

ПРЕДИСЛОВИЕ

Целиакия (МКБ К 90.0) – иммуно-опосредованное системное заболевание, вызываемое глютенom и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных индивидуумов, характеризующееся наличием разнообразных сочетаний глютен-зависимых клинических проявлений, специфических антител, HLA DQ2 и DQ8 гаплотипов и энтеропатии (R. Troncone 2010) [1].

Частота целиакии в странах Европы, по данным современных эпидемиологических исследований, составляет 1:100, при этом в клинической картине преобладают асимптоматические и атипичные формы заболевания, что существенно затрудняет процесс постановки диагноза. На настоящий момент установлено, что соотношение между диагностированными и недиагностированными случаями целиакии составляет от 1:5 до 1:13. Следует отметить, что поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения и онкологические заболевания (в частности, лимфома кишечника). В то же время при своевременном назначении безглютеновой диеты клинические симптомы заболевания полностью исчезают, а риск развития осложнений становится минимальным. Это требует как особой настороженности врачей по отношению к целиакии, так и совершенствования диагностики данной патологии. В настоящее время существуют надежные способы выявления заболевания, включающие морфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки, определение специфических антител в сыворотке крови и проведение генетического типирования, однако постановка диагноза часто бывает затруднена. Наиболее частой причиной таких затруднений являются необоснованное исключение глютен-содержащих продуктов из рациона детей до проведения серологического и гистологического исследований и неадекватная интерпретация полученных

результатов, в особенности морфологических данных. Поиск адекватных критериев постановки диагноза продолжается до настоящего времени.

Вопросы этиологии и патогенеза целиакии, особенности клинической картины при различных формах заболевания, современные подходы к его диагностике и лечению лежат в основе данного руководства.

Авторы

ИСТОРИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Десять тысяч лет назад на смену палеолиту и мезолиту пришел неолит. Новая эпоха принесла людям новые знания и умения. Человек впервые осознал, что обеспечить себя пищей можно не только за счет охоты и собирательства. В древних поселениях начали сеять и выращивать злаки, в том числе пшеницу, которая очень быстро стала одной из самых популярных злаковых культур. Первые пшеничные поля появились на плодородных землях передней Азии и в течение короткого времени распространились до границ Западной Европы. Очевидно, именно тогда массовое употребление в пищу пшеницы создало предпосылки для развития нового заболевания, вызванного непереносимостью пшеничного белка, которое в настоящее время известно как целиакия.

Клиническую картину целиакии первым описал греческий ученый Aretaeus во II веке н.э. [2]. Он наблюдал пациентов с хронической диареей, жирным стулом и метеоризмом преимущественно среди детей и женщин и впервые назвал подобное состояние «Morbus coeliacus». В своих трудах Aretaeus указывал на возможную роль характера питания в развитии заболевания, однако непосредственно с употреблением злаковых его не связывал.

В XVII-XVIII вв особый интерес исследователей стали вызывать случаи афтозного стоматита и возможные причины его развития. В 1669 г V. Ketelaer детально описал клиническую картину заболевания, называя его «spruw» на датском языке, указывая на то, что аналогичные афты могут отмечаться и в кишечнике, приводя к развитию тяжелой диареи. [3].

Samuel Gee (1839-1911), врач больницы Св. Вафоломея и Детского госпиталя на Ормонд стрит, Лондон, в своей лекции в 1887 г. описал синдром, который он назвал «the coeliac affection»: «вид хронического несварения, который встречается у лиц всех возрастов, но особенно часто поражает детей от 1 до 5 лет. Симптомы болезни характерны видом стула:

он жидкий, не сформированный, однако не водянистый; более обильный чем съеденная пища; бледного цвета, как при недостатке желчи; пенистый, бродящий, каковой вид, вероятно, принимает от ферментации; чрезвычайно зловонный, пища более гниет, чем переваривается". [4].



S.Gee

С тех пор были идентифицированы 2 наиболее важные причины этого синдрома: глютенная энтеропатия или целиакия, и муковисцидоз (кистозный фиброз поджелудочной железы). Два важных открытия в 50-е гг XX века позволили четко разграничить эти заболевания. Первое – обнаружение повышенного количества NaCl в потовой жидкости при МВ [5]. Второе – открытие Willem Dicke роли глютена в этиологии целиакии в 1950 г. В своей диссертации голландский педиатр убедительно показал, что исключение из рациона питания детей с целиакией продуктов, содержащих пшеничную или ржаную муку, способствовало значительному улучшению состояния пациентов. Впоследствии W.Dicke с коллегами идентифицировали и сам повреждающий фактор в составе злаков, которым оказался глютен [6].



W.Dicke

В 1954 г J. W Paulley при исследовании операционного материала впервые описал характерные для целиакии изменения слизистой оболочки тонкой кишки в виде укорочения ворсинок и лимфоплазмочитарной инфильтрации [7].

В 1969 году на втором ежегодном съезде ESPGHAN были представлены первые критерии диагностики заболевания, основанные на выявлении характерных морфологических изменений, ассоциированных с употреблением в пищу пшеницы, ржи и ячменя, и их исчезновении при переводе пациента на безглютеновую диету. Алгоритм диагностики в 70-х годах включал 3 обязательных эндоскопических исследования с забором биопсии и проведение глютенной нагрузки, что представляло определенные затруднения как для врачей, так и для пациентов.

В начале 80-х годов появились сообщения о диагностическом значении высоких титров циркулирующих антител к глиадину. Дальнейшая разработка серологических методов внесла значительный вклад в диагностику заболевания, положив начало активному исследованию атипичных форм и ассоциированных с целиакией патологических состояний.

Важным этапом в истории изучения целиакии стало открытие W. Dieterich с соавт. в конце XX века антител к тканевой трансглутаминазе [8]. Появление высокочувствительного маркера сделало возможным проведение массового скрининга среди населения, результаты которого показали, что целиакия, считавшаяся ранее довольно редким заболеванием исключительно детского возраста, является одним из самых распространенных генетически детерминированных состояний с частотой в популяции, достигающей 1%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЦЕЛИАКИИ

Целиакия изначально считалась типичной европейской патологией, ассоциированной с такими фенотипическими признаками, как голубые глаза и светлый цвет волос [9]. Дальнейшие эпидемиологические исследования изменили существовавшие представления о европейском характере заболевания и подтвердили его высокую частоту практически во всех странах мира.

В середине XX века целиакия считалась патологией раннего возраста, поэтому первые эпидемиологические исследования, проведенные в Великобритании, были основаны на выявлении типичных случаев заболевания среди детского населения. По данным L.Davidson и J. Fountain (1950) частота целиакии в середине XX века в Англии и Уэльсе составляла 1:8000 и 1:4000 в Шотландии [10]. Спустя несколько лет в педиатрическую практику было введено эндоскопическое исследование, стали появляться более точные тесты для диагностики синдрома мальабсорбции как у детей, так и взрослых, что привело к существенному улучшению диагностики малосимптомных форм заболевания. В соответствии с результатами исследований 70-80-х годов прошлого века, частота диагностированных случаев целиакии в Европейских странах достигала 1:450-500 [11-13]. Высокая частота заболевания, установление четкой связи его развития с употреблением в пищу определенных злаковых культур и рост настороженности врачей привели в дальнейшем к изменению рекомендаций по питанию детей раннего возраста в сторону более позднего введения в рацион глютенсодержащих продуктов прикорма. Данные мероприятия привели к значительному снижению частоты тяжелой типичной целиакии, более поздней манифестации и росту малосимптомных форм заболевания. В 1992 году Ричард Логан выдвинул гипотезу, согласно которой проблему целиакии можно сравнить с айсбергом, надводная часть которого представляет собой частоту типичных форм целиакии, в то время как

большая его подводная часть включает в себя бессимптомные и латентные формы, создающие существенную проблему для диагностики (рисунок 1).

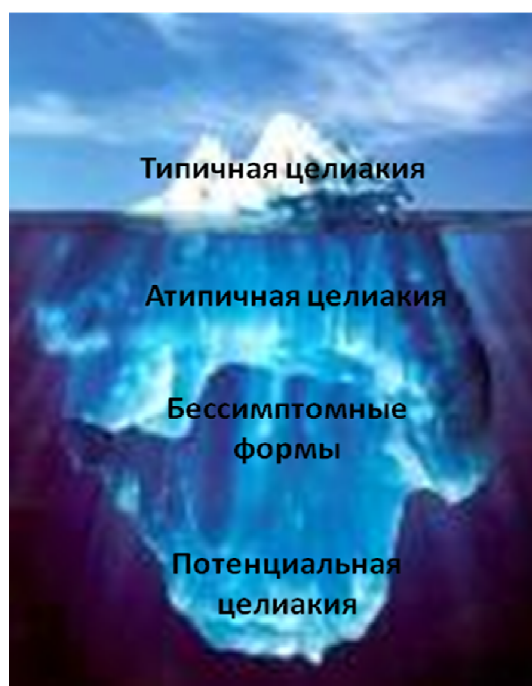


Рисунок 1. Айсберг целиакии

В настоящее время соотношение между диагностированными и недиагностированными формами целиакии в Европе составляет 1:5-13 [14].

Существенный вклад в улучшение диагностики целиакии внесло появление высокочувствительных серологических методов исследований (в частности, определение антител к тканевой трансглутаминазе – анти-ТТГ), которые создали возможность проведения массового скрининга в различных популяционных группах и выявления малосимптомных или атипичных форм заболевания.

Скрининговые эпидемиологические исследования, проведенные за последние 20 лет свидетельствуют о том, что частота целиакии в странах Европы достигает 1% (таблица 1).

Таблица 1.

Распространенность целиакии в странах Европы (D.Micetic-Turk, 2009)

Страна	Распространенность	Источник
Италия	1:200 1:175-1:200 1:66-1:83	Catassi C et al. , 1996 Volta U et al., 2001 Trevisiol C et al., 1999
Испания	1: 389	Riestra S et al.,2000
Португалия	1:134	Lopez ñ Rodriguez MJ et al., 2003
Франция	1:388-1:643	Cougnieux S et al., 2000 Boutron - Ruault M et al., 2002
Нидерланды	1:133 1:200	Rostami K et al., 1999 George EK et al., 2002
Швейцария	1:132	Rutz R et al., 2002
Финляндия	1:130	Kocko KL et al., 1998
Великобритания	1:122 1:133 1:100	Johnston SD et al., 1998 Hin H et al., 1999 West J et al., 2002
Румыния	1:45	Dobru D et al., 2003

Показатели распространенности заболевания в США, в целом, соответствуют общеевропейским и варьируются, по данным различных исследователей, от 1:57 до 1:250 [15-17]. Об увеличении частоты заболевания свидетельствуют исследования, проведенные в странах Ближнего и Дальнего Востока, Южной Америке, Австралии и Новой Зеландии [18-23]. Исследования Catassi и соавт. (1999) показали, что наиболее высокая частота целиакии в мире в настоящее время отмечается среди бедуинов Сахары. На основании серологического и морфологического исследования, проведенного у 1990 детей, было установлено, что частота целиакии в данном регионе достигает 5,6%, что в 5-10 раз превышает показатели распространенности заболевания в странах Европы [24].

В нашей стране крупных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Отдельные данные из регионов

свидетельствуют о частоте заболевания от 1:85 в группах риска в Рязани (Стройкова М.В., 2006) до 1,2:1000 в Томске (Кодратьева Е.И., 2007) и 1:6000 в Челябинске (Турчина В.Н., 2004). Предполагаемая частота заболевания в России может составлять 1:250 – 1:100. По данным медико-генетического центра Санкт-Петербурга, пик диагностики по клиническим данным приходится на возраст от 1 года до 3 лет [25].

Следует отметить, что частота заболевания, выявляемая при проведении массового скрининга, может существенным образом варьироваться в зависимости от используемых диагностических тестов. Золотым стандартом при проведении эпидемиологических исследований следует признать определение специфических антител к тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови с последующим подтверждением диагноза у серопозитивных лиц путем морфологического исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Основным этиологическим фактором развития целиакии является белковый компонент клейковины некоторых злаковых культур (пшеницы, ржи, ячменя, овса). Токсичными для больных являются растворимые в этаноле белки эндосперма зерна (глютенины и проламины). В составе различных злаков данные белки имеют собственное название – глиадины пшеницы, секалины ржи, хордеины ячменя, авенины овса, которые объединены в медицинской литературе общим термином «глютен». Глиадины пшеницы, представляют собой отдельные полипептидные цепи с молекулярным весом от 33000 до 75000 дальтон, распределяющиеся при электрофорезе на 4 основные фракции: α -, β -, γ - и ω . Каждая из глиадиновых фракций является токсичной для больных целиакией, при этом ведущую роль в патогенезе заболевания играет, вероятно, α -глиадин. В 2002 году Shan Lu с соавторами [26] в составе рекомбинантного $\alpha 2$ -глиадина выделили 33-мерный пептид ***LQLQPFQPQLPYRQPQLPYRQPQLPYRQPQRH***, идентифицированный по своим характеристикам как инициатор иммунно-воспалительного ответа. Данный полипептид устойчив к воздействию всех желудочных, панкреатических и интестинальных протеиназ; его гомологи присутствуют во всех зерновых, токсичных при целиакии, и отсутствуют в нетоксичных злаках.

Употребление в пищу глютенсодержащих продуктов является необходимым, но недостаточным условием развития патологического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. В настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих расценивать целиакию как генетически-детерминированное заболевание. Среди ближайших родственников больных частота целиакии достигает 20% [27], а конкордантность среди монозиготных близнецов составляет 75% [28, 29]. В ходе многочисленных исследований доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (MCH II) HLA-DQ2 (DQA1*0501, DQB1*0201)

и HLA-DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302), расположенными на 6p21 хромосоме. Гетеродимер DQ2 обнаруживается примерно у 90-95% больных, DQ8 – у оставшихся 5-10% [30-32].

Роль молекул главного комплекса гистосовместимости в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе презентации антигенов Т-клеткам. Для развития патологического процесса в слизистой оболочке тонкой кишки в ответ на употребление глютена пептиды глиадина должны быть предварительно экспрессированы на поверхности антигенпрезентирующих клеток с последующей активацией Т-лимфоцитов. При этом именно молекулы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 способны образовывать наиболее прочную связь с определенными эпитопами пептидов [33], поддерживая стойкую иммунопатологическую реакцию. Результаты популяционных исследований, проведенных в большинстве стран Европы, демонстрируют высокую частоту выявления аллелей DQ2/DQ8 у больных целиакией (таблица 2) и лежат в основе мнения ряда экспертов о том, что развитие заболевания практически невозможно при отсутствии в генотипе данных гетеродимеров [34]. В то же время, отечественные исследователи указывают на то, что генотип пациентов может иметь свои особенности в различных регионах, и отсутствие характерных для европейской популяции аллелей не исключает возможность развития заболевания [35, 36].

