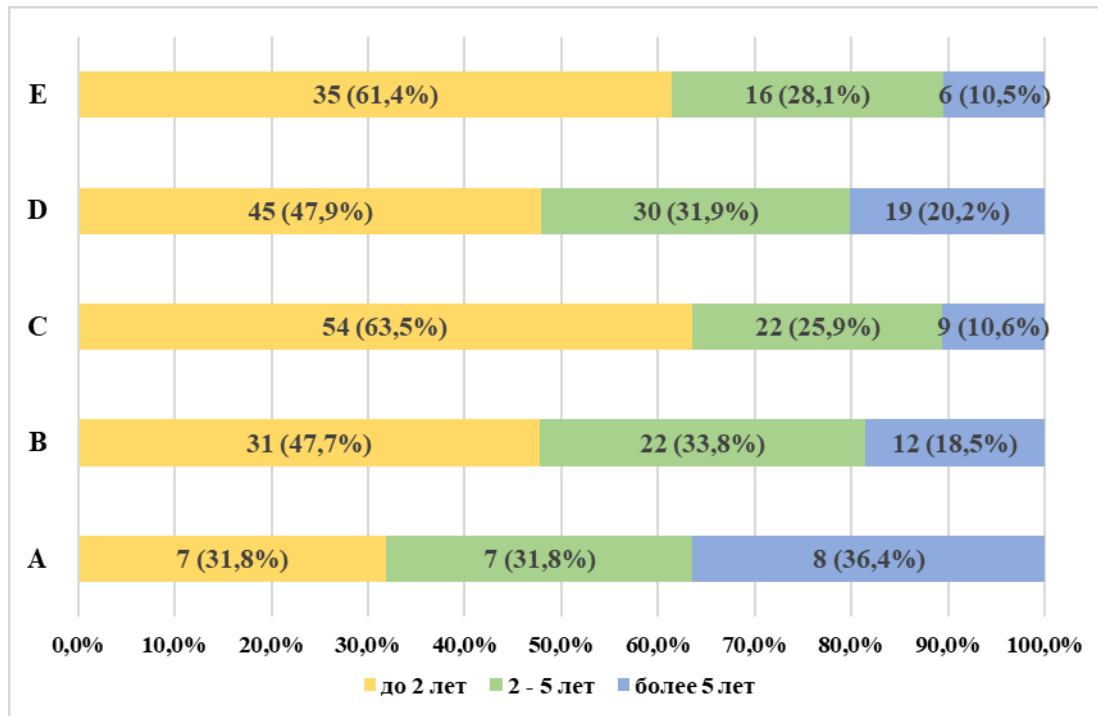


Рис. 8 – Длительность латентного периода целиакии у детей в зависимости от периода постановки диагноза

Анализ демонстрирует, что в группе А количество больных с длительностью латентного периода до 2 лет и от 2 до 5 лет сопоставимо и составило 7 (31,8%) случаев. В последующем во всех группах увеличивается доля пациентов с длительностью симптоматики к моменту диагностики не более 2 лет. Так, количество пациентов, у которых продолжительность времени от момента появления первых жалоб до постановки диагноза не превышает 2-х лет, в группе Е составило 35 (61,4%) случаев, в 1,9 раз больше, чем в группе А ($p = 0,019$). В то же время в каждом последующем пятилетнем периоде отмечается уменьшение доли детей с продолжительностью латентного периода более 5 лет. У детей из группы А длительность латентного периода более 5 лет зарегистрирована в 8 (36,4%)

случаях, превышая данный показатель у детей группы С – в 3,4 раза ($p = 0,004$) и группы Е – в 3,5 раз ($p = 0,008$). Данная закономерность обусловлена улучшением качества клинико-лабораторной диагностики целиакии, благодаря чему появилась возможность выявления заболевания на ранних этапах развития.

Подводя итоги главы 3 можно сделать следующие выводы:

1. В течении последних 25 лет выявленный рост числа детей и подростков с целиакией является результатом улучшения диагностики заболевания и внедрения современных алгоритмов диагностики синдрома мальабсорбции.
2. Проведенный анализ анамнестических характеристик пациентов демонстрирует, что на протяжении последних 25 лет в каждом последующем пятилетнем периоде отмечается тенденция к увеличению среднего возраста манифестации целиакии.
3. В каждом последующем периоде выявляется тенденция к снижению частоты диагностики целиакии с увеличением возраста пациентов, что обусловлено улучшением качества диагностики заболевания с одной стороны и повышенной настороженностью в отношении целиакии среди врачей различных специальностей – с другой.
4. В течение последних 25 лет у детей и подростков с целиакией, проживающих на территории региона, происходит последовательное сокращение длительности периода от момента появления первых клинических проявлений заболевания до постановки диагноза.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

4.1. Патоморфоз клинической картины целиакии в детской популяции Ставропольского края: ретроспективный анализ за 25 лет (1996 - 2020 гг.)

В рамках исследования проведен анализ клинической картины 323 детей с целиакией в возрасте от 8 месяцев до 18 лет (средний возраст на момент верификации диагноза составил $4,8 \pm 0,2$ лет), находившихся на стационарном лечении в краевом гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г.К. Филиппского» г. Ставрополь за период с 1996 по 2020 годы. Всем пациентам диагноз установлен в соответствии с клиническими, серологическими и морфологическими критериями ESPGHAN (1990, 2012, 2019 гг.).

Для удобства проведения статистического анализа все пациенты разделены на группы в зависимости от периода верификации диагноза: группа А (1996 - 2000 гг.) – 22 (6,9%) пациента, группа В (2001 - 2005 гг.) – 65 (20,1%) пациентов, группа С (2006 - 2010 гг.) – 85 (26,3%) пациентов, группа D (2011 - 2015 гг.) – 94 (29,1%) пациента, группа E (2016 - 2020 гг.) – 57 (17,6%) пациентов.

Рассматривая клиническую картину целиакии, все симптомы разделены нами на две группы: большие или основные и малые или второстепенные проявления.

На рисунке 9 представлена частота кишечных и внекишечных проявлений целиакии у детей за период с 1996 по 2020 гг.

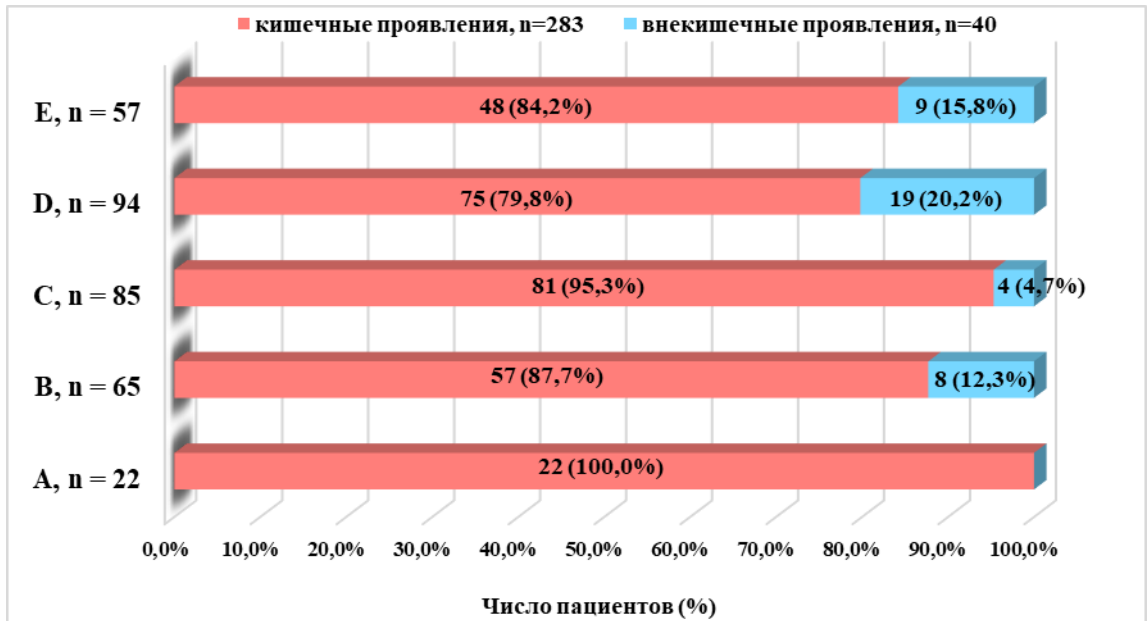


Рис. 9 – Частота кишечных и внекишечных проявлений у детей с целиакией, проживающих в Ставропольском крае (1996 - 2020 гг.)

Анализ клинической картины демонстрирует следующие данные. У пациентов группы А в 100% случаев отмечалась целиакия с типичными гастроинтестинальными проявлениями: диарея, абдоминальные боли, вздутие и увеличение живота в размерах, нарушение аппетита. В группе В так же отмечалось преобладание детей с кишечными проявлениями, доля которых составила 87,7%, однако, возросло число пациентов с внекишечной симптоматикой – 12,3%, при этом наиболее частыми жалобами были аллергические высыпания и беспокойный сон. В группах С, D и E также отмечалось преобладание типичных гастроинтестинальных проявлений. Обращает на себя внимание, что у детей из группы С внекишечные проявления целиакии встречались в 4,3 раза реже, по сравнению с группой D ($p = 0,002$) и в 3,4 раза реже, чем у пациентов группы E ($p = 0,025$), а в группе В внекишечные проявления выявлены у 8 (12,3%) пациентов, что в 2,6 раз больше, чем у детей из группы С – 4 (4,7%) пациента ($p = 0,09$).

В то же время, доля пациентов с кишечными симптомами целиакии в каждом последующем пятилетнем периоде имеет тенденцию к уменьшению. Так, в группе С типичные клинические проявления целиакии отмечались в 81

(95,3%) случаев, что в 1,2 раза чаще по сравнению с пациентами группы D – 75 (79,8%) ($p = 0,002$) и в 1,1 раз чаще, чем в группе E ($p = 0,025$). Доля детей с гастроинтестинальными проявлениями между крайними хронологическими группами (A и E) сократилась в 1,2 раза ($p = 0,048$). В группе D типичные кишечные проявления заболевания регистрировались в 1,3 раза реже, чем в группе A ($p = 0,022$).

В таблице 6 представлена частота симптомов целиакии в детской популяции Ставропольского края в зависимости от периода верификации диагноза.

Анализируя данные таблицы 6, можно заметить, что в каждом последующем пятилетнем периоде отмечается тенденция к снижению частоты диарейного синдрома. Так, среди пациентов группы A жалобы на разжиженный стул встречались в 15 (68,2%) случаев, что в 2,5 раз чаще, чем у детей из группы C – 32 (27,2%) ($p = 0,011$).

Обращает на себя внимание уменьшение доли детей с дефицитом массы тела в каждом пятилетнем промежутке. Наиболее часто такое проявление целиакии, как дефицит веса, отмечалось в группе A – 12 (54,5%) пациентов, превышая частоту данного симптома в группе D – в 2,6 раз ($p = 0,004$) и в группе E – в 3,1 раз ($p = 0,002$).

Жалобы на задержку роста также имеют тенденцию к снижению частоты в каждом последующем анализируемом периоде. Так, жалобы на задержку роста у пациентов групп D и E встречались соответственно в 1,8 ($p = 0,240$) и в 2,5 ($p = 0,042$) раз реже, чем в группе A.

Следует отметить, что доля детей с выраженной задержкой роста, так называемым соматогенным нанизмом, снижалась с течением времени. Так, отклонение ростовых показателей более чем на $-2,0$ SDS наиболее часто встречалось у пациентов групп A и B – 31,8% и 35,4% соответственно. В группе C соматогенный нанизм выявлен в 22 (25,9%) случаях. В группе E соматогенный нанизм регистрировался в 2,6 раз реже, чем у детей из группы A ($p = 0,042$) и в 2,9 раз реже, чем у пациентов из группы B ($p = 0,004$).

Таблица 6 – Частота симптомов целиакии у детей и подростков в зависимости от периода постановки диагноза (1996 - 2020 гг.)

Клинические симптомы целиакии	Периоды диагностики				
	А, n – 22	В, n – 65	С, n – 85	Д, n – 94	Е, n – 57
«Большие» симптомы целиакии					
диарея	15 (68,2%)	38 (24,7%)	32 (27,2%)	46 (43,2%)	27 (47,4%)
вздутие и увеличение размеров живота	11 (50,0%)	30 (19,5%)	29 (24,7%)	42 (39,5%)	28 (49,1%)
рецидивирующие боли в животе	14 (63,6%)	33 (21,5%)	30 (25,5%)	50 (47,0%)	36 (63,2%)
рвота	4 (18,2%)	17 (11,1%)	18 (15,3%)	22 (20,7%)	17 (29,8%)
нарушение аппетита	10 (45,5%)	37 (24,1%)	37 (31,5%)	38 (35,7%)	26 (45,6%)
раздражительность, агрессивность	10 (45,5%)	25 (16,3%)	29 (24,7%)	31 (29,1%)	6 (10,5%)
дефицит массы тела	12 (54,5%)	23 (15,0%)	31 (26,4%)	22 (20,7%)	10 (17,5%)
задержка роста	7 (31,8%)	23 (15,0%)	23 (19,6%)	19 (17,9%)	7 (12,5%)
соматогенный нанизм	7 (31,8%)	23 (35,4%)	22 (25,9%)	18 (19,1%)	7 (12,3%)
«Малые» симптомы целиакии					
боли в костях/ногах	0	4 (6,2%)	1 (1,2%)	2 (2,1%)	5 (8,8%)
кариес	1 (4,5%)	1 (1,5%)	1 (1,2%)	2 (2,1%)	0
головные боли	3 (13,6%)	7 (10,8%)	6 (7,1%)	5 (5,3%)	1 (1,8%)
беспокойный сон	7 (31,8%)	18 (27,7%)	15 (17,6%)	17 (18,1%)	7 (12,3%)
запоры	2 (9,1%)	5 (7,7%)	9 (10,6%)	9 (9,6%)	9 (15,8%)
кожные высыпания	5 (22,8%)	30 (46,2%)	35 (41,2%)	17 (18,1%)	13 (22,8%)

Отмечено, что в каждом последующем пятилетнем периоде уменьшается доля детей с неврологической симптоматикой. Так, у пациентов группы А жалобы на головные боли встречались в 3 (13,6%) случаях, что в 7,6 раз чаще, чем в группе Е ($p = 0,031$). Беспокойный сон у пациентов группы А отмечался в 7 (31,8%) случаях, превышая частоту данного симптома в 2,6 раз по сравнению с пациентами группы Е ($p = 0,042$).

Нарушения эмоционального фона у детей с целиакией, проявляющиеся раздражительностью и агрессивностью, наиболее часто выявлены в группе А – 10 (45,5%) случаев, что в 4,3 раза больше, по сравнению с детьми из группы Е ($p < 0,001$).

4.2. Клинико - анамнестическая характеристика детей и подростков с целиакией, проживающих в Ставропольском крае

В зависимости от возраста появления первых клинических проявлений целиакии пациенты разделены на 3 группы: до 3 лет – 254 (78,6%) пациента, от 3 до 7 лет – 42 (13,0%), старше 7 лет – 27 (8,4%) пациентов.

Таблица 7 – Особенности клинической картины целиакии у детей в зависимости от возраста манифестации заболевания

Клинические симптомы целиакии	Возраст манифестации заболевания		
	до 3 лет, n – 254	3 - 7 лет, n – 42	старше 7 лет, n – 27
«Большие» симптомы целиакии			
диарея	149 (58,7%)	12 (28,6%)	7 (25,9%)
вздутие и увеличение размеров живота	118 (46,5%)	15 (35,7%)	6 (22,2%)
рецидивирующие боли в животе	100 (39,4%)	36 (85,7%)	27 (100%)
рвота	60 (23,6%)	11 (26,2%)	7 (25,9%)
нарушение аппетита	124 (48,8%)	14 (33,3%)	10 (37,0%)
раздражительность, агрессивность	89 (35,0%)	8 (19,0%)	4 (14,8%)
дефицит масса тела	162 (63,8%)	29 (69,0%)	16 (59,2%)
задержка роста	144 (56,7%)	22 (52,4%)	9 (33,3%)
«Малые» симптомы целиакии			
боли в костях/ногах	5 (1,9%)	4 (9,5%)	2 (7,4%)
кариес	5 (1,9%)	0	0
головные боли	14 (5,5%)	4 (9,5%)	5 (18,5%)
беспокойный сон	59 (23,2%)	4 (9,5%)	1 (3,7%)
запоры	20 (7,9%)	10 (23,8%)	5 (18,5%)
кожные высыпания	83 (32,7%)	10 (23,8%)	9 (33,3%)

Анализируя данные таблицы 7, можно заметить, что у детей в возрасте до 3 лет целиакия наиболее часто манифестировала с типичных гастроинтестинальных проявлений. Так, у детей первых 3 лет жизни жалобы на диарею отмечались в 149 (58,7%) случаях, что превосходило частоту данного симптома соответственно в 2,1 ($p < 0,001$) и в 2,3 ($p = 0,002$) раза по сравнению с пациентами в возрасте от 3 до 7 лет и старше 7 лет. Жалобы на вздутие и увеличение размеров живота как первые симптомы заболевания также наиболее часто встречались у детей возрастной группы до 3 лет – 118 (46,5%) случаев, превосходя таковые у детей старше 7 лет в 2,1 раза ($p = 0,016$).

В то же время, у детей старше 7 лет в клинической картине манифестации целиакии в 100% случаев на первый план выступали жалобы на рецидивирующие абдоминальные боли, частота которых превосходила таковую соответственно в 2,5 ($p < 0,001$) и в 1,2 ($p = 0,040$) раза по сравнению с пациентами в возрасте от 3 до 7 лет и старше 7 лет.

Запоры чаще встречались в возрасте от 3 до 7 лет – 10 (23,8%) случаев, что соответственно в 3 раза чаще, чем в возрастной группе до 3 лет - 20 (7,9%) случаев ($p = 0,002$).

Неврологические проявления целиакии, как симптомы ее манифестации, преобладали у детей младшего возраста. Так, жалобы на нарушение эмоционального фона и поведения, проявляющиеся раздражительностью и агрессивностью, у детей в возрасте до 3 лет встречались в 89 (35,0%) случаях, что соответственно в 1,8 ($p = 0,037$) и в 2,4 ($p = 0,031$) раза чаще, чем у детей от 3 до 7 лет и старше 7 лет. Нарушения сна у детей первых 3 лет жизни регистрировались в 59 (23,2%) случаях, превосходя таковые в 2,4 ($p = 0,045$) раза у пациентов от 3 до 7 лет и в 6,3 ($p = 0,019$) раз у детей старше 7 лет.

Жалобы на дефицит веса с примерно одинаковой частотой отмечались во всех анализируемых группах, однако, низкие показатели массы тела как симптомы клинической манифестации целиакии незначительно преобладали

у пациентов в возрасте от 3 до 7 лет – 29 (69,0%) случаев. Задержка роста наиболее часто выявлялась у детей первых 3 лет жизни – 144 (56,7%) случая, превышая таковую у пациентов старше 7 лет в 1,7 раз ($p = 0,021$).

На рисунке 10 представлены показатели физического развития детей и подростков анализируемых групп.

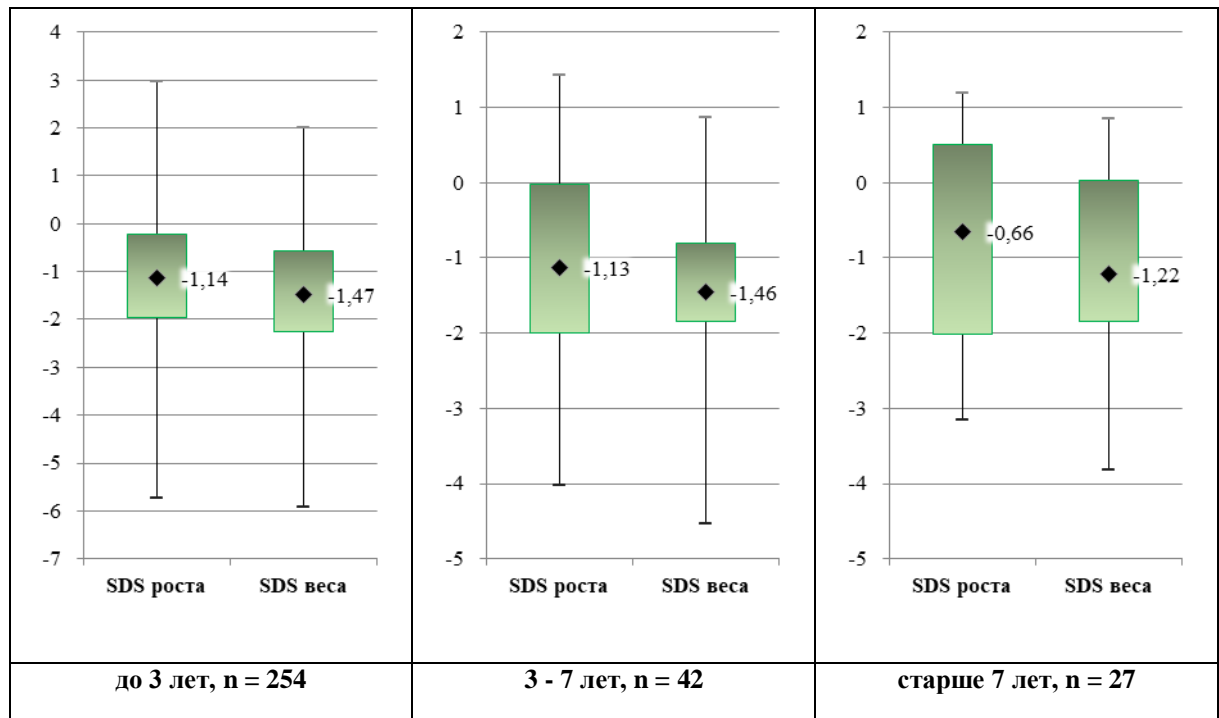


Рис. 10 – Показатели физического развития детей с целиакией в зависимости от возраста манифестации заболевания

Анализируя полученные данные, можно заметить, что показатели роста у детей в возрасте до 3 лет и в группе от 3 до 7 лет существенных различий не имели и составили соответственно -1,14 [-1,96; -0,21] SDS и -1,13 [-2, -0,02] SDS. В то же время показатель длины тела у пациентов старше 7 лет составил -0,66 [-2,01; 0,5] SDS, превышая таковой у детей первых трех лет жизни в 1,7 раз ($p = 0,034$). Показатели массы тела у детей анализируемых групп в зависимости от возраста манифестации целиакии существенно не различались и составили у детей первых 3 лет жизни -1,47 [-2,26; -0,57] SDS,

в группе от 3 до 7 лет -1,46 [-1,85; -0,8] SDS, в группе старше 7 лет -1,22 [-1,84; 0,03] SDS.

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить ряд закономерностей (рис. 11).

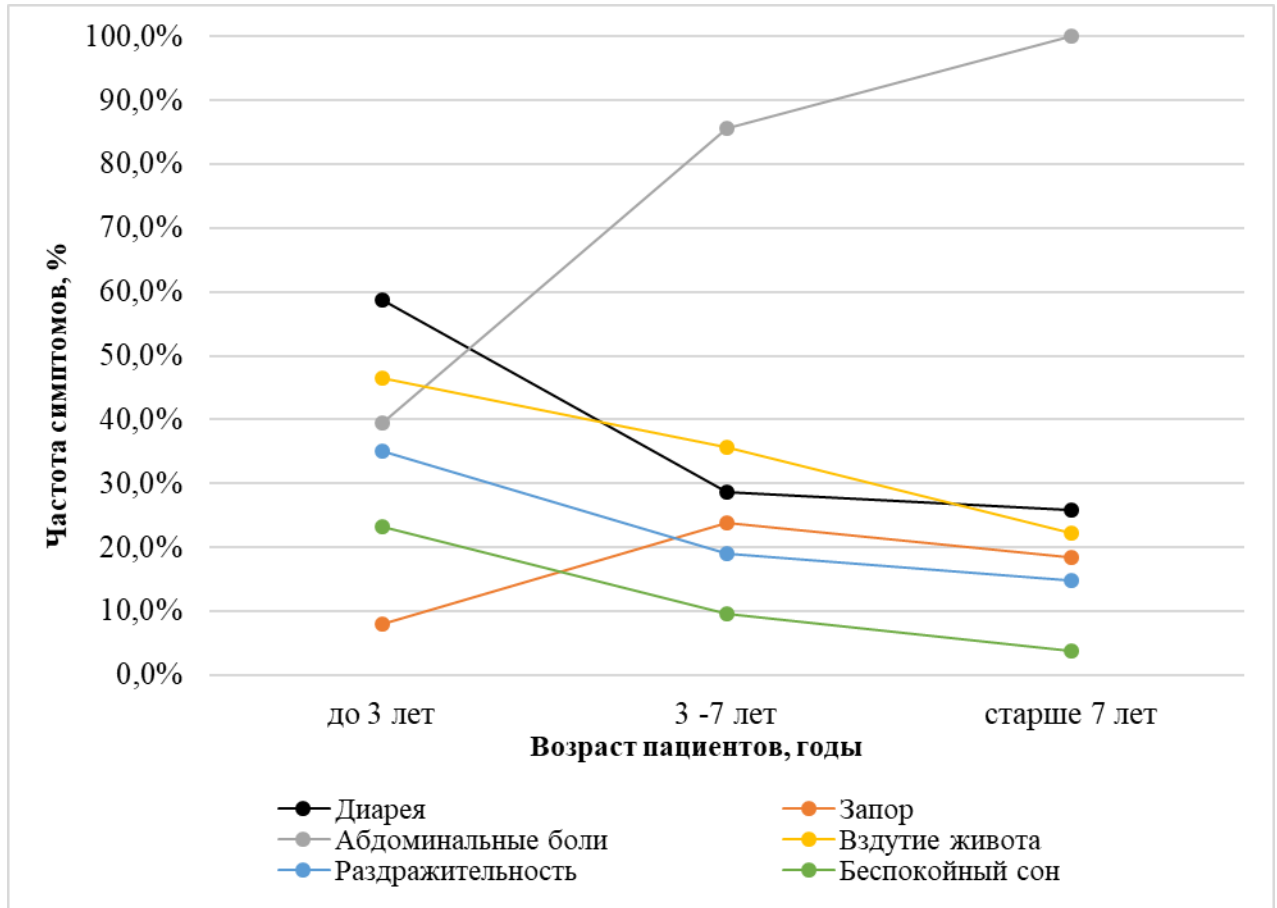


Рис. 11 – Частота клинических проявлений целиакии у детей и подростков

У детей в возрасте до 3 лет целиакия ассоциирована с диарейным синдромом ($r = -0,22$, $p = 0,001$). Частота жалоб на вздутие и увеличение живота также обратно коррелирует с возрастом обследованных пациентов ($r = -0,11$, $p = 0,049$). Манифестация целиакии с неспецифической неврологической симптоматикой ассоциирована с ранним возрастом обследованных больных. Так, между возрастом детей и частотой жалоб на раздражительность и агрессивность выявлена обратная корреляционная связь ($r = -0,13$, $p = 0,016$). Жалобы на беспокойный сон также ассоциированы с ранним возрастом манифестации целиакии ($r = -0,16$, $p = 0,005$).

В то же время частота жалоб на рецидивирующие абдоминальные боли увеличивалась с возрастом обследованных пациентов, о чем свидетельствует наличие прямой корреляционной связи между признаками ($r = 0,39, p < 0,001$). Запоры, как проявление манифестации целиакии, ассоциированы с более старшим возрастом больных ($r = 0,16, p = 0,004$).

Иллюстрацией манифестации целиакии с типичных гастроинтестинальных проявлений является клинический пример №1.

Клинический пример №1

Девочка, 9 лет, впервые обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на боли в животе, в эпигастральной и околопупочной областях, вздутие живота, увеличение живота в объеме, эпизоды разжиженного стула до 5 раз в сутки, выраженную потерю массы тела, избирательный аппетит, астеновегетативные проявления (слабость, вялость, утомляемость).

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3-ей беременности (первые 2 беременности закончились родами; дети, со слов матери, здоровы), протекавшей без особенностей. Роды третьи, срочные, в 39 нед. $M_p = 2550$ г, $L_p = 49$ см. На грудном вскармливании до 3-х месяцев, в дальнейшем перевод на искусственное вскармливание.

Анамнез заболевания: девочка больна в течение последних двух месяцев, когда впервые появились жалобы на потерю массы тела, учащенный разжиженный стул до 5 - 6 раз в сутки. При обследовании в гемограмме выявлена анемия средней степени тяжести (HGB 83 г/л), в биохимическом анализе крови – гипертрансаминаземия (АЛТ 134,75 Ед/л, АСТ 162,01 Ед/л), низкие показатели сывороточного железа (1,6 мкмоль/л), дефицит витамина D (3 нг/мл). На основании полученных данных заподозрен диагноз «целиакия», в связи с чем проведено серологическое обследование, в результате которого выявлено: анти-ТТГ IgA 121 Ед/мл (норма 0 - 100 Ед/мл), анти-ТТГ IgG 23,2 Ед/мл (норма 0 - 25 Ед/мл), АГА-IgA 144,7 Ед/мл (норма 0 - 12,5 Ед/мл), АГА-IgG 127,4 Ед/мл (норма 0 - 12,5 Ед/мл). Поставлен диагноз: целиакия, типичная форма, клинико-лабораторное обострение. Задержка физического развития, обусловленная тяжелой белково - энергетической недостаточностью. Анемия средней степени тяжести смешанного генеза. Проведено лечение: безглютеновая диета, креон, мальтофер, аквадетрим. На фоне проводимой терапии без положительной динамики. Безглютеновая диета соблюдалась, со слов матери, нестрого. Отмечалось сохранение болевого абдоминального синдрома, диареи, прогрессировала потеря массы тела. В связи с подозрением на кишечную инфекцию неясной этиологии и тяжесть состояния девочка госпитализирована в отделение

реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ СК «Краевая специализированная инфекционная больница» г. Ставрополь. Проведено обследование, по результатам которого выявлено: в гемограмме – анемия тяжелой степени (HGB 71 г/л), в биохимическом анализе крови – гипопроteinемия (общий белок 39,0 г/л), гипоальбуминемия (альбумин 18 г/л), гипертрансаминаземия (АЛТ 36 Ед/л, АСТ 47 Ед/л). Поставлен диагноз: Целиакия типичная, впервые выявленная. Белково - энергетическая недостаточность тяжелой степени. Кахексия. Анемия смешанного генеза тяжелой степени. Эксикоз 2-3 степени. Проведено лечение: парентеральная регидратация с использованием солевых растворов, оральная регидратация, парентеральное питание, сорбенты, пробиотики. На фоне терапии состояние стабилизировалось по основным витальным функциям. Для дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского».

Объективные данные: общее состояние ребенка тяжелое. Ребенок безучастен, эмоционально лабилен. Антропометрические показатели: рост –121 см, масса тела – 16 кг, ИМТ – 10,9 кг/м² (рис. 12).

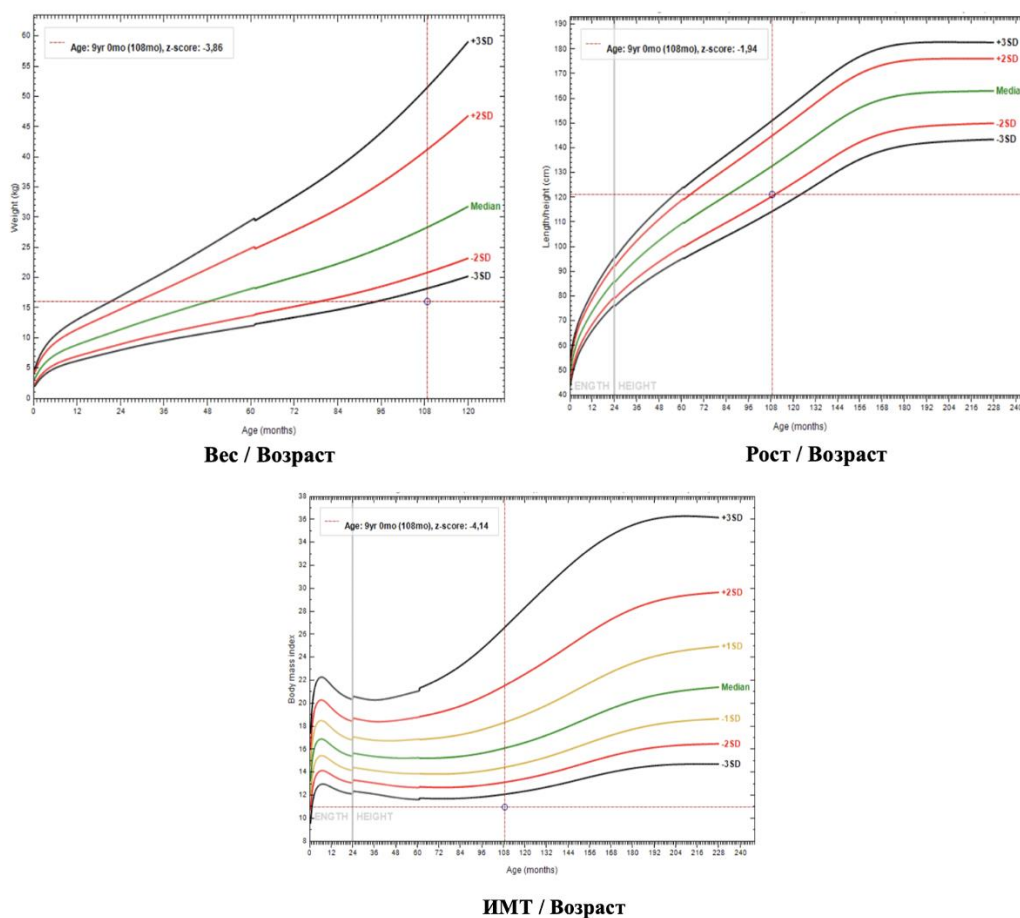


Рис. 12 – Оценка физического развития пациента

Кожные покровы бледно-розовые, сухие, сыпи нет. Подкожно-жировой слой отсутствует. Тургор тканей и тонус мышц снижены. Перiorбитальные тени. Живот увеличен в объеме, вздут, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной и околопупочной областях. Стул до 5-6 раз в день, 5-6 тип по Бристольской шкале, обильный, зловонный, с фрагментами непереваренной пищи.