Таблица 2

Распространенность HLA гаплотипов в различных популяциях

Популяция	Гаплотипы	Частота встречаемости
Финляндия (Polvi et al.1998)	DQ2 и/или DQ8	97%
Северная Европа (Margaritte-Jeannin P., 2004)	DQA1*0501, DQB1*0201	98,9%
Израиль (Thorsby E., 1994)	DQA1*0501, DQB1*0201	80%
Казахстан (Исабекова Т.К., 2007)	DQA1*0501, DQB1*0201	62%
Узбекистан (Камилова А.Т., 2007)	DQA1*0501, DQB1*0201	69,2%

Россия, Томск (Кондратьева Е.И., 2006)	DQ2 и/или DQ8	70%
--	---------------	-----

Следует отметить, что гетеродимеры DQ2/DQ8 встречаются в популяции с частотой 30%, однако частота целиакии, в соответствии с современными эпидемиологическими исследованиями, составляет 1%. Принято считать, что антигены HLA-DQ2 или HLA-DQ8 определяют риск развития заболевания лишь 36-53% [37]. Поиск других возможных генетических факторов, ответственных за его развитие продолжается до настоящего времени. Генетические исследования, проведенные в последние годы, позволили установить возможную связь развития целиакии с не HLA-генами, расположенными на 5 (5q31-33), 2 (2q33), 19 (19p13), 4 (4q27) хромосомах [38]. Гены указанных локусов играют важную роль в осуществлении регуляции продукции цитокинов (TNF α , IFN γ , IL 2, IL 21, IL 10) и активации естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, а также в поддержании барьерной функции слизистой оболочки тонкой кишки [39, 40]. Мутации в данных регуляторных участках часто выявляются у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, инсулинзависимым сахарным диабетом, системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и др., что раскрывает одну из возможных причин частой ассоциации целиакии с данными патологическими состояниями [38].

В настоящее время продолжает обсуждаться роль средовых факторов в развитии целиакии. Основу для исследований в данном направлении положил, так называемый, феномен «шведской эпидемии». В 80х годах XX века в Швеции был зафиксирован значительный рост числа вновь диагностированных случаев целиакии преимущественно среди детей раннего возраста [41]. В последующие 10 лет заболеваемость достигла рекордных показателей, а к середине 90-х годов снизилась до исходного уровня. При анализе возможных причин «эпидемии» было обращено внимание на то, что ее начало совпало с изменениями в рекомендациях по вскармливанию младенцев: продукты с высоким содержанием глютена вводились детям

после 6 месяцев, когда большинство матерей прекращали кормить грудью. В 90х годах рекомендации по питанию детей вновь изменились в сторону более раннего введения глютенсодержащих продуктов прикорма в возрасте 4 месяцев на фоне продолжительного грудного вскармливания. Данные наблюдения позволили тогда впервые предположить, что естественное вскармливание является фактором, определяющим сроки возникновения и тяжесть клинических проявлений целиакии. В 2002 году в исследовании Ivarsson A. с соавт. [42] было продемонстрировано, что количество вводимого глютена также влияет на риск возникновения целиакии в раннем возрасте, при этом наибольшую вероятность раннего развития заболевания имеют те младенцы, у которых значительное количество глютена вводится после прекращения вскармливания грудным молоком.

Ряд исследований позволяют отнести к факторам риска развития целиакии внутриутробную гипотрофию, курение матери во время беременности, а также перенесенные кишечные инфекции в первые месяцы жизни (рисунок 2) [43].



Рисунок 2. Влияние средовых факторов на риск развития целиакии.

В настоящее время обсуждается значение рота-, энтеро- и аденовирусной инфекции в патогенезе заболевания [44, 45]. Косвенно о роли инфекционного процесса в качестве пускового фактора развития целиакии свидетельствуют наблюдения, указывающие на то, что дети, рожденные летом, имеют

большой риск раннего дебюта заболевания, поскольку период введения прикорма младенцам совпадает с началом эпидемического подъема заболеваемости вирусными кишечными инфекциями [46]. Кроме того, клинические исследования продемонстрировали, что при бактериологическом исследовании дуоденального содержимого детей с целиакией отмечается достоверно более высокое количество грамм-отрицательных представителей кишечной микрофлоры (*E.Coli*, *Bacteroides*), по сравнению с контрольной группой пациентов [47, 48].

Таким образом, целиакию можно считать мультифакториальным заболеванием, где наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена, определенное значение имеют средовые факторы, роль которых в развитии заболевания требует дальнейшего изучения.

Центральным событием патогенеза целиакии является связывание пептидов глиадина с HLA-DQ2/DQ8-молекулами с последующей презентацией их глютен-специфическим CD4+ Т-лимфоцитам и развитием иммунно-воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК) [49]. Перед тем, как связаться с молекулами HLA на поверхности антиген-презентирующих клеток, пептиды глиадина должны быть предварительно модифицированы в процессе абсорбции. Важную роль в модификации глиадина играет тканевая трансглутаминаза-2 (ТТГ), кальций – зависимый фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту в белковых молекулах [50]. Под действием тканевой трансглутаминазы в молекуле глиадина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает сродство (аффинность) пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов (рисунок 3) [51, 52].

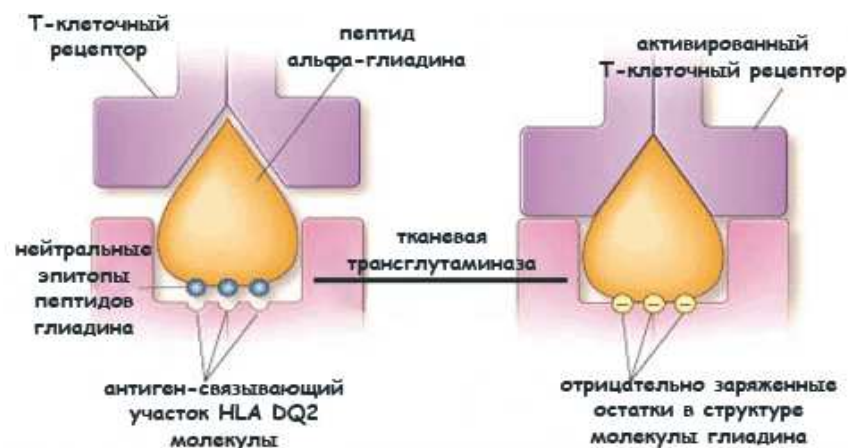


Рисунок 3. Презентация пептидов глиадина Т-лимфоцитам в составе молекул HLA

Активированные CD4 клетки продуцируют провоспалительные цитокины ($\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, $\text{TNF}\beta$, $\text{IL}10$, $\text{IL}1\beta$, $\text{TGF}\beta$), повреждающие эпителиоциты слизистой оболочки кишечника, а также стимулируют В-лимфоциты к продукции специфических антител как к глиадину, так и тканевой трансглутаминазе и структурам СОТК (кальретикулину, эндомизию), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования (рисунок 4).

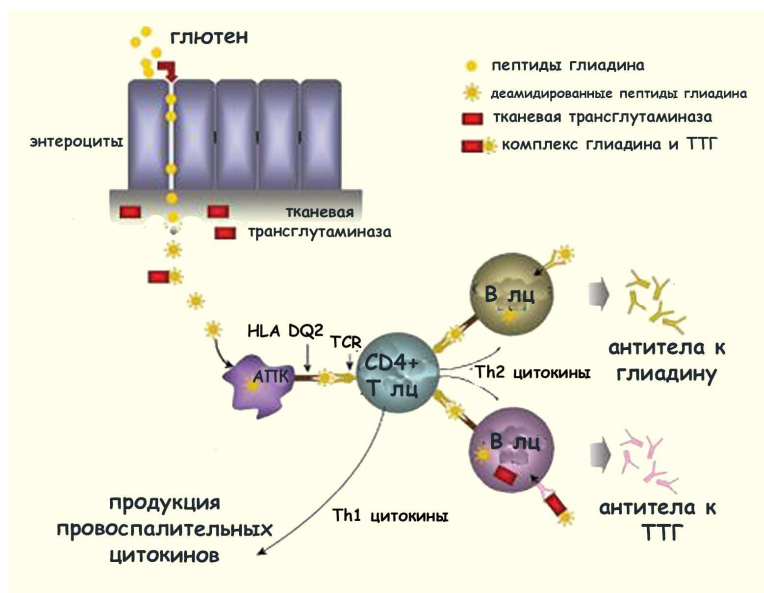


Рисунок 4. Патогенез целиакии [53]

Образующиеся иммунные комплексы анти-ТТГ с ферментом могут быть выявлены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других

органах и тканях, включая печень, головной мозг, лимфатические узлы, почки, кожу, что может обуславливать вариабельность клинических проявлений целиакии. Имеются данные, что у беременных женщин анти-ТТГ антитела способны проникать через плаценту и нарушать нормальное течение беременности, приводя к внутриутробной гибели плода или повторным выкидышам [33]. Вопрос о роли аутоантител к тканевой трансглутаминазе в развитии атрофии слизистой кишечника при целиакии остается до настоящего момента дискуссионным. Основным аргументом ряда авторов, указывающих на то, что анти-ТТГ-IgA не участвуют в повреждении энтероцитов, является возможность развития целиакии у пациентов с селективным дефицитом иммуноглобулина А, хотя у данной группы больных в сыворотке крови отмечается повышение уровня анти-ТТГ класса IgG. Кроме того, имеются данные, подтверждающие отложение депозитов IgA в слизистой оболочке тонкой кишки на самых ранних стадиях развития целиакии до формирования атрофической энтеропатии [33].

Для целиакии характерна инфильтрация слизистой оболочки тонкой кишки лимфоцитами в сочетании с увеличением количества плазматических клеток. Большинство межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) экспрессируют антиген CD3, при этом 70% этой популяции имеют фенотип CD3(+)CD8(+), характерный для цитотоксических Т-лимфоцитов, 5% клеток - CD3(+)CD4(+), характерный для Т-хелперов, а оставшиеся 20% лимфоцитов являются CD3-позитивными при отсутствии CD4 и CD8 антигенов[54]. Большинство Т-клеток при целиакии несут на своей поверхности рецепторы TCR $\gamma\delta$, при том, что у здоровых людей МЭЛ в 95% случаев экспрессируют рецепторы-гетеродимеры, состоящие из α - и β -цепей. Роль TCR $\gamma\delta$ -лимфоцитов в патогенезе целиакии определяется наличием у них специфических рецепторов естественных киллеров (NKG2D, CD94/NKG2A, CD94/NKG2C), посредством которых происходит взаимодействие иммунных клеток с определенными лигандами (MIC, HLA-E) на поверхности энтероцитов. Данные рецепторы и лиганды экспрессируются под влиянием

цитокинов (в частности, IL15 и IFN γ), вырабатываемых CD4-лимфоцитами и самими энтероцитами в ответ на токсическое действие глютена. Результатом взаимодействия между TCR $\gamma\delta$ + лимфоцитами и энтероцитами является гибель последних и разрушение эпителиального пласта слизистой оболочки [55-58]. В настоящее время TCR $\gamma\delta$ + лимфоциты могут быть выявлены в структуре СОТК при проведении иммуногистохимического исследования биоптатов слизистой оболочки, при этом увеличение их количества служит одним из критериев диагностики заболевания на ранних стадиях.

Полученные в последние годы новые данные о патогенезе целиакии позволяют расценивать его как комплексный процесс, включающий в себя реакции как врожденного (трансформация межэпителиальных Т-лимфоцитов в сторону естественных киллеров, изменение фенотипа энтероцитов и продукция ими IL15 в ответ на непосредственное токсическое воздействие глютена), так и адаптивного иммунного ответа (антиген-специфическая активация Т-лимфоцитов с выработкой провоспалительных цитокинов, повреждающих слизистую оболочку, и активацией антителообразования), приводящих к формированию атрофической энтеропатии и развитию мальабсорбции, определяющих клиническую картину заболевания [59].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Общепринятой классификации целиакии на настоящий момент нет.

В соответствии с клинической картиной и результатами лабораторных исследований принято выделять следующие формы заболевания.

Типичная целиакия характеризуется наличием в клинической картине типичных симптомов, таких как хроническая диарея, стеаторея, боли в животе, отставание в физическом развитии.

При **атипичной форме** заболевания гастроинтестинальные симптомы могут отсутствовать или быть слабо выраженными, в то время как в клинической картине на первое место выходят внекишечные проявления, такие как остеопороз, анемия, бесплодие, неврологические симптомы и др. При типичной и атипичной форме заболевания гистологическая картина характеризуется наличием атрофической энтеропатии, а в сыворотке крови определяется повышенный уровень специфических антител.

У пациентов с **бессимптомной (скрытой) формой** целиакии отсутствуют какие-либо проявления заболевания. Диагноз в этом случае устанавливается обычно случайно при гистологическом исследовании биоптатов СОТК, взятых по другим причинам, или при скрининговом серологическом обследовании.

Надо отметить, что ведущие специалисты ESPGHAN (R. Troncone, 2010) не выделяют «типичную» и «атипичную» формы целиакии, так как «атипичные» формы в странах, где проведены скрининговые исследования, встречаются значительно чаще так называемых «типичных» или «классических». Ими выделяются **симптомные** и **бессимптомные** формы заболевания.

Вопрос о выделении **латентной (потенциальной) целиакии** (наличие повышенного уровня специфических антител и характерных генетических маркеров при нормальной структуре СОТК) на настоящий

момент остается дискуссионным. Термин «потенциальная целиакия» был впервые предложен A.Ferguson в 1993 году. Основой для определения данной формы целиакии послужила концепция «последовательности морфологических изменений слизистой оболочки», выдвинутая M.Marsh в 1992 году [54], в соответствии с которой, на ранних стадиях заболевания структура слизистой тонкой кишки может оставаться нормальной, при этом единственным гистологическим проявлением целиакии является увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов TCR $\gamma\delta$. Клинические проявления при потенциальной целиакии могут варьироваться от наличия у пациентов типичных гастроинтестинальных (боли в животе, диарея, тошнота, рвота) или внекишечных симптомов, до полного отсутствия каких-либо жалоб [60]. В одном из последних исследований, итальянские авторы в течение 3 лет осуществляли наблюдение за детьми с потенциальной целиакией, установленной на основании выявления характерных генетических и серологических маркеров при нормальной структуре слизистой. В исследование было включено 106 детей, из которых более 40% составили родственники первой линии родства с больными целиакией и пациенты с различными аутоиммунными заболеваниями. За время наблюдения 89 пациентов продолжили регулярно употреблять в пищу глютенсодержащие продукты. При проведении повторных серологических исследований было выявлено, что у 14,6% детей специфические антитела (анти-ТТГ и ЕМА) исчезли, у 32,6% - снизились. Повторная биопсия была проведена 39 детям, у 12 (30,9%) из которых была выявлена характерная для целиакии атрофическая энтеропатия. Фактором риска развития атрофии СОТК при потенциальной целиакии, по мнению авторов, является выявление при первом морфологическом исследовании отложения в слизистой кишечника депозитов антител к тканевой трансглутаминазе при первичном морфологическом исследовании [61]. Учитывая, что большинство детей с потенциальной целиакией остаются здоровыми при употреблении глютенсодержащих продуктов, открытым остается вопрос о тактике их

ведения. Очевидно, необходимы дальнейшие исследования для разработки определенных протоколов наблюдения за данной группой пациентов и определения четких показаний к назначению безглютеновой диеты.

В течении целиакии принято выделять 2 основным периода: ***активный (период клинической манифестации)*** и ***ремиссию***.

Следует отметить, что выделение первичной и вторичной целиакии, а также «синдрома целиакии» нецелесообразно, т.к. сходные состояния, которые могли бы быть обозначены как «вторичная целиакия» или «синдром целиакии» целиакией не являются. Целиакия – всегда первичное заболевание, на сегодняшний день не поддающееся радикальному излечению. Выше перечисленные термины путают врача и пациента, оставляя возможность излечения от целиакии и, как следствие, могут стать причиной отмены безглютеновой диеты [62].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В типичных случаях целиакия характеризуется наличием у пациентов преимущественно гастроинтестинальных симптомов (таблица 3), при этом наиболее яркая клиническая картина заболевания отмечается у детей первых лет жизни.

Таблица 3.

Типичные клинические проявления целиакии

Гастроинтестинальные симптомы	• снижение аппетита • боли в животе • обильный зловонный стул • стеаторея • метеоризм • рвота
Неспецифические симптомы	• задержка физического развития • потеря в весе • мышечная гипотония

Заболевание обычно начинается после введения в питание ребенка глютенсодержащих продуктов (прикорм в виде манной (пшеничной) каши, хлеб, сухарики) в возрасте 5 – 6 месяцев. Первые признаки нарушений пищеварения появляются, как правило, через 8 - 12 недель, хотя, продолжительность латентного периода может быть различной и зависит от ряда сопутствующих факторов, о которых говорилось выше. Иногда манифестация целиакии у детей происходит после перенесенных инфекционных заболеваний (кишечных инфекций, ОРВИ), профилактических прививок, однако часто заболевание начинается без видимой причины.

Клинические симптомы целиакии появляются, в большинстве случаев, постепенно. Дети становятся раздражительными, капризными, вялыми. На эти проявления родители часто не обращают внимания и часто связывают их с прорезыванием зубов. Однако, отсутствие аппетита, появление жидкого или кашицеобразного стула с полифекалией, замедление или отсутствие прибавки массы тела, снижение двигательной активности

ребенка, нарушение психомоторного развития заставляют родителей обратиться к врачу. В этот период примерно у половины детей диагностируют кишечные инфекции. Такие дети получают повторные курсы антибактериальной терапии, что усугубляет течение заболевания, способствуя развитию кишечного дисбиоза. По мере прогрессирования заболевания у ребенка появляется свойственный для целиакии обильный пенистый, жирный, зловонный стул, который плохо смывается с горшка, отмечается отставание в весе, нередко развивается гипотрофия. Характерен внешний вид больного: на фоне дефицита массы тела, истончения подкожно-жирового слоя, снижения мышечного тонуса обращает на себя внимание значительно увеличенный в размере живот (рисунок 5).



Рисунок 5. Внешний вид ребенка 2 лет с целиакией.

Иногда дети жалуются на боли в животе, которые чаще имеют непостоянный, «тупой» характер и локализуются преимущественно в околопупочной области. Родители также могут обращать внимание на нарушения поведения ребенка – появляется раздражительность, нарушается сон, исчезает интерес к окружающему. В тяжелых случаях может отмечаться утрата ранее приобретенных навыков и умений. Диагностика целиакии в

таких случаях обычно не представляет сложностей, а своевременное назначение безглютеновой диеты довольно быстро приводит к исчезновению клинических симптомов и нормализации темпов физического и нервно-психического развития ребенка.

У детей более старшего возраста и взрослых пациентов в клинической картине заболевания чаще преобладают внекишечные проявления (таблица 4).

Таблица 4.

Атипичные клинические проявления целиакии

Неспецифические симптомы	• хроническая усталость • слабость, утомляемость • раздражительность
Гастроинтестинальные симптомы	• рецидивирующие боли в животе • вздутие живота • тошнота • запоры • повышение печеночных трансаминаз
Изменения со стороны кожи и слизистых	• гипертрофический дерматит • алопеция • витилиго • атопический дерматит • афтозный стоматит, хейлиты
Изменения со стороны костной системы	• боли в костях • остеопороз, остеомалация, повторные переломы • артриты, боли в суставах • множественный кариес, дефект зубной эмали • низкий рост
Гематологические проявления	• кровотечения • анемия
Неврологические проявления	• головные боли • нарушения сна • депрессия • полинейропатия
Нарушения репродуктивной функции	• задержка полового развития • женское и мужское бесплодие • привычное невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения

В основе вариабельной клинической картины целиакии лежат 3 основных патогенетических механизма. Гастроинтестинальные проявления являются следствием поражения слизистой кишечника, растяжения кишечных петель вследствие повышенного газообразования и переполнения каловыми массами, увеличения печени, реактивного отека поджелудочной железы и других причин [63]. Изменения со стороны костной системы и гематологические нарушения обусловлены развитием дефицита витаминов и микроэлементов, возникающих на фоне синдрома мальабсорбции. В патогенезе остальных симптомов определенную роль играют иммунологические нарушения, развивающиеся в ответ на токсическое действие глютена.

Среди атипичных проявлений целиакии особое внимание следует уделить герпетиформному дерматиту – хроническому заболеванию кожи, характеризующемуся сухостью кожных покровов и наличием везикуло-папулезных высыпаний преимущественно на локтях и коленях, сопровождающихся выраженным зудом (рисунок 6).



Рисунок 6. Характерные кожные высыпания при герпетиформном дерматите (P.Collin, 2005)

Частота герпетиформного дерматита среди больных целиакией достигает 20%, при этом ряд исследователей определяет его как кожную форму целиакии [64]. При гистологическом исследовании кожи больных определяются отложения депозитов IgA в сосочковом слое дермы [65]. Исследование биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки часто выявляет признаки атрофической энтеропатии даже в отсутствии у пациентов каких-

либо гастроинтестинальных проявлений. При проведении серологического исследования у пациентов с герпетиформным дерматитом обычно определяются специфические анти-ТТГ антитела в титре, характерном для пациентов с наличием умеренной степени атрофических изменений слизистой [66]. Спектр ассоциированных с герпетиформным дерматитом аутоиммунных заболеваний аналогичен таковому при целиакии [67], а назначение безглютеновой диеты приводит к исчезновению кожных проявлений и нормализации структуры СОТК. В соответствии с современными представлениями, герпетиформный дерматит перестал расцениваться как ассоциированное с целиакией заболевание и включен в спектр возможных ее атипичных проявлений [68].

По мнению проф. Ревновой М.О., в клинической картине целиакии не имеется ни одного симптома, который бы встречался у 100% больных, что ведет к множеству диагностических ошибок. Как правило, дети с атипичными формами заболевания наблюдаются у 5-8 специалистов одновременно, включая гастроэнтерологов, аллергологов, дерматологов, неврологов, ортопедов, эндокринологов, ревматологов и др., что приводит к отсрочке постановки диагноза и повышает риск развития серьезных осложнений [63]. Это требует особой настороженности врачей по отношению к целиакии и включения ее в процесс дифференциальной диагностики возможных причин некоторых рефрактерных к терапии патологических состояний.

При диагностике атипичной и бессимптомной целиакии необходимо иметь в виду высокую частоту ее ассоциации с рядом аутоиммунных, эндокринологических и генетических заболеваний (таблица 5).

Таблица 5.

Ассоциированные с целиакией заболевания

Эндокринологические	• сахарный диабет I типа • аутоиммунный тиреоидит • болезнь Аддисона
Неврологические	• мозжечковая атаксия • эпилепсия • мигрень • полинейропатия
Заболевания гепатобилиарной системы	• первичный билиарный цирроз • аутоиммунный гепатит • аутоиммунный холангит
Другие	• селективный дефицит IgA • синдром Шегрена • синдром Шерешевского-Тернера • синдром Дауна • ювенильный ревматоидный артрит

В течение более, чем 30 лет исследователи отмечали частую ассоциацию целиакии с сахарным диабетом I типа (СД). Изучение распространенности глютеновой энтеропатии у пациентов с СД стало возможным с внедрением в практику серологических тестов. В ходе скрининговых исследований, проведенных за последние 20 лет, установлено, что распространенность целиакии в данной группе пациентов варьируется в диапазоне от 0 до 16,4% и составляет, в среднем, 4% [68]. При регулярном проведении серологического исследования пациентов с сахарным диабетом в большинстве случаев целиакия может быть диагностирована в течение года от дебюта СД [69]. При этом у серонегативных пациентов при первичном обследовании не исключается появление характерных антител и развитие атрофической энтеропатии при последующем наблюдении [70, 71].

Частота целиакии среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, по данным скрининговых исследований, составляет около 2-4%. В относительно недавно проведенном исследовании Valentino R. с соавторами было продемонстрировано, что у 43% пациентов с тиреоидитом Хашимото при морфологическом исследовании было выявлено увеличение

количества $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в слизистой тонкого кишечника, что соответствует Marsh 1 степени повреждения [72].

Имеются данные, указывающие на сочетание целиакии и болезни Аддисона [73, 74]. В исследовании O'Leary C. с соавторами частота целиакии среди пациентов с болезнью Аддисона составила 12,5% [75].

Одной из возможных причин ассоциации целиакии с указанными аутоиммунными эндокринологическими заболеваниями является наличие у них общих генетических маркеров. В частности, у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом при генетическом исследовании могут быть выявлены гаплотипы HLA DR3-DQ2 и DR4-DQ8, характерные для целиакии. При этом, поскольку ближайшие родственники больных сахарным диабетом также часто несут аналогичные аллели, риск развития заболевания у них также выше, чем в общей популяции [76]. Характерные гаплотипы HLA DR3-DQ2 и DR4-DQ8 выявлены у пациентов с болезнью Аддисона, синдромом Шегрена, аутоиммунным гепатитом [77]. В отношении аутоиммунной патологии щитовидной железы гены главного комплекса гистосовместимости имеют, очевидно, меньшее значение [78], при этом ассоциация данных заболеваний с целиакией может быть обусловлена наличием сходных не- HLA аллелей, регулирующих процессы Т-клеточной активации и продукции цитокинов [79].

Другим возможным механизмом взаимосвязи целиакии с аутоиммунными заболеваниями может являться перекрестная реакция анти-ТТГ и активированных Т-лимфоцитов с аутоантигенами организма. В частности, под действием тканевой трансглутаминазы может происходить деамидирование пептидов в структуре различных органов и тканей, что ведет к образованию неоантигенов и провоцирует развитие реакций иммунного ответа за пределами кишечника [68, 80]. В патогенезе сахарного диабета у пациентов при целиакии определенную роль может играть связывание анти-ТТГ антител с трансглутаминазой поджелудочной железы, участвующей в процессе секреции инсулина островковыми клетками [81]. Наконец, ряд

авторов полагает, что в стимуляции аутоиммунных реакций при нелеченой целиакии важное значение может иметь повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки для пищевых и бактериальных антигенов [68].

Таким образом, пациенты с описанными аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями должны быть отнесены в группу риска по развитию глютеновой энтеропатии и нуждаются в регулярном проведении скрининговых серологических исследований. Своевременное выявление целиакии и назначение безглютеновой диеты может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая Т-клеточную лимфому и другие виды злокачественных новообразований (аденокарцинома желудка и кишечника, сквамозный рак пищевода) [82].

ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ

Понимание патогенеза заболевания лежит в основе разработки современных подходов к диагностике целиакии, основанных на выявлении характерных структурных изменений слизистой тонкой кишки, обнаружении типичных генетических маркеров и повышенных титров специфических антител в сыворотке крови больных.

Морфологическое исследование на настоящий момент следует признать «золотым стандартом» диагностики глютеновой энтеропатии. Фиброгастродуоденоскопия с обязательным забором биопсий из дистального отдела двенадцатиперстной или начального отдела тощей кишки проводится всем пациентам при первичном обследовании.

Заподозрить целиакию при проведении эндоскопического исследования можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки (складок Керкрина), появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой (рисунок 7) [83].



Рисунок 7. Эндоскопические признаки целиакии

Чувствительность данных эндоскопических признаков в диагностике заболевания, по мнению различных авторов, составляет от 47% до 100% [83-85]. При умеренной степени атрофии макроскопическая картина слизистой

может оставаться нормальной, что не позволяет использовать эндоскопическое исследование в качестве метода, позволяющего исключить заболевание [86]. Повысить диагностическую ценность эндоскопии у пациентов с целиакией стало возможным с использованием современных эндоскопов, имеющих высокую разрешающую способность, а также путем применения иммерсионной техники визуализации ворсинок слизистой – конфокальная эндоскопия [87, 88].

В качестве современного неинвазивного способа визуализации слизистой тонкой кишки ряд авторов предлагает использование капсульной эндоскопии. Проведенные к настоящему времени клинические исследования продемонстрировали довольно высокую чувствительность и специфичность данного метода [89-91]. К преимуществам капсульной эндоскопии следует отнести возможность установления распространенности повреждения слизистой и выявления неоднородности атрофических изменения, а также раннюю диагностику онкологических осложнений целиакии. Безусловно, капсульная эндоскопия не сможет заменить эндоскопического исследования с забором биопсий, однако, учитывая практически 100% специфичность метода, у пациентов с характерными клиническими симптомами и положительными серологическими маркерами выявление типичных макроскопических признаков целиакии с помощью капсульной визуализации, возможно, позволит избежать последующих инвазивных манипуляций [92].

При проведении эндоскопического исследования в случае подозрения на целиакию обязательным является забор биопсии из дистальных отделов двенадцатиперстной или начальных отделов тощей кишки. Учитывая, что многие исследователи в настоящее время часто указывают на неоднородный характер повреждений слизистой при целиакии, целесообразным является забор не менее 3-4 биоптатов [93].

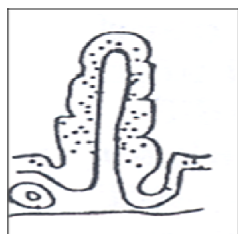
Обязательным требованием является проведение морфологической диагностики до назначения лечебной диеты ребенку на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов.

Морфологическая картина целиакии

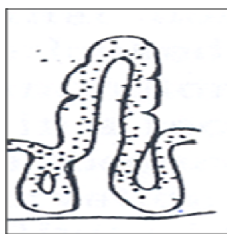
Комплекс морфологических изменений слизистой тонкой кишки, свойственных целиакии, включает **увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ)**, различную степень **атрофии ворсинок** и **гиперплазию крипт**.

Первая гистологическая классификация целиакии была предложена Marsh M. в 1992 году. Основой для ее создания явилось представление о «последовательности изменений слизистой оболочки» на фоне употребления в пищу глютенсодержащих продуктов [54].

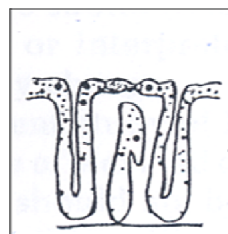
В соответствии с классификацией Marsh выделялось 3 типа повреждений СОТК: 1 тип (Marsh 1) - «инфильтративный», 2 тип (Marsh 2) - «гиперпластический» и 3 тип (Marsh 3) - «деструктивный» (рисунок 8).



Marsh 1
инфильтративный



Marsh 2
гиперпластический



Marsh 3
деструктивный

Рисунок 8. Типы повреждения слизистой в соответствии с классификацией Marsh M. (1992)

В 1999 году Oberhuber G. предложил модификацию классификации Marsh M., указав на необходимость определения количества межэпителиальных лимфоцитов (в пересчете на 100 эпителиальных клеток), а также выделения 3 степеней атрофических изменений [94]. Гистологическая классификация Marsh-Oberhuber используется в

диагностике целиакии до настоящего времени и включает в себя 5 типов повреждений СОТК (таблица 6, рисунок 9).

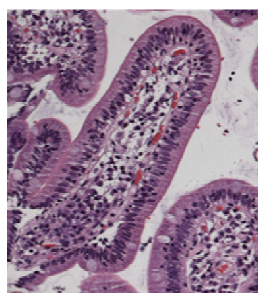
Таблица 6.

Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber (1999)

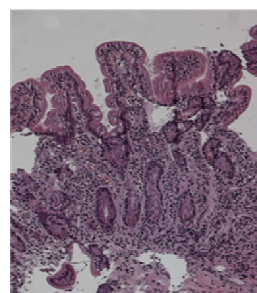
	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3а	Тип 3в	Тип 3с
ИЭЛ	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Крипты	норма	норма	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия	гипертрофия
Ворсинки	норма	норма	норма	умеренная атрофия	выраженная атрофия	отсутствуют



Норма



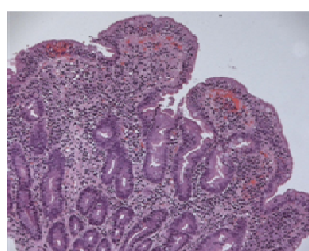
Marsh 1
увеличение
количества ИЭЛ
(E. Pilozzi, 2010)



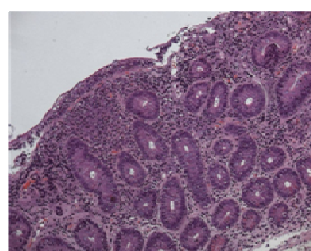
Marsh 2
гиперплазия крипт
(E. Pilozzi, 2010)



Marsh 3A
умеренная атрофия
(E. Pilozzi, 2010)



Marsh 3B
выраженная атрофия
(E. Pilozzi, 2010)



Marsh 3C
отсутствие ворсинок
(E. Pilozzi, 2010)

Рисунок 9. Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber

Выявление при микроскопическом исследовании 3А, 3В или 3С типа повреждений, при которых обязательно имеется той или иной степени атрофия ворсинок, является достаточным основанием для диагностики целиакии даже при отсутствии у пациента клинических проявлений заболевания.

Выделение Marsh 1 типа повреждений, характеризующегося увеличением числа межэпителиальных лимфоцитов при нормальной структуре слизистой, основано на понимании целиакии, как иммунно-опосредованного заболевания, начальным этапом патогенеза которого является активация Т-лимфоцитов. Сложности интерпретации Marsh 1 типа повреждений связаны с тем, что повышение количества МЭЛ может отмечаться при различных патологических состояниях, в частности, при пищевой аллергии, вирусных кишечных инфекциях, лямблиозе, аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника и др. [95]. Отличительной особенностью лимфоцитоза при целиакии является то, что большинство клеток несут на своей поверхности специфический Т-клеточный рецептор (TCR $\gamma\delta$) [54]. Эта особенность используется в настоящее время при проведении иммуногистохимического исследования, позволяющего определить преобладающий тип лимфоцитов в СОТК. С помощью иммуногистохимии в структуре слизистой также можно выявить отложение IgA к тканевой трансглутаминазе, что, по мнению ряда авторов, также является ранним морфологическим маркером целиакии и предопределяет последующее развитие атрофических изменений (рисунок 10) [96, 97].

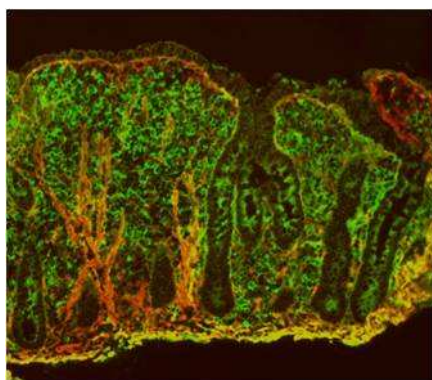


Рисунок 10. Отложение IgA к тканевой трансглутаминазе в области базальной мембраны энтероцитов при целиакии

Выявление при световой микроскопии повышения количества межэпителиальных лимфоцитов в структуре слизистой оболочки кишечника не может служить основанием для диагностики целиакии и требует

проведения дополнительных исследований (использования иммуногистохимии), результаты которых должны расцениваться в совокупности с клинической картиной заболевания и данными серологических тестов.

Необходимость выделения 5 различных типов повреждений, а также отсутствие к настоящему времени четких критериев для интерпретации Marsh 2 типа изменений, послужили основой к дальнейшей модификации классификации Marsh-Oberhuber. В настоящее время итальянскими учеными предложена более удобная, с практической точки, зрения гистологическая классификация целиакии, в которой выделяют всего 2 типа повреждений: атрофический и не атрофический. Не атрофический тип в данной классификации соответствует 1 и 2 типу по Marsh-Oberhuber, атрофический тип включает 2 степени в зависимости от уровня атрофии ворсинок (рисунок 11) [98].

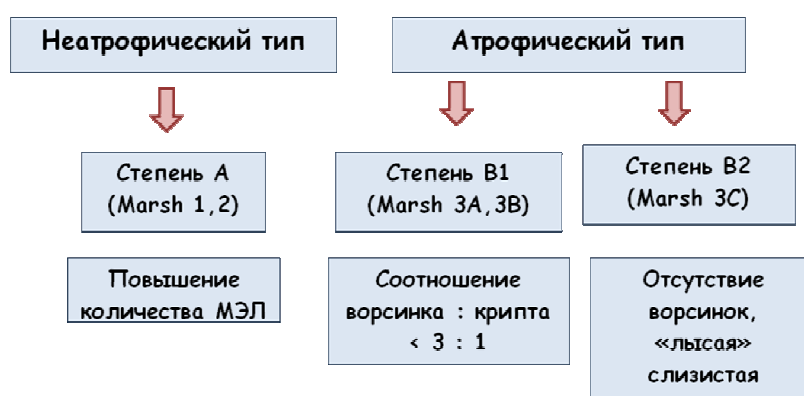


Рисунок 11. Гистологическая классификация целиакии (Corazza-Villanacci, 2005)

В России Лысковым Ю.А. была предложена гистологическая шкала для диагностики целиакии, основанная на морфометрических критериях (таблица 7) [99].

Таблица 7.

**Основные морфологические типы строения слизистой оболочки тонкой кишки
(Лысиков Ю.А. 2006)**

Толщина слизистой оболочки (мкм)	Высота ворсинок* (мкм)	Глубина крипт (мкм)	Отношение ворсинка: крипта	ИНФИЛЬТРАЦИЯ эпителия и собственной пластинки	
				ВЫСОКАЯ	низкая (НОРМА)
ГИПОТРОФИЯ 300-525	Атрофия 50-100	Гипертрофия 250-450	0,11-0,40	острая ЦЕЛИАКИЯ	не бывает
	Субатрофия 100-200	Гипертрофия 250-300	0,33-0,80	острая ЦЕЛИАКИЯ	Целиакия - ремиссия
	Гипотрофия 200-300	НОРМА 150-200	1,00-2,00	Целиакия – ремиссия не целиакия	не целиакия
	НОРМА 300-350	Гипотрофия 100-150	2,00-3,50	Целиакия – ремиссия не целиакия	не целиакия
	Субатрофия 150-200	НОРМА 150-200	0,75-1,33	не целиакия	не целиакия
ЭУТРОФИЯ (НОРМА) 525-675	Атрофия 50-100	Гипертрофия 400-600	0,08-0,25	острая ЦЕЛИАКИЯ	не бывает
	Субатрофия 100-200	Гипертрофия 300-550	0,18-0,67	острая ЦЕЛИАКИЯ	не бывает
	Гипотрофия 200-300	Гипертрофия 200-250	0,80-1,50	Целиакия – ремиссия не целиакия	Целиакия - ремиссия
	НОРМА 300-400	НОРМА 150-200	1,50-2,67	Целиакия – ремиссия не целиакия	Целиакия – ремиссия не целиакия
	НОРМА 400-500	Гипотрофия 100-150	2,66-5,00	не целиакия	не целиакия
ГИПЕРТРОФИЯ 675-900	Гипертрофия 450-750	НОРМА 150-200	2,25-3,75	Целиакия – ремиссия не целиакия	не целиакия
	Гипертрофия 400-700	Гипертрофия 200-250	1,60-3,50	не целиакия	не целиакия

*** при полной атрофии ворсинок в слизистой оболочке определяется глубина
ямок или уплощенных валиков.**

На основании предложенной классификации, основными гистологическими критериями атрофической энтеропатии, характерными для острой - нелеченой целиакии, являются следующие признаки:

- полная (атрофия) или частичная (субатрофия) кишечных ворсинок (глубина ямок, валиков или коротких ворсинок не превышает 200 мкм),
- гипертрофия крипт, глубина которых пропорциональна толщине слизистой оболочки и варьирует от 250 до 600 мкм,
- значительное увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) – более 40% и до 150% по отношению к числу энтероцитов,
- значительное увеличение содержания плазматических клеток и лимфоцитов в собственной пластике СОТК (индекс инфильтрации достигает 3-4 баллов по четырехбалльной шкале),

Серологическое исследование.

Серологические методы исследования основаны на обнаружении в сыворотке пациентов специфических антител, вырабатываемых В-лимфоцитами СОТК в ответ на токсическое действие глютена. Диагностически значимым является выявление антител класса IgA, образующихся в слизистой оболочке. Дополнительное определение антител класса IgG необходимо проводить у пациентов с подозрением на наличие селективного дефицита IgA [100].

Следует отметить, что повышенный титр антител может определяться еще до развития атрофической энтеропатии, являясь ранним диагностическим признаком заболевания и определяя особое внимание к серопозитивным пациентам [60]. На фоне безглютеновой диеты антитела обычно постепенно исчезают из сыворотки, что позволяет рассматривать серологическое исследование в качестве критерия эффективности терапии целиакии.

Внедрение в клиническую практику серологических тестов позволило существенным образом пересмотреть существовавшие представления о распространенности целиакии в популяции и выявить пациентов с атипичной

и бессимптомной формой заболевания. Определение специфических антител является основным скрининговым методом исследования, проводимым у лиц с характерными симптомами, а также в группах риска по развитию целиакии, что позволяет отобрать пациентов для дальнейшего обследования с проведением морфологической диагностики.

В настоящее время в комплекс серологической диагностики при подозрении на целиакию рекомендуется включать определение антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию.

Антитела к тканевой трансглутаминазе (анти-ТТГ)

Антитела к тканевой трансглутаминазе определяют иммуноферментным методом (ELISA). В качестве субстрата может быть использована трансглутаминаза морских свинок или (что предпочтительно) рекомбинантная человеческая трансглутаминаза. Метод характеризуется высокой чувствительностью, достигающей, по данным ряда авторов 100%, при этом имеются данные о наличии корреляция между уровнем анти-ТТГ в сыворотке и степени повреждения слизистой оболочки [101]. Специфичность метода несколько ниже, что связано с возможностью повышения антител к тканевой трансглутаминазе у пациентов с генетической патологией (синдромом Дауна), аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, патологией печени и сердечно-сосудистой системы, а также у детей при персистирующей герпетической инфекцией, тяжелыми распространенными формами атопического дерматита [102-105].

В виду высокой чувствительности маркера, определение антител к тканевой трансглутаминазе является в настоящее время методом выбора при проведении скрининговых исследований с целью отбора пациентов для дальнейшего эндоскопического обследования.

Антитела к эндомизию (ЕМА)

Антитела к эндомизию направлены против соединительнотканной субстанции межклеточного вещества, окружающего гладкомышечные элементы собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. ЕМА определяются методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием в качестве субстрата тканей пищевода обезьян или пуповины человека. Метод полуколичественный, имеет высокую чувствительность и специфичность, однако оценка результатов исследования является субъективной и зависит от квалификации специалистов [106]. К возможным недостаткам метода также можно отнести недостаточную его чувствительность у детей первых лет жизни [107].

Необходимость специального оборудования и дороговизна исследования не позволяет использовать определение антител к эндомизию в качестве основного скринингового метода исследования, однако практически 100% специфичность теста определяет его значимость для подтверждения диагноза целиакии в спорных случаях.

Ранее в диагностике целиакии широко использовались ***антиглиадиновые антитела (АГА, AGA)***. В настоящее время показано, что антитела к глиадину могут появляться у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, различными вариантами пищевой аллергии и др., при этом у больных с малосимптомными формами целиакии могут, наоборот, отсутствовать [106]. Отечественными авторами было продемонстрировано спонтанное уменьшение титров АГА у нелеченых больных целиакией с возрастом и переменный уровень антител в сыворотке в период ремиссии [108]. В виду недостаточной чувствительности и специфичности метода, а также довольно низкой прогностической ценности положительных и отрицательных результатов, определение уровня АГА в настоящее время не рекомендуется в комплексе диагностических мероприятий при подозрении на целиакию [106].

Более специфичным маркером целиакии, по сравнению с АГА, могут быть *антитела к деамидированным пептидам глиадина (АДПП, aDPG)*. В настоящее время разработаны тест-системы для определения aDPG [109], однако результаты недавно проведенного метаанализа продемонстрировали, что антитела к деамидированным пептидам по чувствительности и специфичности все же уступают анти-ТТГ [110].

Таблица 9.

Информативность серологических тестов у детей (NASPGHAN, 2005)

Тест	Чувствительность	Специфичность
Антитела к тканевой трансглутаминазе	92-100%	91-100%
Антитела к эндомизию	88-100%	91-100%
Антиглиадиновые антитела	52-100%	92-97%

При проведении серологического обследования следует иметь в виду возможность наличия у пациентов с целиакией селективного дефицита иммуноглобулина А. В данном случае, если клинические симптомы пациента позволяют с большой степени вероятности предполагать наличие у него целиакии, целесообразно проведение эндоскопии и морфологического исследования биоптатов СОТК. У пациентов с установленным дефицитом IgA, относящихся к группе риска по развитию глютенной энтеропатии и не имеющих характерных клинических симптомов заболевания, рекомендуется проведение серологического обследования с определением антител к тканевой трансглутаминазе класса IgG [106].

Генетическое исследование.

Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя исключить целиакию у большинства пациентов [106]. При этом

наличие данных гаплотипов у 30% здорового населения не позволяет использовать данное исследование в качестве скринингового метода и не является основанием для постановки диагноза целиакии.

Проведение HLA – типирования может быть использовано при формировании групп риска среди родственников больных целиакией (групп генетического риска) [36]. Выявление у них аллелей DQ2/DQ8 требует дальнейшего наблюдения с регулярным контролем серологических маркеров и проведением эндоскопического исследования в случае выявления повышенных титров специфических антител или появления характерных клинических симптомов заболевания.

Генетическое типирование может быть использовано для исключения диагноза целиакии в сложных диагностических случаях. Ценность генетических маркеров при этом определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на безглютеновой диете или нет.

Принимая во внимание высокую чувствительностью и специфичностью современных диагностических методов, следует иметь в виду, что на настоящий момент не существует ни одного исследования, которое могли бы со 100% достоверностью подтвердить наличие у пациента целиакии.

Диагностика заболевания должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке результатов морфологического исследования, уровня специфических антител в сыворотке и присутствия в генотипе типичных аллелей.

Первый официальный протокол диагностики целиакии, предложенный Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) в 1969 году, включал проведение 3 последовательных эндоскопических исследований с забором биопсий [111].

В соответствии с разработанными рекомендациями, диагноз целиакии устанавливался на основании следующих критериев:

- выявление атрофической энтеропатии на фоне употреблении в пищу глютеносодержащих продуктов,
- исчезновение гистологических изменений на фоне безглютеновой диеты,
- повторное развитие атрофической энтеропатии после нагрузки глютенем (рисунок 12).