Проведено обследование:

- общий анализ крови: анемия средней степени тяжести (RBC – $3,78 \cdot 10^{12}/L$, HGB – 75 g/L, HCT – 25,3%, MCV – 66,9 fL, MCH – 19,8 pg, MCHC – 296 g/dl, RDW – 19,1%).
- биохимическое исследование крови: сидеропения – 2,94 мкмоль/л (норма – 7,2-21,5 мкмоль/л), гипертрансаминаземия – АЛТ 45,4 Ед/л (норма 0-32 Ед/л), АСТ 40,4 Ед/л (норма 0-31 Ед/л), гипопроотеинемия – 43,2 г/л (норма 60-80 г/л), гипоальбуминемия – 17 г/л (норма 38-54 г/л).
- анти-ТТГ: IgA 76,5 Ед/л (выше 20,0 Ед/л – положительный), IgG 20,1 Ед/л (ниже 25 Ед/л – отрицательный).
- экспресс - тест на целиакию ВЮНПТ: резко положительный.
- анализ крови на ЭМА: титр 1:1280 (норма до 1:2,5).
- ФЭГДС: слизистая двенадцатиперстной кишки рыхлая, отечная, складки сглажены, имеют выраженную поперечную исчерченность.
- морфологическое исследование СОТК: тотальная атрофия ворсин, глубокие крипты, фрагменты СОТК с выраженной лимфо-плазмочитарной инфильтрацией. Описанная картина соответствует стадии 3С по М-Об.

На основании данных жалоб, анамнеза, характерной клинической картины целиакии, обусловленной развитием синдрома мальабсорбции, а также результатов лабораторных и инструментальных методов обследования поставлен диагноз:

Основной: Целиакия, впервые выявленная, стадия декомпенсации.

Осложнение: Тяжелая белково – энергетическая недостаточность. Анемия тяжелой степени смешанного генеза (железодефицитная + хронического заболевания).

Описанное клиническое наблюдение наглядно показывает манифестацию целиакии с типичных кишечных проявлений, а также демонстрирует основные закономерности формирования синдрома мальабсорбции, приводящего к развитию белково - энергетической недостаточности, отставанию в физическом развитии, нарушению

всасывания основных макро - и микронутриентов с развитием дефицитных состояний (железодефицитной анемии, дефицита витамина D). Особенностью данного случая является достаточно поздний возраст манифестации заболевания с агрессивных и ярко - выраженных клинических проявлений, что диктует необходимость скрининга целиакии у детей раннего возраста, что позволит облегчить прогноз заболевания и улучшить качество жизни пациентов.

В зависимости от возраста постановки диагноза обследованные пациенты разделены на группы: до 3 лет (152 ребенка), от 3 до 7 лет (100 детей) и старше 7 лет (71 пациент). В таблице 8 приведены данные, отражающие особенности клинической картины целиакии у обследованных детей и подростков в зависимости от возраста верификации диагноза.

Таблица 8 – Клиника целиакии у детей
в зависимости от возраста верификации заболевания

Клинические симптомы целиакии	Возраст манифестации заболевания		
	до 3 лет, n – 152	3 - 7 лет, n – 100	старше 7 лет, n – 71
«Большие» симптомы целиакии			
диарея	97 (63,8%)	49 (49,0%)	23 (32,4%)
вздутие и увеличение размеров живота	84 (55,3%)	36 (36,0%)	19 (26,8%)
рецидивирующие боли в животе	39 (25,7%)	64 (64,0%)	60 (84,5%)
рвота	42 (27,6%)	24 (24,0%)	13 (18,3%)
нарушение аппетита	71 (46,7%)	49 (49,0%)	29 (40,8%)
раздражительность, агрессивность	59 (38,8%)	23 (23,0%)	18 (25,4%)
дефицит масса тела	93 (61,2%)	65 (65,0%)	48 (67,6%)
задержка роста	77 (50,7%)	61 (61,0%)	37 (52,1%)
«Малые» симптомы целиакии			
боли в костях/ногах	3 (1,9%)	2 (2,0%)	7 (9,9%)
кариес	3 (1,9%)	1 (1,0%)	1 (1,4%)
головные боли	3 (1,9%)	4 (4,0%)	16 (22,5%)
беспокойный сон	38 (25,0%)	15 (15,0%)	11 (15,5%)
запоры	12 (7,9%)	15 (15,0%)	12 (16,9%)
кожные высыпания	48 (31,6%)	36 (36,0%)	32 (45,0%)

Анализ данных, приведенных в таблице 8, демонстрирует, что кишечные проявления целиакии, как наиболее патогномоничные для заболевания, на момент постановки диагноза наиболее часто отмечались у детей раннего возраста. Так, диарея у пациентов в возрасте до 3 лет выявлена в 97 (63,8%) случаях, превосходя таковую в 1,3 раза в детей группы от 3 до 7 лет ($p = 0,020$) и в 1,9 раз по сравнению с пациентами, диагноз у которых верифицирован в возрасте старше 7 лет ($p < 0,001$). Жалобы на вздутие и увеличение живота в размерах на момент верификации целиакии с наибольшей частотой регистрировались у детей раннего возраста – 84 (55,3%) и превосходили частоту данного симптома в двух последующих анализируемых группах соответственно в 1,5 ($p = 0,003$) раза и в 2,1 ($p < 0,001$) раза. В то же время к моменту постановки диагноза рецидивирующие абдоминальные боли наиболее часто отмечались у детей старшего возраста. Так, боли в животе у детей старше 7 лет выявлены в 60 (84,5%) случаях, что в 1,3 раз чаще, чем у детей от 3 до 7 лет ($p = 0,004$) и в 3,3 раза чаще, чем у детей первых 3 лет жизни ($p < 0,001$). Жалобы на запоры при постановке диагноза чаще встречались у пациентов старше 7 лет – 12 (16,9%), превосходя таковые в 2,1 раз у пациентов первых 3 лет жизни ($p = 0,044$).

Неврологическая симптоматика чаще отмечалась у детей, диагноз у которых верифицирован в раннем возрасте. Так, раздражительность и агрессивность у детей до 3 лет встречалась в 59 (38,8%) случаях, что в 1,7 раз чаще, чем у пациентов от 3 до 7 лет ($p < 0,001$) и в 1,5 раз чаще, чем у детей старшей возрастной группы ($p = 0,049$). Жалобы на беспокойный сон на момент верификации диагноза были выявлены у 38 (25,0%) пациентов первых 3 лет жизни, превосходя таковые в 1,7 раз по сравнению с пациентами группы от 3 до 7 лет и старше 7 лет ($p = 0,057$). В то же время, головные боли на момент диагностики целиакии выявлены у 16 (22,5%) пациентов старше 7 лет, что превосходит частоту данного проявления целиакии в группах от 3 до 7 лет и до 3 лет соответственно в 5,6 ($p < 0,001$) раз и в 11,8 ($p < 0,001$) раз.

При анализе данных таблицы обращает на себя внимание увеличение доли детей старшего возраста с внекишечными проявлениями целиакии (оссалгии, дерматологические изменения) на момент верификации диагноза. Так, наибольшее количество пациентов с кожными высыпаниями выявлено в старшей возрастной группе – 32 (45,0%) случая, превосходя в 1,4 раза в группе детей первых 3 лет жизни ($p = 0,051$). Жалобы на боли в костях и ногах наиболее часто регистрировались у детей старше 7 лет, превосходя долю пациентов с данными симптомами в 4,9 раз по сравнению с группой от 3 до 7 лет ($p = 0,024$) и в 5,2 раза по сравнению с детьми до 3 лет ($p = 0,009$).

Очевидно, что с возрастом у детей отмечается постепенное сглаживание типичных проявлений целиакии, заметно уменьшается частота диареи и неустойчивого стула, однако, увеличивается доля пациентов с внекишечными проявлениями, что затрудняет процесс постановки диагноза и отодвигает сроки начала соблюдения больным безглютеновой диеты.

В качестве иллюстрации диагностики целиакии с преобладанием в клинической картине внекишечной симптоматики приводим клинический пример №2.

Клинический пример №2

Девочка, 14 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ СК ДГКБ им. Г.К. Филиппского с жалобами на избирательный аппетит, низкие прибавки массы тела, астеновегетативные проявления (слабость, вялость, повышенная утомляемость), головные боли, бледность кожных покровов, высыпания в локтевых сгибах, подколенных ямках, на бедрах, ягодицах, зуд, сухость кожных покровов в местах локализации элементов сыпи.

Анамнез заболевания: со слов, жалобы на высыпания, зуд, сухость кожных покровов беспокоят ребенка с 3 лет жизни. По данному поводу неоднократно обращались к педиатру, аллергологу по месту жительства, поставлен диагноз: atopический дерматит. Получала лечение: топические глюкокортикоиды, антигистаминные препараты, косметические увлажняющие средства для ухода за кожей. На фоне терапии положительной динамики не отмечалось, сохранялись жалобы на зуд и выраженную сухость кожных покровов в местах локализации сыпи. В мае 2021 года перенесла ветряную оспу, после чего высыпания усилились. Кроме того, появились жалобы на отказ от приема пищи, избирательный аппетит, потерю массы тела (- 2 кг за месяц), выраженные

астеновегетативные проявления. Обратились к дерматологу, вновь поставлен диагноз «атопический дерматит». Проведено лечение: курсы инфузионной терапии системными глюкокортикоидами, препараты топических глюкокортикоидов местно на элементы сыпи, антигистаминные препараты. На фоне терапии без положительной динамики. Обратились к педиатру по месту жительства, рекомендовано стационарное лечение в условиях гастроэнтерологического отделения.

Объективные данные: общее состояние ребенка средней степени тяжести. При осмотре ребенок малоактивен, отмечается подавленность настроения, эмоциональная лабильность. Антропометрические показатели: рост – 167,5 см, масса тела – 43 кг, ИМТ – 15,3 (кг/м²) (рис. 13).

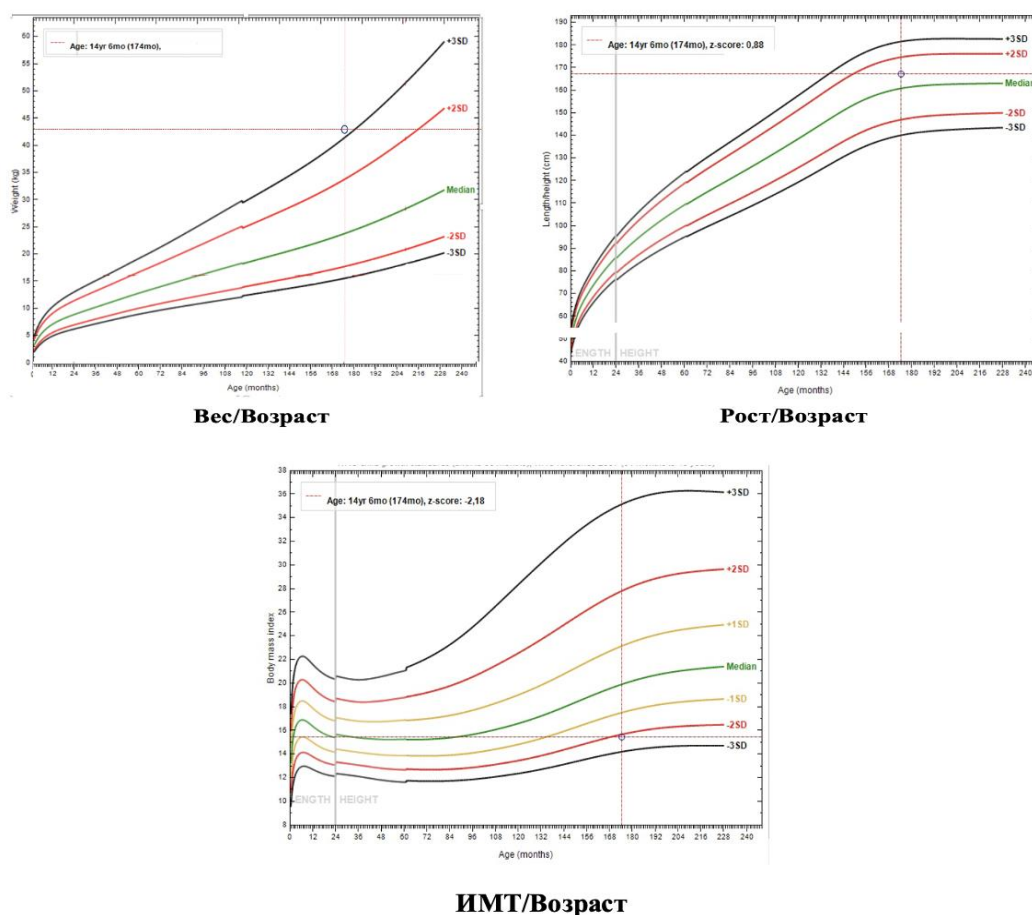


Рис. 13 – Оценка физического развития пациента

Кожные покровы бледные, сухие, множественные пятна гиперпигментации округлой формы; эритематозно-сквамозные высыпания в подколенных ямках, на ягодицах, на передней поверхности голени, на пальцах ног (рис. 14). Подкожно-жировой слой развит слабо, распределен равномерно. Живот округлой формы, симметричен, не вздут, при пальпации мягкий, незначительно болезненный в околопупочной области. Стул 1 раз в

день, 4 тип по Бристольской шкале (колбасовидный, с мягкой и гладкой поверхностью), без патологических примесей.

Проведено обследование:

- анти-ТТГ: IgA 96,68 Ед/л (выше 20,0 Ед/л – положительный), IgG 8,63 Ед/л (ниже 25 Ед/л – отрицательный).
- ЭМА: титр 1:40 (норма до 1:2,5).
- HLA-типирование аллелей предрасположенности к целиакии: выявлен генотип DQ 2 (DqA 05:01 05:01 DqB 02:01 03:01).
- ФЭГДС: слизистая двенадцатиперстной кишки рыхлая, отечная, складки сглажены, имеют выраженную поперечную исчерченность.
- морфологическое исследование СОТК: тотальная атрофия кишечных ворсин, глубокие крипты, выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация. Описанная морфологическая картина соответствует стадии 3С по М-Об.



Рис. 14 – Элементы сыпи пациентки

На основании данных жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, а также результатов лабораторных и инструментальных методов обследования поставлен диагноз:

Основной: целиакия, впервые выявленная.

Сопутствующий: герпетиформный дерматит Дюринга.

Приведенный клинический пример наглядно демонстрирует особенности клинической картины целиакии без типичных

гастроинтестинальных проявлений, трудности в верификации заболевания и проведении дифференциальной диагностики при отсутствии настороженности в отношении целиакии врачей амбулаторно-поликлинического звена и специалистов смежных медицинских специальностей, что привело к поздней верификации заболевания, при персистировании дерматологических проявлений в течение 10 лет.

Обследуемые пациенты разделены на три группы в зависимости от длительности латентного периода: первую группу составили 174 (53,9%) ребенка с длительностью заболевания до 2 лет, вторую – 97 (30,0%) детей, длительность латентного периода у которых находилась в пределах от 2 до 5 лет, и, наконец, третью группу – 52 (16,1%) пациента с длительностью симптомов целиакии до верификации диагноза свыше 5 лет.

Таблица 9 – Клиника целиакии у детей в зависимости от длительности латентного периода

Клинические симптомы целиакии	Длительность латентного периода		
	до 2 лет, n – 174	2 - 5 лет, n – 97	более 5 лет, n – 52
«Большие» симптомы целиакии			
диарея	106 (60,9%)	43 (44,3%)	18 (34,6%)
вздутие и увеличение размеров живота	94 (54,0%)	28 (28,9%)	18 (34,6%)
рецидивирующие боли в животе	57 (32,8%)	67 (69,1%)	39 (75,0%)
рвота	48 (27,6%)	23 (23,7%)	8 (15,4%)
нарушение аппетита	82 (47,1%)	44 (45,4%)	23 (44,2%)
раздражительность, агрессивность	61 (35,1%)	21 (21,6%)	19 (36,5%)
дефицит масса тела	101 (58,0%)	66 (68,0%)	40 (76,9%)
задержка роста	86 (49,4%)	55 (56,7%)	35 (67,3%)
«Малые» симптомы целиакии			
боли в костях/ногах	5 (2,9%)	0	7 (13,5%)
кариес	3 (1,7%)	0	2 (3,8%)
головные боли	4 (2,3%)	7 (7,2%)	12 (23,1%)
беспокойный сон	37 (21,3%)	12 (12,4%)	15 (28,8%)
запоры	19 (10,9%)	13 (13,4%)	7 (13,5%)
кожные высыпания	54 (31,0%)	34 (35,0%)	12 (23,1%)

В таблице 9 представлена сравнительная характеристика пациентов анализируемых групп. Анализируя данные таблицы, можно заметить, что по мере увеличения продолжительности заболевания уменьшается доля детей с диарейным синдромом. Так, жалобы на разжиженный учащенный стул у детей с длительностью латентного периода до 2 лет отмечены в 106 (60,9%) случаях, что в 1,4 раза чаще, чем у пациентов второй группы ($p = 0,009$) и в 1,8 раз чаще, по сравнению с третьей группой ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность выявлена и в отношении частоты жалоб на вздутие живота: преобладание данного симптома отмечено среди пациентов первой группы – 94 (54,0%) случаев, что в 1,9 раз чаще, чем у детей второй группы ($p < 0,001$) и в 1,6 раз чаще, чем в третьей группе ($p = 0,015$).

В то же время, по мере снижения частоты жалоб на диарею и метеоризм, с увеличением продолжительности симптомов заболевания отмечается тенденция к нарастанию доли детей с абдоминальными болями. Так, рецидивирующие боли в животе при длительности заболевания более 5 лет выявлены в 39 (75,0%) случаях, превышая частоту таковых в 2,3 раза у пациентов с латентным периодом до 2 лет ($p < 0,001$).

Следует отметить, что по мере увеличения продолжительности латентного периода целиакии у пациентов анализируемых групп увеличивается частота внекишечных проявлений. Так, жалобы на костные боли при существовании симптомов заболевания более 5 лет выявлены в 7 (13,5%) случаях, что в 4,7 раз чаще, чем у пациентов с латентным периодом, не превышающим 2 лет ($p = 0,003$). Головные боли также наиболее часто регистрировались у пациентов третьей группы – 12 (23,1%) случаев, превосходя частоту таковых в 3,2 раза у пациентов второй группы ($p = 0,006$) и в 10 раз у пациентов первой группы ($p < 0,001$).

Отдельного внимания заслуживает оценка частоты жалоб на дефицит массы тела и роста в зависимости от времени существования заболевания. Закономерно, что при длительности латентного периода более 5 лет у пациентов анализируемых групп жалобы на дефицит веса выявлены в 40

(76,9%) случаях, что в 1,3 раза чаще, чем у детей с существованием заболевания менее 2 лет ($p = 0,014$). Аналогичная закономерность отмечена и в отношении жалоб на задержку роста: с наибольшей частотой данное проявление выявлено в третьей группе – 35 (67,3%) случаев, превышая данный показатель в 1,4 раза у пациентов первой группы ($p = 0,024$).

На рисунке 15 представлены показатели отклонения роста и массы тела пациентов в зависимости от длительности латентного периода целиакии.

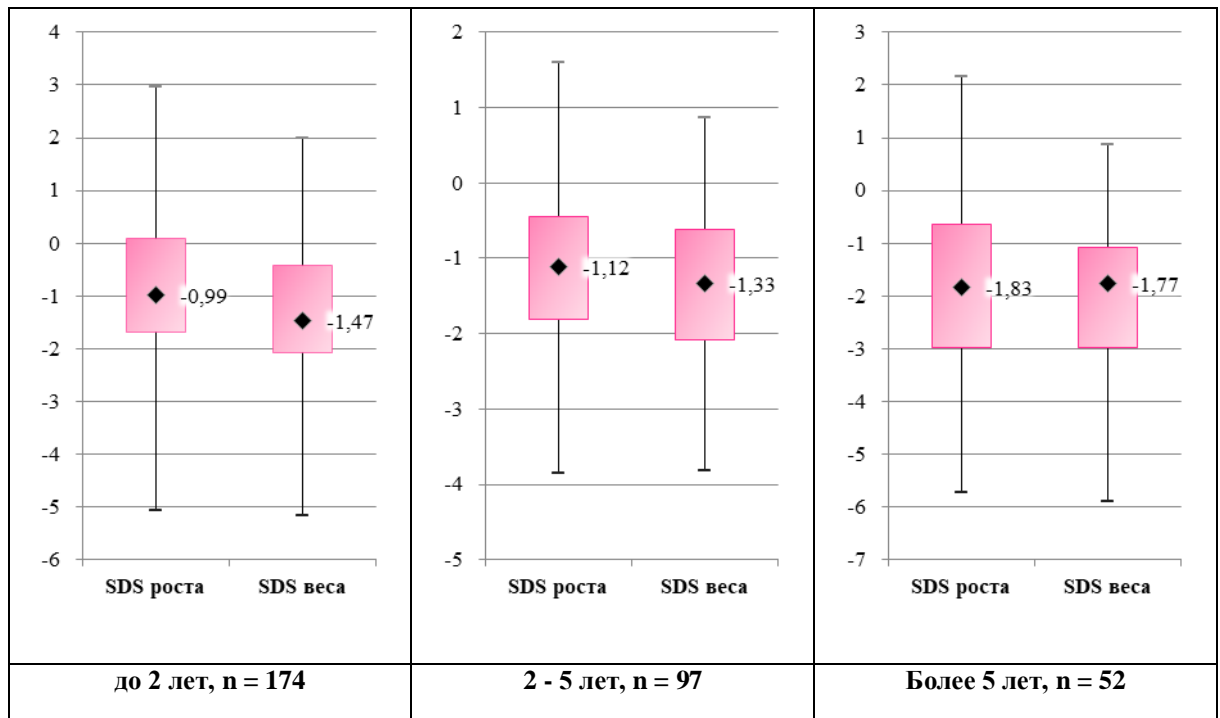


Рис. 15 – Антропометрические показатели у детей с целиакией

Медиана SDS роста у пациентов третьей группы составила -1,83 [-2,99; -0,65], что в 1,6 раз ниже, чем у детей из второй группы: -1,12 [-1,81; -0,45] SDS ($p = 0,011$) и в 1,8 раз ниже, чем у пациентов 1 группы: -0,99 [-1,68; 0,1] SDS ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность характерна и для показателя SDS массы тела, медиана которого у пациентов с длительностью симптомов заболевания более 5 лет составила -1,77 [-2,98; -1; 08], что в 1,3 раз меньше, чем у детей с длительностью латентного периода от 2 до 5 лет: -1,33 [-2,09; -0,62] SDS ($p = 0,01$) и в 1,8 раз меньше, чем у пациентов с существованием симптомов заболевания менее 2 лет ($p < 0,001$). Очевидно, что данная

закономерность может быть обусловлена изменениями, которые возникают в организме на фоне длительно существующего синдрома мальабсорбции, приводящего к нарушению всасывания основных макро - и микронутриентов, тем самым способствуя развитию белково-энергетической недостаточности и глубокому отставанию в физическом развитии с выраженным снижением показателей массы и длины тела.

На рисунке 16 приведен сравнительный анализ между длительностью латентного периода целиакии и частотой ее основных клинических проявлений. Так, частота диарейного синдрома уменьшается по мере увеличения продолжительности симптомов заболевания, что подтверждается выявленной обратной корреляционной связью между данными признаками ($r = -0,18$, $p = 0,002$). Частота жалоб на вздутие и увеличение живота также обратно коррелирует с длительностью латентного периода целиакии ($r = -0,13$, $p = 0,02$). В то же время длительный период времени существования симптомов заболевания до момента постановки диагноза ассоциирован с высокой частотой жалоб на рецидивирующие абдоминальные боли ($r = 0,30$, $p < 0,001$). Между частотой жалоб на головные боли и длительным латентным периодом также выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,32$, $p < 0,001$). Кроме того, низкие показатели физического развития имеют четкую ассоциацию с продолжительностью заболевания до момента верификации диагноза. Так, обратная корреляционная связь выявлена между показателем SDS роста и длительностью латентного периода ($r = -0,18$, $p = 0,001$) и между показателем SDS массы тела и длительностью латентного периода ($r = -0,15$, $p = 0,007$).

Очевидно, что среди обследованных пациентов с длительностью латентного периода более 2 лет формируется совокупность клинических проявлений целиакии, обусловленная длительно персистирующим синдромом мальабсорбции, белково - энергетической и нутритивной недостаточностью, которая сохраняется в неизменном виде на протяжении последующих лет.

Закономерно, что по мере увеличения временного промежутка между появлением первых клинических симптомов манифестации целиакии и верификацией диагноза частота клинических проявлений изменяется в сторону превалирования задержки физического развития, прежде всего, низкорослости, и астеноневротических проявлений.

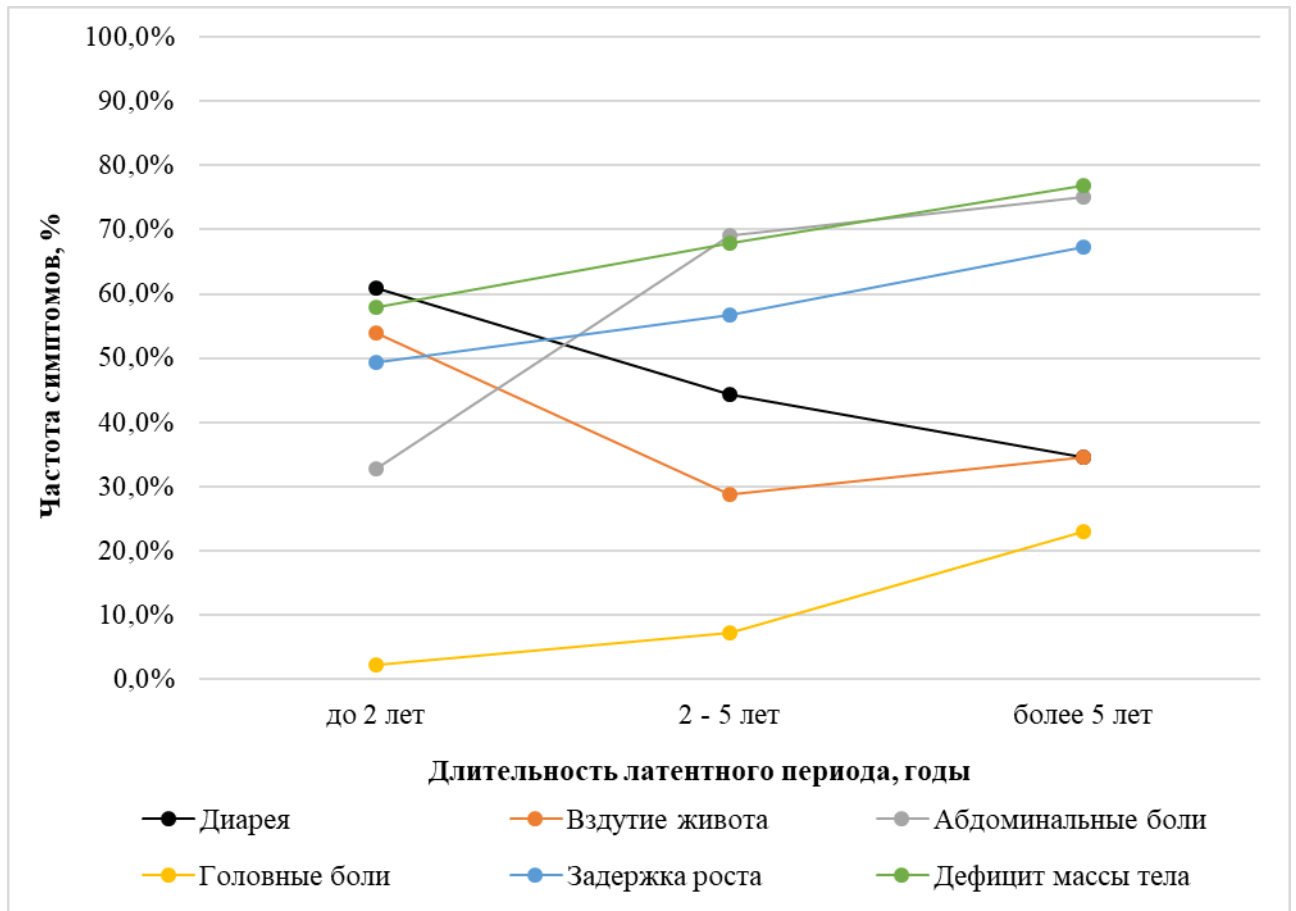


Рис. 16 – Частота клинических проявлений целиакии у детей в зависимости от длительности латентного периода

Таким образом, длительное существование нераспознанной целиакии и ее поздняя диагностика утяжеляет прогноз заболевания и увеличивает риск развития жизнеугрожающих осложнений.

4.3. Сравнительный анализ лабораторных и морфологических данных у детей и подростков с целиакией

Серологическая диагностика целиакии включала в себя определение уровней анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG, ЭМА IgA, IgG и АГА-IgA и АГА-IgG.

Титр анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG за период с 2010 по 2020 гг. определен у 167 (51,7%) из 323 пациентов. При этом изолированное повышение уровня анти-ТТГ IgA (более 20 Ед/л) выявлено у 75 (44,9%) больных, а изолированное повышение анти-ТТГ IgG (более 25 Ед/л) – у (2,4%) пациентов. Сочетанное повышение анти-ТТГ обоих классов зарегистрировано в 34 (20,4%) случаях.

В таблице 10 представлены уровни антител к тканевой трансглутаминазе в зависимости от возраста манифестации целиакии у обследованных пациентов.

Таблица 10 – Титр анти-ТТГ у детей в зависимости от возраста манифестации целиакии

Серологические показатели	Возраст манифестации целиакии		
	до 3 лет, n = 119	3 – 7 лет, n = 33	старше 7 лет, n = 15
изолированное повышение анти-ТТГ IgA	55 (46,2%)	17 (51,5%)	3 (20,0%)
изолированное повышение анти-ТТГ IgG	2 (1,7%)	2 (6,1%)	1 (6,7%)
сочетанное повышение анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG	42 (35,3%)	12 (36,3%)	10 (66,6%)
норма анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG	20 (16,8%)	2 (6,1%)	1 (6,7%)
медиана уровня анти-ТТГ IgA, Ед/л	41,4 [19,7; 100,0]	99,2 [35,6; 165,0]	69,4 [45,0; 112,8]
медиана уровня анти-ТТГ IgG, Ед/л	11,7 [1,6; 16,8]	15,2 [6,0; 24,9]	24,9 [21,9; 32,1]

Анализируя полученные данные, можно заметить, что по мере увеличения возраста манифестации целиакии отмечается увеличение доли детей с сочетанным повышением антител к тканевой трансглутаминазе обоих

классов. Так, высокие уровни анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG у пациентов с появлением первых клинических проявлений целиакии 7 лет и старше выявлены в 10 (66,6%) случаях, что в 1,8 раз чаще, чем у детей с манифестацией в период от 3 до 7 лет ($p = 0,051$) и в 1,9 раз чаще, чем у детей первых 3 лет жизни ($p = 0,019$). В то же время доля детей с изолированным повышением уровня анти-ТТГ IgA у детей старшей возрастной группы составила 3 (20,0%), что соответственно в 2,6 раз меньше, чем среди пациентов от 3 до 7 лет ($p = 0,041$) и в 2,3 раза меньше, чем у детей до 3 лет ($p = 0,054$).

Следует отметить, что медиана анти-ТТГ IgA по мере увеличения возраста клинической манифестации целиакии также имеет тенденцию к нарастанию: наиболее высокий ее уровень выявлен у пациентов от 3 до 7 лет – 99,2 [35,6; 165,0] Ед/л, превышая соответствующее значение в 2,4 раза у детей до 3 лет ($p = 0,027$). Максимального значения уровень анти-ТТГ IgG достиг у детей с манифестацией заболевания старше 7 лет – 24,9 [21,9; 32,1] Ед/л, превосходя таковой в 2,1 раза у детей младшей возрастной группы ($p < 0,001$).