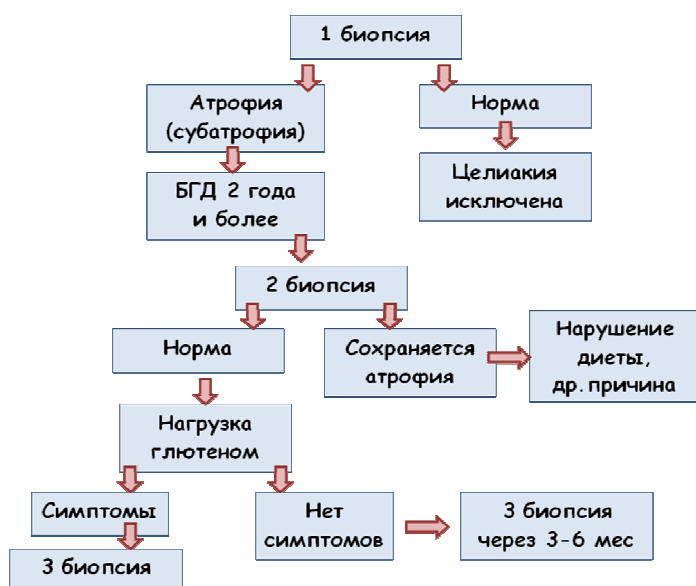


Рисунок 12. Критерии диагностики целиакии ESPGHAN 1969 г.

В 1978 году первые критерии диагностики подверглись повторному обсуждению. Очевидным стало, что процедуру из 3 биопсий полностью проводят лишь 2/3 экспертов ESPGHAN, при этом у 95% пациентов диагноз целиакии, установленный при первом морфологическом исследовании, не опровергается в ходе проведения последующих 2 биопсий [112]. На основании накопленных данных в конце 70х годов критерии 1969 года были пересмотрены, но официальных изменений внесено не было.

Десять лет спустя в клиническую практику были введены специфические серологические тесты, продемонстрировавшие довольно высокую чувствительность и специфичность в отношении диагностики глютеневой энтеропатии. Кроме того, результаты проведенных исследований

с включением большой когорты детей продолжали указывать на то, что в большинстве случаев нагрузка глютенем не является необходимой для постановки диагноза целиакии [113]. В конечном итоге, это привело к разработке новых критериев диагностики целиакии, опубликованных рабочей группой ESPGHAN в 1990 году [114]. В соответствии с рекомендациями 1990 года диагноз целиакии устанавливается на основании двух основных критериев:

- выявление атрофической энтеропатии у пациентов на фоне употребления глютенсодержащих продуктов
- исчезновение клинических проявлений заболевания на фоне безглютеновой диеты (рисунок 13).

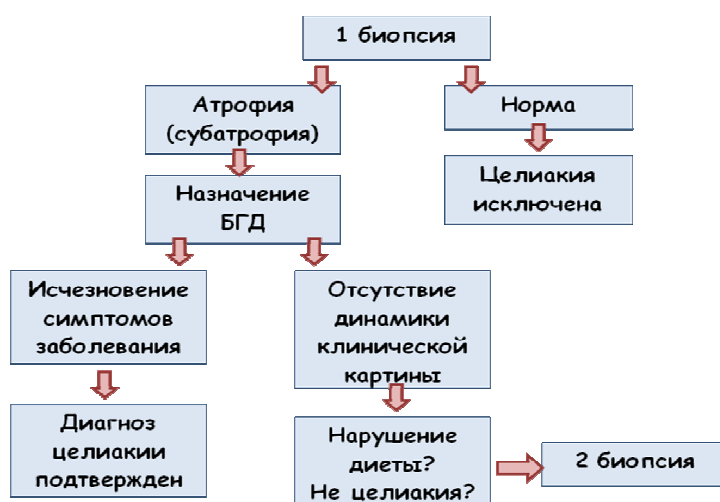


Рисунок 13. Критерии диагностики целиакии ESPGHAN 1990 г.

Выявление повышенного титра специфических антител при первичном обследовании и уменьшение их количества на фоне безглютеновой диеты является дополнительным критерием диагностики.

Проведение повторной биопсии в соответствии с критериями 1990 года не требуется. Исключение составляют бессимптомные формы заболевания, когда повторное морфологическое исследование необходимо

для подтверждения восстановления структуры СОТК на фоне безглютеновой диеты.

Необходимость в проведении нагрузки глютенom в большинстве случаев также отсутствует, за исключением случаев, когда безглютеновая диета была начата при отсутствии морфологического подтверждения целиакии, или результаты первичного гистологического исследования позволяли усомниться в правильности диагноза. Выполнение провокационного теста требует обязательного проведения двух эндоскопических исследований с забором биопсий: 1^е – на фоне безглютеновой диеты, 2^е – при появлении клинических симптомов заболевания на фоне употребления в пищу глютенсодержащих продуктов или через 6 месяцев при отсутствии признаков рецидива заболевания. Нагрузку глютенom рекомендуют проводить, подсыпая глютенomый порошок (или муку) в пищу и не давать пациенту пшеничного хлеба (печенья, выпечки), так как, в случае подтверждения диагноза целиакии, повторно запретить употребление этих продуктов ребенку будет очень трудно. Ежедневная доза при проведении провокации должна быть не менее 10 г глютенa, что соответствует 150 г муки или 200 г пшеничного хлеба. Порошок глютенa в российских условиях недоступен, а подсыпать незаметно 150 г муки невозможно; поэтому в наших условиях мы рекомендуем давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или вермишели.

Если биопсия, проведенная через 6 месяцев употребления глютенa не выявляет никаких изменений, морфологическое исследование необходимо повторить спустя 2 года от начала нагрузки глютенom. Если структурные изменения слизистой и к этому времени отсутствуют, рекомендовано динамическое наблюдение за пациентами с проведением эндоскопического исследования при появлении симптомов или повышении уровня антител в сыворотке крови [114].

На основании критериев 1990 г в настоящее время разработаны современные алгоритмы диагностики целиакии, включающие серологические методы в качестве скринингового исследования при отборе пациентов для проведения биопсии (рисунок 14).

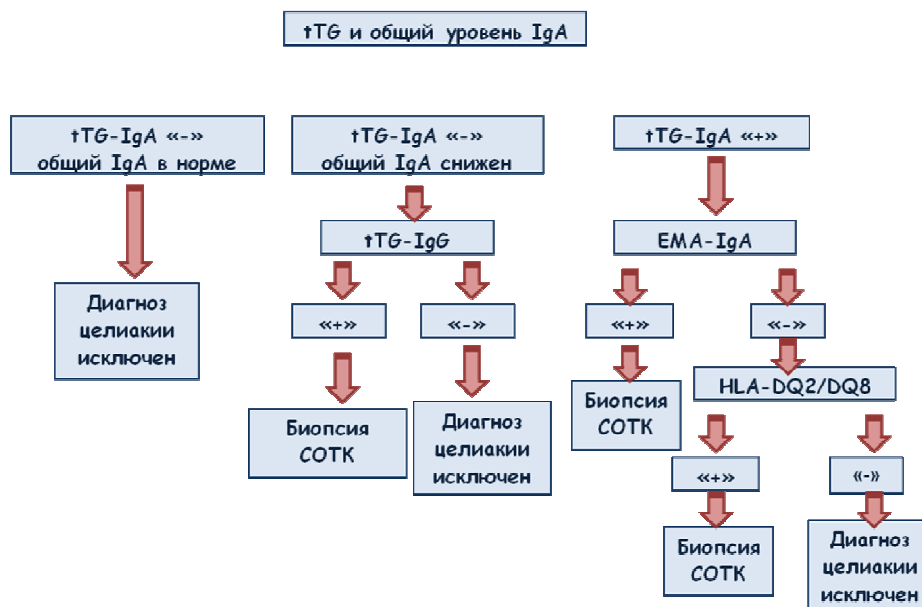


Рисунок 14. Алгоритм диагностики целиакии (C.Catassi, 2010)

Критерии 1990 года используются в клинической практике до настоящего времени, однако многие специалисты указывают на возможность их повторного пересмотра. Предпосылкой к разработке новых алгоритмов диагностики является наличие современных малоинвазивных серологических тестов (анти-ТТГ и ЕМА), чувствительность которых в совокупности превышает 95% [115]. Не исключено, что в определенных случаях, при наличии у ребенка типичных клинических симптомов в сочетании с характерными генетическими маркерами и значительным повышением уровня специфических антител (ЕМА + анти-ТТГ), постановка диагноза целиакии будет возможна без проведения эндоскопического исследования.

В настоящее время в Европе в рамках проекта CD-medics проводится разработка современной тест системы, позволяющей в течение короткого времени в амбулаторных условиях определить характерные серологические и генетические маркеры целиакии по анализу капиллярной крови пациента. По мнению исследователей, данная система сможет упростить процедуру

диагностики заболевания и позволит в ряде случаев избежать инвазивных методов исследования [www.cdmedics.eu].

Дополнительные методы обследования при целиакии

С целью оценки общего состояния пациента, степени нутритивной недостаточности и функционального состояния пищеварительной системы в комплекс обследования при целиакии целесообразно включение следующих лабораторно-инструментальных исследований:

- ***Общий анализ крови***
- ***Общий анализ мочи***
- ***Биохимический анализ крови*** с оценкой уровня белка, альбумина, холестерина, общих липидов, триглицеридов, глюкозы, билирубина, трансаминаз, кальция, щелочной фосфатазы, амилазы, липазы, фосфора, железа, ферритина, трансферрина, ОЖСС, фолата (в случае анемии), цинка, калия, натрия, хлоридов
- ***Гормональный профиль*** с определением кортизола, ТТГ, ТЗ, Т4, СТГ в крови
- ***Копрограмма***
- ***Бактериологическое исследование кала***
- ***Определение костного возраста и минеральной плотности костной ткани***
- ***УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы***

ЛЕЧЕНИЕ

Единственным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений является строгая пожизненная безглютеновая диета. В основе элиминационной диетотерапии лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебо-булочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кус-кус, полба, спельта, тритикале, камут; полуфабрикаты мясных, рыбных и овощных блюд в панировке, пельмени, вареники и т.п.), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, который используется в качестве пищевой добавки в процессе производства.

Скрытый глютен могут содержать [62]:

- вареные колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы;
- многие мясные, рыбные консервы;
- многие овощные и фруктовые консервы, в т.ч. томатные пасты, кетчупы;
- некоторые сорта мороженого, йогуртов, творожные сырки и пасты, плавленые сыры
- маргарины с глютен содержащими стабилизаторами;
- некоторые виды уксусов и салатных соусов, майонезов;
- соевые соусы;
- концентрированные сухие супы, бульонные кубики, картофельное пюре быстрого приготовления;
- картофельные и кукурузные чипсы;
- замороженный картофель – «фри»;
- некоторые виды чая, кофе - и какао- смеси для быстрого приготовления (быстрорастворимые);
- кукурузные хлопья;

- «крабовые палочки», «крабовое мясо»;
- карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, «чупа-чупс», восточные сладости, повидло промышленного производства;
- некоторые пищевые добавки (краситель аннато Е-160b, карамельные красители Е-150a - Е-150d, мальтол Е-636, изомальтол Е-953, мальтит и мальтитный сироп Е-965);
- квас, пиво (таблица 10).

Таблица 10.

Глютен-содержащие продукты и блюда, которые следует исключить из рациона питания при целиакии[116].

Продукты	Пшеница	Рожь	Ячмень	Овес
Крупы, каши	Манная, пшеничная, “Артек”, “Полтавская”, “4 злака”, “ 7 злаков”, кускус, булгур, спельта, полба	Ржаная	Ячменная, перловая, ячневая.	Овсяная, “Геркулес”, “Спортивная”, толокно
Мука и отруби	Пшеничная мука и отруби	Ржаная мука и отруби	Ячменная мука	Овсяная мука
Детские молочные смеси	“Здоровье” с пшеничной мукой			Смеси «Малыш», «Малютка 2 плюс» и «Малыш» с овсяным отваром или мукой
Детские каши	Детские инстантные (быстрорастворимые) каши с пшеничными, манными хлопьями, «смешанные злаки», «4 злака», «7 злаков» и т.п.	«4 злака», «7 злаков», «смешанные злаки»	Ячневая, ячменная каша, «4 злака», «7 злаков», «смешанные злаки»	Все готовые каши с овсяной мукой и хлопьями, «4 злака», «7 злаков», «смешанные злаки»
Готовое баночное питание	Консервы для детского питания с мясом, рыбой и овощами и др. с добавками пшеничной муки или манной крупы (см. состав на упаковке)			Детские мясные, мясо-овощные, рыбные, фруктовые консервы с овсяной мукой (см. состав на упаковке)
Хлеб и	Хлеб, сухари, сухари,	Ржаной	Ячменные	Овсяное

хлебобулочные изделия; кондитерские изделия	печенье, бублики, баранки, соломка, хлебцы, сдоба, выпечка, торты, блины и пироги и др.	хлеб, лепешки, сухари	лепешки; кондитерские изделия с ячменной патокой, кукурузные хлопья с ячменным солодом (barley malt)	печенье. Хлеб «Геркулес»
Макаронные изделия	Макароны, вермишель, рожки, спагетти, лапша, фигурные макаронные изделия			
Мясные, рыбные и молочные полуфабрикаты	Вареная колбаса, сосиски, полуфабрикаты котлет и др., изделия из рубленого мяса и рыбы, пельмени, вареники, сырники, творожные пасты и сырки, консервы в томатном соусе, подливы к мясным и рыбным блюдам на пшеничной муке, мука и сухари для панировки, кетчупы; бульонные кубики; крабовые палочки			
Напитки		Хлебный квас	Пиво; кофейные напитки (суррогаты), растворимые кофе, чай	Овсяный кисель

Нетоксичными злаками при целиакии считаются рис, гречиха, кукуруза, пшено, а также более экзотичные для России амарант, киноа, монтина, чумиза, саго, сорго. Безопасными также являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов: картофеля, маниоки, тапиоки, батата, бобовых: бобов, фасоли, гороха, сои, а также различных орехов.

Вопрос токсичности овса для пациентов с целиакией в настоящее время продолжает активно обсуждаться. Следует отметить, что авенины овса

составляют лишь 5-15% от общего количества белка, в то время как содержание проламинов в пшенице, рже и ячмене достигает 40-50% [117]. Кроме того, авенины овса содержат меньше остатков глутамина и пролина, определяющих устойчивость пептидов к действию ферментов и высокое сродство к молекулам HLA.

В 2009 году был опубликован систематический обзор исследований, посвященных проблеме токсичности овса у пациентов с целиакией. В обзор были включены данные катамнестического наблюдения за больными, продолжившими употребление овсяных продуктов после установления диагноза или подвергшихся нагрузке овсом в период ремиссии заболевания. Всем обследованным проводилось обязательное морфологическое исследование с оценкой состояния слизистой оболочки тонкой кишки на фоне употребления овса. Анализ результатов исследований продемонстрировал безопасность включения овсяной крупы в рацион питания как взрослых, так и детей с целиакией. При нагрузке овсом не было отмечено нарастания клинической симптоматики заболевания или гистологических изменений, независимо от продолжительности провокации. Все пациенты, употреблявшие овес, оставались в клинической ремиссии, имели нормальные массо-ростовые показатели и темпы полового развития. Возможные гастроинтестинальные симптомы (вздутие живота, боли в животе) носили умеренный и непродолжительный характер, не сопровождались появлением характерных морфологических признаков целиакии и могли быть обусловлены высоким содержанием в овсяной крупе пищевых волокон. Лишь у одного из 170 взрослых пациентов, включенных в исследование, при контрольном гистологическом исследовании, была выявлена атрофия СОТК, что было расценено как рецидив заболевания [118].

Таким образом, учитывая высокую биологическую ценность овсяной крупы (наличие незаменимых аминокислот и пищевых волокон, высокий уровень липидов), она может быть рекомендована в небольшом количестве

больным целиакией при условии, что в процессе ее производства полностью исключена возможность их контаминации пшеничной мукой.

Состав рациона больного целиакией зависит от возраста, тяжести состояния и периода заболевания и строится на основании общих принципов: углеводный компонент составляют за счет переносимых круп, картофеля, бобовых, овощей, фруктов, ягод; белковый и жировой – за счет мяса, яиц, рыбы, молочных продуктов, растительного и сливочного масел [116].

Таблица 11.

Перечень продуктов питания, учитываемых при составлении рациона больных целиакией [119].

Группы продуктов	Разрешено	Запрещено
Напитки	Кофе, чай, газированные напитки	Пиво, квас
Молоко	Свежее, сухое, стерилизованное или конденсированное молоко; сливки; сметана; взбитые сливки; йогурт	Некоторые виды шоколадного молока, некоторые виды недиетических кремов и сливок. йогурты с добавками злаков
Мясо, рыба, птица	Свежее мясо, рыба, другие морские продукты, птица; рыбные консервы в масле, рассоле или в воде	Мясо, приготовленное с использованием пшеницы, ржи, ячменя; консервированный в овощах тунец, рыбные консервы в томатном соусе
Сыры	Все старые сыры, такие как швейцарский, эдам, пармезан; творог	Любой сыр, содержащий овсяное желе, некоторые сыры с прожилками (рокфор, горгонзола), мягкие сыры
Картофель и другие гарниры	Белый и сладкий картофель, рис	Обычные макароны, спагетти, замороженные картофельные полуфабрикаты с добавлением муки, упакованные рисовые смеси
Хлопья	Рисовый попкорн	Все хлопья, содержащие муку, овес, рожь, ячмень; отруби
Хлеб	Только специально приготовленный хлеб	Все виды хлеба, содержащие пшеницу, рожь, овес, ячмень
Овощи	Все свежие, замороженные и консервированные овощи; сухой горох и бобы; чечевица	Овощи, приготовленные в соусе, консервированные бобы
Фрукты	Все свежие, замороженные, консервированные и сушеные фрукты; все фруктовые соки	Все фрукты, приготовленные с добавлением муки
Жиры	Масло, маргарин, растительное масло, орехи, ореховое масло,	Большая часть продаваемых соусов, пшеничное масло;

		майонезы, некоторые салатные соусы
Супы	Домашние супы, приготовленные с использованием разрешенных ингредиентов	Большая часть готовых супов, бульонов и бульонных кубиков с гидролизрованными растительными белками
Десерты	Пирожные, хлебцы и пирожки из разрешенных ингредиентов, рисовые пудинги, фруктовое мороженое, шербет, муссы,	Все обычные пирожные, торты, печенья Некоторые виды мороженого
Сладости	Желе, джемы, мед, сахар, сиропы, натуральное какао, темный и молочный шоколад	Готовые карамели, покрытые пшеничной мукой, густые сиропы, сладости, содержащие солод Шоколад с вафельной крошкой Быстрорастворимое какао
Приправы	Соль, перец, травы, травяные экстракты, душистый перец, гвоздика, имбирь, красный перец, томатное пюре и паста, оливки, сода, ванилин, яблочный сидр, винный уксус	Дрожжи, соевый соус, мясные соусы, пшеничный уксус, алкогольсодержащие приправы Готовые смеси приправ (глютен-содержащие примеси добавляются как противослеживающий агент)

В питании больных с целиакией рекомендуется использовать специализированные безглютеновые продукты, изготовленные из гречневой, рисовой, кукурузной муки, картофельного, кукурузного, рисового крахмала и т.п. Содержание глютена в таких продуктах, согласно Codex Alimentarius ФАО/ВОЗ, не должно превышать 20 ppm (20 мг на 1 кг готового продукта) [120].

В России сертифицированные продукты для питания больных с целиакией представлены фирмой "Доктор Шер" (Dr.Schaer) (Италия).

Необходимо отметить, что элиминационная диета при целиакии должна носить строгий и бескомпромиссный характер и продолжаться пожизненно. Назначение безглютеновой диеты пациентам до проведения морфологического исследования и установления окончательного диагноза недопустимо!

При лечении целиакии необходимо учитывать наличие вторичных нарушений со стороны органов и систем, а также дефицитных состояний, которые могут потребовать специализированного питания и медикаментозной коррекции.

Для течения острого периода целиакии в раннем детском возрасте, характерны выраженные диспептические расстройства и нарушения нутритивного статуса, вплоть до развития гипотрофии. Проведение диетотерапии у таких больных осложняет также частое развитие у них множественной пищевой непереносимости. Наиболее часто у пациентов отмечается вторичная лактазная недостаточность (75%), сенсibilизация к белкам коровьего молока (72%), а также другим пищевым протеинам – рису, банану, белкам куриного яйца и пр. Приблизительно у 2/3 детей раннего возраста с целиакией в остром периоде требуется исключение, наряду с глютенom, молочных продуктов и смесей [212]. Заменой молочным продуктам могут служить смеси на основе изолята соевого белка, а у детей с резко выраженной дистрофией, высокой степенью поливалентной сенсibilизации - гипоаллергенные смеси на основе гидролизатов белка с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов («Нутрилак-пептиди-СЦТ», Нутритек, Россия, «Прегестимил», Mead Johnson, США, «Альфаре» и «Пептамен Юниор» - Nestle, Швейцария, «Нутрилон-Пепти ТСЦ», Nutricia, Голландия). Однако необходимо отметить, что дети со сниженным, избирательным аппетитом часто отказываются от них вследствие специфических вкусовых качеств. В тяжелых случаях может использоваться зондовое (энтеральное) питание в сочетании с парентеральным питанием.

Медикаментозная терапия целиакии носит вспомогательный характер. Однако течение целиакии может характеризоваться развитием тяжелых проявлений мальабсорбции, вторичных нарушений со стороны различных органов и систем и сопровождаться сопутствующими заболеваниями. В этих случаях медикаментозная терапия может быть жизненно необходимой.

С целью коррекции нарушений процессов переваривания целесообразно назначение препаратов высокоактивных панкреатических ферментов, при этом предпочтение отдается микрокапсулированным формам (креон). Доза препарата определяется возрастом ребенка, характером

питания и выраженностью стеатореи. На фоне выраженной диареи могут назначаться энтеросорбенты, которые обладают цитопротективной функцией (смекта, энтеросгель, фильтрум, лактофильтрум и др.) Коррекцию нарушений кишечной микрофлоры целесообразно проводить пробиотическими препаратами, не содержащими лактозу (Примадофилус, Линекс, Энтерол, Рела-Лайф и др.) (таблица 12).

Таблица 12

Энтеросорбенты и биопрепараты, применяемые при целиакии.

Группа	Препараты	Состав	Дозировка.
Пробиотики и синбиотики	<u>Примадофилус детский</u>	L.rhamnosus, L.acidophilus, B.infantis, B.longum;	С 0 до 5 лет- внутрь, по 1 ч. ложке 1 раз в день во время еды
	<u>Линекс</u>	L.acidophilus, L. bulgaricus.	Детям до 2 лет - по 1 капс. 3 раза в день От 2 до 12 лет – по 1-2 капсулы 3 раза в день
	<u>Энтерол</u>	Saccharomyces boulardii	Дети от 1 года до 3 лет – по 1 капс. 2 раза в день; детям старше 3 лет и взрослым – по 1-2 капс 2 раза в день
	<u>Бифиформ (капсулы)</u>	Bifidobacterium longum, Enterococcus faecium	Детям старше 2 лет по 2-3 капс в день
	<u>Бифиформ малыши</u>	BB12, LGG, вит B1 и B6.	<u>Саше</u> Детям от 1 года до 3 лет по 1 пор. 2-3 раза в день; детям старше 3 лет – по 2 порошка 2-3 раза в день
	<u>Бифиформ Бэби</u>	BB12, S.thermophilus	<u>Жевательные таблетки</u> Детям от 2 до 3 лет по 1 таб. 2-3 раза в день; детям старше 3 лет – по 2 таб 2-3 раза в день
	<u>Рела-Лайф (в каплях)</u>	Живые Lactobacillus reuteri	По 1 дозе (0,5 г) в день 5 капель 1 раз в день

		10 ⁸ КОЕ в 5 каплях	
Сорбенты	<u>Энтеросгель</u>	Метилкремниевой кислоты гидрогель	Дети от 1 года до 2 лет – 10 г в день в 3-4 приема, дети от 2 до 7 лет – по 5 г (1 ч.л.) 3 раза в день, дети от 7 до 14 лет – по 10 г (1 дес.л.) 3 раза в день, дети старше 14 лет – по 15 г (1 стол.л.) 3 раза в день
	<u>Лактофильтрум</u>	Лигнин гидролизный, лактулоза	Дети от 1 года до 3 лет по 1/2 табл 3 раза в день, дети от 3 до 7 лет по 1 табл 3 раза в день, дети от 8 до 12 лет по 1-2 таб 3 раза в день, дети старше 12 лет по 2-3 таб 3 раза в день
	<u>Смекта</u>	Диоктаэдрический смектит	До 1 года - 1 пакетик в сутки; от 1 до 2 лет - 1-2 пакетика в сутки; старше 2 лет - 2-3 пакетика в сутки.
	<u>Неосмектин</u>	Диоктаэдрический смектит	До 1 года - 1 пакетик в сутки; от 1 до 2 лет - 1-2 пакетика в сутки; старше 2 лет - 2-3 пакетика в сутки.
Ферментативные препараты	<u>Креон</u> <u>Панцитрат</u> <u>Мезим-форте</u> <u>Панзинорм</u>	Липаза, Амилаза, Протеазы	1000-2000 Ед/кг веса по липазе; в зависимости от количества жира/крахмала/белка в питании

Тяжелые нарушения нутритивного статуса (гипотрофия 2 – 3 ст.), в особенности сопровождающиеся анорексией и метаболическими нарушениями (гипопротеинемия, гипогликемия), требуют на начальном этапе лечения коррекции уровня белка в сыворотке крови путем внутривенного введения 10 - 20% раствора альбумина и частичного парентерального питания. Наличие выраженной диареи с дегидратацией и электролитными расстройствами требуют проведения заместительной инфузионной терапии.

С целью коррекции дефицита кальция, часто развивающегося у больных целиакией, целесообразно назначение его препаратов (per os или внутривенно, в зависимости от степени тяжести) в сочетании с приемом витамина D3. Гипомагниемия может быть скомпенсирована путем внутривенного введения 25% раствора сульфата магния в дозе 0,5-0,75 мл/кг массы тела. Лечение анемии проводят препаратами железа (при выраженном дефиците железа и диарейном синдроме – парентерально) и фолиевой кислоты (per os). В состав терапии при целиакии целесообразно включать также витаминно-минеральные комплексы, позволяющие скомпенсировать недостаток витаминов, и таких микроэлементов, как цинк и селен, дефицит которых существенным образом усугубляет клиническую картину заболевания.

Развитие геморрагического синдрома в острую фазу целиакии требует парентерального назначения препаратов витамина К (викасола).

В активном периоде целиакии нередко развивается синдром транзиторной надпочечниковой недостаточности. У детей с тяжелым и торпидным течением заболевания, выраженной гипотрофией определяется значительное снижение экскреции кортизола и кортикостерона. Гипокортизолемиа сохраняется длительное время даже на фоне неполной клинической ремиссии. Применение глюкокортикоидных препаратов при целиакии показано в случае тяжелого течения заболевания со значительным нарушением физического развития, например, при гипотрофии III степени с анорексией, и в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности. Препараты назначают в стандартных дозах по преднизолону 1 мг/кг массы тела, на непродолжительный срок (2–3 недели) с последующей постепенной отменой.

С целью коррекции вторичного транзиторного гипотиреоза детям с целиакией может быть назначен L-тироксин 25 в небольших дозах (5 мг/кг в сутки) курсом до 1 мес. при контроле уровней ТТГ, Т3 и Т4.

В настоящее время активно ведется разработка новых методов терапии целиакии, которые могли бы улучшить качество жизни больных, позволив им продолжить употребление в пищу глютенсодержащих продуктов. С помощью методов генной инженерии осуществляются попытки выращивания сортов пшеницы с меньшей иммуногенностью путем элиминации устойчивых к ферментам аминокислотных участков [122,123]. Имеются данные, что некоторые дрожжи и лактобактерии способны расщеплять токсичные пептиды глиаина, за счет наличия у микроорганизмов собственных эндопептидаз. Использование данных микроорганизмов в процессе выработки муки является возможной альтернативой использования безглютеновых продуктов [124]. Учитывая роль тканевой трансглутаминазы в патогенезе заболевания, одним из перспективных направлений терапии пациентов может стать разработка ингибиторов фермента [125]. Однако использование данной группы препаратов нуждается в дополнительном изучении, учитывая возможность развития серьезных побочных эффектов при блокаде тканевой трансглутаминазы в различных тканях и органах за пределами кишечника. Перспективным направлением терапии может также являться использование ингибиторов интерлейкинов (IL10, IL15), продукция которых возрастает при целиакии, однако возможные иммуномодулирующие средства до настоящего момента находятся на стадии разработки [126].

СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клинический пример №1 - классическая форма целиакии.

Больная Б.П., 1 год 10 мес, поступила в отделение гастроэнтерологии НЦЗД РАМН с жалобами на потерю веса, частую беспричинную рвоту, жирный обильный стул.

Генеалогический анамнез: у матери - аутоиммунный тиреоидит, у бабушки по материнской линии - ревматоидный артрит, у бабушки по отцовской линии - сахарный диабет II типа, у дедушки по отцовской линии - цирроз печени. У матери ребенка уже после обследования ребенка была диагностирована атипичная форма целиакии.

Из анамнеза жизни известно, что девочка от первой беременности, протекавшей с гестозом (отеки, повышение АД), анемией у матери. От первых срочных, стимулированных родов. Вес при рождении 3300, длина 52 см, оценка по Апгар 8/9 баллов.

До 1 мес находилась на смешанном вскармливании, далее на искусственном молочными адаптированными смесями. Прикорм введен в 6 месяцев - овощное пюре, далее молочные каши – овсяная безглютеновая (со слов мамы), гречневая, кукурузная. Глютен-содержащие продукты в рационе с 12 месяцев – манная каша, хлеб, сушки, печенье. В 1 год ребенок здоров, вес 10600 г.

Перенесенные заболевания: В возрасте 11 дней девочка перенесла ротавирусную инфекцию (вирус выделен в кале). В возрасте 5,5 мес. перенесла острый гематогенный остеомиелит нижней трети правой бедренной кости, межмышечную флегмону правого бедра, получала массивную антибактериальную терапию, пробиотики.