Таблица 11 – Титр анти-ТТГ у детей в зависимости от возраста верификации целиакии

Серологические показатели	Возраст манифестации целиакии		
	до 3 лет, n = 70	3 – 7 лет, n = 57	старше 7 лет, n = 40
изолированное повышение анти-ТТГ IgA	26 (37,1%)	22 (38,6%)	15 (37,5%)
изолированное повышение анти-ТТГ IgG	0	1 (1,8%)	3 (7,5%)
сочетанное повышение анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG	35 (50,0%)	24 (42,1%)	18 (45,0%)
норма анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG	9 (12,9%)	10 (17,5%)	4 (10,0%)
медиана уровня анти-ТТГ IgA, Ед/л	78,0 [34,1; 134,2]	77,5 [23,7; 162,2]	70,0 [22,1; 154,0]
медиана уровня анти-ТТГ IgG, Ед/л	15,6 [5,9; 21,9]	13,3 [1,0; 32,5]	22,3 [6,0; 26,3]

В таблице 11 представлены показатели антител к тканевой трансглутаминазе в зависимости от возраста верификации диагноза. Существенных различий между анализируемыми группами не выявлено.

Немаловажным аспектом анализа серологических маркеров целиакии явилось выявление взаимосвязи между уровнем антител к тканевой трансглутаминазе и продолжительностью существования симптомов заболевания до момента постановки диагноза. В таблице 12 приведены показатели анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG в зависимости от длительности латентного периода.

Таблица 12 – Титр анти-ТТГ у детей в зависимости от длительности латентного периода целиакии

Серологические показатели	Длительность латентного периода		
	до 2 лет, n = 94	2 – 5 лет, n = 48	более 5 лет, n = 25
изолированное повышение анти-ТТГ IgA	40 (42,6%)	15 (31,3%)	4 (16,0%)
изолированное повышение анти-ТТГ IgG	1 (1,1%)	2 (4,2%)	1 (4,0%)
сочетанное повышение анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG	42 (44,7%)	23 (47,9%)	16 (64,0%)
норма анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG	11 (11,6%)	8 (16,6%)	4 (16,0%)
медиана уровня анти-ТТГ IgA, Ед/л	61,9 [31,9; 134,3]	87,8 [24,2; 191,1]	46,0 [23,1; 78,5]
медиана уровня анти-ТТГ IgG, Ед/л	16,2 [7,3; 25,8]	13,2 [1,0; 23,7]	8,6 [2,2; 24,9]

Анализируя полученные данные, можно заметить, что с увеличением длительности латентного периода отмечается увеличение доли пациентов с изолированным повышением анти-ТТГ IgA, что наиболее часто выявлялось у при длительности латентного периода менее 2 лет – 20 (42,6%) случаев, превышая процентное количество детей с аналогичным проявлением в группе с длительностью латентного периода более 5 лет в 2,7 раз ($p = 0,015$).

Закономерно, что с увеличением длительности симптомов заболевания до постановки диагноза отмечалось увеличение показателя медианы анти-

ТТГ IgA, наибольшее значение которого зарегистрировано в группе детей с продолжительностью латентного периода от 2 до 5 лет – 87,8 [24,2; 191,1] Ед/л.

Интересным является сопоставление уровней антител к тканевой транслугтаминазе и результатов гистологического исследования биоптатов СОТК, характеризующих стадию атрофии кишечных ворсин в соответствии с классификацией Marsh – Oberhuber (158 пациентов) (табл. 13).

Таблица 13 – Титр анти-ТТГ у детей в зависимости от степени атрофии СОТК

Серологические показатели	Степень атрофии СОТК		
	3А, n = 31	3В, n = 57	3С, n = 70
изолированное повышение анти-ТТГ IgA	17 (54,9%)	27 (47,4%)	30 (42,9%)
изолированное повышение анти-ТТГ IgG	1 (3,2%)	1 (1,8%)	2 (2,9%)
сочетанное повышение анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG	9 (29,0%)	19 (33,3%)	34 (48,6%)
норма анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG	4 (12,9%)	10 (17,5%)	4 (5,6%)

Анализ данных демонстрирует, что по мере углубления атрофических процессов в СОТК отмечается уменьшение доли пациентов с изолированным повышением анти-ТТГ IgA.

На рисунке 17 представлены показатели медиан анти-ТТГ IgA и анти-ТТГ IgG в зависимости от стадии атрофии СОТК. Отмечено, что медиана уровня анти-ТТГ IgA у пациентов с тотальной степенью атрофии кишечных ворсин составила 108,2 [72,9; 200,0] Ед/л, превышая таковое значение у пациентов с субтотальной атрофией ворсин СОТК в 2 раза – 54,1 [33,0; 95,5] Ед/л ($p < 0,001$) и у детей со степенью атрофии 3А в 4,4 раза – 24,7 [16,4; 36,8]

Ед/л ($p < 0,001$). Между уровнем анти-ТТГ IgA и степенью атрофии кишечных ворсин выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,41$, $p < 0,001$).

Медиана уровня анти-ТТГ IgG так же имела тенденцию к увеличению по мере углубления атрофических изменений СOTК и составила при стадии 3А – 11,7 [5,9; 16,2] Ед/л, при стадии 3В - 15,6 [2,0; 37,0] Ед/л, при стадии 3С – 17,3 [2,9; 26,0] Ед/л, однако, данные различия между анализируемыми группами несут незначительный характер.

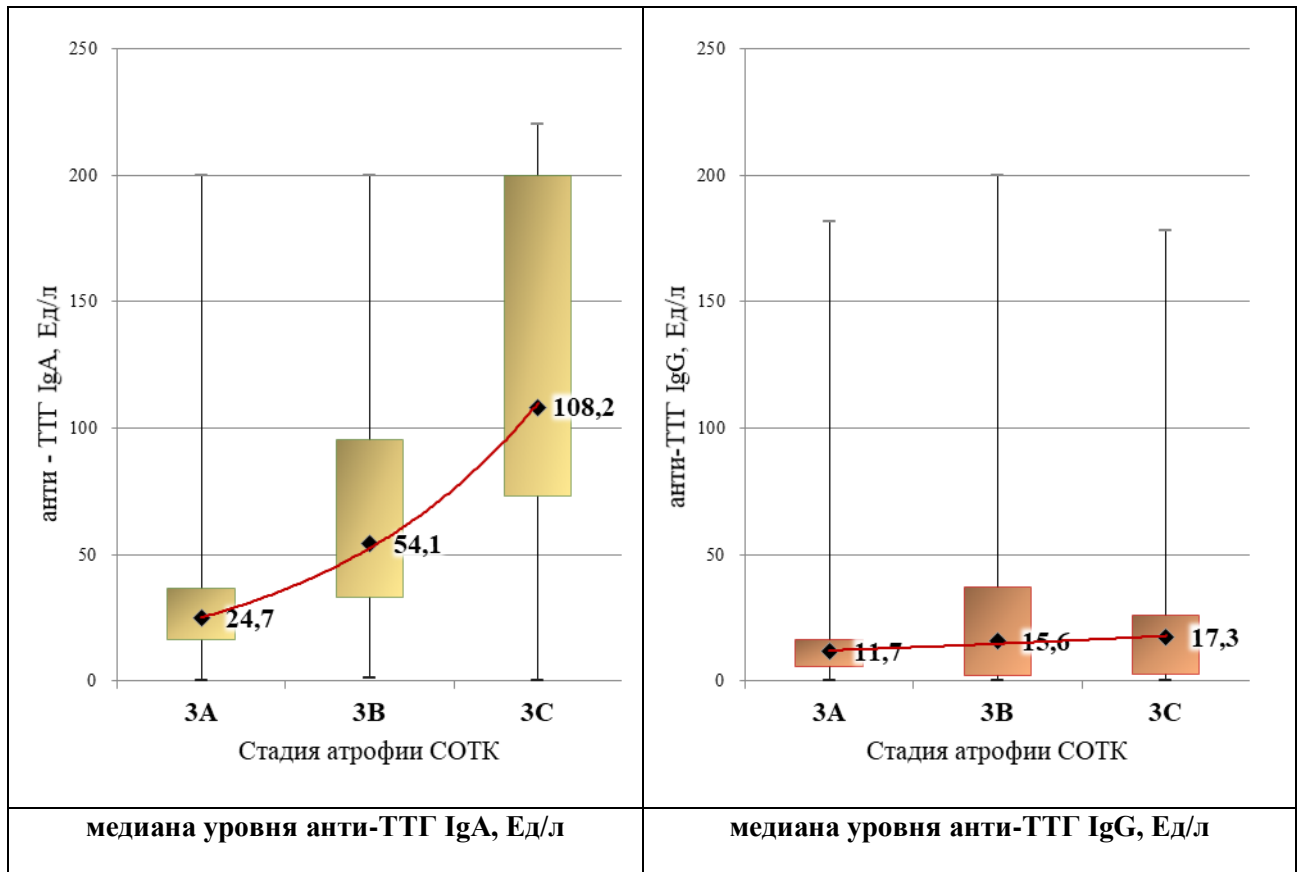


Рис. 17 – Показатели анти-ТТГ в зависимости от степени атрофии СOTК

Антитела к эндомилию за период с 2010 по 2020 гг. определены у 81 (25,1%) из 323 пациентов, при этом положительный титр (менее 1:5) выявлен у 48 (59,3%) детей. В таблице 14 представлен уровень ЭМА у детей в зависимости от возраста манифестации заболевания. Наиболее высокие показатели ЭМА выявлены у детей с появлением первых симптомов заболевания в возрасте до 3 лет и старше 7 лет.

Таблица 14 – Титр ЭМА у детей в зависимости от возраста манифестации заболевания

Серологический показатель	Возраст манифестации целиакии		
	до 3 лет, n = 52	3 – 7 лет, n = 21	старше 7 лет, n = 8
Титр ЭМА, усл. ед.	640 [40; 1280]	240 [5; 640]	640 [240; 645]

Показатели уровня антител к эндомизию в зависимости от возраста постановки диагноза представлены в таблице 15. Наиболее высокие показатели титра ЭМА так же выявлены в крайних возрастных группах, превышая соответствующее значение в 4 раза по сравнению с пациентами, диагноз которым установлен в возрасте от 3 до 7 лет ($p = 0,011$).

Таблица 15 – Титр ЭМА у детей в зависимости от возраста верификации целиакии

Серологический показатель	Возраст верификации целиакии		
	до 3 лет, n = 32	3 – 7 лет, n = 27	старше 7 лет, n = 22
Титр ЭМА, усл. ед.	640 [200; 1280]	160 [0,3; 640]	640 [160; 1280]

При сопоставлении показателей титра ЭМА и длительности латентного периода целиакии отмечено, что наиболее высокие показатели выявлены у детей с длительностью симптомов заболевания до 2 лет – 640 [120; 1280] усл.ед., что соответственно в 4 раза выше, чем у пациентов с латентным периодом от 2 до 5 лет ($p = 0,016$) (табл. 16).

По мере углубления атрофических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки отмечается увеличение показателей титра ЭМА (рис. 18). У пациентов с тотальной атрофией ворсин СOTК медиана титра ЭМА составила 640 [160; 1280] усл. ед, что в 4 раза больше, чем у пациентов с субтотальной атрофией – 160 [0; 640] усл. ед. ($p = 0,005$) и в 10,7 раз больше,

чем у пациентов со степенью атрофии 3А – 60 [0,6; 320] усл. ед. ($p = 0,011$). Между уровнем титра ЭМА и степенью атрофии ворсин СОТК выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,39$, $p < 0,001$).

Таблица 16 – Титр ЭМА у детей в зависимости от длительности латентного периода

Серологический показатель	Длительность латентного периода		
	до 2 лет, n = 43	2 – 5 лет, n = 26	более 5 лет, n = 12
Титр ЭМА, усл. ед.	640 [120; 1280]	160 [5; 640]	480 [160; 1280]

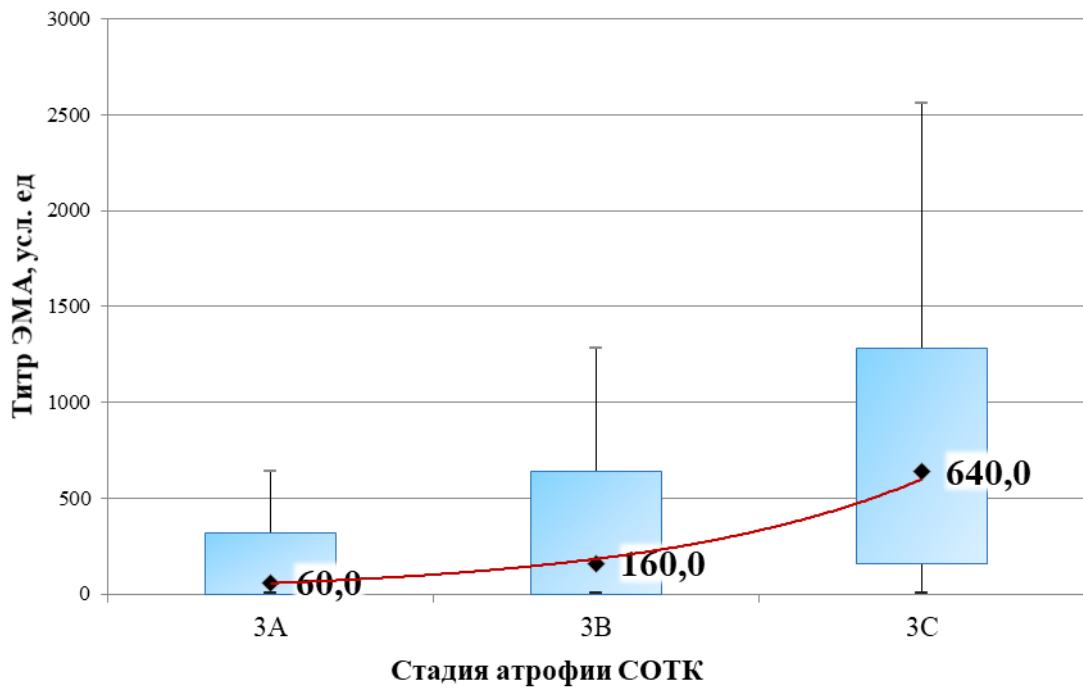


Рис. 18 – Показатели титра ЭМА в зависимости от степени атрофии СОТК

АГА-IgA и АГА-IgG за период с 2004 по 2020 гг. были определены у 207 (64,1%) из 323 пациентов, вошедших в исследование. При этом положительные результаты АГА-IgA (более 12 U/ml) выявлены у 142 (68,6%) детей, уровень АГА IgG, превышающий референсные значения (более 12 U/ml), обнаружен у 146 (70,5%) пациентов. Сочетанное повышение уровней

АГА-IgA и АГА-IgG обнаружено у 112 (54,1%) обследованных за указанный временной промежуток детей.

Таблица 17 – Титр АГА у детей в зависимости от возраста манифестации целиакии

Серологические показатели	Возраст манифестации целиакии		
	до 3 лет, n = 159	3 – 7 лет, n = 35	старше 7 лет, n = 13
изолированное повышение АГА-IgA	27 (16,9%)	3 (8,6%)	2 (15,4%)
изолированное повышение АГА-IgG	29 (18,2%)	5 (14,3%)	1 (7,8%)
сочетанное повышение АГА-IgA и АГА-IgG	87 (54,7%)	22 (62,8%)	5 (38,4%)
норма АГА-IgA и АГА-IgG	16 (10,2%)	5 (14,3%)	5 (38,4%)
медиана уровня АГА-IgA, U/ml	23,2 [10,8; 55,4]	30,1 [12,1; 98,4]	41,6 [9,8; 86,6]
медиана уровня АГА-IgG, U/ml	29,5 [11,7; 86,2]	56,1 [14,8; 130,4]	49,9 [9,8; 68,9]

В таблице 17 приведены показатели уровней антиглиадиновых антител в зависимости от возраста манифестации целиакии. При анализе данных таблицы 17 обращает на себя внимание увеличение показателя медианы уровня АГА-IgA у обследованных детей по мере увеличения возраста манифестации целиакии. В то же время наиболее высокий уровень АГА-IgG выявлен у пациентов с манифестацией целиакии в возрасте от 3 до 7 лет – 56,1 [14,8; 130,4] U/ml, что в 1,9 раз выше, чем у детей группы до 3 лет ($p = 0,04$).

Исходя из данных таблицы 18, можно отметить, что существенных различий в титре антиглиадиновых антител в зависимости от возраста верификации целиакии у детей обследуемых групп не выявлено.

В таблице 19 представлены титры антиглиадиновых антител у обследованных детей и подростков в зависимости от продолжительности симптомов заболевания до постановки диагноза. Медианы уровней АГА-IgA и АГА-IgG с увеличением длительности латентного периода существенных

различий не имеют. При продолжительности латентного периода более 5 лет отмечено, что частота изолированного повышения АГА-IgG несколько превосходит таковую в двух предыдущих группах, однако данные различия статистически не достоверны ($p = 0,130$).

Таблица 18 – Титр АГА у детей в зависимости от возраста верификации целиакии

Серологические показатели	Возраст верификации целиакии		
	до 3 лет, n = 98	3 – 7 лет, n = 69	старше 7 лет, n = 40
изолированное повышение АГА-IgA	14 (14,3%)	10 (14,5%)	8 (20,0%)
изолированное повышение АГА-IgG	13 (13,3%)	15 (21,7%)	7 (17,5%)
сочетанное повышение АГА- IgA и АГА-IgG	59 (60,2%)	37 (53,7%)	20 (50,0%)
норма АГА-IgA и АГА-IgG	12 (12,2%)	7 (10,1%)	5 (12,5%)
медиана уровня АГА-IgA, U/ml	22,9 [11,3; 55,4]	23,6 [7,8; 55,9]	26,3 [9,6; 75,0]
медиана уровня АГА-IgG, U/ml	25,4 [10,2; 83,2]	32,9 [13,2; 76,5]	27,7 [10,9; 72,4]

Таблица 19 – Титр АГА у детей в зависимости от длительности латентного периода

Серологические показатели	Длительность латентного периода		
	до 2 лет, n = 119	2 – 5 лет, n = 60	более 5 лет, n = 28
изолированное повышение АГА-IgA	16 (13,4%)	12 (20,0%)	4 (14,3%)
изолированное повышение АГА-IgG	16 (13,4%)	12 (20,0%)	7 (25,0%)
сочетанное повышение АГА- IgA и АГА-IgG	72 (60,6%)	30 (50,0%)	14 (50,0%)
норма АГА-IgA и АГА-IgG	15 (12,6%)	6 (10,0%)	3 (10,7%)
медиана уровня АГА-IgA, U/ml	23,5 [11,5; 62,4]	19,5 [7,5; 40,7]	21,4 [7,2; 30,8]
медиана уровня АГА-IgG, U/ml	29,1 [11,9; 87,0]	28,9 [10,8; 72,4]	23,5 [11,9; 73,6]

Одним из важнейших этапов исследования явилось сопоставление данных, полученных при проведении серологической диагностики целиакии со степенью атрофии СOTК, выявленной при морфологическом исследовании биоптатов.

В таблице 20 представлен титр антиглиадиновых антител в зависимости от степени повреждения СOTК согласно классификации Marsh – Oberhuber. За период с 2004 по 2020 гг. титр антиглиадиновых антител и гистологическое исследование биоптатов СOTК выполнено у 160 пациентов.

Таблица 20 – Титр АГА у детей в зависимости от степени атрофии СOTК

Серологические показатели	Степень атрофии СOTК		
	3А, n = 33	3В, n = 63	3С, n = 64
изолированное повышение АГА-IgА	3 (9,1%)	13 (20,6%)	3 (4,7%)
изолированное повышение АГА-IgG	9 (27,3%)	14 (22,3%)	3 (4,7%)
сочетанное повышение АГА- IgА и АГА-IgG	11 (33,3%)	30 (47,6%)	56 (87,5%)
норма АГА-IgА и АГА-IgG	10 (30,3%)	6 (9,5%)	2 (3,1%)

Анализ полученных данных демонстрирует следующие закономерности. По мере углубления атрофических изменений в СOTК повышается частота выявления сочетанного повышения АГА-IgА и АГА-IgG. Так, у пациентов с тотальной степенью атрофии кишечных ворсин повышение титра АГА-IgА и АГА-IgG выявлено в 56 (87,5%) случаях, превосходя таковое у пациентов со стадией атрофии Marsh 3В в 1,8 раз ($p < 0,001$) и в 2,6 раз – у пациентов с атрофией, соответствующей стадии Marsh 3А ($p < 0,001$). В то же время частота титра АГА-IgА и АГА-IgG, соответствующего референсным значениям, имеет тенденцию к уменьшению по мере нарастания стадии атрофии СOTК: у пациентов с атрофией стадии

Marsh 3A нормальные показатели антиглиадиновых антител обоих классов выявлены в 10 (30,3%) случаях, что соответственно в 3,2 раза ($p = 0,010$) и в 9,8 раз ($p < 0,001$) чаще, чем у детей с субтотальной и тотальной атрофией ворсин.

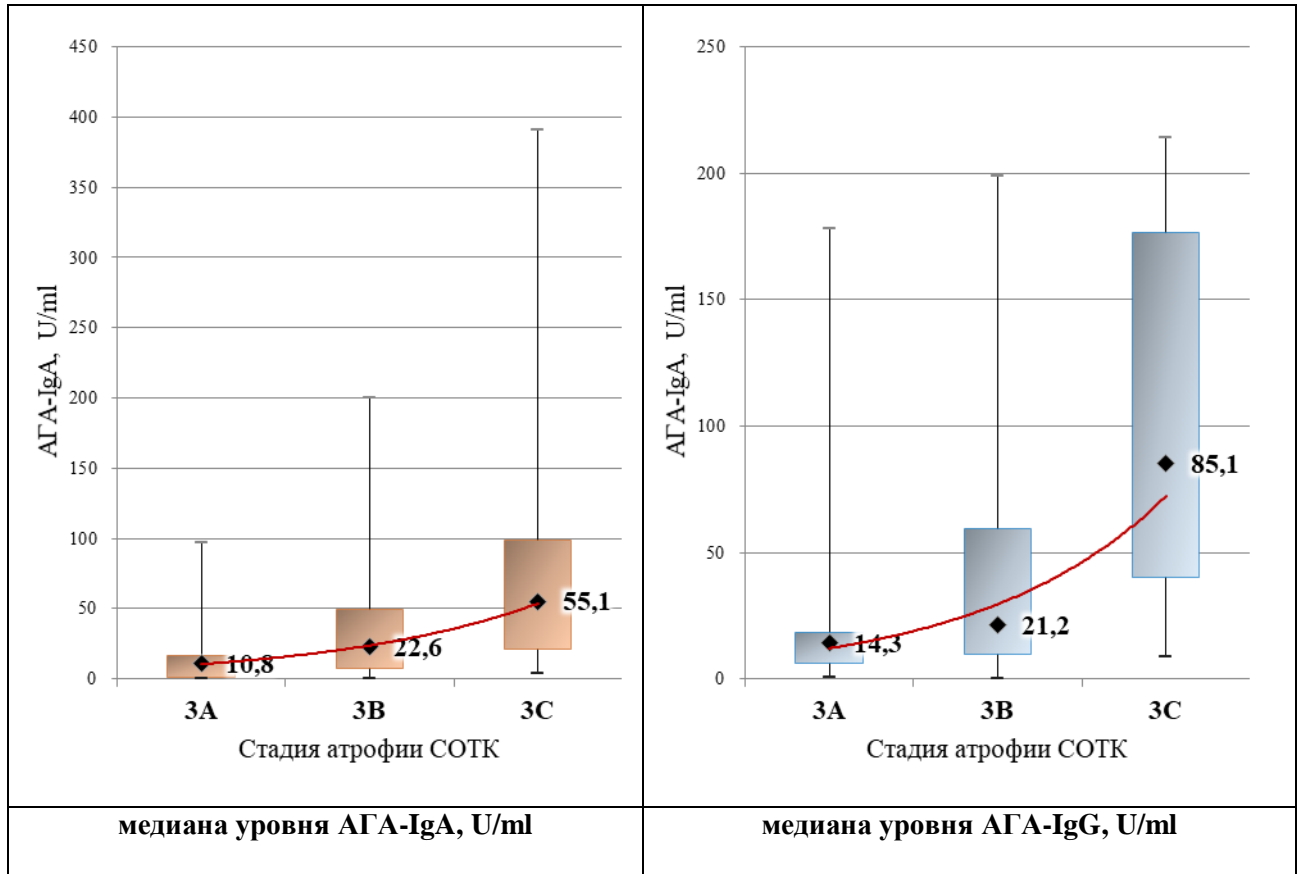


Рис. 19 – Показатели титра АГА в зависимости от степени атрофии СOTК

На рисунке 19 представлено изменение титра АГА-IgA и АГА-IgG в по мере углубления атрофических изменений в СOTК. Так, медиана уровня АГА-IgA у пациентов с тотальной степенью атрофии ворсин СOTК составила 55,1 [21,4; 98,4] U/ml, превышая данное значение у пациентов с субтотальной атрофией ворсин в 2,4 раза – 22,6 [7,8; 49,4] U/ml ($p < 0,001$) и в 5,1 раз по сравнению с детьми, имеющими стадию атрофии 3А – 10,8 [1,5; 16,2] U/ml ($p < 0,001$). Аналогичная закономерность характерна и для титра АГА-IgG, медиана уровня которого у пациентов со стадией атрофии СOTК 3С составила 85,1 [40,0; 176,5] U/ml, превышая соответствующее значение в

группе пациентов с субтотальной атрофией ворсин в 4 раза – 21,2 [9,9; 59,5] U/ml ($p < 0,001$). Титр АГА-IgG у детей с минимальной степенью атрофических изменений СOTК, соответствующей стадии Marsh 3A, был в 5,9 раз ниже, чем при стадии 3C – 14,3 [6,2; 18,1] U/ml ($p < 0,001$). Таким образом, можно заметить, что выраженные атрофические изменения в СOTК, характерные для целиакии, ассоциированы с высокими титрами антиглиадиновых антител, что подтверждается корреляцией между атрофией СOTК и уровнем АГА-IgA ($r=0,42$, $p<0,001$) и АГА-IgG ($r=0,44$, $p<0,001$).

В рамках исследования проведен анализ взаимосвязи между анамнестическими характеристиками пациентов (возраст постановки диагноза, длительность латентного периода) и данными морфологического исследования СOTК с выявлением стадии атрофии в соответствии с классификацией Marsh – Oberhuber.

На рисунке 20 представлена структура стадий атрофии СOTК в зависимости от возраста верификации целиакии.

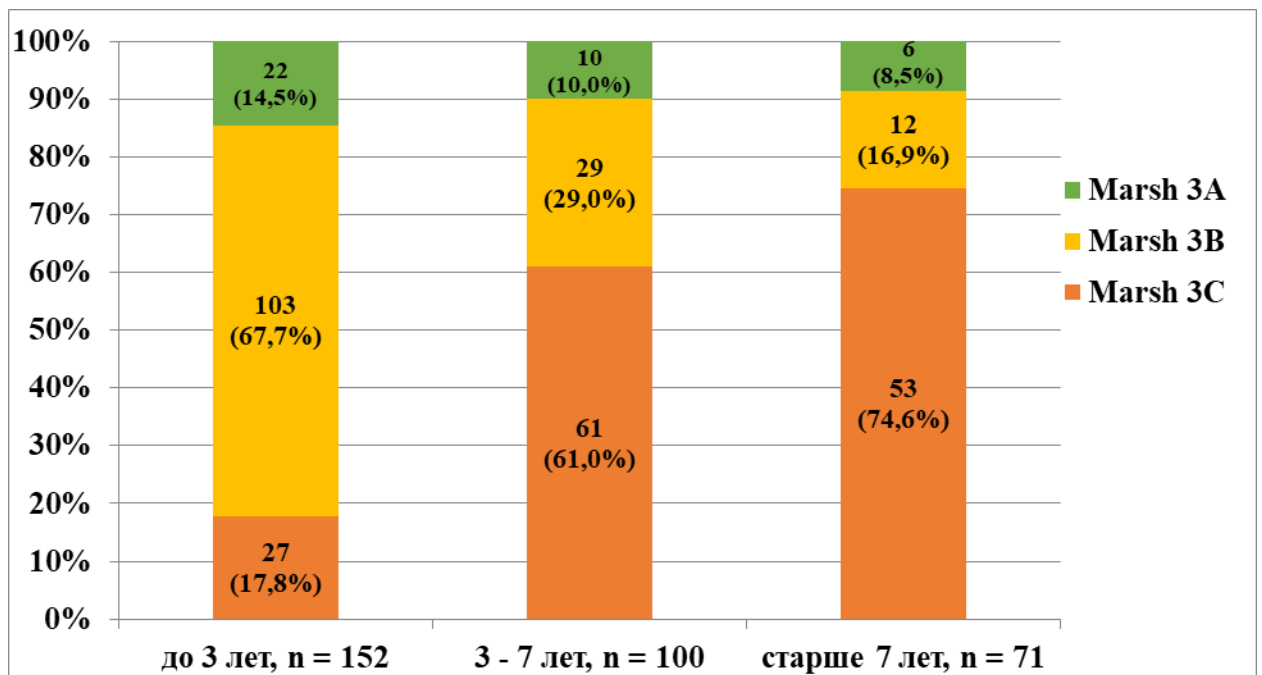


Рис. 20 – Структура стадий атрофии слизистой оболочки тонкой кишки в зависимости от возраста верификации целиакии у обследованных детей

Анализируя полученные данные, можно заметить, что при поздней диагностике целиакии отмечается увеличение частоты пациентов с тотальной

степенью атрофии кишечных ворсин. Так, у детей, диагноз которым был поставлен в возрасте старше 7 лет, частота тотальной степени атрофии кишечных ворсин, соответствующая стадии Marsh 3С, выявлена в 53 (74,6%) случаях, что в 1,2 раза чаще, чем у детей в возрасте от 3 до 7 лет ($p = 0,063$) и в 2,9 раз чаще, чем у пациентов с верификацией диагноза в возрасте менее 3 лет ($p < 0,001$). В то же время умеренная степень атрофии ворсин СОТК наиболее часто выявлялась в группе детей до 3 лет – 103 (67,7%) случая, превосходя таковую в группах от 3 до 7 лет и старше 7 лет соответственно в 2,3 ($p < 0,001$) и в 4 ($< 0,001$) раза.

Структура стадий атрофии СОТК в зависимости от длительности симптомов заболевания до постановки диагноза представлена на рисунке 21.

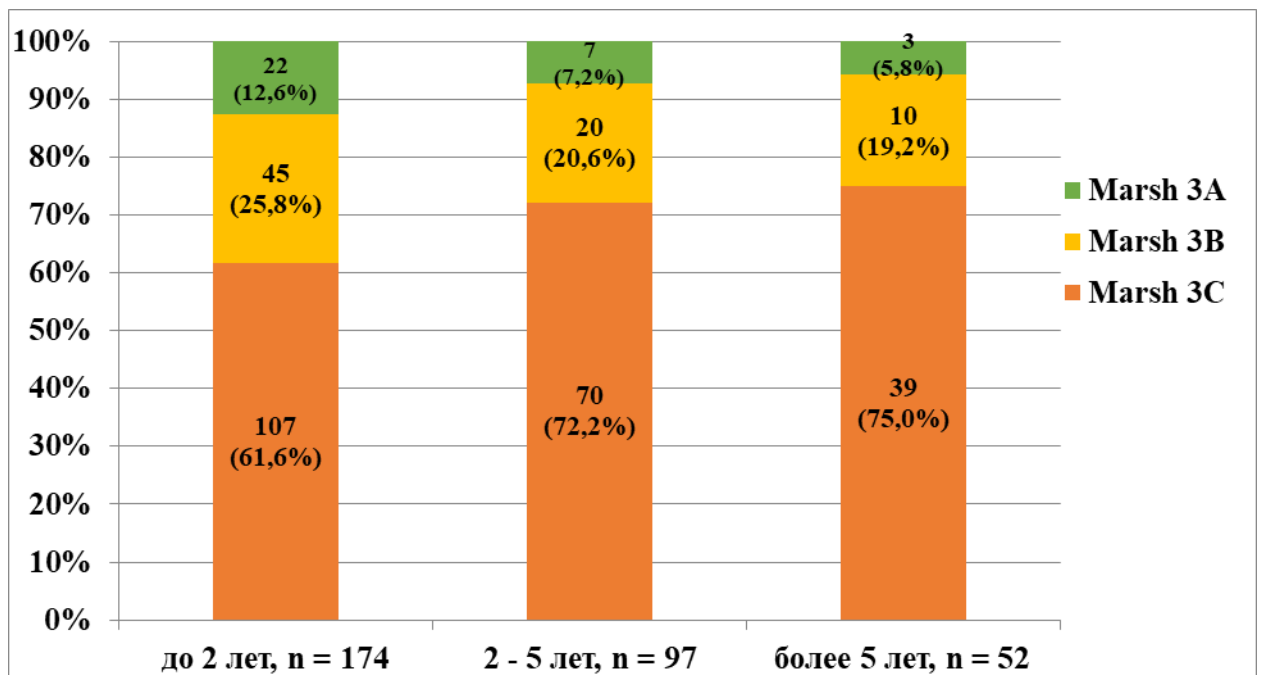


Рис. 21 – Структура стадий атрофии слизистой оболочки тонкой кишки в зависимости от длительности латентного периода целиакии у обследованных детей

Очевидно, что у детей с длительностью латентного периода целиакии более 5 лет в структуре стадий атрофии СОТК отмечается преобладание тотальной степени атрофии кишечных ворсин, соответствующей стадии Marsh 3С – 39 (75,0%) случаев. В то же время, с увеличением продолжительности латентного периода целиакии отмечается сокращение

доли детей с субтотальной степенью атрофии, соответствующей стадии Marsh 3В.