Анамнез заболевания: Заболела в 1 г 4 мес, когда появились жалобы на частые рвоты, отсутствие прибавки в весе, вздутие живота, раздражительность, вялость, потерю двигательных навыков (перестала ходить). Ребенок был обследован в детской клинической больнице г. Москвы, где была выявлена гипопропротеинемия, снижение уровня IgG и IgM, некоторое повышение IgA, умеренная стеаторея, креаторея, амилорея, на УЗИ - признаки гепатомегалии. Тогда же проводится ЭГДС, однако биопсия СОТК не взята. Выявлен умеренно выраженный гастрит, бульбит, еунит. Ребенок выписан с диагнозом: «Младенческая гипогаммаглобулинемия. Рефлюкс-эзофагит»; были назначены антациды и прокинетики. Несмотря на проводимое лечение, состояние ребенка не улучшалось. Девочка продолжала терять вес, отмечались рвоты, полифекалия (стул 1 раз в день обильный, жирный, плохо смывается с горшка), стала более беспокойной, капризной.

При поступлении в стационар состояние тяжелое. На осмотр реагирует негативно. Вес – 8 кг 800 г, дефицит массы тела более 30%. Кожные покровы бледные, тургор тканей резко снижен, свисание кожных складок на ягодицах, пастозность голеней и стоп. Волосы редкие, тусклые. Самостоятельно не ходит. Мышечный тонус снижен (рис. 15). Тоны сердца звучные, аритмичные, систолический шум на верхушке и в 5 точке. Аппетит повышен, очень любит булочки, хлеб. Рвота 2 – 3 раза в день без видимых причин. Живот увеличен в объеме, «лягушачий», округлой формы, пальпируются урчащие петли кишечника. Пупочная грыжа. Печень +0,5 см от края реберной дуги, пальпируется край селезенки. Стул 1-2 раза в сутки, обильный, серо-коричневого цвета, оформленный, с неприятным запахом.



Рисунок 15. Внешний вид больной Б.П., 1 год 10 месяцев.

При обследовании:

- **в общем анализе крови:** гипохромная анемия (эритроциты 3,84 тыс, МСНС 315 (норма 330-370), ретикулоцитоз до 8%), лейкоцитоз до 17 тыс.,
- **в биохимическом анализе крови:** незначительная трансаминаземия- АЛТ 64 Ед, АСТ 62 Ед, снижение уровня железа в сыворотке крови до 3,5 мкмоль/л, гипопроотеинемия 48 г/л, гипоальбуминемия 25,6 г/л, гипогаммаглобулиемия 4,08 г/л,
- **в иммунологическом анализе крови** отмечалось снижение уровня общего IgG до 381 мг% (норма 823-869), незначительное увеличение IgM 101 мг% (норма 94-100), IgA 99 мг% (норма 77-90), ЦИК 371 мВ (109-352). Общий и специфические IgE к фракциям белков коровьего молока, глютена не выявлялись.
- **серологические пробы:**
 - антитела к глиадину: IgA-AGA >200 МЕ/мл (норма до 40), IgG-AGA >200 МЕ/мл (норма до 40);
 - антитела к тканевой трансглутаминазе: IgG anti-tTG >100 МЕ/мл (норма до 20), IgA anti-tTG >100 МЕ/мл (норма до 20)
- **Определение специфических IgG4 к пищевым антигенам:** глютен пшеницы 21400 МЕ/мл (норма до 1500), белки коровьего молока МЕ/мл 16300 (норма до 1500), овальбумин 8600 МЕ/мл (норма до 700).
- **УЗИ органов брюшной полости** выявило признаки дискинезии желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря, вторичные изменения поджелудочной железы.
- **ЭГДС с биопсией слизистой тонкой кишки:** гипотрофия слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) 425 мкм, полная атрофия кишечных ворсинок, углубление

крипт до 325 мкм, увеличение межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) 70,4%.

Заключение: Атрофическая энтеропатия, стадия Marsh 3С (рис. 16).

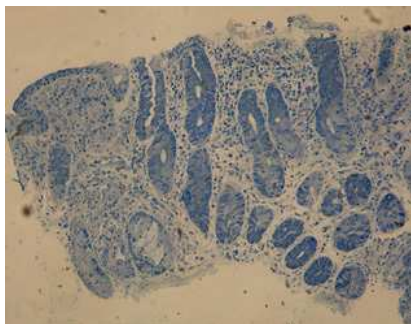


Рисунок 16. Полная атрофия ворсинок, гиперплазия крипт, увеличение числа МЭЛ в биоптате.

Клинический диагноз: ЦЕЛИАКИЯ, ТИПИЧНАЯ ФОРМА, ОСТРЫЙ ПЕРИОД. ВТОРИЧНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ. ГИПОТРОФИЯ III СТЕПЕНИ. ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ I СТЕПЕНИ. РАХИТ II СТЕПЕНИ, ПОДОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ, ПЕРИОД РАЗГАРА. ДИСКИНЕЗИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДЕФОРМАЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ.

Лечение:

- Безглютеновая безмолочная диета + смесь на основе изолята сои.
- Однократная инфузия плазмы крови.
- Панкреатические ферменты, препараты кальция, железа, витамины D, A, E.

На фоне терапии у ребенка отмечалось улучшение состояния: восстановление тургора тканей, уменьшение пастозности голеней, сокращение объема живота. Стул 1 раз оформленный, без патологических примесей. Прибавка в весе за 3 недели составила 1 кг 200г. Вес при выписке 10 кг. Отмечалась положительная динамика со стороны психомоторного развития: девочка начала самостоятельно ходить, появились положительные эмоции (играет с детьми, улыбается).

Клинический случай №2 - классическая форма целиакии.

Девочка В, 1 год 3 месяца, в декабре 2009 года поступила в ТДГБ в плановом порядке с жалобами на увеличение в объеме живота, плохую прибавку в весе с 7-8 месячного возраста.

Семейный анамнез: мать здорова, отец - худой, снижен аппетит, склонность к запорам (не обследовался).

Из анамнеза известно, что ребенок от 2 беременности (1 беременность завершилась самостоятельными родами, здоровый ребенок), протекавшей с токсикозом 1 триместра, на фоне анемии (прием железосодержащих препаратов). От 2 срочных родов путем кесарева сечения (ягодичное предлежание плода). Вес при рождении 2990 гр, рост 49 см. оценка по Апгар 9 баллов, закричала сразу. К груди приложена на 1 сутки. В роддоме привита против гепатита В и БЦЖ. Выписана на 5 сутки. На грудном вскармливании находилась до 1 года 2 месяцев. Продукты прикорма вводились с 4 месячного возраста: сначала овощные пюре (кабачок, брокколи), а затем с 6 месяцев каши - овсяная, рисовая, гречневая. Введение глютен-содержащих продуктов в виде пшеничной каши с 6,5 месяцев, в 7 месяцев - сушки, печенье, хлеб.

С 7-8 месяцев стало обращать на себя внимание увеличение в объеме живота, задержку в прибавке веса, ребенок имел вид «паука», стул неустойчивый со склонностью к поносам. Амбулаторно обнаружено повышение антител к глиадину класса IgA, на этом основании была рекомендована безглютеновая диета.

При поступлении в стационар состояние ребенка средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации. Активна, аппетит сохранен. Правильного телосложения, пониженного питания. Рост 74 см, вес 8 кг. Дефицит массы тела 21 %. Кожные покровы бледные, единичные экхимозы на ногах. Гипертелоризм. Подкожно-жировая клетчатка выражено слабо. Тургор тканей снижен. Периферические лимфоузлы единичные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями, размером до 0,5 мм. Мышечная гипотония. Верхние и нижние конечности тонкие. Носовое дыхание свободное. Зев розовый, слизистые влажные. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. ЧД 22 в мин. Тоны сердца звучные ритмичные. ЧСС 108 в мин. Живот увеличен в объеме. Ребенок имеет вид «паука». Язык влажный, обложен белым налетом. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, пальпация безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, желтого цвета. В области ануса гиперемия. Мочеиспускание свободное.

В отделении проведено обследование:

- **в общем анализе крови:** гемоглобин 113 г/л, эритроциты $4,4 \cdot 10^{12}$, лейкоцитоз до $12,2 \cdot 10^9$;
- **в биохимическом анализе крови:** умеренное повышение ЛДГ, снижен общий белок до 6,5 г/л;
- показатели **тиреоидного профиля** (ТТГ, ТЗ, Т4) - в пределах нормы;
- **quick test на определение IgA к тканевой трансглутаминазе** - результат положительный;

- **в копрологическом анализе** умеренная креаторея за счет мышечных волокон без исчерченности и стеаторея 2 типа;
- **при ЭГДС** - патологии не выявлено, взята биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. При **морфологическом исследовании** биоптата выявлено: часть ворсинок укорочены, деформированы, крипты удлинены. Энтероциты с несколько сниженной высотой с нечетко выраженной каемкой, местами увеличено число МЭЛ. Уменьшено число бокаловидных клеток. Собственная пластинка слизистой с повышенной диффузной инфильтрацией лимфоцитами с примесью единичных лейкоцитов и эозинофилов.
Заключение: Атрофическая энтеропатия, стадия Marsh 3А
- **на УЗИ брюшной полости:** поджелудочная железа 9*5*10мм, не увеличена, структура повышенной эхогенности, неоднородна. Диаметр тонкой кишки расширен, стенки утолщены до 3-4 мм, а в просвете большое количество жидкости.
Заключение: диффузные изменения поджелудочной железы. Явления энтерита.
- **проведено HLA- типирование:** выявлена аллель DQ2: (DqA 501, 102 DqB 201, 602).

На основании полученных данных анамнеза, осмотра и дополнительных методов исследования выставлен диагноз: **ЦЕЛИАКИЯ. РЕАКТИВНАЯ ПАНКРЕАТОПАТИЯ. ГИПОТРОФИЯ II СТЕПЕНИ.**

Ребенку была назначена безглютеновая диета, панкреатические ферменты, поливитамины. На фоне терапии в катамнезе отмечалась положительная динамика в виде прибавки в весе, росте, улучшения общего самочувствия ребенка.

Клинический случай №3 - сочетание целиакии с atopическими заболеваниями.

Девочка Е 2,5 лет впервые обратилась в стационар в январе 2004 года с жалобами на боли в животе, высыпания по типу крапивницы, которые появились без видимой причины в течение 6 месяцев. Поступила в стационар в связи с болями в животе и рвотой после приема любой пищи. Рвота приносила облегчение.

Семейный анамнез: мать здорова, по линии матери - рассеянные склероз, опухоли, у отца - хронический гастрит, миопия, с детства плохо прибавляет в весе и росте, часто болел простудными заболеваниями. В 36 лет рост 165 см, вес 47 кг. По линии отца – мочекаменная болезнь, заболевания сердечнососудистой системы.

Из анамнеза известно, что девочка от 2-й беременности, протекавшей на фоне гестоза 3 триместра, отекающего синдрома (прибавка в массе 20 кг), первых срочных родов

на 40 неделе беременности. Роды быстрые, около 6 часов. Закричала сразу. В 1,5 месяца жизни перенесла острый бронхит, получила курс амоксициллина, на 2-й день приема сыпь распространилась по всему телу. Девочка находилась на грудном вскармливании до 2 лет и 2 месяцев. С 2 лет частые ОРВИ, получила курс рибомунила по схеме с некоторым положительным эффектом. Детскими инфекциями не болела.

Аллергоанамнез: у ребенка отмечались единичные высыпания по телу с зудом на клубнику и авокадо, в связи с чем данные продукты из рациона были исключены. С 2 лет на фоне введения в питание каш - овсяной, гречневой, манной, рисовой - появились рецидивирующие высыпания по всему телу в виде крапивницы и отека Квинке. Сданы анализы крови и кала на паразитозы – результат отрицательный. Принимала кларитин, креон 10000 по схеме с непродолжительным положительным эффектом.

До 1 года отмечалась склонность к запорам, с 2 лет появились поносы. Стул большим объемом, с неприятным запахом, плохо переваренный. Отмечаются рецидивирующие вульвиты, лейкоцитурия, учащенные мочеиспускания. Девочка обследована амбулаторно: по УЗИ выявлены реактивные изменения поджелудочной железы, уплотнение стенок чашечно-лоханочной системы. В анализе кала на дисбактериоз - снижение общего количества кишечной палочки, лакто- и бифидобактерий.

При поступлении в стационар состояние ребенка средней степени тяжести, обусловлено симптомами хронической интоксикации, кожные покровы бледные, по телу множественные пятнисто-папулезные высыпания до 2 см в диаметре, пастозность под глазами, периорбитальные тени яркие, кожа сухая, ладони и стопы сморщенные. Рост 84 см, вес 11,4 кг. Дефицит массы тела 23%. ЧСС 100-110 в мин., ЧД 24 в мин., АД 90/50 ммртст. Выраженная лимфоаденопатия, тургор тканей чуть снижен, значительно развернута апертюра ребер. Обращает на себя внимание живот больших размеров при тонких конечностях. Печень +1,5 см от края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Вульвит. В неврологическом статусе: капризна, вялая, игрушками не интересуется. Рефлексы живые, но быстро истощаются.

В отделении проведено обследование:

- **в общем анализе крови:** при поступлении лейкоцитоз до $14,4 \cdot 10^9/\text{л}$, ускорение СОЭ до 33 мм/ч;
- **в биохимическом анализе:** умеренное повышенное ЛДГ;
- **в анализе мочи:** лейкоцитурия до 400 в поле зрения, посевы мочи стерильные;
- **в копрологии:** при поступлении креаторея выраженная, аминорея, лейкоциты на слизи единичные;

- **аллерготипирование:** Общие IgE 75 к/е/л (норма до 50), специфические к домашней пыли, шерсти животных, пищевым продуктам 1-3 (молоко 1, треска 3, рис 2, пшеница 0, говядина 1, гречка 1),
- **ультразвуковое исследование:** поджелудочная железа 10*9*11 мм, не увеличена, неоднородна по структуре, стенки ЧЛС утолщены, слоисты;
- **ЭГДС:** слизистая антрального отдела желудка гиперемирована, привратник открыт, на слизистой постбульбарных отделов белесый налет, складки высокие. Взята биопсия из тощей кишки. При **морфологическом исследовании биоптата:** Полная атрофия кишечных ворсинок (100 мкм), поверхность ямочного типа. Глубина крипт увеличена (270 мкм), клетки эпителия отечны. Соотношение ворсинка/крипта = 0,37. Кишечный эпителий на ворсинках уплощен. Кровеносные капилляры и более крупные сосуды резко расширены, встречаются микрогеморрагии. Лимфоцитарная инфильтрация эпителия выражена. Содержимое плазматических клеток в собственной пластинке значительно увеличено.

Заключение: Атрофическая энтеропатия, стадия Marsh 3С

Клинический диагноз: ЦЕЛИАКИЯ. ГАСТРОДУОДЕНИТ, ЕЮНИТ. РЕАКТИВНАЯ ПАНКРЕАТОПАТИЯ. ПОЛИВАЛЕНТНАЯ АЛЛЕРГИЯ (ПИЩЕВАЯ, БЫТОВАЯ, ЛЕКАРСТВЕННАЯ). РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ КРАПИВНИЦА. ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ.

Терапия: диета безглютеновая, фурагин, креон, энтеродез, альмагель, витамины В6 и Е.