Выявлена прямая корреляция между стадией атрофии СОТК и возрастом диагностики заболевания ($r=0,45$, $p<0,001$), а также между продолжительностью латентного периода целиакии ($r=0,54$, $p<0,001$).

Резюмируя содержание главы 4, можно сделать следующие выводы:

1. До настоящего времени в Ставропольском крае в структуре целиакии доминируют дети с кишечными проявлениями, однако, в последнее десятилетие отчетлива тенденция к нарастанию в детской популяции доли детей с внекишечными проявлениями.
2. Выявленный в результате исследования патоморфоз клинической картины целиакии в детской популяции Ставропольского края демонстрирует снижение частоты диарейного синдрома, а также жалоб на задержку темпов роста и дефицит массы тела. Кроме того, отмечается отчетливая тенденция к уменьшению доли детей с выраженной задержкой роста, так называемым, соматогенным нанизмом. Наряду с этим увеличивается доля пациентов с неспецифической симптоматикой, прежде всего, с астеноневротическими проявлениями, что диктует необходимость повышения настроженности врачей амбулаторно – поликлинического звена в отношении ранней диагностики и выявления целиакии.
3. Манифестация целиакии у детей раннего возраста характеризуется преобладанием в клинической картине типичного энтерального синдрома, проявляющегося диареей, метеоризмом, увеличением живота в объеме. В то же время в качестве первых клинических симптомов заболевания у детей старшего возраста можно отметить абдоминальные боли, запоры, астеноневротические проявления.
4. С увеличением продолжительности латентного периода целиакии отмечается увеличение частоты жалоб на задержку роста, дефицит массы тела, что обусловлено персистированием синдрома мальабсорбции, формирующего макро- и микронутриентную недостаточность, закономерно

приводящую к развитию белково – энергетической недостаточности, тем самым утяжеляя прогноз заболевания и значительно нарушая качество жизни пациентов.

5. При сравнительном анализе лабораторных показателей выявлено, что уровень специфических серологических маркеров целиакии имеет тенденцию к нарастанию параллельно с прогрессированием атрофических изменений в тонком кишечнике, что, вероятно, обусловлено длительностью периода в отсутствии соблюдения диеты и продолжающимся поступлением глютена в организм, что приводит к разрушению ворсин СOTК.

6. При поздней диагностике целиакии и при продолжительном латентном периоде заболевания в структуре атрофии СOTК по классификации Marsh – Oberhuber увеличивается доля пациентов, имеющих стадию 3С и уменьшается доля детей с умеренной степенью атрофии, соответствующей стадии 3В. Таким образом, степень нарушения архитектоники слизистой оболочки тонкой кишки имеет тенденцию к прогрессированию на фоне длительной персистенции клинических симптомов целиакии до момента верификации диагноза в отсутствии адекватного лечения и соблюдения безглютеновой диеты.

ГЛАВА 5. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЦЕЛИАКИЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

5.1. Структура гаплотипов HLA-DQ и анамнестическая характеристика детей и подростков с целиакией

У 134 детей с целиакией, находившихся на стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ДГКБ им. Г.К. Филиппского за период с 2001 по 2022 годы, проведено HLA-типирование с целью выявления гаплотипов предрасположенности к целиакии. Возраст пациентов от 8 месяцев до 17 лет, из которых было 55 (41,0%) мальчиков и 79 (59,0%) девочек (средний возраст детей на момент постановки диагноза $5,0 \pm 0,4$ лет).

HLA-позитивные гаплотипы, определяющие генетическую предрасположенность к целиакии, выявлены у 134 (100,0%) пациентов. У 109 (81,3%) детей выявлен аллель DQ2, у 18 (13,4%) – DQ8, и лишь у 7 (5,3%) человек – DQ7 (рис. 22).

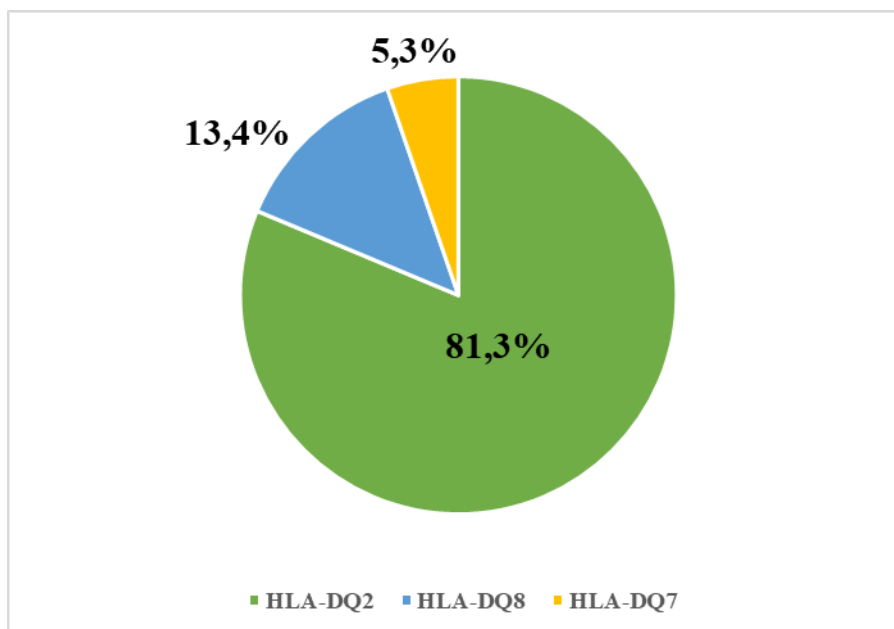


Рис. 22 – Частота выявления гаплотипов HLA у обследованных пациентов

Аллель DQ2 был представлен DQ2,5 – у 23 (21,1%) детей, сочетание DQ2,5 с DQ2,2 выявлено у 24 (22,0%) пациентов, только DQ2,2 – у 6 (5,5%) человек. Комбинацию DQ2 с DQ7 имели 30 (27,5%) детей. У 9 (8,3%) пациентов выявлена комбинация DQ2 с DQ8. Аллель DQ8 в 5 (27,8%) случаях находился в сочетании с DQ7.

При сравнительном анализе гендерной структуры пациентов выявлено, что аллель DQ2 в 1,4 раза чаще встречался у девочек – 72 (91,1%) из 79 пациентов, чем у мальчиков – 37 (67,3%) из 55 детей ($p < 0,001$). Аллель DQ8, напротив, в 5 раз чаще имели мальчики – 14 (25,5%) случаев, чем девочки – 4 (5,1%) случая ($p < 0,001$). Аллель DQ7 выявлен у 3 (3,8%) девочек и 4 (7,3%) мальчиков (рис. 23).

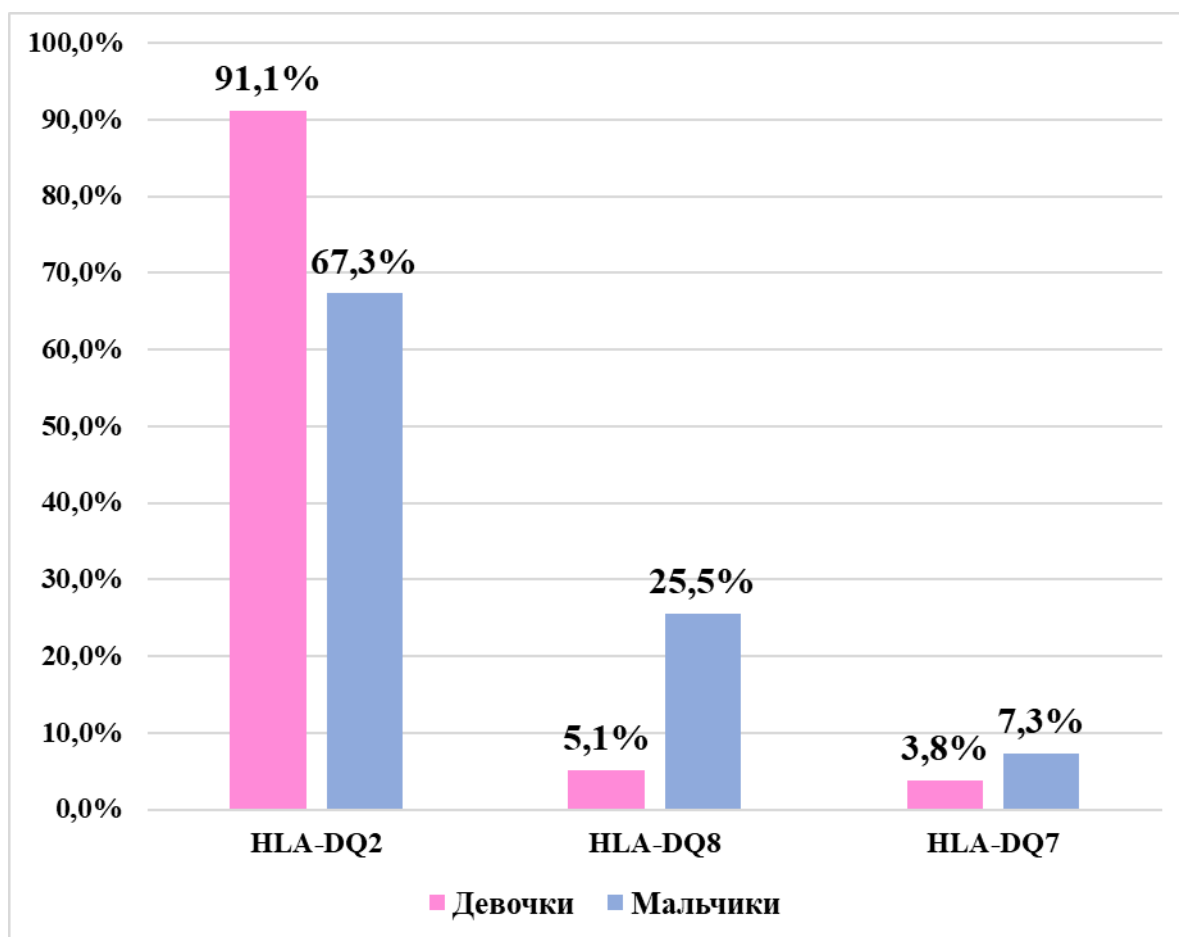


Рис. 23 – Структура гаплотипов HLA в зависимости от пола пациентов

Анамнестические данные пациентов с целиакией в зависимости от гаплотипа HLA-DQ представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Анамнестические данные пациентов с целиакией в зависимости от гаплотипа HLA-DQ

Анамнестические данные	Аллели HLA			Достоверности различий (χ^2)		
	DQ2, n – 109	DQ8, n – 18	DQ7, n – 7	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст появления жалоб						
на первом году жизни	27 (24,8%)	12 (66,7%)	3 (42,9%)	<0,001	0,290	0,276
в возрасте 1–3 лет	42 (38,5%)	2 (11,1%)	3 (42,9%)	0,024	0,820	0,075
в возрасте старше 3 лет	40 (36,7%)	4 (22,2%)	1 (14,2%)	0,232	0,230	0,657
средний возраст появления жалоб, лет	1,5 [0,9; 3,1]	0,6 [0,5; 2,5]	1,0 [0,3; 1,0]	0,009	0,08	0,38
Возраст постановки диагноза						
до 1 года	4 (3,7%)	2 (11,1%)	3 (42,9%)	0,169	<0,001	0,075
1 – 3 лет	39 (35,8%)	5 (27,8%)	1 (14,3%)	0,509	0,247	0,479
3 – 7 лет	37 (33,9%)	9 (50,0%)	2 (28,5%)	0,190	0,771	0,333
7 – 12 лет	17 (15,6%)	2 (11,1%)	-	0,622	-	-
12 – 18 лет	12 (11%)	-	1 (14,3%)	-	0,790	-
средний возраст постановки диагноза, лет	3,5 [2,1; 6,8]	4,3 [1,6; 6,8]	2,0 [0,8; 2]	0,365	0,049	0,078

*Примечание: p₁ – различия между пациентами с DQ2 и DQ8;
p₂ – различия между пациентами с DQ2 и DQ7;
p₃ – различия между пациентами с DQ8 и DQ7.*

Анализируя анамнез заболевания, выявлено, что манифестация целиакии у обследованных нами детей и подростков происходит в различном возрасте. У пациентов с гаплотипом DQ2 средний возраст появления жалоб составил 1,5 [0,9; 3,1] года, что в 2,5 раза выше по сравнению с детьми, имеющими гаплотип DQ8 0,6 [0,5; 2,5] лет ($p = 0,009$).

Появление клинической симптоматики у детей с гаплотипом DQ2 наиболее часто отмечалось в возрастной группе от 1 до 3 лет – 42 (38,5%) человек и старше 3 лет – 40 (36,7%) пациентов. В то время как у пациентов с гаплотипом DQ8 в 66,7% случаев целиакия манифестировала на 1-м году жизни, превышая данный показатель в 2,3 раза по сравнению с детьми в возрасте до 1 года из группы DQ2 ($p < 0,01$). У детей из группы DQ7 заболевание с одинаковой частотой манифестировало как на первом году

жизни – 3 (42,9%) человека, так и в возрастном промежутке от 1 до 3 лет – 3 (42,9%) человека.

Вполне закономерным выглядит и тот факт, что верификация целиакии у детей с гаплотипом DQ2 в среднем происходит позднее, чем при DQ8 и DQ7 ($p > 0,05$), что, вероятно, обусловлено относительно большим числом пациентов с малосимптомной формой заболевания, при которой отмечается стертая или субклиническая симптоматика. Так, средний возраст постановки диагноза у детей и подростков с гаплотипом DQ2 составил $5,2 \pm 0,4$ лет, при этом наиболее часто верификация диагноза отмечалась в возрастных группах от 1 до 3 лет и от 3 до 7 лет – 39 (35,8%) и 37 (33,9%) пациентов соответственно. У детей с гаплотипом DQ8 диагноз «целиакия» был установлен в среднем в $4,2 \pm 0,6$ лет; в 50% случаев (9 детей) диагноз был верифицирован в возрасте от 3 до 7 лет. Средний возраст постановки диагноза у детей с гаплотипом DQ 7 составил $3,8 \pm 1,9$ лет, в 42,9% случаев диагноз был поставлен на первом году жизни.

Средняя длительность латентного периода целиакии у обследованных детей и подростков в зависимости от гаплотипа HLA-DQ существенно не различалась, составив при DQ2 – 2,0 [0,6; 3,3] года, при DQ8 – 2,0 [0,9; 4,2] года и при DQ7 – 0,9 [0,4; 0,9] лет.

Анализируя анамнестические данные, следует заметить, что наличие наиболее жестко связанного с генетической предрасположенностью к целиакии гаплотипа DQ2 предполагает как высокую степень полиморфизма клинических проявлений, так и возраста манифестации заболевания. Очевидно, что у обладателей этого гаплотипа, составляющего большинство когорты пациентов с целиакией, на протяжении всей жизни, и в детском, и во взрослом возрасте при наличии триггерных факторов может происходить инициация аутоиммунного процесса и манифестация заболевания.

5.2. Взаимосвязь гаплотипов HLA-DQ с клинико-антропометрическими, серологическими и морфологическими характеристиками пациентов с целиакией

В таблице 22 представлены особенности клинической картины заболевания в зависимости от гаплотипа HLA-DQ.

Сравнительный анализ клинической картины показал, что достоверных различий в зависимости от наличия и вида аллеля предрасположенности к целиакии у обследованных детей и подростков не отмечается. Во всех группах больных с примерно одинаковой частотой встречалась жалоба на дефицит массы тела (около 60%). Гастроинтестинальные проявления (диарея, увеличение размеров и вздутие живота, рецидивирующие абдоминальные боли) у больных, имеющих гаплотип DQ2, встречались в 50-55% случаев. У пациентов с гаплотипом DQ8 в клинической картине доминировали жалобы на диарею, неустойчивый стул – 66,7%, на втором месте по частоте отмечалась задержка темпов физического развития (дефицит массы тела, задержка роста). Обращает на себя внимание, что у детей с аллелем DQ8 выше частота внекишечных проявлений заболевания (кожные высыпания, беспокойный сон, раздражительность). У пациентов с DQ7 в клинической картине отмечалось преобладание типичной гастроинтестинальной симптоматики и увеличение доли неврологических проявлений (раздражительность, агрессивность, беспокойный сон) по сравнению с детьми из групп DQ2 и DQ8.

Очевидно, что схожий характер жалоб и симптомов у пациентов с различными гаплотипами отражает единый механизм аутоиммунного процесса и запускаемых им морфологических и патофизиологических изменений в деятельности пищеварительно-транспортного конвейера кишечника. С другой стороны, обращает на себя внимание отсутствие при любом из гаплотипов доминирующих по частоте жалоб, что подчёркивает необходимость диагностического поиска целиакии не только у детей с

диареей и дефицитом массы тела, но и при менее очевидных жалобах неспецифического, на первый взгляд, характера.

Таблица 22 – Клиника целиакии у детей с различными гаплотипами

HLA-DQ

Клинические симптомы целиакии	Аллели HLA			Достоверности различий (χ^2)		
	DQ2, n – 109	DQ8, n – 18	DQ7, n – 7	p ₁	p ₂	p ₃
«Большие» симптомы целиакии						
диарея	61 (55,9%)	12 (66,7%)	4 (57,1%)	0,395	0,952	0,657
вздутие и увеличение размеров живота	58 (53,2%)	8 (44,4%)	4 (57,1%)	0,491	0,840	0,569
рецидивирующие боли в животе	58 (53,2%)	9 (50,0%)	2 (28,6%)	0,801	0,207	0,333
рвота	24 (22,0%)	2 (11,1%)	-	0,289	-	-
нарушение аппетита	42 (38,5%)	7 (38,9%)	1 (14,3%)	0,978	0,198	0,237
раздражительность, агрессивность	29 (26,6%)	5 (27,8%)	3 (42,9%)	0,918	0,352	0,469
дефицит массы тела	59 (54,1%)	10 (55,6%)	4 (57,1%)	0,911	0,877	0,943
задержка роста	46 (42,2%)	11 (61,1%)	2 (28,6%)	0,136	0,478	0,144
«Малые» симптомы целиакии						
боли в костях/ногах	7 (6,4%)	1 (5,6%)	-	0,889	-	-
кариес	1 (0,9%)	1 (5,6%)	-	0,144	-	-
головные боли	11 (10,1%)	-	-	-	-	-
беспокойный сон	15 (13,8%)	5 (27,8%)	3 (42,9%)	0,131	0,04	0,469
запоры	12 (11,0%)	2 (11,1%)	-	0,990	-	-
кожные высыпания	23 (21,1%)	6 (38,9%)	1 (14,3%)	0,100	0,667	0,237

Примечание: p₁ – различия между детьми с DQ2 и DQ8;

p₂ – различия между детьми с DQ2 и DQ7;

p₃ – различия между детьми с DQ8 и DQ7.

В качестве иллюстрации особенностей течения целиакии в зависимости от гаплотипа HLA-DQ приводим три клинических примера.

Клинический пример №3

Девочка, 12 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» с жалобами на очаговое выпадение волос на голове, выраженные астеновегетативные проявления (слабость, вялость, утомляемость).

Анамнез заболевания: со слов матери, вышеперечисленные жалобы беспокоят ребенка в течение 5 лет. По данному поводу в феврале 2018 года консультирована дерматологом, поставлен диагноз: гнездная алопеция. Проведено лечение: препараты цинка, мази с топическими глюкокортикоидами. На фоне терапии без положительной динамики, отмечалось сохранение жалоб на выпадение волос.

В июле 2018 года обратились к эндокринологу амбулаторно. Проведено обследование, по результатам которого выявлено: повышение антител к тиреопероксидазе (41,19 МЕ/мл при норме менее 0,34 МЕ/мл), повышение уровня пролактина (297 мкМЕ/мл при норме 6,4-273,5 мкМЕ/мл). Поставлен диагноз: аутоиммунный тиреоидит. Субклинический гипотиреоз. Проведено лечение: эутирокс. На фоне терапии отмечалось купирование жалоб астеновегетативного характера, однако выпадение волос сохранялось.

В июле 2018 года впервые консультирована гастроэнтерологом амбулаторно. Поставлен диагноз: дисфункция сфинктера Одди по панкреатическому типу. Дисхолия. Алопеция. Проведено лечение: панкреатические ферменты, противопаразитарные препараты, антигистаминные средства, пробиотики. На фоне терапии отмечалась слабopоложительная динамика; со слов матери, волосы стали немного расти. Однако, в сентябре 2021 года проявления алопеции возобновились, в связи с чем вновь обратились к эндокринологу. Проведено обследование, в результате которого выявлено: в биохимическом анализе крови – гипертрансаминаземия (АЛТ 313 Ед/л, АСТ 290 Ед/л), повышение уровня ЩФ (432 Ед/л), ГГТ (52 Ед/л), ЛДГ (309 Ед/л), повышенный титр антител к тиреопероксидазе (107,9 Ед/мл при норме менее 5,6 Ед/мл), дефицит витамина D (16 нг/мл, при норме 30-100 нг/мл). Поставлен диагноз: Аутоиммунный полигландулярный синдром: аутоиммунная алопеция, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунный гепатит? Проведено лечение: эутирокс, аквадетрим, афлодерм.

Объективные данные: состояние ребенка средней степени тяжести. Реакция на осмотр адекватная, отмечается некоторая эмоциональная лабильность. Антропометрические показатели: рост – 161 см, масса тела – 46,5 кг, ИМТ – 17,9 кг/м² (рис. 24).

На голове отмечается неравномерный рост волос, местами волосы полностью отсутствуют. Рост бровей незначителен. Живот округлой формы, симметричен, не вздут,

при пальпации мягкий, безболезненный. Стул 1 раз в день, 4 тип по Бристольской шкале, без патологических примесей.

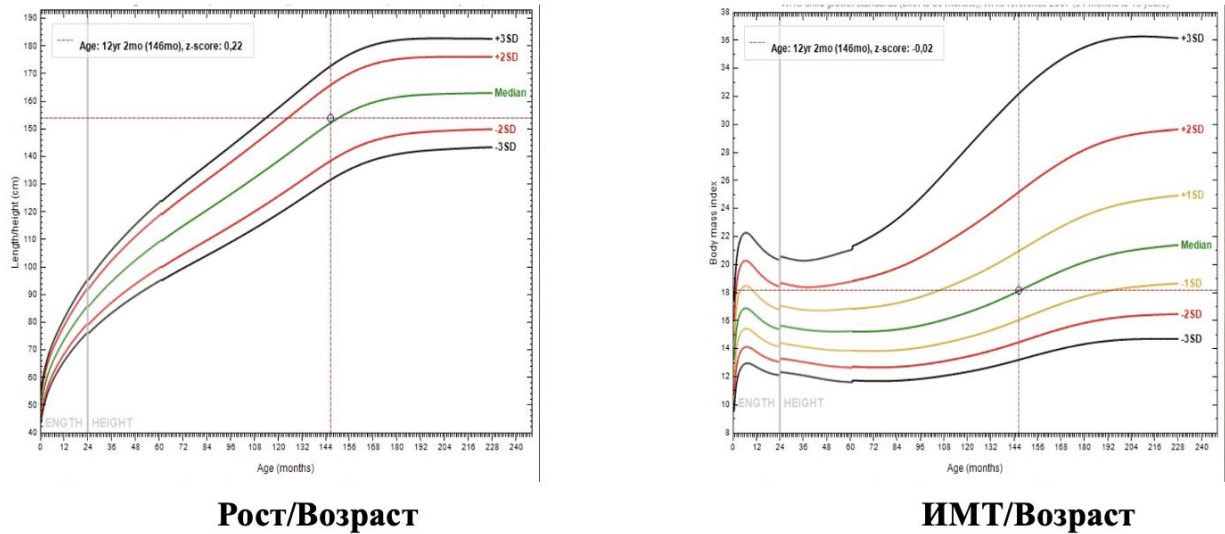


Рис. 24 – Оценка физического развития пациента

Проведено обследование:

- общий анализ крови: показатели соответствуют референсным значениям.
- биохимическое исследование крови: гипертрансаминаземия – АЛТ 220,4 Ед/л (норма 0-32 Ед/л), АСТ 146,4 Ед/л (норма 0-31 Ед/л).
- анти-ТТГ: IgA 113,03 Ед/л (выше 20,0 Ед/л – положительный), IgG 12,85 Ед/л (ниже 25 Ед/л – отрицательный).
- АГА: IgA 96,4 Ед/мл (норма менее 25 Ед/мл), IgG 4,9 Ед/мл (норма менее 25 Ед/мл).
- анализ крови на антитела к эндомизию: титр 1:1280 (норма до 1:2,5).
- HLA - типирование аллелей предрасположенности к целиакии: DQA1 0301:0501 DQB1 0302:0301. Выявлен гаплотип HLA - DQ8.
- ФЭГДС: слизистая двенадцатиперстной кишки рыхлая, отечная, складки сглажены, имеют выраженную поперечную исчерченность.
- морфологическое исследование СОТК: в биоптате фрагмент слизистой оболочки тонкой кишки с удвоением отдельных ворсинок, слабо выраженной лимфо-плазмноклеточной инфильтрацией собственной пластинки и стромы ворсинок с примесью единичных эозинофилов. Описанная гистологическая картина соответствует целиакии со стадией атрофии кишечных ворсин 3В по классификации Marsh - Oberhuber.
- рентгенограмма костей кистей: костный возраст соответствует 12 годам.

На основании данных жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, а также результатов лабораторных и инструментальных методов обследования поставлен диагноз:

Основной: Целиакия, впервые выявленная, стадия декомпенсации.

Сопутствующий: Алопеция тотальная. Аутоиммунный полигландулярный синдром. Аутоиммунный тиреоидит.

Описанный клинический случай демонстрирует течение целиакии у ребенка с генетической предрасположенностью, обусловленной присутствием в генотипе молекулы HLA-DQ8, с доминированием в клинической картине нетипичной для заболевания внекишечной симптоматики. Кроме того, диагностированная у ребенка патология органов эндокринной системы (аутоиммунный полигландулярный синдром, аутоиммунный тиреоидит) подтверждает описанную в литературных источниках ассоциацию целиакии с аутоиммунными эндокринопатиями, ключевую роль в формировании которых играет общность молекул главного комплекса гистосовместимости, а именно HLA-DQ2 и HLA-DQ8, что позволяет включить данного пациента в группу риска для проведения скринингового обследования.

Клинический пример №4

Мальчик, 9 лет. Поступил в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» с жалобами на боли в животе, в эпигастральной и околопупочной областях, эпизоды вздутия живота, тошноту, сниженный аппетит, низкие прибавки массы тела, эпизоды разжиженного стула до 3-5 раз в день, бледность кожных покровов, астеновегетативные проявления (слабость, вялость, утомляемость).

Анамнез заболевания: со слов матери, вышеперечисленные жалобы беспокоят ребенка в течение 4 лет. По данному поводу неоднократно обращались к педиатру, гастроэнтерологу по месту жительства. При обследовании в гемограмме выявлена анемия легкой степени тяжести (HGB 114 г/л), в биохимическом анализе крови – низкие показатели сывороточного железа (5,07 мкмоль/л при норме 9,0-21,5 мкмоль/л), ферритина (5,95 мкг/г при норма 6,00-320,00 мкг/л), при проведении ФЭГДС выявлен рефлюкс-эзофагит 1 ст, диффузный поверхностный гастрит, поверхностный дуоденит. Поставлен диагноз: ГЭРБ: рефлюкс-эзофагит 1 ст., хронический диффузный поверхностный гастродуоденит, *Helicobacter pylori*-негативный, стадия обострения. Проведено лечение:

спазмолитики, прокинетики, антацидные препараты, ферментные препараты, пробиотики. На фоне терапии отмечалась кратковременная положительная динамика в виде купирования болевого абдоминального синдрома, однако, жалобы на вздутие живота, эпизоды учащенного неустойчивого стула, тошноту, низкие прибавки массы тела сохранялись. Для дальнейшего обследования и лечения ребенок госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского».

Объективные данные: общее состояние ребенка средней степени тяжести, обусловленное проявлениями синдрома мальабсорбции. Реакция на осмотр вялая, ребенок эмоционально лабилен. Антропометрические показатели: рост – 142 см, масса тела – 25 кг, ИМТ – 12,4 кг/м² (рис. 25).

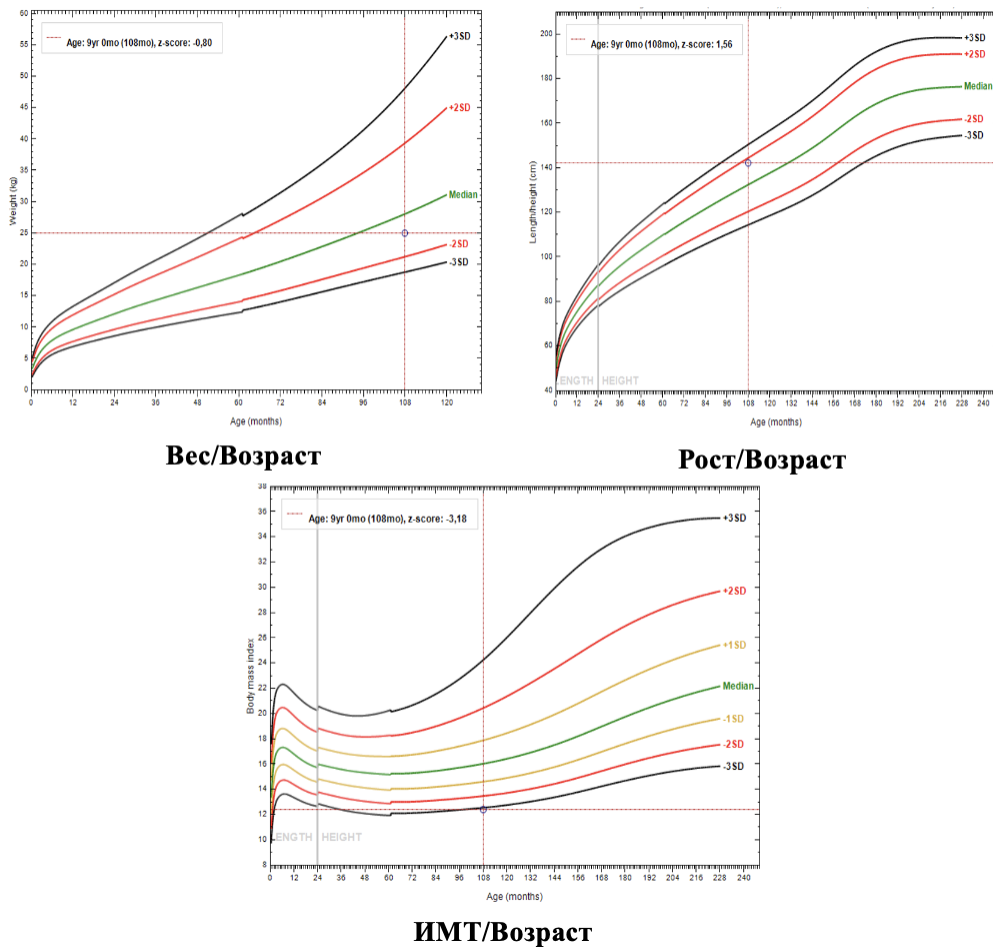


Рис. 25 – Оценка физического развития пациента

Кожные покровы бледно-розовые, умеренно влажные, эластичные, сыпи нет. Подкожно-жировой слой развит слабо, распределен равномерно. Периорбитальные тени. При осмотре полости рта обращает на себя внимание множественный кариес, дефекты зубной эмали. Живот увеличен в объеме, вздут, при пальпации мягкий, болезненный в

эпигастральной и околопупочной областях. Стул до 3-5 раз в день, 5-6 тип по Бристольской шкале, обильный, с фрагментами непереваренной пищи.

Проведено обследование:

- общий анализ крови: анемия легкой степени тяжести (RBC – $4,80 \cdot 10^{12}/L$, HGB – 113 g/L, HCT – 35,2%, MCV – 73,3 fL, MCH – 23,5 pg, MCHC – 321 g/dl, RDW – 18,7%).
- биохимическое исследование крови: сидеропения – 5,8 мкмоль/л (норма – 9,0-21,5 мкмоль/л).
- определение уровня витамина D в крови: 13,8 нг/мл (норма 10-30 нг/мл).
- анти-ТТГ: IgA >200 Ед/л (выше 20,0 Ед/л – положительный), IgG 6,20 Ед/л (ниже 25 Ед/л – отрицательный).
- АГА: IgA 3,40 Ед/мл (норма менее 25 Ед/мл), IgG 62,2 Ед/мл (норма менее 25 Ед/мл).
- ЭМА: титр 1:640 (норма до 1:2,5).
- HLA - типирование аллелей предрасположенности к целиакии: DQA1 05:01 02:01 DQB1 02:01 02:01. Выявлен гаплотип HLA-DQ2.
- ФЭГДС: слизистая двенадцатиперстной кишки рыхлая, отечная, складки сглажены, имеют выраженную поперечную исчерченность.
- морфологическое исследование СОТК: тотальная атрофия кишечных ворсин, глубокие крипты, диффузная выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация. Описанная морфологическая картина соответствует стадии 3С по М-Об

На основании данных жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, а также результатов лабораторных и инструментальных методов обследования поставлен диагноз:

Основной: Целиакия, впервые выявленная, стадия декомпенсации.

Осложнение: Анемия легкой степени тяжести.

Описанный случай демонстрирует клиническую картину целиакии у пациента с гаплотипом HLA-DQ, определяющим высокую степень риска развития заболевания. У данного пациента на первый план среди других проявлений заболевания выходят типичные кишечные проявления: диарея, вздутие живота, абдоминальные боли. В то же время симптоматика, обусловленная тяжелым синдромом мальабсорбции, закономерно приводящего к нарушению всасывания основных макро - и микронутриентов

в тонком кишечнике на фоне тотальной степени атрофии ворсин, способствовала формированию витамин - D и железodefицитных состояний, клинически проявившихся анемическим синдромом и нарушением фосфорно - кальциевого гомеостаза, приводящего к нарушению минерализации костной ткани, в том числе в виде стоматологических проявлений. Данный клинический случай подчеркивает, что гаплотип DQ2, наиболее часто выявляемый среди больных целиакией и наиболее жестко связанный с генетической предрасположенностью к развитию заболевания, может определять и более ярко выраженные клинические проявления ее манифестации.

Клинический пример №5

Девочка, 8 лет, поступила в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского» с жалобами на периодические боли в животе, в эпигастральной и околопупочной областях, эпизоды вздутия живота, эпизоды разжиженного стула до 5-6 раз в день.

Анамнез заболевания: со слов матери, жалобы на периодические боли в животе, вздутие живота беспокоят ребенка в течение 4 лет. По данному поводу неоднократно обращались к педиатру, гастроэнтерологу амбулаторно. Поставлен диагноз: функциональная диспепсия, дискинетический вариант. Получала лечение: прокинетики, ферментные препараты, пробиотики. На фоне терапии отмечалась кратковременная положительная динамика, однако, после окончания терапии отмечалось возобновление жалоб. В июне 2017 года в связи с появлением жалоб на учащенный (до 6-7 раз в сутки) кашицеобразный стул обратились к педиатру. Рекомендована госпитализация в гастроэнтерологическое отделение ГБУЗ СК «ДГКБ им. Г.К. Филиппского».

Объективные данные: общее состояние ребенка средней степени тяжести. Сознание ясное. Реакция на осмотр живая, адекватная. Антропометрические показатели: рост – 133 см, масса тела – 27 кг, ИМТ – 15,3 кг/м².

Живот округлой формы, симметричен, умеренно вздут, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной и околопупочной областях. Стул 5-6 раз в день, 5-6 тип по Бристольской шкале, без патологических примесей. Со стороны остальных органов и систем – без патологии.

Проведено обследование:

- общий анализ крови: показатели соответствуют референсным значениям.
- биохимическое исследование крови: показатели соответствуют референсным значениям.
- анти - ТТГ: IgA 39,15 Ед/л (выше 20,0 Ед/л – положительный), IgG 1,0 Ед/л (ниже 25 Ед/л – отрицательный).
- АГА: IgA 96,48 Ед/мл (норма менее 25 Ед/мл), IgG 62,77 Ед/мл (норма менее 25 Ед/мл).
- ЭМА: менее 1:2,5 (норма до 1:2,5).
- HLA - типирование аллелей предрасположенности к целиакии: DQA1 0501:0501 DQB1 0301:0301. Выявлен гаплотип HLA – DQ7.
- морфологическое исследование СОТК: гистологическая картина соответствует целиакии со стадией атрофии кишечных ворсин 3А по классификации Marsh - Oberhuber.
- рентгенограмма костей кистей: костный возраст соответствует 8 годам.

На основании данных жалоб, анамнеза, данных объективного осмотра, а также результатов лабораторных и инструментальных методов обследования поставлен диагноз:

Основной: Целиакия, впервые выявленная.

Описанный клинический случай демонстрирует течение целиакии у пациентки с гаплотипом HLA-DQ7, обуславливающим низкую степень генетически детерминированного риска манифестации заболевания. Неспецифичность клинической картины с преобладанием гастроинтестинальных проявлений диктует необходимость целенаправленного поиска целиакии среди пациентов с проявлениями функциональной диспепсии.

Антропометрические данные детей и подростков с целиакией в зависимости от гаплотипа HLA-DQ на момент постановки диагноза представлены в таблице 23.

При анализе антропометрических данных выявлено, что у пациентов с гаплотипом HLA-DQ8 отмечается более выраженная задержка физического развития по массе и длине тела. У пациентов с DQ8 средний Z-score длины и массы тела в 1,9 и в 1,7 раза ниже по сравнению с детьми, имеющими

гаплотип HLA-DQ2. Соматогенный нанизм (Z-score роста $-2,0$ SDS и более) у детей с DQ8 выявлен в 6 (33,3%) случаях, что в 2,4 раза больше, чем у детей с DQ2 – 15 (13,8%) пациентов ($p = 0,039$).

Таблица 23 – Антропометрические показатели у пациентов с различными гаплотипами HLA-DQ

Z-score	Аллели HLA			Достоверность различий (χ^2)		
	DQ2, n – 109	DQ8, n – 18	DQ7, n – 7	p ₁	p ₂	p ₃
Z-score массы тела	-1,22 [-1,77; -0,23]	-2,02 [-2,63; -0,36]	-1,71 [-2,11; -0,2]	0,086	0,221	0,242
Z-score длины тела	-0,83 [-1,49; 0,02]	-1,58 [-3,45; -0,66]	0,24 [-1,44; 1,0]	0,04	0,109	0,034
Z-score ИМТ	-0,85 [-1,85; -0,08]	-0,93 [-1,57; -0,07]	-1,24 [-2,05; -1,03]	0,223	0,180	0,076

*Примечание: p₁ – различия между пациентами с DQ2 и DQ8;
p₂ – различия между пациентами с DQ2 и DQ7;
p₃ – различия между пациентами DQ8 и DQ7.*

На рисунке 26 представлена морфологическая характеристика СОТК и стадии атрофии кишечных ворсин у обследованных пациентов в зависимости от гаплотипа HLA-DQ. Морфологическая структура СОТК у пациентов с гаплотипом DQ2 и DQ8 существенных различий не имела: в обоих случаях в структуре доминировала тотальная степень атрофии кишечных ворсин, соответствующая стадии Mash 3С. У детей с гаплотипом DQ7 преобладала умеренная степень атрофии ворсин СОТК. Данные закономерности могут быть объяснены ранней манифестацией заболевания у детей с гаплотипом DQ7, что способствует укорочению длительности латентного периода и ранней верификации целиакии. Своевременная постановка диагноза и перевод пациента на БГД способствует снижению продолжительности токсического действия глютена на СОТК, тем самым уменьшая долю пациентов с тотальной атрофией кишечных ворсин.

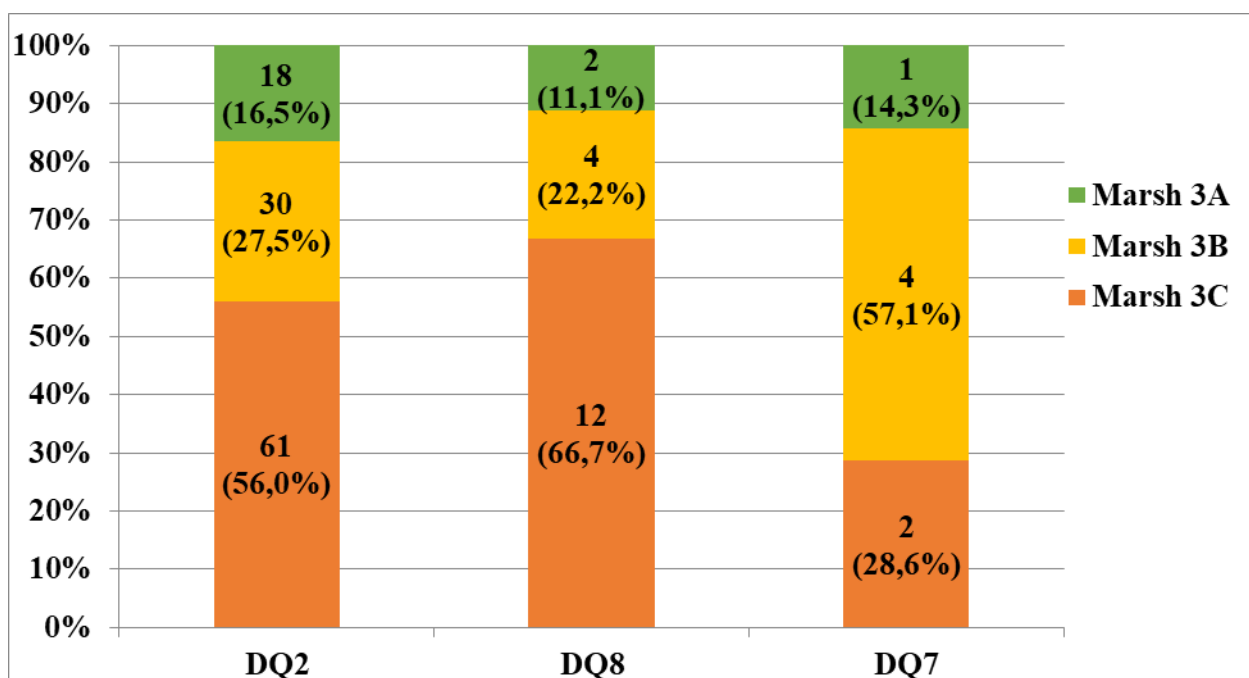


Рис. 26 – Структура стадий атрофии слизистой тощей кишки по Marsh-Oberhuber в зависимости от гаплотипа HLA-DQ

В таблице 24 представлен уровень специфических для целиакии антител у обследованных детей и подростков в зависимости от гаплотипа HLA-DQ.

Таблица 24 – Уровень специфических антител у обследованных пациентов в зависимости от гаплотипа HLA-DQ

Показатель	Аллели HLA			Достоверность различий (χ^2)		
	DQ2, n – 109	DQ8, n – 18	DQ7, n – 7	p ₁	p ₂	p ₃
Анти-ТТГ IgA, Ед/мл	100,0 [43,8; 200,0]	43,1 [9,3; 45,5]	36,6 [28,8; 58,6]	0,008	0,334	0,439
Анти-ТТГ IgG, Ед/мл	14,8 [2,1; 25,6]	20,5 [2,1; 20,9]	6,9 [1,1; 21,6]	0,393	0,214	0,379
ЭМА, Ед/мл	640 [160; 1280]	640	121,7 ± 119,2	0,340	<0,001	<0,001
АГА-IgA, Ед/мл	53,5 [18,0; 98,4]	17,7 [5,2; 19,8]	16,6 [8,2; 62,4]	0,001	0,077	0,308
АГА-IgG, Ед/мл	72,1 [24,1; 128,5]	17,6 [10,6; 18,6]	42,9 [9,3; 79,4]	0,002	0,165	0,183

Примечание: p₁ – различия между пациентами с DQ2 и DQ8;
p₂ – различия между пациентами с DQ2 и DQ7;
p₃ – различия между пациентами DQ8 и DQ7.

При анализе уровня специфических антител выявлено, что у пациентов с гаплотипом DQ2 отмечаются их максимально высокие уровни. Так, уровень анти-ТТГ IgA у детей с DQ2 в 2,3 раза выше, чем у пациентов с гаплотипом DQ8 ($p = 0,008$). Уровень ЭМА у детей из группы DQ2 в 5,3 раза выше, чем при DQ7 ($p < 0,001$). Показатели антиглиадиновых антител классов IgA и IgG у пациентов с гаплотипом DQ2 соответственно в 3,0 ($p = 0,001$) и в 4,1 раза ($p = 0,002$) превышают аналогичные у детей с DQ8.

При минимальной или субтотальной степени атрофии кишечных ворсинок серопозитивность выявляется реже, чем при тотальной атрофии. Так, согласно данным нашего исследования, между уровнем анти-ТТГ IgA и степенью атрофии ворсин СОТК выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,2$, $p = 0,005$), что свидетельствует об увеличении уровня специфических для целиакии антител по мере углубления атрофических процессов в тонком кишечнике.

Уровень специфических для целиакии антител в зависимости от гаплотипа HLA-DQ и степени атрофии СОТК представлен в таблице 25.

У пациентов с гаплотипом DQ7 отмечаются наиболее низкие уровни специфических антител, что, вероятно, обусловлено преобладанием в структуре атрофии СОТК стадии Marsh 3В. В то же время, согласно полученным нами данным, гаплотипы предрасположенности к целиакии DQ2 и DQ8 в большинстве случаев ассоциированы с тотальной степенью атрофии кишечных ворсин, чем могут быть обусловлены высокие уровни антител у пациентов с данными аллелями.

У пациентов с гаплотипом DQ2, имеющих тотальную степень атрофии ворсин СОТК, уровень анти-ТТГ IgA составил 126,5 [73,9; 200,0] Ед/мл, что в 1,5 раза выше по сравнению с пациентами, имеющими стадию атрофии Marsh 3В – 82,1 [48,9; 138,3] Ед/мл ($p = 0,035$) и в 1,6 раз выше, чем при минимальной степени атрофии – 80,1 [24,7; 196,9] Ед/мл ($p = 0,059$). Наиболее высокие показатели антител к эндомизию у пациентов с

гаплотипом DQ2 выявлены при тотальной степени атрофии ворсин СOTК, превышающие таковые в 2 раза у пациентов со стадией атрофии Marsh 3А ($p = 0,053$). Уровень АГА-IgА у пациентов из группы DQ2 при тотальной степени атрофии СOTК составил 72,2 [29,5; 99,9] Ед/мл, превышая данный показатель в 2,7 раз по сравнению с пациентами, имеющими изменения архитектоники кишечных ворсин тонкой кишки, соответствующие стадии Marsh 3В ($p = 0,014$). Наиболее высокие значения АГА-IgG у пациентов с гаплотипом DQ2 выявлены при тотальной атрофии кишечных ворсин – 79,0 [33,9; 155,0] Ед/мл, что в 1,5 раз выше, по сравнению с детьми, имеющими стадию Marsh 3В ($p = 0,010$).

Таблица 25 – Уровень специфических антител у обследованных пациентов в зависимости от гаплотипа HLA–DQ и степени атрофии СOTК

Показатель	Аллели HLA								
	DQ2, n = 109			DQ8, n = 18			DQ7, n = 7		
	3A n = 18	3B n = 30	3C n = 61	3A n = 2	3B n = 4	3C n = 12	3A n = 1	3B n = 4	3C n = 2
Анти-ТТГ IgA, Ед/мл	80,1 [24,7; 196,9]	82,1 [48,9; 138,3]	126,5 [73,9; 200,0]	43,1	87,0	21,3 [3,1; 13,4]	23,7	50,4	-
Анти-ТТГ IgG, Ед/мл	6,3 [1,9;25, 6]	17,4 [1,9; 23,7]	15,6 [3,1; 29,5]	21,3	10,9	20,5 [2,1; 11,8]	12,7	10,9	-
ЭМА, Ед/мл	320 [120; 320]	640 [80; 640]	640 [320; 1280]	-	-	640	-	121,7	-
АГА-IgA, Ед/мл	46,9 [10,8; 94,9]	26,8 [12,7; 71,7]	72,2 [29,5; 99,9]	25,4	4,4	19,8 [14,1; 19,8]	9,11	43,3 [14,9; 79,5]	8,2
АГА-IgG, Ед/мл	62,2 [18,7; 122,9]	54,3 [22,4; 86,5]	79,0 [33,9; 155,0]	14,7	16,5	27,4 [3,6; 27,4]	23,14	71,1 [33,6; 130,9]	9,3

5.3. Сравнительный анализ клинико - анамнестических, серологических и морфологических характеристик пациентов с целиакией различных групп генетического риска

В зависимости от сочетания специфических аллелей и от различного качества и количества презентующих молекул HLA на поверхности антигенпрезентирующих клеток обследованные пациенты разделены на 5 групп риска развития целиакии в соответствии с классификацией Jeannin M.A. и соавт. (G1-G5), с тенденцией к снижению генетического дозозависимого эффекта от категории G1 к категории G5 (табл. 26).

Таблица 26 – Распределение DR-DQ-аллелей у обследованных пациентов

DR-гено-тип	DQ-генотип		Серо-тип	Gene dose effect	Риск развития целиакии	Кол-во пациен-тов	Час-тота (%)
G1	A1*05	B1*02	DQ2 cis	Гомозиготы 2 копии	Высокий	12	9,0
	A1*05	B1*02					
G1	A1*05	B1*02	DQ2 trans	Гомозиготы 2 копии	Высокий	29	21,6
	A1*201	B1*02					
G2	A1*05	B1*301	DQ2 trans	Гетерозиготы 1 копия	Существенный	13	9,7
	A1*201	B1*02					
G3	A1*05	B1*02	DQ2 DQ7	Гетерозиготы 1 копия	Существенный	28	20,9
	A1*05	B1*301					
G3	A1*05	B1*02	DQ2 DQ8	Гетерозиготы 1 копия	Умеренный	9	6,7
	A1*03	B1*302					
G3	A1*05	B1*02	DQ2 cis	Гетерозиготы 1 копия	Существенный	12	9,0
	A1*0X	B1*0X					
G4	A1*0201	B1*02	DQ2 cis	Гомозиготы 2 копии	Высокий	7	5,2
	A1*0201	B1*02					
G4	A1*0201	B1*02	DQ2 DQ8	Гомозиготы 1 копия	Умеренный	3	2,2
	A1*0301	B1*0302					
G4	A1*0301	B1*0302	DQ8		Низкий	15	11,2
	A1*0301	B1*0302					
G5	A1*0X	D1*0X	DQX DQX		Низкий	6	4,5
	A1*0X	D1*0X					

Распределение аллелей по степени генетического риска представлено на рисунке 27. Высокий генетически детерминированный риск развития целиакии был обнаружен у 35,8% пациентов, при этом среди 109 DQ2-положительных пациентов около половины (44,0%) были DQ2-гомозиготными. Существенный риск развития заболевания был выявлен у пациентов с

гетерозиготным генотипом, доля которых среди общего числа обследованных пациентов составила 39,5%. Умеренный и низкий генетический риск развития заболевания, обусловленный дозозависимым эффектом генов, обнаружен у 9,0% и 15,7% обследованных детей и подростков соответственно.

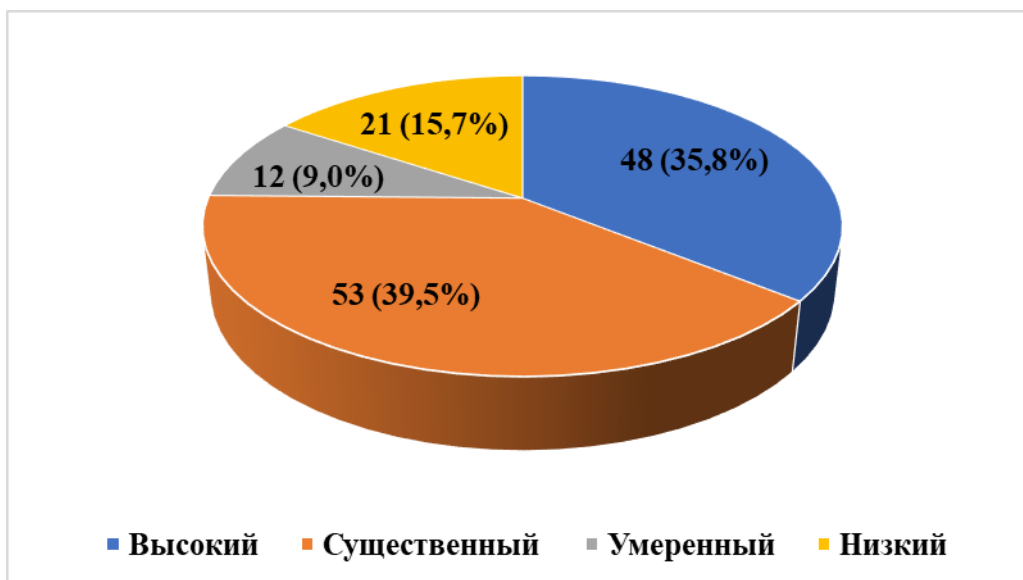


Рис. 27 – Распределение пациентов в соответствии с HLA-детерминированными группами риска

Анамнестические данные пациентов с целиакией в зависимости от степени генетического дозозависимого эффекта генов представлены в таблице 27.

Анализируя данные таблицы 27, можно заметить, что возраст появления жалоб у пациентов анализируемых групп в зависимости от степени генетического риска манифестации целиакии существенных различий не имел. В то же время, у пациентов группы низкого генетического риска манифестация заболевания на первом году жизни наблюдалась в 4,9 раз чаще, по сравнению с детьми группы высокого риска ($p < 0,01$) и в 4,3 раза чаще, чем у детей с умеренным риском ($p = 0,003$).

У пациентов возрастной группы от 1 года до 3 лет появление первых симптомов заболевания наиболее часто отмечалось в группе с существенным

генетическим риском – 25 (47,2%) случаев, что в 2,5 раза чаще, по сравнению с пациентами аналогичного возраста, имеющими низкий риск манифестации целиакии, обусловленный сочетанием аллелей HLA-DQ ($p = 0,026$).

Манифестация заболевания у детей старше 3 лет с одинаковой частотой отмечалась как в группе высокого, так и в группе умеренного генетического риска – 50%. При этом пациенты, гаплотип которых обуславливает высокий риск манифестации целиакии, предъявляли первые жалобы в возрасте старше 3 лет в 2,2 раза чаще, по сравнению с детьми группы существенного риска ($p = 0,005$) и в 5,3 раз чаще, чем пациенты с низким риском ($p = 0,002$).

В возрастной группе старше 3 лет появление жалоб, характерных для манифестации целиакии, в 2,2 раза чаще отмечалось в группе умеренного генетического риска, чем у пациентов с существенным риском ($p = 0,056$) и в 5,3 раз чаще по сравнению с детьми, имеющими низкий генетический риск возникновения заболевания ($p = 0,01$).

Средний возраст обследованных пациентов на момент постановки диагноза «целиакия» в зависимости от принадлежности к той или иной группе генетического риска существенных различий не имел. Однако, следует отметить, что на первом году жизни наиболее часто диагноз верифицирован у пациентов с низким генетическим риском – 5 (23,7%) случаев, что в 4,2 раза чаще, по сравнению с группой существенного риска ($p = 0,044$) и в 11,3 раза чаще, чем у детей с высокой степенью генетически детерминированного риска ($p = 0,007$). Ни у одного из обследованных пациентов, гаплотип которых определяет умеренный генетический риск заболевания, целиакия не была верифицирована на первом году жизни.

В возрастной группе от 1 до 3 лет примерно с одинаковой частотой диагноз был поставлен у пациентов существенного и низкого риска – 45,3% и 42,9% соответственно. При этом в данном возрастном промежутке у детей существенного риска целиакия диагностирована в 1,8 раз чаще, чем в группе высокого риска ($p = 0,034$).

В возрасте от 3 до 7 лет наиболее часто диагноз был поставлен

пациентам группы высокого риска – 19 (39,6%). У пациентов как младшего, так и старшего школьного возраста целиакия с одинаковой частотой диагностирована в группе умеренного генетического риска – 25,0%.

Таблица 27 – Анамнестические данные пациентов с целиакией в зависимости от степени генетического риска

Анамнестические данные	Степень генетического риска			
	высокий, n – 48	существенный, n – 53	умеренный, n – 12	низкий, n – 21
Возраст появления жалоб				
на первом году жизни	7 (14,6%)	16 (30,2%)	2 (16,7%)	15 (71,4%)
в возрасте 1–3 лет	17 (35,4%)	25 (47,2%)	4 (33,3%)	4 (19,1%)
в возрасте старше 3 лет	24 (50,0%)	12 (22,6%)	6 (50,0%)	2 (9,5%)
средний возраст появления жалоб, лет	2,4 ± 0,3	2,2 ± 0,2	2,8 ± 0,3	2,5 ± 0,3
Возраст постановки диагноза				
до 1 года	1 (2,1%)	3 (5,7%)	-	5 (23,7%)
1 – 3 лет	12 (25,0%)	24 (45,3%)	2 (16,7%)	9 (42,9%)
3 – 7 лет	19 (39,6%)	13 (24,5%)	4 (33,3%)	4 (19,1%)
7 – 12 лет	9 (18,7%)	7 (13,2%)	3 (25,0%)	2 (9,5%)
12 – 18 лет	7 (14,6%)	6 (11,3%)	3 (25,0%)	1 (4,8%)
средний возраст постановки диагноза, лет	4,9 ± 0,4	3,8 ± 0,4	5,5 ± 0,5	3,9 ± 0,4

Длительность латентного периода заболевания существенных различий в зависимости от сочетания аллелей HLA-DQ2 на поверхности антигенпрезентирующих клеток, определяющих генетический риск манифестации целиакии, не имела и составила при высокой степени риска – 2 [0,5; 3,9] лет, при существенном риске – 1,8 [0,6; 2,3] лет, при умеренном риске – 2,3 [0,9; 2,5] лет, при низкой степени риска – 1,8 [0,7; 3,2] лет (рис. 28).

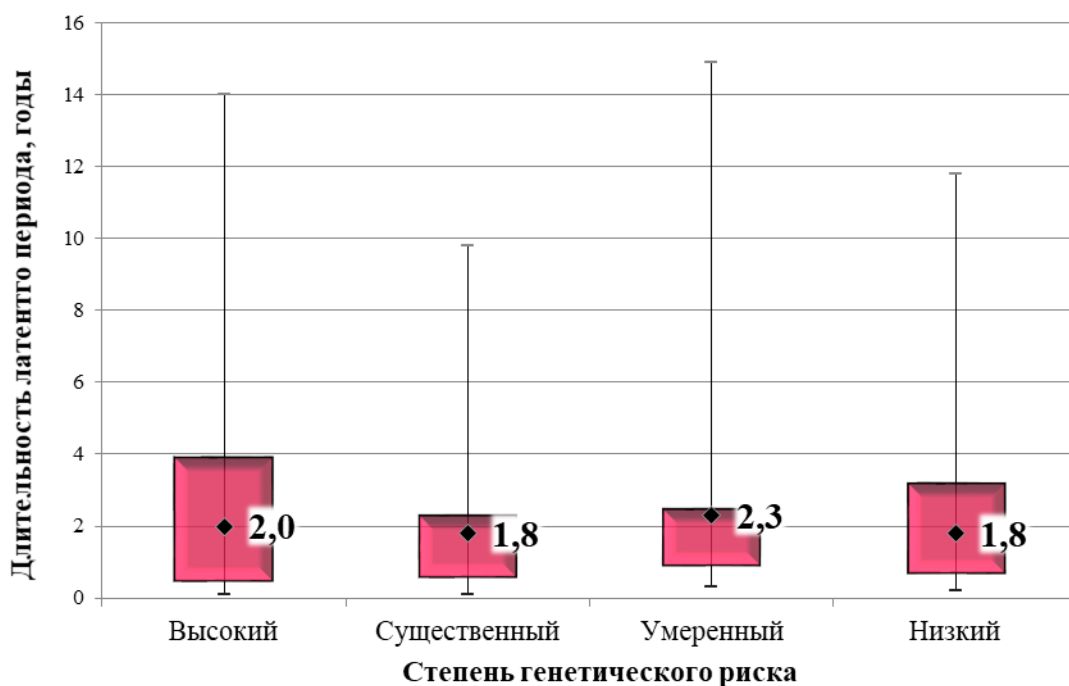


Рис. 28 – Длительность латентного периода целиакии в зависимости от степени генетического риска

В таблице 28 представлена частота «больших» и «малых» симптомов целиакии у обследованных детей и подростков в зависимости от сочетания специфических аллелей, определяющих степень генетического риска манифестации заболевания. Анализируя полученные нами данные, можно заметить, что в клинической картине у пациентов группы высокого генетического риска доминировали жалобы на рецидивирующие абдоминальные боли – 29 (60,4% случаев) и дефицит массы тела 28 (58,3%). Несколько реже встречались типичные гастроинтестинальные проявления – диарея (47,9%), вздутие и увеличение размеров живота (43,8%), нарушение аппетита (41,7%). У детей с целиакией, имеющих существенный генетический риск манифестации заболевания, жалобы на рецидивирующие абдоминальные боли встречались в 1,8 раз реже, чем у пациентов высокого риска ($p = 0,008$). Наиболее частыми жалобами у пациентов низкого риска являлась диарея – 18 (85,7%) случаев, дефицит массы тела – 17 (80,9%) и задержка роста – 15 (71,4%). При этом жалобы на диарею превосходили таковые в 1,8 раз по сравнению с группой высокого риска ($p = 0,004$), и в 1,4

раз по сравнению с группой существенного риска ($p = 0,036$). Задержка роста у пациентов с низким генетическим риском встречалась в 1,8 раз чаще, чем у пациентов с существенным риском ($p = 0,014$) и в 4,3 раза чаще, по сравнению с группой умеренного риска ($p = 0,003$). Среди «малых» симптомов целиакии у пациентов с высоким генетическим риском преобладала неврологическая симптоматика: головные боли – 7 (14,6%) случаев и беспокойный сон – 8 (16,7%) случаев. У пациентов группы умеренного генетического риска преобладали такие внекишечные проявления как оссалгии – 2 (16,7%) случаев и кожные высыпания – 3 (25,0%) случаев.

Таблица 28 – Частота клинических симптомов целиакии у детей и подростков в зависимости от степени генетического риска

Клинические симптомы целиакии	Степень генетического риска			
	высокий, n – 48	существенный, n – 53	умеренный, n – 12	низкий, n – 21
«Большие» симптомы целиакии				
диарея	23 (47,9%)	32 (60,4%)	4 (33,3%)	18 (85,7%)
вздутие и увеличение размеров живота	21 (43,8%)	27 (50,9%)	7 (58,3%)	14 (66,7%)
рецидивирующие боли в животе	29 (60,4%)	18 (33,9%)	7 (58,3%)	14 (66,7%)
рвота	11 (22,9%)	12 (22,6%)	1 (8,3%)	4 (19,0%)
нарушение аппетита	20 (41,7%)	17 (32,1%)	2 (16,7%)	11 (52,4%)
раздражительность, агрессивность	10 (20,8%)	16 (30,2%)	3 (25,0%)	9 (42,9%)
дефицит масса тела	28 (58,3%)	27 (50,9%)	6 (50%)	17 (80,9%)
задержка роста	23 (47,9%)	21 (39,6%)	2 (16,7%)	15 (71,4%)
«Малые» симптомы целиакии				
боли в костях/ногах	4 (8,3%)	2 (3,8%)	2 (16,7%)	1 (4,8%)
кариес	-	1 (1,9%)	-	1 (4,8%)
головные боли	7 (14,6%)	4 (7,5%)	-	-
беспокойный сон	8 (16,7%)	7 (13,2%)	-	8 (38,1%)
запоры	7 (14,6%)	5 (9,4%)	-	3 (14,3%)
кожные высыпания	5 (10,4%)	13 (24,5%)	3 (25,0%)	10 (47,6%)

В целом, выявленный полиморфизм клинических проявлений среди групп генетического риска манифестации целиакии отражает единство

патофизиологических механизмов возникновения заболевания и не имеет четкой взаимосвязи с сочетанием аллелей HLA-DQ на поверхности антигенпрезентирующих клеток (рис. 29).



Рис. 29 – Клиника целиакии у детей с различной степенью генетического риска

Таким образом, можно утверждать, что особенности генотипа и структуры участка главного комплекса гистосовместимости человека, определяющего генетические предпосылки формирования и реализации аутоиммунных механизмов при целиакии, не оказывают существенного влияния на сроки манифестации заболевания у каждого конкретного индивидуума и не определяют особенности клинической картины заболевания, однако, сочетание специфических аллелей, а также различное качество и количество молекул HLA на поверхности антигенпрезентирующих клеток обуславливает различную «дозу» эффекта

генов, тем самым определяя степень генетически детерминированного риска манифестации целиакии в каждом конкретном случае.

В таблице 29 представлен уровень специфических для целиакии антител в зависимости от степени генетического риска манифестации целиакии.

Таблица 29 – Уровень специфических антител у обследованных пациентов в зависимости от степени генетического риска

Показатель	Степень генетического риска			
	высокий, n – 48	существенный, n – 53	умеренный, n – 12	низкий, n – 21
Анти-ТТГ IgA, Ед/мл	173,1 [59,8; 200,0]	100,0 [48,9; 130,2]	37,2 [21,2; 62,6]	43,1 [22,5; 72,3]
Анти-ТТГ IgG, Ед/мл	12,9 [2,8; 22,9]	10,0 [1,5; 23,2]	18,7 [1,2; 21,8]	20,8 [2,1; 23,1]
ЭМА, Ед/мл	480 [160; 1280]	640 [80; 640]	960 [480; 1920]	80 [2,5; 80]
АГА-IgA, Ед/мл	80,0 [24,7; 99,9]	31,9 [15,9; 86,7]	72,3 [31,5; 92,9]	17,6 [6,5; 25,1]
АГА-IgG, Ед/мл	73,9 [33,5; 144,2]	76,5 [23,3; 134,1]	49,7 [28,4; 69,1]	18,6 [9,9; 30,1]

Наиболее высокие уровни специфических антител среди обследованных пациентов выявлены в группе высокого генетического риска. Так, уровень анти-ТТГ IgA у пациентов с высокой степенью риска в 4,7 раз выше, чем у пациентов группы умеренного риска ($p = 0,036$) и в 4,0 раза выше по сравнению с пациентами низкого риска ($p < 0,001$). Наиболее низкий уровень ЭМА выявлен у пациентов, имеющих низкий генетический риск развития целиакии – 80 [2,5; 80] Ед/мл, что соответственно в 6,0 и в 8,0 раз ниже, по сравнению с пациентами групп высокого ($p = 0,049$) и существенного риска ($p = 0,042$). Уровень АГА-IgA также имеет тенденцию к снижению по мере уменьшения дозозависимого эффекта генов: так, наиболее высокие его значения выявлены у пациентов группы высокого риска – 80,0 [24,7; 99,9] Ед/мл, что в 2,5 раз выше, чем в группе существенного риска ($p = 0,018$) и в

4,5 раз выше, чем у пациентов низкого риска ($p < 0,001$). Показатель АГА-IgG в группе высокого риска составил 73,9 [33,5; 144,2] Ед/мл, достоверно превышая данное значение в 3,9 раз у пациентов, имеющих низкую степень генетически детерминированного риска ($p = 0,002$).

На рисунке 30 представлены данные морфологического исследования СOTК с определением степени атрофии кишечных ворсин в соответствии с классификацией Marsh - Oberhuber.

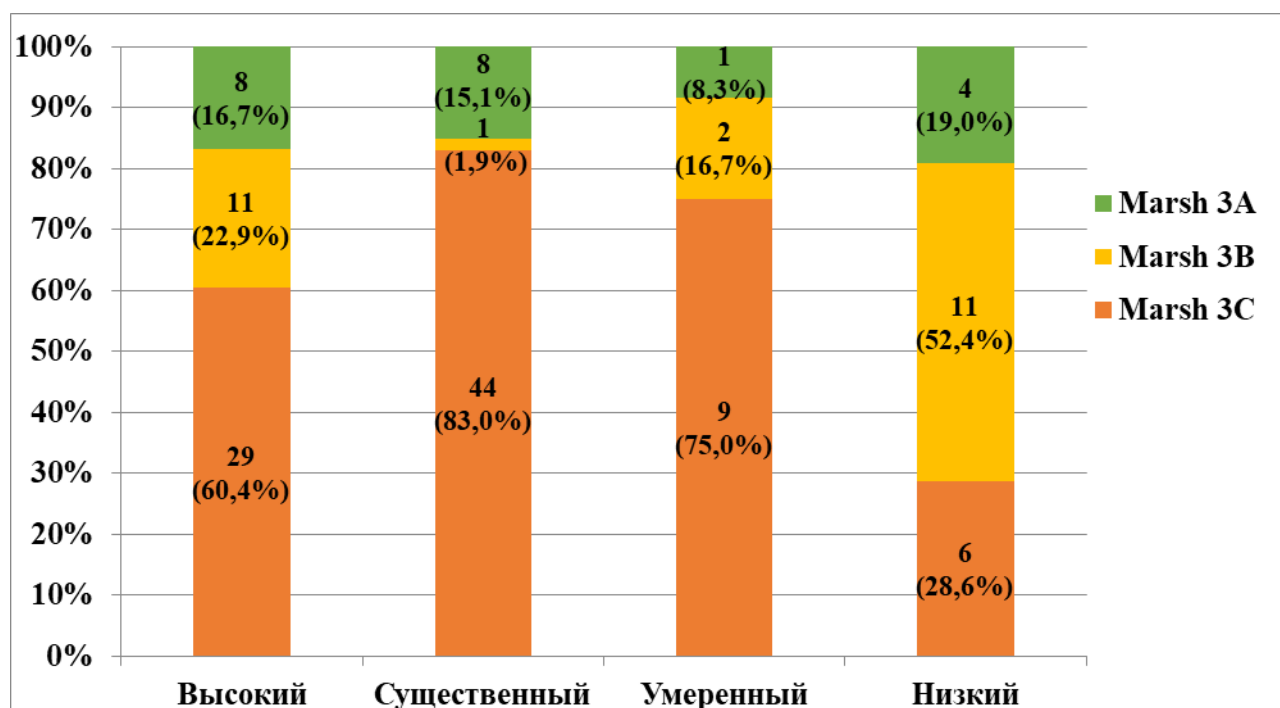


Рис. 30 – Структура стадий атрофии слизистой тощей кишки по Marsh-Oberhuber в зависимости от степени генетического риска

У пациентов групп высокого, существенного и умеренного генетического риска в морфологической структуре атрофии СOTК преобладала тотальная степень атрофии кишечных ворсин, соответствующая стадии Marsh 3C, при этом наибольшая частота выявления данной стадии отмечалась у пациентов существенного риска – 44 (83,0%) случаев, превышая таковую в 1,4 раза у пациентов высокого риска ($p = 0,012$) и в 2,9 раз у пациентов низкого риска ($p < 0,001$). В то же время в структуре стадий атрофии ворсин СOTК у пациентов низкого риска отмечалось преобладание

умеренной степени атрофии, соответствующей стадии Marsh 3B – 11 (52,4%) случаев, что в 3,1 раза выше, по сравнению с группой умеренного риска ($p = 0,044$) и в 2,3 раза выше, чем у пациентов высокого риска ($p = 0,016$). У пациентов группы существенного риска умеренная степень атрофии ворсин встречалась в 1,9% случаев. Доля пациентов с изменениями ворсин СОТК, соответствующими стадии Marsh 3A в зависимости от степени генетического риска существенных различий не имела.

Анализируя полученные данные, можно заметить, что по мере уменьшения дозозависимого эффекта генов, определяющего степень генетически детерминированного риска манифестации целиакии, отмечается снижение уровня специфических антител, уменьшение доли пациентов с тотальной степенью атрофии ворсин СОТК, соответствующей стадии Marsh 3C и превалирование в морфологической структуре умеренной степени атрофии кишечных ворсин. Таким образом, можно предположить, что сочетание специфических аллелей HLA-DQ оказывает определенное влияние на степень нарушения архитектоники кишечных ворсин и, соответственно, предопределяет высокие уровни серологических маркеров целиакии на момент верификации диагноза.

Резюмируя содержание главы 5, можно сделать следующие выводы:

1. В структуре гаплотипов HLA-DQ у детей и подростков с целиакией, проживающих на территории Ставропольского края, отмечается превалирование генетически детерминированных форм с гаплотипом HLA-DQ2 – 81,3%. На втором месте по частоте выявления находится гаплотип HLA-DQ8 – 13,4%, доля которого в генетической структуре больных целиакией продолжает увеличиваться. Гаплотип HLA-DQ7 на сегодняшний день встречается достаточно редко (5,3%), его вклад в генетическую структуру заболевания на сегодняшний день остается дискуссионным.
2. Наличие гаплотипа DQ2 предполагает высокую степень полиморфизма возраста манифестации заболевания, однако верификация целиакии у детей с гаплотипом HLA-DQ2 происходит позднее, чем при DQ8 и DQ7, что

обусловлено относительно большим числом пациентов с малосимптомной и субклинической симптоматикой.

3. В клинической картине целиакии в зависимости от наличия и вида аллеля предрасположенности к целиакии не выявлено достоверных различий. Выявленный полиморфизм клинических проявлений у пациентов с различными гаплотипами HLA-DQ, отсутствие при любом из гаплотипов превалирующих симптомов и жалоб делает необходимым осуществление диагностического поиска целиакии не только среди пациентов с типичными гастроинтестинальными проявлениями, но и у детей с неспецифической симптоматикой, а также среди групп риска.

4. У пациентов с гаплотипами DQ2 и DQ8 в морфологической структуре СОТК доминирует тотальная степень атрофии кишечных ворсин, соответствующая стадии Marsh 3С. У пациентов с гаплотипом DQ7 преобладает умеренная степень атрофии ворсин СОТК, что может быть обусловлено ранней манифестацией заболевания у детей с гаплотипом DQ7, что способствует укорочению длительности латентного периода, ранней верификации целиакии и снижению продолжительности токсического действия глютена на СОТК.

5. Гаплотипы DQ2 и DQ8 ассоциированы с высокими уровнями специфических для целиакии антител, выявляемыми при проведении серологических исследований. В то же время у пациентов с гаплотипом DQ7 отмечаются наиболее низкие уровни специфических антител. По мере углубления атрофических процессов в СОТК у пациентов с гаплотипом DQ2 отмечается увеличение уровня антител.

6. Степень генетического детерминированного риска манифестации целиакии, обусловленная сочетанием специфических аллелей на поверхности антигенпрезентирующих клеток, не оказывает влияния на сроки манифестации заболевания и не определяет особенности клинической картины.

7. По мере уменьшения степени генетического риска манифестации целиакии отмечается снижение уровня специфических для заболевания антител, уменьшение доли пациентов с тотальной степенью атрофии ворсин СOTK и увеличение доли пациентов с умеренной степенью атрофических изменений в тонкой кишке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целиакия – это хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т–клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием атрофической энтеропатии и связанного с ней синдрома мальабсорбции. Генетическую предрасположенность к целиакии определяет генотип HLA, а именно гаплотипы HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Кроме того, сочетание специфических аллелей главного комплекса гистосовместимости, а также различный качественный и количественный состав молекул HLA на поверхности антигенпрезентирующих клеток определяет степень риска манифестации заболевания под воздействием тех или иных триггерных факторов [4, 33, 41].

Клиническая картина целиакии обладает значительным полиморфизмом проявлений. Наряду с типичными гастроинтестинальными симптомами (диарея, стеаторея, полифекалия, болевой абдоминальный синдром, метеоризм), все чаще встречаются внекишечные проявления со стороны других органов и систем, которые нередко выступают на первый план, что зачастую приводит к поздней диагностике заболевания [71, 99, 188, 189]. Длительное существование симптомов заболевания до момента постановки диагноза приводит к формированию выраженных атрофических изменений ворсин СОТК, что закономерно способствует дефициту макро- и микронутриентов, приводя к развитию тяжелых и жизнеугрожающих осложнений [64, 103, 146].

Цель исследования – повышение качества диагностики целиакии на основе комплексного анализа клинико-лабораторных и генетических характеристик гаплотипов HLA-DR-DQ в популяции детей и подростков, проживающих в Ставропольском крае.

В рамках исследования проведен анализ медицинской документации 323 детей с установленным диагнозом «целиакия» в возрасте от 8 месяцев до

18 лет (средний возраст $4,9 \pm 0,2$ лет), находившихся на стационарном лечении в краевом детском гастроэнтерологическом отделении ДГКБ им. Г.К. Филиппского за период с 1996 по 2020 годы. У 134 (41,5%) из 323 детей с целиакией проведено HLA–типирование аллелей предрасположенности к целиакии. Диагноз всем обследованным пациентам был установлен на основании клинических, серологических и морфологических критериев ESPGHAN (1990, 2012, 2019).

Анализ динамики заболеваемости позволил выявить, что последние 25 лет в Ставропольском крае характеризуются тенденцией к неуклонному росту числа детей и подростков с впервые выявленной целиакией, причиной чего может являться повышенная настороженность и информированность врачей, а также улучшение качества клинико-инструментальной, лабораторной и серологической диагностики заболевания.

С другой стороны, рост числа впервые выявленных случаев целиакии может быть связан с общемировой тенденцией увеличения числа аутоиммунных заболеваний, которая прослеживается в последние десятилетия в различных возрастных группах. Заболеваемость целиакией среди детей Ставропольского края за указанный временной промежуток имеет два пика: в 2012 году – 5,3 на 100 тыс. населения и в 2015 году – 3,9 на 100 тыс. населения. Период с 2016 по 2020 годы характеризуется незначительным спадом показателей заболеваемости.

Кривая распространённости целиакии среди детского населения Ставропольского края нарастала до 2014 года, достигнув уровня 42,3 случая на 100 тысяч детского населения, в дальнейшем на протяжении последующих 6 лет сохраняется относительно стабильное значение показателя распространённости – около 40 случаев на 100 тысяч детского населения. Данная закономерность обусловлена трансформацией алгоритмов диагностики целиакии, что, несомненно, оказывает влияние на эпидемиологический процесс заболевания в детской популяции Ставропольского края.

На протяжении последних 25 лет отмечается тенденция к увеличению возраста манифестации целиакии. Так, по сравнению с 1996–2020 гг. средний возраст появления жалоб увеличился в 2,7 раз ($p = 0,004$) в 2001–2005 гг., в 3,1 раз ($p < 0,001$) в 2011–2015 гг. и в 4,5 раз ($p < 0,001$) в 2016–2020 гг. Данные закономерности могут быть объяснены двумя тенденциями: с одной стороны – увеличением длительности естественного вскармливания и более поздним введением в рацион питания детей глютеносодержащих продуктов, блюд прикорма, а с другой стороны – верификация детей с малосимптомными проявлениями заболевания, занимающая, как правило, большее время, не позволяет родителям с достоверностью указать в анамнезе возраст появления жалоб, если таковые имеются.

Продолжительность периода от момента появления клинических проявлений целиакии до верификации диагноза за анализируемый нами 25-ти летний период значительно сократилась. Так, длительность латентного периода заболевания по сравнению с периодом с 1996 по 2000 гг. сократилась в 2006–2010 гг. – в 1,7 раза ($p=0,049$), а в 2016–2020 гг. – в 2,1 раза ($p=0,016$). На сегодняшний день у значительного количества пациентов длительность латентного периода не превышает 2 лет, что, обусловлено не только улучшением клиничко–лабораторной диагностики заболевания, но и неуклонным повышением настороженности врачей первичного звена и узких специалистов в отношении целиакии.

Анализ клинической картины целиакии в детской популяции Ставропольского края за период с 1996 по 2020 гг. демонстрирует, что до настоящего времени в структуре целиакии доминируют дети с типичными кишечными проявлениями, однако, в последнее десятилетие отчетлива тенденция к нарастанию в детской популяции доли детей с внекишечными проявлениями. Так, обращает на себя внимание, что в период с 2006 по 2010 гг. внекишечные проявления целиакии встречались в 4,3 раза реже, чем в 2011–2015 гг. ($p = 0,002$) и 3,4 раза реже, чем в 2016–2020 гг. ($p = 0,025$). Доля детей с гастроинтестинальными проявлениями целиакии в каждом

последующем пятилетнем периоде имеет тенденцию к уменьшению. В период с 2006 по 2010 гг. кишечная симптоматика встречалась в 1,2 раза чаще, чем в 2011–2015 гг. ($p = 0,002$) и в 1,1 раз чаще, чем в 2016–2020 гг. ($p = 0,025$). Доля детей с классическими симптомами целиакии между крайними хронологическими группами сократилась в 1,2 раза ($p = 0,048$).

Выявленный в результате исследования патоморфоз клинической картины целиакии в детской популяции Ставропольского края демонстрирует снижение частоты диарейного синдрома, а также жалоб на задержку темпов роста и дефицит массы тела в каждом анализируем пятилетнем периоде. Выявлена отчетливая тенденция к уменьшению доли детей с соматогенным нанизмом. Так, в 2016–2020 гг. выраженная задержка роста регистрировалась в 2,6 раз реже, чем в 1996–2000 гг. ($p=0,042$), и в 2,9 раз реже, чем в 2001–2005 гг. ($p=0,004$). Наряду с этим увеличивается доля детей с неспецифической симптоматикой, что диктует необходимость дальнейшего повышения осведомленности врачей амбулаторно–поликлинического звена в отношении целиакии.

Для манифестации целиакии у детей раннего возраста характерно преобладание в клинической картине типичного энтерального синдрома. В то же время в качестве первых клинических симптомов целиакии у детей старшей возрастной группы можно отметить абдоминальные боли, запоры, астеноневротические проявления. Подтверждением данной закономерности является выявленная обратная корреляционная связь между ранним возрастом и частотой диареи ($r = -0,22$, $p = 0,001$) и между ранним возрастом и частотой жалоб на метеоризм и увеличение живота в объеме ($r = -0,11$, $p = 0,049$). Частота жалоб на рецидивирующие абдоминальные боли увеличивалась с возрастом обследованных пациентов, о чем свидетельствует наличие прямой корреляционной связи между признаками ($r=0,39$, $p<0,001$). Запоры, как проявление манифестации целиакии, ассоциированы с более старшим возрастом больных ($r=0,16$, $p=0,004$).

С увеличением продолжительности симптомов заболевания до постановки диагноза отмечается увеличение жалоб на задержку физического развития, о чем свидетельствует выявленная обратная корреляционная связь между показателем SDS роста и длительностью латентного периода ($r = -0,18$, $p = 0,001$) и между показателем SDS массы тела и длительностью латентного периода ($r = -0,15$, $p = 0,007$). Данная тенденция обусловлена длительным существованием синдрома мальабсорбции и продолжительным поступлением глютена в организм в отсутствие соблюдения безглютеновой диеты, что приводит к углублению атрофических изменений в СOTК, а, следовательно, к формированию полинутриентной недостаточности, закономерно приводящей к развитию белково-энергетической недостаточности, тем самым, утяжеляя прогноз заболевания и снижая качество жизни пациентов.

Проведённый сравнительный анализ лабораторных показателей позволяет утверждать, что уровень специфических серологических маркеров целиакии имеет тенденцию к нарастанию параллельно с прогрессированием атрофических изменений в СOTК. Так, медиана уровня анти-ТТГ IgA при степени атрофии ворсин стадии 3С составила 108,2 [72,9; 200,0] ЕД/л, превышая таковое у пациентов с атрофией стадии 3В в 2 раза ($p < 0,001$) и с атрофией стадии 3А – в 4,4 раза ($p < 0,001$). Кроме того, между уровнем анти-ТТГ IgA и степенью атрофии кишечных ворсин выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,41$, $p < 0,001$). Аналогичная закономерность выявлена и в отношении ЭМА: при тотальной степени атрофии ворсин показатель титра ЭМА в 4 раза выше, чем при субтотальной атрофии ($p = 0,005$) и в 10,7 раз выше, чем при атрофии стадии 3А ($p = 0,011$). Между уровнем титра ЭМА и степенью атрофии ворсин СOTК выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,39$, $p < 0,001$). Выраженные атрофические изменения в СOTК также ассоциированы и с высокими титрами антиглиадиновых антител, что подтверждается прямой корреляционной связью между глубиной морфологических изменений и уровнем АГА-IgA ($r = 0,42$, $p < 0,001$) и АГА-IgG ($r = 0,44$, $p < 0,001$).

Кроме того, длительный латентный период целиакии ассоциирован с увеличением частоты пациентов с тотальной степенью атрофии кишечных ворсин. При поздней диагностике целиакии и при продолжительном латентном периоде заболевания в структуре атрофии СOTК увеличивается доля пациентов, имеющих стадию 3С и уменьшается доля детей с атрофией стадии 3В. Корреляционный анализ выявил прямую связь между стадией атрофии ворсин СOTК и возрастом диагностики заболевания ($r=0,45$, $p<0,001$), а также между продолжительностью латентного периода целиакии ($r=0,54$, $p<0,001$). Данные тенденции могут быть обусловлены длительностью периода в отсутствии соблюдения диеты и продолжающимся поступлением глютена в организм, что приводит к разрушению ворсин СOTК.

В структуре гаплотипов HLA-DQ у детей и подростков Ставропольского края отмечается превалирование гаплотипа HLA-DQ2 – 81,3%, на втором месте по частоте выявления находится HLA-DQ8 – 13,4%, доля которого в генетической структуре больных целиакией продолжает увеличиваться, гаплотип HLA-DQ7 на сегодняшний день встречается достаточно редко – 5,3%.

Обнаружено, что среди девочек гаплотип HLA-DQ2 встречается в 1,4 раза чаще, чем среди мальчиков ($p<0,001$), в то же время количество мальчиков с гаплотипом HLA-DQ8 в 5 раз превосходит число девочек ($p<0,001$). Доля детей с гаплотипом HLA-DQ7 среди мальчиков и девочек сопоставима.

Анализ анамнестических данных пациентов демонстрирует, что наличие гаплотипа HLA-DQ2 предполагает высокую степень полиморфизма возраста манифестации заболевания, однако, верификация целиакии у детей с гаплотипом HLA-DQ2 происходит позднее, чем при HLA-DQ8 и HLA-DQ7, что обусловлено относительно большим числом пациентов с малосимптомной и субклинической симптоматикой.

В клинической картине целиакии в зависимости от гаплотипа предрасположенности существенных различий не выявлено. При любом из

анализируемых гаплотипов в клинической картине примерно с одинаковой частотой встречалась жалоба на дефицит массы тела (около 60%). В 50–55% случаях у больных с гаплотипом HLA-DQ2 выявлены типичные гастроинтестинальные проявления. Обращает на себя внимание, что в клинической картине целиакии у лиц с гаплотипом HLA-DQ8 выше частота внекишечных проявлений заболевания. У детей с гаплотипом HLA-DQ7 по сравнению с детьми из групп DQ2 и DQ8 увеличилась доля неврологической симптоматики. Можно утверждать, что выявленный полиморфизм клинической картины является отражением единого механизма аутоиммунного процесса и запускаемых им морфологических и патофизиологических изменений в деятельности кишечника. Отсутствие при любом из гаплотипов доминирующих жалоб подчеркивает необходимость диагностического поиска целиакии у пациентов с неспецифическими, на первый взгляд, проявлениями.

Анализ морфологических изменений СОТК у обследованных детей и подростков в зависимости от гаплотипа HLA-DQ демонстрирует преобладание у пациентов с DQ2 и с DQ8 тотальной степени атрофии кишечных ворсин, соответствующую стадии Marsh 3С. У детей с гаплотипом HLA-DQ7 преобладает умеренная степень атрофии. Данная закономерность может быть обусловлена ранним возрастом манифестации заболевания у детей с гаплотипом DQ7, что способствует укорочению временного интервала между появлением первых симптомов заболевания и верификацией диагноза, что позволяет диагностировать целиакию на более ранних стадиях и прекратить поступление в организм глютена, тем самым снизив продолжительность его токсического действия на СОТК.

Отмечено, что гаплотип HLA-DQ2 ассоциирован с наиболее высокими уровнями специфических маркеров целиакии. Так, уровень анти-ТТГ IgA у детей с HLA-DQ2 в 2 раза выше, чем у пациентов с гаплотипом HLA-DQ8 ($p=0,011$) и в 2,5 раз выше, по сравнению с детьми из группы HLA-DQ7 ($p<0,001$). Титр ЭМА у детей с гаплотипом DQ2 в 1,1 раза выше, по

сравнению с детьми, имеющими аллель HLA-DQ8, и в 5,7 раз выше, чем при HLA-DQ7 ($p < 0,001$). Показатели антиглиадиновых антител классов IgA и IgG у пациентов с гаплотипом HLA-DQ2 в 4,3 и в 1,2 раза соответственно превышают аналогичные у детей с HLA-DQ8 ($p < 0,001$). В то же время у пациентов с гаплотипом HLA-DQ7 отмечаются наиболее низкие уровни специфических аутоантител. По мере углубления атрофических процессов в СOTК у пациентов с гаплотипом HLA-DQ2 отмечается увеличение уровня антител.

Степень генетического риска, определяемая различным сочетанием специфических аллелей на поверхности антигенпрезентирующих клеток, не оказывает существенного влияния на сроки манифестации заболевания, возраст постановки диагноза и длительность латентного периода. Кроме того, принадлежность к той или иной группе генетического риска не определяет особенностей клинической картины заболевания.

Тем не менее, анализ лабораторных данных у детей и подростков с целиакией в зависимости от степени генетического риска позволил выявить следующие закономерности. По мере уменьшения генетического риска отмечается снижение уровней специфических для заболевания антител. Так, уровень анти-ТТГ IgA у пациентов с высокой степенью риска в 1,7 раз выше, чем у пациентов группы умеренного риска ($p = 0,036$) и в 2,5 раза выше по сравнению с пациентами низкого риска ($p = 0,0004$). Уровень ЭМА у детей с низкой степенью генетического риска манифестации целиакии в 2,3 раза ниже, по сравнению с пациентами групп высокого ($p = 0,049$) и существенного риска ($p = 0,042$). Наиболее высокие значения антиглиадиновых антител так же выявлены при высокой степени генетического риска, превышая таковые в 1,8 в группе существенного риска ($p = 0,018$) и в 4,1 раз – у пациентов низкого риска ($p = 0,00008$).

По мере снижения степени генетического риска манифестации целиакии, обусловленного дозозависимым эффектом генов, отмечается уменьшение доли пациентов с тотальной степенью атрофии ворсин СOTК и

увеличение доли детей с умеренной степенью атрофических изменений. Так, при сочетании аллелей, определяющих существенный риск манифестации заболевания степень атрофии кишечных ворсин, соответствующая стадии Marsh 3С выявлена в 1,4 раза чаще, чем у пациентов высокого риска ($p=0,012$) и в 2,9 раз чаще, чем у пациентов низкого риска ($p<0,001$). Напротив, у пациентов с низкой степенью генетического риска в структуре атрофии ворсин С0ТК умеренная степень атрофии, соответствующая стадии Marsh 3В встречалась в 3,1 раза чаще, чем в группе умеренного риска ($p=0,044$) и в 2,3 раз чаще, чем в группе высокого риска ($p=0,016$). Таким образом, можно утверждать, что определенные комбинации аллелей HLA-DQ оказывают некоторое влияние на степень нарушения архитектоники кишечных ворсин и определяют высокие уровни серологических маркеров целиакии на момент верификации диагноза.

Подводя итоги проведённому исследованию, следует отметить, что современные алгоритмы клинично-лабораторной диагностики целиакии, если они внедряются в работу специализированных гастроэнтерологических отделений и сопровождаются информированностью врачей первичного звена здравоохранения, а также узких специалистов, приводят к существенному расширению показаний к обследованию и увеличению когорты пациентов, у которых происходит верификация целиакии. Помимо увеличения показателей заболеваемости и распространённости, внедрение метода анализа генетической предрасположенности и верификация характерных гаплотипов HLA позволяет существенно повысить достоверность диагностики и исключить ложноположительные результаты серологических тестов и морфологического исследования.

Структура выявленных в Ставропольском крае гаплотипов HLA у детей и подростков с целиакией в целом соответствует данным европейских стран с учётом несколько меньшей частоты HLA-DQ2 (80% против 90-92% в европейских странах) и несколько большей частоты HLA-DQ8 и HLA-DQ7 (суммарно около 20% против 8-10% в Европе).

ВЫВОДЫ

1. За период с 1996 по 2020 гг. в Ставропольском крае отмечается неуклонный рост числа детей и подростков с впервые выявленной целиакией. Максимальное количество впервые выявленных случаев заболевания отмечено в 2004 году (28 пациентов), в 2009 году (22 пациента), в 2012 году (29 пациентов) и в 2015 году (22 пациента), а минимальное – в 2017 и в 2019 году (7 и 11 пациентов соответственно). Заболеваемость целиакией в детской популяции Ставропольского края имеет два пика: в 2012 году – 5,3 на 100 тыс. населения и в 2015 году – 3,9 на 100 тыс. населения. Минимальные показатели заболеваемости выявлены в 2017 и в 2019 гг. – 1,2 на 100 тыс. населения и 1,9 на 100 тыс. населения соответственно. Распространенность целиакии нарастала до 2014 года, достигнув уровня 42,3 случая на 100 тысяч детского населения, в дальнейшем на протяжении последующих 6 лет сохраняется относительное стабильное значение – около 40 случаев на 100 тысяч детского населения.

2. В структуре целиакии до настоящего времени доминируют дети с типичными кишечными проявлениями, однако, в последнее десятилетие отчетлива тенденция к нарастанию в детской популяции пациентов с внекишечными симптомами. Выявленный патоморфоз клинической картины на протяжении анализируемого промежутка времени демонстрирует снижение частоты диарейного синдрома, а также жалоб на задержку темпов роста и дефицит массы тела. Наряду с этим увеличивается доля пациентов с неспецифической симптоматикой, что диктует необходимость повышения настороженности врачей амбулаторно – поликлинического звена в отношении ранней диагностики и выявления целиакии.

3. В структуре гаплотипов HLA-DQ у детей и подростков с целиакией, проживающих на территории Ставропольского края, отмечается превалирование форм с гаплотипом HLA-DQ2 – 81,3%, на втором месте по частоте выявления находится гаплотип HLA-DQ8 – 13,4%, на третьем –

гаплотип HLA-DQ7 – 5,3%. При этом в генетической структуре отмечается преобладание пациентов, имеющих высокий (35,8%) и существенный (39,5%) генетический риск манифестации целиакии, обусловленный дозозависимым эффектом генов.

4. Полиморфизм клинических проявлений у пациентов с различными гаплотипами HLA-DQ и различной степенью генетического риска свидетельствует об отсутствии влияния генетической детерминанты на характеристику клинической картины целиакии, что диктует необходимость осуществления диагностического поиска не только среди пациентов с типичными гастроинтестинальными проявлениями, но и у детей с неспецифической симптоматикой, а также среди групп риска.

5. Гаплотипы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 ассоциированы с наиболее высокими уровнями специфических для целиакии антител. В то же время у пациентов с гаплотипом HLA-DQ7 отмечаются наиболее низкие показатели серологических маркеров. По мере углубления атрофических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки у пациентов с гаплотипом HLA-DQ2 отмечается увеличение уровня антител. У пациентов с высокой степенью генетического риска манифестации целиакии выявлены наиболее высокие значения серологических маркеров. По мере снижения степени генетического риска отмечается снижение уровней специфических антител, уменьшение доли пациентов с тотальной степенью атрофии ворсин слизистой оболочки тонкой кишки и увеличение доли пациентов с умеренной степенью атрофических изменений в тонкой кишке.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Генетическое исследование должно рассматриваться как необходимый метод для отбора пациентов с целью динамического серологического скрининга (лица с аутоиммунными заболеваниями, хромосомными аномалиями, сибсы и родители пациентов с целиакией). Пациенты из групп риска с гаплотипами, ассоциированными с развитием заболевания, должны подвергаться серологическому обследованию с частотой 1 раз в 2-3 года, так как при наличии генетической предрасположенности целиакия может манифестировать в любом возрасте.
2. HLA–типирование аллелей предрасположенности к целиакии следует проводить пациентам гастроэнтерологического профиля с неопределенным диагнозом, лицам, входящим в группы риска по развитию целиакии, а также пациентам, начавшим соблюдать безглютеновую диету до проведения серологической и морфологической верификации диагноза.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование представляет собой законченную исследовательскую работу. Тем не менее, неуклонный рост заболеваемости и распространённости целиакии среди детей и подростков, а также продемонстрированный по результатам диссертационного исследования патоморфоз клинической картины, диктуют необходимость повышения осведомленности врачей различных специальностей относительно данного заболевания и включения его в круг дифференциально–диагностического поиска не только у детей с клиническими проявлениями синдрома мальабсорбции и отставанием в физическом развитии, но и с менее типичными симптомами, а также в группах с аутоиммунными эндокринопатиями, у детей с генетическими синдромами и в семьях пациентов с целиакией.

С целью оценки динамики эпидемиологического процесса целиакии в детской популяции, а также для осуществления мониторинга состояния здоровья пациентов, в особенности для преемственности между педиатрической и терапевтической службами, целесообразна разработка единого реестра больных целиакией в регионе.

Лица групп риска (пациенты с аутоиммунной патологией, хромосомными аномалиями, сибсы и родители пациентов с целиакией) в особенности, с учётом выявления по результатам HLA-типирования аллелей предрасположенности к целиакии высокого или существенного генетического риска манифестации целиакии, должны быть подвергнуты динамическому серологическому скринингу.

Таким образом, перспективами дальнейшей разработки результатов нашего исследования является выявление распространённости целиакии среди сибсов и родителей пациентов и выявление степени генетического риска её манифестации, что позволит раньше диагностировать атипичные и скрытые формы заболевания и, тем самым, предотвратить формирование

характерных для недиагностированной целиакии осложнений и неблагоприятных исходов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГА – антитела к глиадину

АЛТ – аланинаминотрансфераза

анти-ДПП – антитела к деамидированным пептидам глиадина

анти-ТТГ – антитела к тканевой трансглутаминазе

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БГД – безглютеновая диета

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ГДД – герпетиформный дерматит Дюринга

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

ТТГ – тканевая трансглутаминаза

ФНО – фактор некроза опухоли

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭМА – антитела к эндомиозию

ESPGHAN – Европейская ассоциация детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов

HCT – гематокрит

HGB – гемоглобин

HLA – Human Leukocyte Antigens (человеческий лейкоцитарный антиген)

Ig – иммуноглобулин

MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

MCV – средний объем эритроцита

RBC – эритроциты

RDW – ширина распределения эритроцитов

SDS – коэффициент стандартного отклонения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельмер, С.В. Клинические проявления целиакии: на пути к ранней диагностике / С.В. Бельмер, М.О. Ревна // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 188 (4). – С. 106–115.
2. Быкова, С.В. Эпидемиология целиакии в мире / С.В. Быкова, А.И. Парфенов, Е.А. Сабельникова // Альманах клинической медицины. – 2018. – № 46(1). – С. 23–31. – DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-23-31
3. Внекишечные (дерматологические) проявления синдрома мальабсорбции и целиакии / О.Н. Позднякова, О.Б. Немчанинова, А.В. Соколовская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 10. – С. 107–111. – DOI: 10.31146/1682-8658-esg-182-10-107-111.
4. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых / А.И. Парфенов, С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 89 (3). – С. 94–107. – DOI: 10.17116/terarkh201789394-107.
5. Генетические маркеры целиакии: современные представления / И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева [и др.] // Педиатр. – 2014. – №5 (2). – С.19–24. – DOI: 10.17816/PED5219-24.
6. Генетическое исследование больных целиакией на гены HLA II класса -DRB1, DQA1, DQB1 / Х.А. Курганов, А.Л. Данилова, А.Е. Яковлева [и др.] // Вестник гематологии. – 2015. – № 11 (2). – С. 44-48.
7. Герпетиформный дерматит Дюринга в детской дерматологии: вопросы диагностики и лечения / Ю.А. Новиков, Д.В. Заславский, О.В. Правдина [и др.] // Педиатр. – 2020. – № 11 (6). – С. 79–86. – DOI: 10.17816/PED11679-86.
8. Гормонально-метаболические закономерности нарушения минерализации костной ткани у детей с целиакией / Л.Я. Климов, Л.М. Абрамская, М.В. Стоян [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 149-154. – DOI: 10.21518/2079-701X-2017-1-149-154.

9. Гурова, М.М. Глютен-ассоциированные заболевания: особенности клиники и лабораторной диагностики. Обзор / М.М. Гурова // Лабораторная и инструментальная диагностика в клинической практике: сборник трудов НИЦ СПбГМУ. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 36–43.
10. Дегтерев, Д.А. Неврологические расстройства, ассоциированные с чувствительностью к глютену / Д.А. Дегтерев, И.В. Дамулин, А.И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 2. – С. 99–102.
11. Диагностика целиакии в свете новых рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD) / И.А. Иськова, Т.А. Кляритская, В.В. Цапак, В.В. Кривой // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – № 4. – С.5–13.
12. Диагностическая ценность «экспресс-тест на целиакию ВЮНИТ» / В.П. Новикова, С.В. Лапин, А.И. Будкова, А.М. Малкова // Медицина: теория и практика. – 2018. – № 3. – С. 54–59.
13. Дмитриева, Ю.А. Неврологические проявления у больных целиакией / Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова // Медицинский совет. – 2017. – № 9. – С. 93–96. – DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-93-96.
14. Дмитриева, Ю.А. Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность? / Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова // Медицинский совет. – 2018. – №2. – С. 156–161. – DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-156-161
15. Звягин, А.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену / А.А. Звягин, И.А. Бавыкина // Вопросы детской диетологии. – 2015. – № 13 (1). – С. 37–41.
16. Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии / С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, А.А. Новиков [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – № 94 (4). – С. 511–516. – DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201480.
17. Зуева, О.С. Целиакия у детей: принципы диагностики и лечения / О.С. Зуева, Н.Н. Зуев, Т.М. Рябова // Охрана материнства и детства. – 2021. – №1 (37). – С. 34–41.

18. Камалова, А.А. Современные аспекты диагностики целиакии у детей /А.А. Камалова, Д.О. Тимофеева, А.Р. Шакирова // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – № 19 (5). – С. 371–378. – DOI: 10.15690/vsp.v19i5.2217.
19. Камалова, А.А. Эволюция подходов к диагностике и терапии целиакии /А.А. Камалова, М.О. Пирогова// Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 6 (3). – С. 40–48.
20. Карякина, Л.А. Кожные маркеры целиакии / Л.А. Карякина, К.С. Кукушкина // Медицина: теория и практика. – 2019. – № 4 (1). – С. 114–119.
21. Кондратьева, Е.И., Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQA1 и DQB1 у больных целиакией г. Томска и г. Краснодара / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, О.В. Долбнева // Вопросы детской диетологии. – 2012. – № 10 (2). – С. 11–14.
22. Корниенко, Е.А. Нецелиакийная чувствительность к глютену / Е.А. Корниенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2017. – № 3. – С. 89–98.
23. Ливзан, М.А. Многоликая проблема непереносимости глютена / М.А. Ливзан, М.Ф. Осипенко, Н.В. Заякина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 145 (9). – С. 4–9.
24. Место видеокапсульной эндоскопии в диагностике целиакии / А.Я. Алиметов, П.П. Поляков, А.В. Оноприев [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (2). – С. 91–96. – DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000068.
25. Метаболизм костной ткани у детей и подростков с целиакией / Л.М. Абрамская, В.А. Курьянинова, М.В. Стоян [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2015. – № 4. – С. 19–24.
26. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии / С.И. Ситкин, Е.Б. Авалуева, Л.С. Орешко, А.И. Хавкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – № 66 (2). – С. 116–122. – DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-116-122.

27. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы / Г.Н. Янкина, Е.И. Кондратьева, Е.В. Лошкова [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2017. – №15 (1). – С. 13–24. – DOI: 10.20953/1727-5784-2017-1-13-24.
28. Ось микробиота–кость: современные представления о механизмах взаимодействия / А.И. Хавкин, В.П. Новикова, А.Ю. Вашура, Т.А. Ковтун // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – № 17 (5). – С. 66–74. – DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-66-74.
29. Предиктивная значимость генотипа HLA-DQ2.2 для детей с целиакией / Н.С. Шаповалова, В.П. Новикова, М.О. Ревна [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – № 7 (4). – С. 6-10. – DOI: 10.17116/dokgastro201870416.
30. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQA1 и DQB1 у больных сахарным диабетом 1-го типа и целиакией в Краснодарском крае / А.И. Тлиф, Е.И. Кондратьева, И.Ю. Черняк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 134 (5). – С. 65–70.
31. Роль неинвазивных маркеров повреждения энтероцитов и повышенной проницаемости в патогенезе целиакии / С.В. Быкова, Е.А. Сабельникова, А.А. Новиков [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – №17 (4). – С. 68–75. – DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-4-68-75.
32. Свечникова, Е.В. Клинический полиморфизм герпетиформного дерматита и атопического дерматита как заболеваний, ассоциированных с целиакией / Е.В. Свечникова, З.Б. Маршани, К.В. Пюрвеева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – №15 (1). – С. 61–64.
33. Современное представление о целиакии взрослых / Л.С. Орешко, И.Г. Бакулин, Е.Б. Авалуева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 188 (4). – С. 84–95. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95.
34. Современные представления о патогенетических механизмах целиакии: определяющая роль в клинических вариантах течения / П.В. Шумилов, Ю.Г

- Мухина, О.К. Нетребенко [и др.] // Педиатрия. – 2016. – № 95 (6). – С. 110 – 121.
35. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией / Ю.А. Дмитриева, Е.А. Рославцева, В.А. Курьянинова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № (10). – С. 74–80. – DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.
36. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией / Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. – М., 2015. – 22 с.
37. Целиакия / Л.И. Жусупбекова, Д.Е. Абзулинова, А.К. Ибраева [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 6. – С. 44-49.
38. Целиакия в практике гастроэнтеролога / А.А. Бессонов, Н.А. Крюкова, Е.М. Мухараева, В.В. Скворцов Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 167 (7). – С. 4–9. – DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-167–7–4–9.
39. Целиакия взрослых: клиника, диагностика, лечение / А.И. Парфенов, Е.А. Сабельникова, Л.М. Крумс [и др.] – М.: ВИТА-ПРЕСС, 2022. – 88 с.
40. Целиакия у детей / под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медпрактика-М, 2013. – 414 с.
41. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций / Е. А. Рославцева, Ю. А. Дмитриева, И. Н. Захарова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 188 (4). – С. 199–227.
42. Целиакия: история и современность / Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова, И.М. Османов [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 4. – С. 361–365. – DOI: 10.26442/26586630.2022.4.202010.
43. Целиакия: клинические особенности. Consilium medicum / И.Н. Захарова, Т.Э. Боровик, Е.А. Рославцева, [и др.] // Педиатрия. Consilium medicum. – 2014. – № 3. – С. 62-67.
44. A Comprehensive Review of the Neurological Manifestations of Celiac Disease and Its Treatment / D. Gala, S. Scharf, M. Kudlak [et al.] // Diseases. – 2022. – Vol. 10 (4). – P. 111. – DOI: 10.3390/diseases10040111.

45. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease / K. Mollazadegan, M. Kugelberg, S.M. Montgomery [et al.] //Diseases. *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36 (2). – P. 316–321. – DOI: 10.2337/dc12-0766.
46. Accuracy of Tests for Antibodies Against Tissue-transglutaminase in Diagnosis of Celiac Disease, Without Biopsy / K.J. Werkstetter, I.R. Korponay-Szabó, A. Popp [et al.] //Gastroenterology. – 2017. – Vol. 153 (4). – P. 924–935. – DOI:10.1053/j.gastro.2017.06.002.
47. Al-Zahrani, M.S. Clinical manifestations of gastrointestinal diseases in the oral cavity / M.S. Al-Zahrani, A.A. Alhassani, K.H. Zawawi //Saudi Dent J. – 2021. – Vol. 33 (8). – P. 835–841. – DOI: 10.1016/j.sdentj.2021.09.017.
48. American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease / A. Rubio-Tapia, I.D. Hill, C.P. Kelly [et al.] //Am J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108 (5). – P. 656–676. – DOI: 10.1038/ajg.2013.79.
49. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects / N. Taraghikhah, S. Ashtari, N. Asri [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 258. – DOI: 10.1186/s12876-020-01390-0.
50. Anemia and iron deficiency in children with potential celiac disease / M. Repo, K. Lindfors, M. Mäki [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2017. – Vol. 64 (1). – P. 56–62. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000001234/
51. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology: A prospective study from India/ N. Berry, J. Basha, N. Varma [et al.] //JGH Open. – 2018. – Vol. 2 (5). – P. 196–200. – DOI: 10.1002/jgh3.12073.
52. Anemia in pediatric celiac disease: Association with clinical and histological features and response to gluten-free diet / T. Rajalahti, M. Repo, L. Kivelä [et al.] // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2017. – Vol. 64 (1). – P. 1–6. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000001221.

53. Antibodies to deamidated gliadin peptides: an accurate predictor of coeliac disease in infancy/ S. Amarri, P. Alvisi, R. De Giorgio [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 33 (5). – P. 1027–1030. – DOI: 10.1007/s10875-013-9888-z.
54. Asri, N. The facts of celiac disease: a comprehensive review/ N. Asri, M. Rostami-Nejad // *International Journal of Celiac Disease.* – 2019. – Vol. 7 (2). – P. 48–52. – DOI: 10.12691/ijcd-7-2-7.
55. Association of serum 25(OH)Vit-D levels with risk of pediatric fractures: a systematic review and meta-analysis/ G. Yang, W.Y.W. Lee, A.L.H. Hung [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2021. – Vol. 32 (7). – P. 1287–1300. – DOI: 10.1007/s00198-020-05814-1.
56. Auricchio, R. Can celiac disease be prevented? / R. Auricchio, R. Troncone // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 1–6. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.672148.
57. Aydemir, Y. Vitamin D deficiency negatively affects both the intestinal epithelial integrity and bone metabolism in children with Celiac disease / Y. Aydemir, B. Erdogan, A. Türkeli // *Clinics and research in hepatology and gastroenterology.* – 2021. – Vol. 45 (4). – DOI: 10.1016/j.clinre.2020.08.002.
58. Ben Houmich, T. Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects / T. Ben Houmich, B. Admou // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2021. – Vol. 35. – DOI: 10.1177/20587384211008709.
59. Bibliometric analysis of global research productivity on vitamin D and bone metabolism (2001–2020): learn from the past to plan future / A.A. Malik, M. Baig, N.S. Butt [et al.] // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14 (3). – P. 542. – DOI: 10.3390/nu14030542.
60. Biesiekierski, J.R. What is gluten? / J.R. Biesiekierski // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 32 (1). – P. 78–81. – DOI: 10.1111/jgh.13703.
61. Bittker, S.S. Elevated levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in plasma as a missing risk factor for celiac disease / S.S. Bittker // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1–15. – DOI: 10.2147/CEG.S222353.

62. Bommu, V.J.L. Osteoporosis Can Be the Sole Presentation in Celiac Disease / V.J.L. Bommu, L. Mirza // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13 (12). – P. e20602. – DOI: 10.7759/cureus.20602.
63. Bone mineral density at diagnosis of celiac disease and after 1 year of gluten-free diet / S. Pantaleoni, M. Luchino, A. Adriani [et al.] // *Sci World J*. – 2014. – DOI: 10.1155/2014/173082.
64. Çakir, M., Celiac disease in children with chronic constipation / M. Çakir, S. Cezaroğlu, Ü. Çobanoğlu // *Turk J Med Sci*. – 2016. – Vol. 46 (3). – P. 651–656. – DOI: 10.3906/sag-1502-130.
65. Cardiovascular involvement in celiac disease / E.J. Ciaccio, S.K. Lewis, A.B. Biviano [et al.] // *World J Cardiol*. – 2017. – Vol. 9 (8). – P. 652–66. – DOI: 10.4330/wjc.v9.i8.652.
66. Catassi, C. The new epidemiology of celiac disease / C. Catassi, S. Gatti, A. Fasano // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2014. – Vol. 59 (1). – P. 7–9. – DOI: 10.1097/01.mpg.0000450393.23156.59.
67. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease: The Two Peas in a Pod / T. Ashok, N. Patni, M. Fatima [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14 (6). – P. e26243. – DOI: 10.7759/cureus.26243.
68. Celiac disease and headache in children: a narrative state of the art / L. Sabino, S. Marino, R. Falsaperla [et al.] // *Acta Biomed*. – 2020. – Vol. 91(3). – P. e2020056. – DOI: 10.23750/abm.v91i3.8224.
69. Celiac disease and HLA-DQ genotype: diagnosis of different genetic risk profiles related to the age in Badajoz, southwestern Spain / M.J. Fernández-Cavada-Pollo, M.I. Alcalá-Peña, M.L. Vargas-Pérez [et al.] // *Rev Esp Enferm Dig*. – 2013. – Vol. 105 (8). – P. 469–476. – DOI: 10.4321/s1130-01082013000800005.
70. Celiac Disease and Neurological Manifestations: From Gluten to Neuroinflammation / M.L. Giuffrè, S. Gazzin, C. Zoratti [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2022. – Vol. 23 (24). – P. 15564. – DOI: 10.3390/ijms232415564.

71. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis / G. Saccone, V. Berghella, L. Sarno [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 214 (2). – P. 225–234. – DOI: 10.1016/j.ajog.2015.09.080.
72. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution / G. Casella, G. Orfanotti, L. Giacomantonio [et al.] // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* – 2016. – Vol. 9 (4). – P. 241–249.
73. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms / C. Tersigni, R. Castellani, de C. Waure [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2014. – Vol. 20 (4). – P. 582–593. – DOI: 10.1093/humupd/dmu007.
74. Celiac disease and the risk of kidney diseases: A systematic review and meta-analysis / K. Wijarnpreecha, C. Thongprayoon, P. Panjawatanan [et al.] // *Dig Liver Dis* – 2016. – Vol. 48 (12). – P. 1418–1424. – DOI: 10.1016/j.dld.2016.08.115.
75. Celiac disease arthropathy and autoimmunity study / T. Iqbal, M.A. Zaidi, G.A. Wells [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol* – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 99–105. – DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07272.x.
76. Celiac disease from a global perspective / E. Lionetti, S. Gatti, A.C. Pulvirenti // *Best Pract Res Clin Gastroenterol* – 2015. – Vol. 29 (3). – P. 365–79. – DOI: 10.1016/j.bpg.2015.05.004.
77. Celiac disease in first-degree relatives of celiac children / A. Oliveira, E. Trindade, M. Tavares [et al.] // *Arq Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 49 (3). – P. 204–207. – DOI: 10.1590/s0004-28032012000300007.
78. Celiac disease in Iran: a systemic review and meta-analysis / R. Mohammadibakhsh, R. Sohrabi, M. Salemi [et al.] // *Electron Physician.* – 2017. – Vol. 9 (3). – P. 3883–3895. – DOI: 10.19082/3883.
79. Celiac disease in non-clinical populations of Japan / M. Fukunaga, N. Ishimura, C. Fukuyama [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53 (2). – P. 208–214. – DOI: 10.1007/s00535-017-1339-9.

80. Celiac Disease in Women with Infertility: A Meta-Analysis / P. Singh, S. Arora, S. Lal [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 50 (1). – P. 33–39. – DOI: 10.1097/MCG.0000000000000285.
81. Celiac disease is not more prevalent in patients undergoing in vitro fertilization and does not affect reproductive outcomes with or without treatment: a large prospective cohort study / C.R. Juneau, J.M. Franasiak, L.R. Goodman [et al.] // *Fertil Steril* – 2018. – Vol. 110 (3). – P. 437–442. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.030.
82. Celiac disease may be rare among children in South China / C.P. Liang, L.L. Geng, P.Y. Chen [et al.] // *J Int Med Res.* – 2022. – Vol. 50 (2). – DOI: 10.1177/03000605221076923.
83. Celiac Disease Screening in the Siblings of Pediatric Patients with a Confirmed Diagnosis: A Cross-sectional Study / S. Ahmadipour, M.R. Nejad, S. Soleimani [et al.] // *J Compr Ped.* – 2023. – Vol. 14 (1). – DOI: 10.5812/compped-132834.
84. Celiac disease susceptibility: The genome and beyond / I. García-Santisteban, I. Romero-Garmendia, A. Cilleros-Portet [et al.] // *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* – 2021. Vol. 358. – P. 1–45. – DOI: 10.1016/bs.ircmb.2020.10.002.
85. Celiac Disease Symptom Resolution: Effectiveness of the Gluten-free Diet / N. Sansotta, K. Amirikian, S. Guandalini, H. Jericho // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2018. – Vol. 66 (1). – P. 0,48–52. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000001634.
86. Celiac Disease, Beyond the Bowel: A Review of Its Neurological Manifestations / S.C. Patel, D. Shreya, D.I. Zamora [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13 (12). – P. e20112. – DOI: 10.7759/cureus.20112.
87. Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders / M. Valvano, S. Longo, G. Stefanelli G. [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (4). – P. 940. – DOI: 10.3390/nu12040940.

88. Celiac disease: a clinical review / B. Al-Bawardy, D.C. Codipilly, A. Rubio-Tapia [et al]. // *Abdom Radiol (NY)*. – 2017. – Vol. 42 (2). – P. 351–360. – DOI: 10.1007/s00261-016-1034-y.
89. Celiac disease: a comprehensive current review / G. Caio, U. Volta, A. Sapone [et al.] // *BMC Med*. – 2019. – Vol. 17 (1). – P. 142. – DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z.
90. Celiac Disease: Diagnostic Standards and Dilemmas / D.H. Kaswala, G. Veeraraghavan, C.P. Kelly, D.A. Leffler // *Diseases*. – 2015. – Vol. 3 (2). – P. 86–101. – DOI: 10.3390/diseases3020086.
91. Celiac disease: From pathophysiology to treatment / I. Parzanese, D. Qehajaj, F. Patrino, F. Patrino [et al] // *World J Gastrointest Pathophysiol* – 2017. – Vol. 8 (2). – P. 27–38. – DOI: 10.4291/wjgp.v8.i2.27.
92. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier // M. Schumann, B. Siegmund, J.D. Schulzke, M. Fromm // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. – 2017. – Vol. 3 (2). – P. 150–162. – DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.12.006.
93. Changes in presentation of Celiac disease in Ireland from the 1960s to 2015 / P. Dominguez Castro, G. Harkin, M. Hussey [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol* – 2016. – Vol. 15 (6). – P. 864–871. – DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.018.
94. Changing epidemiology of liver involvement in children with celiac disease / E. Benelli, S. Naviglio, L. Luigina De [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. – 2017. – Vol. 68 (4). – P. 547–551. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000002209.
95. Child with multiple fractures: a rare presentation of a common disease / F.D. Costa, C. Maia, S. Almeida, R. Ferreira // *BMJ Case Rep*. – 2017. – DOI: 10.1136/bcr-2016-218477.
96. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41(1). – P. 126–136. – DOI: 10.2337/dc18-S012.

97. Clappison, E. Psychiatric manifestations of coeliac disease, a systematic review and meta-analysis / E. Clappison, M. Hadjivassiliou, P. Zis // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 142. – DOI: 10.3390/nu12010142.
98. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis / J. Bajor, Z. Szakacs, N. Farkas [et al.] // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14 (2). – P. e0212329. – DOI: 10.1371/journal.pone.0212329.
99. Clinical and immunological relevance of anti-neuronal antibodies in celiac disease with neurological manifestations / G. Caio, R. De Giorgio, A. Venturi [et al.] // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 146–152.
100. Clinical and Paraclinical Screening for Celiac Disease in Children with Intractable Epilepsy / G.G. Esslami, B. Allahverdi, R.S. Badv [et al.] // *Neurol Res Int*. – 2021. – DOI: 10.1155/2021/1639745.
101. Clinical evaluation of dental enamel defects and oral findings in coeliac children / D.A. Bıçak, N. Urgancı, S. Akyüz [et al.] // *Eur. Oral Res*. – 2019. – Vol. 52 (3). – P. 150–156. – DOI: 10.26650/eor.2018.525.
102. Clinical Evaluation of Specific Oral Manifestations in Pediatric Patients with Ascertained versus Potential Coeliac Disease: A Cross-Sectional Study / E. Bramanti, M. Cicciù, G. Matacena [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract*. – 2014. – DOI: 10.1155/2014/934159.
103. Clinical Presentation of Celiac Disease and Diagnosis Accuracy in a Single-Center European Pediatric Cohort over 10 Years / A.R. Di Biase, G. Marasco, F. Ravaioli [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13 (11). – P. 4131. – DOI: 10.3390/nu13114131.
104. Coeliac disease / K. Lindfors, C. Ciacci, K. Kurppa [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2019. – Vol. 5 (1). – P. 3. – DOI: 10.1038/s41572-018-0054-z.
105. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia in children: a case report / B.E. Hasbaoui, J.E. Mahi, R. Abilkassem, A. Agadr // *Pan African Medical Journal*. – 2022. – Vol. 41 (1). – P. 27. – DOI: 10.11604/pamj.2022.41.27.29084.

106. Coeliac Disease in Elderly Patients: Value of Coeliac Lymphogram for Diagnosis / F. Fernández-Bañares, S. Farrais, M. Planella [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13 (9). – DOI: 10.3390/nu13092984.
107. Coeliac Disease Pathogenesis: The Uncertainties of a Well-Known Immune Mediated Disorder / M.R. Dunne, G. Byrne, F.G. Chirido, C. Feighery // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – DOI: 10.3389/fimmu.2020.01374.
108. Coeliac disease re-screening among once seronegative at-risk relatives: A long-term follow-up study / S. Paavola, K. Kurppa, H. Huhtala [et al.] // *United European Gastroenterol J*. – 2022. – Vol. 10 (6). – P. 585–593. – DOI: 10.1002/ueg2.12255.
109. Cohn A. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis / A. Cohn, A.M. Sofia, S.S. Kupfer // *Curr Diab Rep*. – 2014. – Vol. 14 (8). – P. 517. – DOI: 10.1007/s11892-014-0517-x.
110. Comparison of small gut and whole gut microbiota of first-degree relatives with adult celiac disease patients and controls / R. Bodkhe, S.A. Shetty, D.P. Dhotre [et al.] // *Front Microbiol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 164. – DOI: 10.3389/fmicb.2019.00164.
111. Cooccurrence of Type 1 Diabetes and Celiac Disease Autoimmunity / W. Hagopian, H.S. Lee, E. Liu [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140 (5). – P. e20171305. – DOI: 10.1542/peds.2017-1305.
112. Cross-sectional study of celiac autoimmunity in a population of Vietnamese children / S. Zanella, L. De Leo, L. Nguyen-Ngoc-Quynh [et al.] // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6 (6). – P. e011173. – DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011173.
113. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease / L. Rodrigo, V. Beteta-Gorriti, N. Alvarez [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10 (7). – P. 800. – DOI: 10.3390/nu10070800.
114. Daron, C. Occurrence of rheumatic symptoms in celiac disease: A meta-analysis: Comment on the article «Osteoarticular manifestations of celiac disease and

non-celiac gluten hypersensitivity» by Dos Santos and Liote / C. Daron, M. Soubrier, S. Mathieu // *Joint Bone Spine*. – 2017. – Vol. 84 (5). – P. 645–646. – DOI: 10.1016/j.jbspin.2017.03.006.

115. De Andrés, A. Distal duodenum versus duodenal bulb: intraepithelial lymphocytes have something to say in celiac disease diagnosis / A. De Andrés, C. Camarero, G. Roy // *Dig Dis Sci*. – 2015. – Vol. 60 (4). – P. 1004–1009. – DOI: 10.1007/s10620-014-3414-x.

116. De Lorgeril, M. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? / M. De Lorgeril, P. Salen // *Int J Food Sci Nutr*. – 2014. – Vol. 65 (5). – P. 577–581. – DOI: 10.3109/09637486.2014.886185.

117. Dental and oral manifestations of celiac disease / I.T.S.A. Cruz, F.C. Fraiz, A. Celli [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. – 2018. – Vol. 23 (6). – P. 639–645. – DOI: 10.4317/medoral.22506.

118. Dental Manifestations and Celiac Disease – An Overview / H. Wieser, M. Amato, M. Caggiano, C. Ciacci // *J. Clin. Med*. – 2023. – Vol. 12 (8). – P. 2801. – DOI: 10.3390/jcm12082801.

119. Dental maturity in children with celiac disease: a case-control study / N.M. Alamoudi, F.A. Alsadat, A.A. El-Housseiny [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 311. – DOI: 10.1186/s12903-020-01316-y.

120. Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Celiac Disease / T. Reunala, T. Salmi, K. Hervonen [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10 (5). – P. 602. – DOI: 10.3390/nu10050602.

121. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease / P. Collin, T. Salmi, K. Hervonen [et al.] // *Ann Med*. – 2017. – Vol. 49 (1). – P. 23–31. – DOI: 10.1080/07853890.2016.1222450.

122. Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives / E. Antiga, R. Maglie, L. Quintarelli [et al.] // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1290. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.01290.

123. Determinants and Trends of Adherence to a Gluten-Free Diet in Adult Celiac Patients on a Long-Term Follow-Up (2000–2020) / A. Schiepatti, S. Maimaris, M.L.

Nicolardi [et al] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 20 (4). – P. e741-e749. – DOI: 10.1016/j.cgh.2020.12.015.

124. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology / F.J. Ludvigsson, J.C. Bai, F. Biagi [et al.] // Gut. – 2014. – Vol. 63 (8). – P. 1210–1228. – DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306578.

125. Diagnostic Yield of Isolated Deamidated Gliadin Peptide Antibody Elevation for Celiac Disease / N.A. Hoerter, S.E. Shannahan, J.Suarez [et al.] // Dig Dis Sci. – 2017. – Vol. 62(5). – P. 1272–1276. – DOI: 10.1007/s10620-017-4474-5.

126. Dieli-Crimi, R. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications / R. Dieli-Crimi, M.C. Cénit, C. Núñez // J Autoimmun. – 2015. – Vol. 64. – P. 26–41. – DOI: 10.1016/j.jaut.2015.07.003.

127. Dietary Pattern After the Weaning and Lactation Period are Associated With Celiac Disease Autoimmunity in Children / M. Barroso, S.A. Beth, T. Voortman [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 154 (8). – P. 2087–2096. – DOI: 10.1053/j.gastro.2018.02.024.

128. Different binding motifs of the celiac disease-associated HLA molecules DQ2.5, DQ2.2, and DQ7.5 revealed by relative quantitative proteomics of endogenous peptide repertoires / E. Bergseng, S. Dorum, O. Magnus [et al.] // Immunogenetics. – 2015. – Vol. 67 (2). – P. 73–84. – DOI: 10.1007/s00251-014-0819-9.

129. Different DRB1*03:01 DQB1*02:01 haplotypes confer different risk for celiac disease / S. Alshiekh, L.P. Zhao, A. Lernmark [et al.] // HLA. – 2017. – Vol. 90 (2). – P. 95–101. – DOI: 10.1111/tan.13065.

130. Dogan, Y. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease / Y. Dogan, S. Yildirmaz, I.H. Ozercan // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012. – Vol. 55 (2). – P. 205–208. – DOI: 10.1097/MPG.0b013e318249378c.

131. Duodenal Bulb Histology in Paediatric Celiac Disease: A Case-Control Study / E. Boschee, A. Lacson, J. urner, J. Yap // J Can Assoc Gastroenterol. – 2020. – Vol. 3 (5). – P. 210–215. – DOI: 10.1093/jcag/gwz014.

132. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children / E. Sánchez, E. Donat, C. Ribes-Koninckx [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2013. – Vol. 79 (18). – P. 5472–5479. – DOI: 10.1128/AEM.00869-13.
133. Early Fecal Microbiota Composition in Children Who Later Develop Celiac Disease and Associated Autoimmunity / A. Rintala, I. Riikonen, A. Toivonen [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53 (4). – P. 403–409. – DOI: 10.1080/00365521.2018.1444788.
134. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study / A. Myléus, O. Hernell, L. Gothefors [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2012. – Vol. 12. – P. 194. – DOI: 10.1186/1471-2431-12-194.
135. Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease / A. Comba, G. Caltepe, O. Yuce [et al.] // *Arch Argent Pediatr.* – 2018. – Vol. 116 (4). – P. 248–255. – DOI: 10.5546/aap.2018.eng.248.
136. Efficacy of Duodenal Bulb Biopsy for Diagnosis of Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / T.R. McCarty, C.R. O'Brien, A. Gremida [et al.] // *Endosc Int Open.* – 2018. – Vol. 6 (11). – P. 1369–1378. – DOI: 10.1055/a-0732-5060.
137. Elbek-Cubukcu, C. Assessment of oral manifestations in pediatric patients with celiac disease in relation to marsh tpeest / C. Elbek-Cubukcu, H.A. Arsoy, G. Ozkaya // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2023. – Vol. 28 (1). – P. 9–15. – DOI: 10.4317/medoral.25490.
138. Elfström, P. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes / P. Elfström, J. Sundström, J.F. Ludvigsson // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 40 (10). – P. 1123–1132. – DOI: 10.1111/apt.12973.
139. Elshoryi, N.A. Celiac Disease / N.A. Elshoryi // *Food Allergies and Intolerances.* – 2021. – DOI:10.5772/intechopen.97834
140. Enfermedad celíaca, epilepsia y calcificaciones cerebrales [Celiac disease, epilepsy and cerebral calcifications] / F. Barril, I. Lagger, L. Carballo [et al.] // *Medicina (B Aires).* – 2020. – Vol. 80 (6). – P. 707–709.

141. Ensari, A. Diagnosing celiac disease: A critical overview / A. Ensari, M.N. Marsh // *Turk J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 30(5). – P. 389–397. – DOI: 10.5152/tjg.2018.18635.
142. Enterovirus as Trigger of Coeliac Disease: Nested Case-Control Study Within Prospective Birth Cohort / C.R. Kahrs, K. Chuda, G. Tapia [et al.] // *BMJ.* – 2019. – Vol. 364. – P. 1231. – DOI: 10.1136/bmj.1231.
143. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease / S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabó [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – Vol. 54 (1). – P. 136–160. – DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
144. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma, U. Volta, R. Auricchio [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2019. – Vol. 7 (5). – P. 583–613. – DOI: 10.1177/2050640619844125.
145. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 / S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabó [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2020. – Vol. 70 (1). – P. 141–156. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497.
146. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease / M.I. Pinto-Sánchez, P. Bercik, E.F. Verdu, J.C. Bai // *Dig. Dis.* – 2015. – Vol. 33 (2). – P. 147–154. – DOI: 10.1159/000369541.
147. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes / P. Laurikka, S. Nurminen, L. Kivelä, K. Kurppa // *Nutrients* – 2018. – Vol. 10 (8). – P. 1015. – DOI: 10.3390/nu10081015.
148. Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? / M. Durazzo, A. Ferro, I. Brascugli [et al.] // *R. J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11 (1). – P. 258. – DOI: 10.3390/jcm11010258.
149. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms / S. Nardecchia, R. Auricchio, V. Discepolo, R. Troncone // *Front Pediatr.* – 2019. – Vol.7. – P. 56. – DOI: 10.3389/fped.2019.00056.

150. Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation / S. Nurminen, L. Kivelä, H. Huhtala [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2019. – Vol. 108 (4). – P. 681–687. – DOI: 10.1111/apa.14324.
151. Factors That Increase the Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life / K.M. Kemppainen, K.F. Lynch, E. Liu [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 15 (5). – P. 694–702. – DOI: 10.1016/j.cgh.2016.10.033.
152. Fracture risk assessment in celiac disease: A registry-based cohort study / D.R. Duerksen, L.M. Lix, H. Johansson [et al.] // *PMC.* – 2021. – Vol. 32 (1). – P. 93–99. – DOI: 10.1007/s00198-020-05579.
153. Frequency of HLA-DQB1*0201/02 and DQB1*0302 alleles and tissue transglutaminase antibody seropositivity in children with type 1 diabetes mellitus. *Asian Pac J. Allergy Immunol.* – 2017. – Vol. 35 (2). – P. 82–85. – DOI: 10.12932/AP0751.
154. General Health, Systemic Diseases and Oral Status in Adult Patients with Coeliac Disease / A. Nota, S. Abati, F. Bosco [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (12). – P. 3836. – DOI: 10.3390/nu12123836.
155. Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? / M. Sciurti, F. Fornaroli, F. Gaiani [et al.] // *Acta Biomed.* – 2018. – Vol. 89 (9-S). – P. 17–21. – DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7953.
156. Genetics and Epigenetics of Celiac disease: Heads or Tails? / P. Torabian, M. Dehestani, A. Izanloo [et al.] // *Journal of Genes & Cells.* – 2018. – Vol. 4 (2). – P. 67–75. – DOI:10.15562/gnc.65
157. Genomic prediction of celiac disease targeting HLA-positive individuals / G. Abraham, A. Rohmer, J.A. Tye-Din [et al.] // *Genome Med.* – 2015. – Vol. 7 (1). – P. 72. – DOI: 10.1186/s13073-015-0196-5.
158. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis / P. Singh, A. Arora, T.A. Strand [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 16 (6). – P. 823–836. – DOI: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.

159. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease: A Position Paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / H. Szajewska, R. Shamir, L. Mearin [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2016. – Vol. 62(3). – P. 507–513. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000001105.
160. Goodwin, G. Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Distinct Autoimmune Disorders That Share Common Pathogenic Mechanisms / G. Goodwin // *Horm Res Paediatr.* – 2019. – Vol. 92 (5). – P. 285–292. – DOI: 10.1159/000503142.
161. Graziano, M. An update on the cutaneous manifestations of coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity / M. Graziano, M. Rossi // *Int Rev Immunol.* – 2018. – Vol. 37 (6). – P.291–300. – DOI: 10.1080/08830185.2018.1533008.
162. Green, P.H. Celiac disease / P.H. Green, B. Lebwohl, R. Greywoode // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135 (5). – P. 1099-106. – DOI: 10.1016/j.jaci.2015.01.044.
163. Guandalini, S. The approach to Celiac Disease in children / S. Guandalini // *Int J Pediatr Adolesc Med.* – 2017. – Vol. 4 (3). – P. 124–127. – DOI: 10.1016/j.ijpam.2017.08.002.
164. Gut Microbiota Trajectory in Early Life may Predict Development of Celiac Disease / M. Olivares, A.W. Walker, A. Capilla [et al.] // *Microbiome.* – 2018. – Vol. 6 (1). – P. 36. – DOI: 10.1186/s40168-018-0415-6.
165. High prevalence of celiac disease among Danish adolescents – a population-based study / C. Crawley, S.D. Sander, E.A. Nohr [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2022. – Vol. 74 (1). – P. 85–90. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000003247.
166. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis: Systematic review and meta-analysis/ L. Haggard, I. Glimberg, B. Lebwohl [et al.] // *Liver Int.* – 2021. – Vol. 41 (11). – P. 2693–2702. – DOI: 10.1111/liv.15000.
167. HLA Genotyping in Romanian Adult Patients with Celiac Disease, their First-degree Relatives and Healthy Persons / I. Maruntelu, C.M. Preda, I. Sandra [et al.] // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2022. – Vol. 31 (2). – P. 191–197. – DOI: 10.15403/jgld-4187.

168. HLA-DQ-Gluten Tetramer Blood Test Accurately Identifies Patients With and Without Celiac Disease in Absence of Gluten Consumption / V.K. Sarna, K.E.A. Lundin, L. Morkrid [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 154 (4). – P. 886–896. – DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.006.
169. Hokari, R. Extremely low prevalence of celiac disease in Japan: eternal silence or just the calm before the storm? / R. Hokari, M. Higashiyama // *JGH Open*. – 2020. – Vol. 4 (4). – P. 554–555. – DOI:10.1002/jgh3.12352
170. Holmes, G. The serological diagnosis of coeliac disease - a step forward / G. Holmes, C. Ciacci // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. – 2018. – Vol. 11 (3). – P. 209–215.
171. Ianiro, G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease / G. Ianiro, A. Gasbarrini, G. Cammarota // *World J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 19 (46). – P. 8562–8570. – DOI: 10.3748/wjg.v19.i46.8562.
172. Identification of non-HLA genes associated with celiac disease and country-specific differences in a large, international pediatric cohort / A. Sharma, X. Liu, D. Hadley [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (3). – P. e0152476. – DOI: 10.1371/journal.pone.0152476.
173. Immune development and intestinal microbiota in celiac disease / T. Pozo-Rubio, M. Olivares, E. Nova [et al.] // *Clin Dev Immunol*. – 2012. – P. 654143. – DOI: 10.1155/2012/654143.
174. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients / M.S. Lorete, T. Skare, A. Vinholi [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig*. – 2016. – Vol. 108 (2). – P. 84–88. – DOI: 10.17235/reed.2015.3953/2015.
175. Incidence of celiac disease is increasing over time: a systematic review and meta-analysis / J.A. King, J. Jeong, F.E. Underwood [et al.] // *Am J Gastroenterol* – 2020. – Vol. 115 (4). – P. 507–525. – DOI: 10.14309/ajg.0000000000000523.
176. Increased prevalence of celiac disease in school – age children in Italy / S. Gatti, E. Lionetti, L. Balanzoni [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol. 18 (3). – P. 596–603. – DOI: 10.1016/j.cgh.2019.06.013.

177. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease / S.M. Moleski, C.C. Lindenmeyer, J.J. Veloski [et al.] // *Ann Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 28 (2). – P. 236–240.
178. Infections and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Prospective Nationwide Cohort Study / K. Marild, C.R. Kahrs, G. Tapia [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110 (10). – P. 1475–1484. – DOI: 10.1038/ajg.2015.287.
179. Interplay between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: implications in Treatment / N. Kaur, S.K. Bhadada, R.W. Minz [et al.] // *Dig Dis.* – 2018. – Vol. 36 (6). – P. 399–408. – DOI: 10.1159/000488670.
180. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children E. Lionetti, S. Castellaneta, R. Francavilla [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2014. – Vol. 371 (14). – P. 1295–1303. – DOI: 10.1056/NEJMoa1400697.
181. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease / V. Talarico, L. Giacotti, G.A. Mazza [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13 (5). – P. 1695. – DOI: 10.3390/nu13051695.
182. Irvine, A.J. Screening for Celiac Disease in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-analysis / A.J. Irvine, W.D. Chey, A.C. Ford // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112 (1). – P. 65–76. – DOI: 10.1038/ajg.2016.466.
183. Is a Gluten-Free Diet Enough to Maintain Correct Micronutrients Status in Young Patients with Celiac Disease? / T. Nestares, R. Martín-Masot, A. Labella [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (3). – P. 844. – DOI: 10.3390/nu12030844.
184. Is it necessary to screen for celiac disease in adult idiopathic osteoporosis? / B. Shahbazkhani, N. Aletaha, A. Khonche [et al.] // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 140-145.
185. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes / F.H. Mahmud, N.S. Elbarbary, E. Fröhlich-Reiterer [et al.] // *Pediatr Diabetes.* – 2018. – Vol. 19 (27). – P. 275–286. – DOI: 10.1111/pedi.12740.

186. Jajam, M. Oral manifestations of gastrointestinal disorders / M. Jajam, P. Bozzolo, S. Niklander // *J Clin Exp Dent.* – 2017. – Vol. 9 (10). – P. 1242–1248. – DOI: 10.4317/jced.54008.
187. Jericho, H. Extra-Intestinal manifestation of celiac disease in children / H. Jericho, S. Guandalini // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (6). – P. 755. – DOI: 10.3390/nu10060755.
188. Jericho, H. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet / H. Jericho, N. Sansotta, S. Guandalini // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* – 2017. – Vol. 65 (1). – P. 75–79. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000001420.
189. Kamycheva, E. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey / E. Kamycheva, T. Goto, C.A. Jr. Camargo // *Osteoporos Int.* – 2017. – Vol. 28 (3). – P. 781–790. – DOI: 10.1007/s00198-016-3791-4.
190. Krupa-Kozak, U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment / U. Krupa-Kozak // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30 (1). – P. 16–24. – DOI: 10.1016/j.nut.2013.05.027.
191. Kurppa, K. Coeliac disease in children with type 1 diabetes / K. Kurppa, A. Laitinen, D. Agardh // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2018. – Vol. 2 (2). – P. 133–143. – DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30172-4.
192. Lane-Hamilton syndrome - Is it really a needle in a haystack? / S.A. Mondkar, M.S. Tullu, P. Sathe, M. Agrawal // *J Postgrad Med.* – 2022. – Vol. 68 (3). – P. 162–167. – DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_1163_20.
193. Lebowhl, B. Coeliac Disease / B. Lebowhl, D.S. Sanders, P.H.R. Green // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – P. 70–81. – DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8.
194. Lebowhl, B. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. B. Lebowhl, A. Rubio-Tapia // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160 (1). – P. 63–75. – DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.

195. Leffler, D.A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease / D.A. Leffler, H.R. Green, A. Fasano // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 12 (10). – P. 561–571. – DOI: 10.1038/nrgastro.2015.131
196. Lerner, A. Increased Knowledge and Awareness of Celiac Disease will Benefit the Elderly / A. Lerner, T. Matthias // *Int. J. Celiac Dis.* – 2015. – Vol. 3 (3). – P. 112–114. – DOI:10.12691/ijcd-3-3-6
197. Makharia, G.K. Celiac disease in Asia / G.K. Makharia, C. Catassi // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2019. – Vol. 48 (1). – P. 101–113. – DOI: 10.1016/j.gtc.2018.09.007.
198. Marciano, F. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms / F. Marciano, M. Savoia, P. Vajro // *Dig Liver Dis.* – 2016. – Vol. 48 (2). – P. 112–119. – DOI: 10.1016/j.dld.2015.11.013.
199. Mardini, H.E. Racial Differences in the Prevalence of Celiac Disease in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2009–2012 / H.E. Mardini, P. Westgate, A.Y. Grigorian // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 60 (6). – P. 1738–1742. – DOI: 10.1007/s10620-014-3514-7
200. McAllister, B.P. A Comprehensive Review of Celiac Disease/Gluten-Sensitive Enteropathies. *Clin. Rev* / B.P. McAllister, E. Williams, K. Clarke // *Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 57 (2). – P. 226–243. – DOI: 10.1007/s12016-018-8691-2.
201. McGrath, S. Cardiomyopathy responsive to gluten withdrawal in a patient with coeliac disease / S. McGrath, A. Thomas, D.A. Gorard // *BMJ Case Rep.* – 2016. – DOI: 10.1136/bcr-2015-213301.
202. Measuring change in small intestinal histology in patients with celiac disease / D.C. Adelman, J. Murray, T.T. Wu [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113 (3). – P. 339–347. – DOI: 10.1038/ajg.2017.480.
203. Metagenomics of the Fecal Virome Indicate a Cumulative Effect of Enterovirus and Gluten Amount on the Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Genetically At Risk Children: The TEDDY Study / K. Lindorfs, J. Lin, H.S. Lee [et al.] // *Gut.* – 2020. – Vol. 69 (8). – P. 1416–1422. – DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319809.

204. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease / S. Rautava, R. Luoto, S. Salminen, E. Isolauri // *Nat Rev GastroenterolHepatol.* – 2012. – Vol. 9 (10). – P. 565–576. – DOI: 10.1038/nrgastro.2012.144.
205. Mittal, S.K. Celiac Disease and Anemia / S.K. Mittal, M. Bhattacharya // *Indian Pediatr.* – 2018. – Vol. 55 (1). – P. 23–24.
206. Molar incisor hypomineralization and celiac disease / H.H. Kuklik, I.T.S.A. Cruz, A. Celli [et al.] // *Arq Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 57 (2). – P. 167–171. – DOI: 10.1590/s0004-2803.202000000-31.
207. Molecular Biomarkers for Celiac Disease: Past, Present and Future / A.D. Ramírez-Sánchez, I.L. Tan, B.C. Gonera-de Jong [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (22). – P. 8528. – DOI: 10.3390/ijms21228528.
208. Narrative Review: Nutrient Deficiencies in Adults and Children with Treated and Untreated Celiac Disease / J.M. Kreutz, M.P.M. Adriaanse, E. Van der Ploeg, A.C.E. Vreugdenhil // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 500. – DOI: 10.3390/nu12020500.
209. Neurologic deficits in patients with newly diagnosed celiac disease are frequent and linked with autoimmunity to transglutaminase 6 / M. Hadjivassiliou, I.D. Croall, P. Zis [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 17 (13). – P. 2678–2686. – DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.014.
210. Nogueira Oliveira, G. Review of celiac disease presentation in a pediatric tertiary Centre / G. Nogueira Oliveira, R. Mohan, A. Fagbemi // *Arq Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 55 (1). – P. 86–93. – DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-17.
211. Nutritional deficiencies in children with celiac disease resulting from a gluten-free diet: A systematic review / G. Di Nardo, M.P. Villa, L. Conti [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11(7). – P. 1588. – DOI: 10.3390/nu11071588.
212. Oral and dental manifestations of celiac disease in children: a case-control study / F.A. Alsadat, N.M. Alamoudi, A.A. El-Housseiny [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 669. – DOI: 10.1186/s12903-021-01976-4.

213. Oral Manifestations in Pediatric Patients with Coeliac Disease – A Review Article / V.M.P. Macho, A.S. Coelho, D.M.V. e Silva, D.J.C. de Andrade // *Open Dent. J.* – 2017. – Vol. 11. – P. 539–545. – DOI: 10.2174/1874210601711010539
214. Oral manifestations of celiac disease in French children / L.V. Moreau, O. Dicky, E. Mas [et al.] // *Arch. Pédiatrie.* – 2021. – Vol. 28 (2). – P. 105–110. – DOI: 10.1016/j.arcped.2020.11.002.
215. Osteoporosis and osteoporotic fractures in gastrointestinal disease / O.H. Jin, R.K. Hei, P.B. Joon, Y.B. Ho // *J Bone Metab.* – 2018. – Vol. 25 (4). – P. 213–217. – DOI: 10.11005/jbm.2018.25.4.213.
216. Osteoporosis and Osteoporotic Fractures in Gastrointestinal Disease / H.J. Oh, K.H. Ryu, B.J. Park, B.H. Yoon // *J Bone Metab.* – 2018. – Vol. 25 (4). – P. 213–217. – DOI: 10.11005/jbm.2018.25.4.213.
217. Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalence / L.V. Savvateeva, S.I. Erdes, A.S. Antishin, A.A. Jr. Zamyatnin // *J Immunol Res.* – 2017. – DOI: 10.1155/2017/2314813
218. Pediatric Celiac Disease in Central and East Asia: Current Knowledge and Prevalence / D. Poddighe, M. Rakhimzhanova, Y. Marchenko, C. Catassi // *Medicina (Kaunas).* – 2019. – Vol. 55 (1). – P. 11. – DOI: 10.3390/medicina55010011.
219. Persistent Iron Deficiency Anemia in Patients with Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet / G. Stefanelli, A. Viscido, S. Longo [et al.] // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12 (8). – P. 2176. – DOI: 10.3390/nu12082176.
220. Pregnancy - and birth - related risk factors for the development of childhood celiac disease / P. Tanpowpong, S. Li, J.A. Espinola, S.D. Santos [et al.] // *Acta Paediatrica.* – 2023. – Vol. 112 (5). – P. 1029–1034. –DOI: 10.1111/apa.16686.
221. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease / L.M. Almeida, L. Gandolfi, R. Pratesi [et al.] // *Autoimmune Dis.* – 2016. – DOI: 10.1155/2016/5409653.
222. Presenting pattern of pediatric celiac disease / M. Khatib, R.D. Baker, E.K. Ly [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2016. – Vol. 62 (1). – P. 60–63. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000000887.

223. Prevalence of Abnormal Liver Function Tests in Celiac Disease and the Effect of a Gluten-Free Diet in the US Population / N.E. Castillo, R.R. Vanga, T.G. Theethira [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110 (8). – P. 1216–1222. – DOI: 10.1038/ajg.2015.192.
224. Prevalence of adult celiac disease in India: regional variations and associations / B.S. Ramakrishna, G.K. Makharia, K. Chetri [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111 (1). – P. 115–123. – DOI: 10.1038/ajg.2015.398.
225. Prevalence of celiac disease autoimmunity among adolescents and young adults in China / J. Yuan, C. Zhou, J. Gao [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 15 (10). – P. 1572–1579. – DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.025.
226. Prevalence of celiac disease in adult Chinese patients with diarrhea – predominant irritable bowel syndrome: a prospective, controlled, cohort study / G.J. Kou, J. Guo, X.L. Zuo [et al.] // *J Dig Dis.* – 2018. – Vol. 19 (3). – P. 136–143. – DOI: 10.1111/1751-2980.12587.
227. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis / P. Singh, S. Arora, A. Singh [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 31 (6). – P. 1095–1101. – DOI: 10.1111/jgh.13270.
228. Prevalence of celiac disease in children with auto-immune hepatitis and vice versa / M. Najafi, N. Sadjadei, K. Eftekhari [et al.] // *Iranian Journal of Pediatrics.* – 2014. – Vol. 24 (6). – P. 723–728.
229. Prevalence of celiac disease in China: meta-analysis and serological survey in high – risk populations / W.Y. Zhou, X.Y. Liu, M.M. Wang [et al.] // *J Dig Dis.* – 2021. – Vol. 22 (11). – P. 645–655. – DOI: 10.1111/1751-2980.13049.
230. Prevalence of celiac disease in Northwest China: heterogeneity across Northern Silk Road ethnic populations / C. Zhou, F. GAO, J. GAO [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 51 (11). – P. 1116–1129. – DOI: 10.1111/apt.15737.
231. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis / A. Roy, M. Laszkowska, J. Sundström [et al.] // *Thyroid.* – 2016. – Vol. 26 (7). – P. 880–90. – DOI: 10.1089/thy.2016.0108.

232. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis / Y. Du, L.F. Shan, Z.Z. Cao [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 9 (4). – P. 5387–5396. – DOI: 10.18632/oncotarget.23624.
233. Prevalence of celiac disease in patients with iron deficiency anemia- A systematic review with meta-analysis / S. Mahadev, M. Laszkowska, J. Sundström [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155 (2). – P. 374–382. – DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.016.
234. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-Analyses / S. Yoosuf, P. Singh, A. Khaitan [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2023. – Vol. 118 (5). – P. 820–832. – DOI: 10.14309/ajg.0000000000002123.
235. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease / A.K. Dimitrova, R.C. Ungaro, B. Lebwohl [et al.] // *Headache*. – 2013. – Vol. 53 (2). – P. 344–355. – DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02260.x.
236. Prevalence of serum celiac antibodies in a multiracial Asian population - a first study in the young Asian adult population of Malaysia / T.W.C. Yap, W.K. Chan, A.H.R. Leow [et al.] // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10 (3). – P. e0121908. – DOI: 10.1371/journal.pone.0121908.
237. Prognosis of Dermatitis Herpetiformis Patients with and without Villous Atrophy at Diagnosis / E. Mansikka, K. Hervonen, K. Kaukinen [et al.] // *Nutrients* – 2018. – Vol. 10 (5). – P. 641. – DOI: 10.3390/nu10050641.
238. Psychological Manifestations of Celiac Disease Autoimmunity in Young Children / L.B. Smith K.F. Lynch, K. Kurppa [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139 (3). – P. 20162848. – DOI: 10.1542/peds.2016-2848.
239. Randomized Feeding Intervention in Infants At High Risk for Celiac Disease / S.L. Vriezinga, R. Auricchio, E. Bravi [et al.] // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371 (14). – P. 1304–1315. – DOI: 10.1056/NEJMoa1404172.
240. Recent Progress and Recommendations on Celiac Disease From the Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity / K.A. Scherf, C. Catassi, F. Chirido [et

- al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2020. – Vol. 7. – P. 29. – DOI: 10.3389/fnut.2020.00029.
241. Respiratory Infections and the Risk of Celiac Disease/ R. Auricchio, D. Cielo, R. de Falco [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140 (4). – P. e20164102. – DOI: 10.1542/peds.2016-4102.
242. Results from Ad Hoc and Routinely Collected Data among Celiac Women with Infertility or Pregnancy Related Disorders: Italy, 2001–2011 / F. Fortunato, D. Martinelli, R. Prato, B. Pedalino // *Sci. World J.* – 2014. – DOI: 10.1155/2014/614269.
243. Review article: Coeliac disease in later life must not be missed / P. Collin, A. Vilppula, L. Luostarinen [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 47 (5). – P. 563–572. – DOI: 10.1111/apt.14490.
244. Review article: Epidemiology of coeliac disease / G.K. Makharia, A. Chauhan, P. Singh, V. Ahuja // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2022. – Vol. 56 (1). – P. 3– 17. –DOI: 10.1111/apt.16787.
245. Risk factors associated with osteoporosis in a cohort of prospectively diagnosed adult coeliac patients / G. Galli, E. Lahner, L. Conti [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2018. – Vol. 6 (8). – P. 1161–1168. – DOI: 10.1177/2050640618784340.
246. Risk factors for celiac disease / M. Sarno, V. Discepolo, R. Troncone, R. Auricchio // *Ital J Pediatr.* – 2015. – Vol. 41. – P. 57. – DOI: 10.1186/s13052-015-0166-y.
247. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Singh, S. Arora, S. Lal [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110 (11). – P. 1539–1548. – DOI: 10.1038/ajg.2015.296.
248. Risk of Headache-Related Healthcare Visits in Patients With Celiac Disease: A Population-Based Observational Study / B. Lebwohl, A. Roy, A. Aladdin [et al.] // *Headache*. – 2016. – Vol. 56 (5). – P. 849–858. – DOI: 10.1111/head.12784

249. Risk of Neuropathy among 28,232 Patients with Biopsy-Verified Celiac Disease / S.P. Thawani, T.H. Brannagan, B. Lebwohl [et al.] // *JAMA Neurol.* –2015. – Vol. 72 (7). – P. 806–811. – DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0475.
250. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country / E. Liu, H.S. Lee, C.A. Aronsson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371 (1). P. – 42–49. – DOI: 10.1056/NEJMoa1313977.
251. Rokkas, T. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease / T. Rokkas, Y. Niv // *J. Eur. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 24 (3). – P. 303–308. – DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834fa914.
252. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications / A.K. Akobeng, P. Singh, M. Kumar [et al.] // *Nutr.* – 2020. – Vol. 59(8). – P. 3369–3390. – DOI: 10.1007/s00394-020-02324-y.
253. Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents / M. Hemming-Harlo, M.L. Lähdeaho, M. Markku Mäki, T. Vesikari // *Pediatr InfectDis J.* – 2019. – Vol. 38 (5). – P. 539–541. – DOI: 10.1097/INF.0000000000002281.
254. Sahin, Y. Frequency of celiac disease and distribution of HLA-DQ2/DQ8 haplotypes among siblings of children with celiac disease / Y. Sahin, S. Mermer // *World J Clin Pediatr.* – 2022. – Vol. 11 (4). – P. 351–359. – DOI: 10.5409/wjcp.v11.i4.351.
255. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review / A. Pham-Short, K.C. Donaghue, G. Ambler [et al.] // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 136 (1). – P. 170–176. – DOI: 10.1542/peds.2014-2883.
256. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force / R. Chou, C. Bougatsos, I. Blazina [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317 (12). – P. 1258–1268. – DOI: 10.1001/jama.2016.10395.
257. Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults? / G. Losurdo, M. Di Leo, E. Santamato [et al.] // *A. World J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27 (42). – P. 7233–7239. – DOI: 10.3748/wjg.v27.i42.7233.

258. Serum Vitamins and Minerals at Diagnosis and Follow-up in Children With Celiac Disease / V. Deora, N. Aylward, A. Sokoro, W.J. El-Matary // *Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2017. – Vol. 65 (2). – P. 185–189. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000001475.
259. Sex difference in celiac disease in undiagnosed populations: a systemic review and meta-analysis / C.L. Jansson-Knodell, I.A. Hujoel, C.P. West [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 17 (10). – P. 1954–1968. – DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.013.
260. Shiha, M.G. Diagnosing coeliac disease in the elderly: A United Kingdom cohort study / M.G. Shiha, L.J. Marks, D.S. Sanders // *Gastroenterology. Hepatol. Bed. Bench.* – 2020. – Vol. 13 (1). – P. 37–43.
261. Sollid, L.M. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease / L.M. Sollid // *Immunogenetics.* – 2017. – Vol. 69 (8-9). – P. 605–616. – DOI: 10.1007/s00251-017-0985-7.
262. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children / A. Saari, S. Harju, O. Makitie [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol. 169 (3). – P. e1525. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.
263. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prevalence of pediatric coeliac disease across Europe / S.E. Roberts, S. Morrison-Rees, N. Thapar [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 54 (2). – P. 109–128. – DOI: 10.1111/apt.16337.
264. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence of Coeliac Disease in Women with Infertility / M. Castaño, R. Gómez-Gordo, D. Cuevas, C. Núñez // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (8). – P. 1950. – DOI: 10.3390/nu11081950.
265. Systematic Review With Meta-Analysis: Early Infant Feeding and Celiac Disease-Update 2015 / H. Szajewska, R. Shamir, A. Chmielewska [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 41 (11). – P. 1038–1054. – DOI: 10.1111/apt.13163.
266. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of coeliac disease in patients with osteoporosis / M. Laszkowska, S. Mahadev, J. Sundström [et al.] //

Aliment Pharmacol Ther. – 2018. – Vol. 48 (6). – P. 590–597. – DOI: 10.1111/apt.14911.

267. The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients / P. Fallahi, S.M. Ferrari, I. Ruffilli [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2016. – Vol. 15 (12). – P. 1125–1128. – DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.009.

268. The distribution of HLA DQ2 and DQ8 haplotypes and their association with health indicators in a general Danish population / L.L. Karhus, B.H. Thuesen, T. Skaaby [et al.] // United European Gastroenterol J. – 2018. – Vol. 6 (6). – P. 866–878. – DOI: 10.1177/2050640618765506.

269. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease / P. Wacklin, K. Kaukinen, E. Tuovinen [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2013. – Vol. 19 (5). – P. 934–941. – DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828029a9.

270. The Epidemiology of Celiac Disease in the General Population and High-Risk Groups in Arab Countries: A Systematic Review / A. El-Metwally, P. Toivola, K. AlAhmary [et al.] // BioMed Research International. – 2020. – DOI: 10.1155/2020/6865917.

271. The frequency of HLA-DQ2/DQ8 haplotypes and celiac disease among the first-degree relatives of patients with celiac disease / M. Mansouri, M. Dadfar, M. Rostami-Nejad [et al.] // Gastroenterol Hepatol Bed Bench. – 2021. – Vol. 14 (1). – P. 36–43.

272. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease / M. Olivares, A. Neef, G. Castillejo [et al.] // Gut. – 2015. – Vol. 64 (3). – P. 406–417. – DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306931.

273. The prevalence of celiac disease in women with infertility – A systematic review with meta-analysis / I. Glimberg, L. Haggård, B. Lebwohl [et al.] // Reprod. Med. Biol. – 2021. – Vol. 20 (2). – P. 224–233. – DOI: 10.1002/rmb2.12374.

274. The prevalence of celiac disease-specific auto-antibodies in type 1 diabetes in a Moroccan population / I. Oujamaa, M. Sebbani, L. Elmoumou [et al.] // *International Journal of Endocrinology*. – 2019. – DOI: 10.1155/2019/7895207.
275. The Progression of Celiac Disease, Diagnostic Modalities, and Treatment Options / Z.I. Tarar, M.U. Zafar, U. Farooq [et al.] // *J Investig Med High Impact Case Rep*. – 2021. – DOI: 10.1177/23247096211053702.
276. The Role of Gluten Consumption At an Early Age in Celiac Disease Development: A Further Analysis of the Prospective Prevent CD Cohort Study / P. Crespo-Escobar, M.L. Mearin, D. Hervas [et al.] // *Am J Clin Nutr*. – 2017. – Vol. 105 (4). – P. 890–896. – DOI: 10.3945/ajcn.116.144352.
277. The Skin in Celiac Disease Patients: The Other Side of the Coin / L. Abenavoli, S. Dastoli, L. Bennardo [et al.] // *Medicina*. – 2019. – Vol. 55 (9). – P. 578. – DOI: 10.3390/medicina55090578.
278. The Susceptibility of Celiac Disease Intestinal Microbiota to *Clostridium difficile* Infection / M. Azimirad, M. Rostami-Nejad, K. Rostami [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 110 (12). – P. 1740–1741. – DOI: 10.1038/ajg.2015.360.
279. Therrien, A. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions / A. Therrien, C.P. Kelly, J.A. Silvester // *J Clin Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 54 (1). – P. 8–21. – DOI: 10.1097/MCG.0000000000001267.
280. Thyroid and celiac disease in pediatric age: A literature review / R. Minelli, F. Gaiani, S. Kayali [et al.] // *Acta Biomedica*. – 2018. – Vol. 89 (9 – S). – P. 11–16. – DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7872.
281. Towards an individual screening strategy for first-degree relatives of celiac patients / M.M.S. Wessels, N. de Rooij, L. Roovers [et al.] // *Eur J Pediatr*. – 2018. – Vol. 177 (11). – P. 1585–1592. – DOI: 10.1007/s00431-018-3199-6.
282. Type 2 Transglutaminase in Coeliac Disease: A Key Player in Pathogenesis, Diagnosis and Therapy / G. Paoletta, S. Sposito, A.M. Romanelli, I. Caputo // *Int. J. Mol. Sci*. – 2022. – Vol. 23 (14). – P. 7513. – DOI: 10.3390/ijms23147513.
283. Unrecognised coeliac disease among men and women undergoing fertility treatment: A screening study / L.B. Grode, I.E. Agerholm, P. Humaidan [et al.] //

- United European Gastroenterol J. – 2018. – Vol. 6 (10). – P. 1477–1484. – DOI: 10.1177/2050640618796750.
284. Van Kalleveen, M.W. Clinical spectrum of paediatric coeliac disease: A 10-year single-centre experience / M.W. Van Kalleveen, T. de Meij, F.B. Plötz // Eur. J. Pediatr. – 2018. – Vol. 177 (4). – P. 593–602. – DOI: 10.1007/s00431-018-3103-4.
285. Veera, J.L.B. Osteoporosis can be the sole presentation in celiac disease / J.L.B. Veera, L. Mirza // Cureus. – 2021. – Vol. 13 (12). – P. e20602. – DOI: 10.7759/cureus.20602.
286. Verdu, E.F. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota / E.F. Verdu, H.J. Galipeau, B. Jabri // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 12 (9). – P. 497–506. – DOI: 10.1038/nrgastro.2015.90.
287. Vici, G. Possible role of vitamin D in celiac disease onset / G. Vici, D. Camilletti, V. Polzonetti // Nutrients. – 2020. – Vol. 12 (4). – P. 1051. – DOI: 10.3390/nu12041051.
288. Vitamin D – A risk factor for bone fractures in children: a population-based prospective case-control randomized cross-sectional study. Int. J. Environ / A. Herdea, A. Ionescu, M.C. Dragomirescu, A. Ulici // Res. Public Health. – 2023. – Vol. 20 (4). – P. 3300. – DOI: 10.3390/ijerph20043300.
289. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges / R. Antonucci, C. Locci, M.G. Clemente [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2018. – Vol. 31(3). – P. 247–260. – DOI: 10.1515/jpem-2017-0391.
290. Vitamin D status in children with forearm fractures: incidence and risk factors / P. Hosseinzadeh, M. Mohseni, A. Minaie, G.M. Kiebzak // J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev. – 2020. – Vol. 4 (8). – P. e20.00150-5. – DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-20-00150.
291. What about TSH and Anti-Thyroid Antibodies in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Celiac Disease Using a Gluten-Free Diet? / S. Malandrini, P. Trimboli, G. Guzzaloni [et al.] // Systematic Review. Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (8). – P. 1681. – DOI: 10.3390/nu14081681.

292. Whether a Gluten Free Diet Should Be Recommended in Chronic Autoimmune Thyroiditis or Not?—A 12-Month Follow-Up / J. Poblócki, T. Panka, M. Szczuko [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10 (15). – P. 3240. – DOI: 10.3390/jcm10153240.
293. Who to screen and how to screen for celiac disease / P. Singh, A.D. Singh, V. Ahuja, G.K. Makharia // *World J Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 28 (32). – P. 4493–4507. – DOI: 10.3748/wjg.v28.i32.4493.
294. Will the real celiac disease please stand up? Celiac disease prevalence in the German LIFE Child Study / N. Handel, T. Mothes, D. Petroff [et al.] // *JPJN.* – 2018. – Vol. 67 (4). – P. 494–500. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000002052.
295. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease / J. Bai, M. Fried, G. Corraza [et al.] // *J Clin Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 47 (2). – P. 121–6. – DOI: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83.
296. Yang, H.R. Updates on bone health in children with gastrointestinal diseases / H.R. Yang // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 25 (1). – P. 10–14. – DOI: 10.6065/apem.2020.25.1.10.
297. Zhu, J. Celiac Disease: Against the Grain in Gastroenterology / J. Zhu, C.J.J. Mulder, L.A. Dieleman // *J Can Assoc Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 2 (4). – P. 161–169. – DOI: 10.1093/jcag/gwy042.
298. Zis, P. Headache Associated with Coeliac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Zis, T. Julian, M. Hadjivassiliou // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10 (10). – P. 1445. – DOI: 10.3390/nu10101445.