На фоне проведенной терапии и строгого соблюдения диеты за 5 месяцев рецидивов крапивницы не отмечено, в росте прибавила 4 см, вес тот же- 11,4 кг. В контрольных анализах крови формула без патологии, в анализах мочи - норма. В копрограмме - амилорея значительная, креаторея, стеаторея 2 типа умеренная. По УЗИ гепатомегалия, выражены реактивные изменения поджелудочной железы (18*1*19 мм, структура неоднородная). Клиника: кожа чистая, симптомы хронической интоксикации не выражены, объем живота значительно уменьшился, стул стал 1-2 раза в день, оформленный, без патологических примесей.

Катамнез через 2 года: возраст 4,5 года, рост 100 см, вес 16 кг, в анализах крови и мочи без патологии, в копрограмме умеренная амилорея. По УЗИ патологии не выявлено (рис. 17).

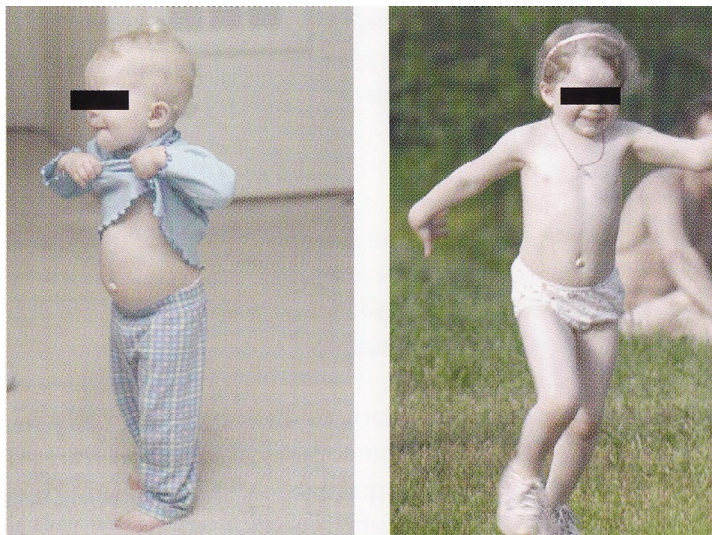


Рисунок 17. Внешний вид больной на момент установления диагноза (возраст 2,5 года) и на фоне строго соблюдения безглютеновой диеты (возраст 4,5 года).

Клинический пример №4. Сочетание целиакии с atopическими заболеваниями и аутоиммунным тиреоидитом.

Больная М.В., 11 лет, поступила в аллергологическое отделение НЦЗД РАМН с жалобами на кожные высыпания, зуд, затруднение дыхания, боли в эпигастрии, неустойчивый стул.

Семейный анамнез: у матери пищевая аллергия на citrusовые, копчености, у отца – atopический дерматит в детстве, у бабушки по отцовской линии псориаз, у деда аллергический конъюнктивит, у тетки по материнской линии и двоюродной сестры поллиноз.

Из анамнеза жизни известно, что девочка от первой беременности, протекавшей с токсикозом, хроническим циститом, отеком синдромом у матери. От первых самостоятельных преждевременных родов на 35-36 неделе. Вес при рождении 2200, длина 47 см. Выписана из роддома с диагнозом: недоношенность I степени, геморрагический синдром.

До 1 года находилась на грудном вскармливании, прикорм введен в 4 месяца (яблочный сок, овощные пюре), глютенсодержащие продукты в рационе с 7 месяцев.

Анамнез заболевания: со второго месяца жизни отмечались проявления atopического дерматита в виде гиперемии, папулезной сыпи и шелушения щек, с 6 месяцев после расширения рациона процесс приобрел распространенный рецидивирующий характер, сохраняясь до момента поступления в виде полиморфных элементов сыпи. Отмечается усиление высыпаний на морковный сок, мясной бульон, гречневую крупу, мучные изделия, citrusовые. С 1,5 лет появились обструктивные

бронхиты на фоне ОРВИ, ринорея, слезотечение и зуд глаз весной, постоянная заложенность носа. В 9 лет выставлен диагноз: «Бронхиальная астма, атопическая форма, легкая степень тяжести. Атопический дерматит, распространенная форма, средне-тяжелое течение». С 9 до 11 лет отмечалось волнообразное течение бронхиальной астмы: ухудшение осенью, весной, в холодное время года. Провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома являются ОРВИ, физическая нагрузка, нарушение гипоаллергенной диеты.

С рождения у девочки жидкий обильный пенистый стул, со слизью, иногда зеленью, диарея до 5 раз в день, плохая ежемесячная прибавка веса. В 1 год масса 7800 г. Неоднократно госпитализировалась с диагнозом «синдром мальабсорбции», получала лечение по поводу дисбактериоза - без эффекта. Был исключен муковисцидоз. Неоднократно диагностированы и пролечены паразитозы – аскаридоз, острицы, лямблии. Диагноз «целиакия» установлен в 9 лет в ДКБ им. Н.Ф. Филатова, подтвержден данными морфологического обследования: гипотрофия СОТК (350 мкм), полная атрофия кишечных ворсинок - валики 50 мкм, глубина крип увеличена до 300 мкм, отношение ворсинка/крипта 0,17, инфильтрация МЭЛ увеличена до 137%, в собственной пластинке увеличено содержание плазматических и тучных клеток. Однако предписанную безглютеновую диету не соблюдала, что было связано с непониманием и недостаточной информированностью родителей о характере заболевания девочки.

Состояние при поступлении в стационар: Рост 127 см (-3 SD), вес 23,5 кг (-3 SD), вторичные половые признаки не сформированы (рис. 18). Кожа очень сухая, с распространенными мелкопапулезными высыпаниями, бляшками на коже шеи, лихенификацией, экскориациями, вторичным инфицированием. Ногти дистрофичны, кутикула сухая, гипертрофированная. Носовое дыхание затруднено больше слева. В легких дыхание симметрично проводится во все отделы, над всей поверхностью легких выслушиваются сухие рассеянные хрипы в большом количестве. Тоны сердца приглушены, брадикардия 60-72 уд. в минуту. Живот не увеличен, не вздут, мягкий, болезненный в эпигастральной области. Стул оформленный, 1-3 раза в день, без патологических примесей.



Рисунок 18. Внешний вид больной М.В., 11 лет.

При обследовании в стационаре:

- **общий и биохимический анализ крови, мочи** – без изменений;
- **иммунологический анализ:** увеличение IgE до 918 МЕ/мл (6 норм). Поливалентная сенсibilизация по данным определения специфических IgE антител методом МАСТ: 4 класс аллергии (овсяница луговая, ежа сборная, рожь, тимopheевка, одуванчик лекарственный, полынь, собака, кошка, домашняя пыль, клещи птерониссимус, фарина), 3 класс аллергии (береза белая), 2 класс (лебеда, яблоко), 1 класс (гриб кладоспориум, ольха, лещина, говядине, моркови, злаки пищевые, куриное мясо, треска, яйцо цельное, лесной орех, молоко коровье, горох, свинина, картофель, пшеница, лошадь, таракан);
- **серологическое обследование:**
антитела к глиадину: IgG-АГА 75,5 МЕ/мл (норма до 35 МЕ/мл), IgA-АГА 45,9 МЕ/мл (норма до 40 МЕ/мл),
антитела к тканевой трансглутаминазе: IgA anti-tTG 74,5 МЕ/мл (норма до 7 МЕ/мл), IgG anti-tTG 85,6 МЕ/мл (норма до 15 МЕ/мл);
- **УЗИ органов брюшной полости:** признаки дискинезии желчевыводящих путей – увеличение желчного пузыря, неоднородность паренхимы печени, уплотнение внепеченочных желчных протоков;
- **денситометрия поясничного отдела позвоночника** – выявлена остеопения (Z-score -2,6, BMD L2-L4 0,610 г/см³);
- отставание **костного возраста** от календарного на 2-2,5 года;
- **ЭГДС:** терминальный эзофагит, распространенный гастрит, дуоденит, еюнит; уреазный тест отрицательный.

- **Морфометрическое исследование биоптата слизистой тонкой кишки:** субгипотрофия СОТК (600 мкм), субатрофия ворсинок (200 мкм), глубокие крипты (400 мкм), В/К= 0,5, повышенная инфильтрация МЭЛ 60,3%, плазмócитами, лимфоцитами, тучными клетками. Заключение: Атрофическая энтеропатия, стадия Marsh 3В.
- Учитывая частую ассоциацию целиакии с аутоиммунными заболеваниями, девочке было проведено **УЗИ щитовидной железы**. Выявлено увеличение перешейка 5,5, неоднородность паренхимы за счет гипоехогенных участков диаметром 3-5-7 мм, неправильной формы с усиленным кровотоком, незначительное увеличение общего объема щитовидной железы 6,6 см³ (норма до 6,5).
- 1. **тиреоидный профиль:** Т3 свободный 2,73 пмоль/л (норма 4,26-8,10 пмоль/л), Т4 свободный 9,47 пмоль/л (норма 10-28,2 пмоль/л), ТТГ 7,90 пмоль/л (норма 0,465-4,68 пмоль/л). Антитела к тиреоглобулину более 500 пмоль/л (норма до 30 пмоль/л).

Клинический диагноз: ЦЕЛИАКИЯ, ТИПИЧНАЯ ФОРМА: НЕСОБЛЮЖДЕНИЕ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА. АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ. КРУГЛОГОДИЧНЫЙ АЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ. ПОЛИВАЛЕНТНАЯ (ПИЩЕВАЯ, ПЫЛЬЦЕВАЯ, БЫТОВАЯ) СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ. АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ. ГИПОТИРЕОЗ. ОСТЕОПЕНИЯ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА. ЗАДЕРЖКА ФИЗИЧЕСКОГО И ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ.

Лечение в отделении: безглютеновая диета, базисная терапия бронхиальной астмы комбинированным препаратом серетид 50/250 мкг/сутки с последующей заменой на 50/100 мкг/сутки, мази на основе топических кортикостероидов, увлажняющая терапия, антигистаминные препараты, топические кортикостероиды в качестве базисной терапии круглогодичного аллергического ринита, деконгестанты, панкреатические ферменты, L-тироксин.

Данный клинический пример является демонстрацией сочетания двух патогенетических линий у одного ребенка – целиакии и ее ассоциаций (остеопения, аутоиммунный тиреоидит) и аллергической патологии (бронхиальной астмы, атопического дерматита).

Клинический пример №5. Поздняя диагностика целиакии.

Больной Д.А., 16 лет, поступил в отделение гастроэнтерологии НЦЗД РАМН с жалобами на слабость, вялость, снижение работоспособности, боли в верхней половине

живота, не связанные с приемом пищи, отрыжку, изжогу, ощущение обратного заброса пищи в ротовую полость, боли в ногах, снижение слуха.

Генеалогический анамнез: по материнской линии: у мамы – врожденный порок сердца (дефект межпредсердной перегородки, оперирована в 10 лет), меланома кожи - оперирована в 2002 году, у бабушки - хронический гастрит; по отцовской линии: у отца - хроническая пневмония, сахарный диабет, ожирение, у бабушки - тугоухость.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от матери 37 лет, от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 12 и 32 нед., на фоне приема туринала. От первых роды на 39 нед. путем кесарева сечения. Вес при рождении 3100г, рост 50см, оценка по Апгар 7/8б. В раннем неонатальном периоде отмечался везикулез. Грудное вскармливание до 3 мес., затем молочные смеси «Малютка», «Пилти». Прикорм введен в возрасте 5-6 мес. - овсяная, рисовая и гречневые каши. Сухарики, сушки, манная каша – с 8 месяцев. До 8 мес. ребенок хорошо прибавлял в весе, развивался по возрасту.

Анамнез заболевания: В 1г появился непереваренный, обильный стул, с неприятным запахом, рвота, увеличение живота, беспокойство, дефицит веса, потеря двигательных навыков. В возрасте 1г 3мес. вес 7200г, рост 81 см, проявления атопического дерматита, увеличение живота, беспричинная рвота, негативизм. Стул от 2 до 7 раз в день, от оформленного до жидкого. Госпитализирован в клинику г. Москвы в отделение реанимации. При обследовании выявлена анемия, гипопроотеинемия, гипокальциемия, гипохолестеринемия, повышение уровня IgA до 160 мг%. Получал дексазон, антибиотики, парентеральное питание. За неделю пребывания в реанимации мальчик прибавил в весе 900г. После перевода в общее отделение, где получал лечение – абомин, бификол, фламин, фестал, вит В6 - состояние ребенка вновь ухудшилось. По настоянию матери ребенок был выписан домой.

В возрасте 1 г.7 мес. у ребенка усиливается рвота, появляются отеки на ногах, температура повышается до фебрильных цифр. В тяжелом состоянии, с токсикозом, эксикозом, поступает в ДКБ г. Москвы. При обследовании - лейкоцитоз 14 тыс. п/я 7%, с/я 63%; гипопроотеинемия до 38,4 г/л, из кала дважды высеив - *Salmonella enteritidis*. Выставлен диагноз: сальмонеллез, синдром мальабсорбции, синдром целиакии. Получал лечение: инфузионную терапию (плазма, альбумин, глюкозо-солевые р-ры), гентамицин. Назначена диета с исключением глютен-содержащих продуктов и цельного молока на 3 мес. ЭГДС не проводилась. С 2 до 16 лет ребенок безглютеновую диету не соблюдал.

Состояние при поступлении: Вес – 53 кг (20 перц.), рост - 176 см. Кожа чистая, периорбитальные тени. Подкожная клетчатка развита слабо. Множественные дефекты эмали, неправильный рост зубов (рис. 19,20). Тоны сердца звучные, дыхательная аритмия,

негромкий систолический шум на верхушке и в точке Боткина. ЧСС- 60 уд. в мин. Язык обложен бело-желтым налетом. Живот не увеличен, мягкий, болезненный при пальпации в эпигастральной области, в области проекции поджелудочной железы. Печень у края реберной дуги. Стул регулярный, от оформленного до кашицеобразного, 1-2 раза в день. Мочеиспускание свободное, безболезненное.



Рисунок 19. Внешний вид больного Д.А., 16 лет.



Рисунок 20. Гипоплазии зубной эмали при целиакии.

При обследовании в стационаре:

2. **общий анализ крови** – в норме;
3. **в биохимическом анализе крови** – снижение уровня холестерина до 1,4 (норма 3,6-6,5 ммоль/л);
4. **иммуноглобулины сыворотки крови** в норме;
5. **гормоны щитовидной железы** в норме;
6. **определение специфических IgG4-антител к пищевым антигенам** - сенсibilизации не выявлено;
7. **диастаза мочи** повышена до 900 U/l при норме до 400 U/l;
8. **УЗИ органов брюшной полости** выявило деформацию, увеличение и утолщение стенок желчного пузыря, увеличение размеров головки pancreas, утолщение стенок желудка и двенадцатиперстной кишки до 9 мм;

9. **УЗИ щитовидной железы** – без патологии;
10. **денситометрия поясничного отдела позвоночника** - остеопороз поясничного отдела позвоночника (BMD 0,817; Z-score -3,1);
11. **рентгенография кистей**: костный возраст соответствует 14 годам;
12. **серологическое обследование**:
антитела к глиадину: IgG 176,16 (норма до 25 МЕ/мл), IgA 122,7 (норма до 25 МЕ/мл),
антитела к тканевой трансглутаминазе: IgG 2,93 (норма до 15 МЕ/мл), IgA 39,6 (норма до 7 МЕ/мл);
13. **ЭГДС**: Терминальный эрозивный эзофагит. Полип кардии. Гастрит. Дуодено-гастральный рефлюкс. Дуоденит. Еюнит (рис. 21).

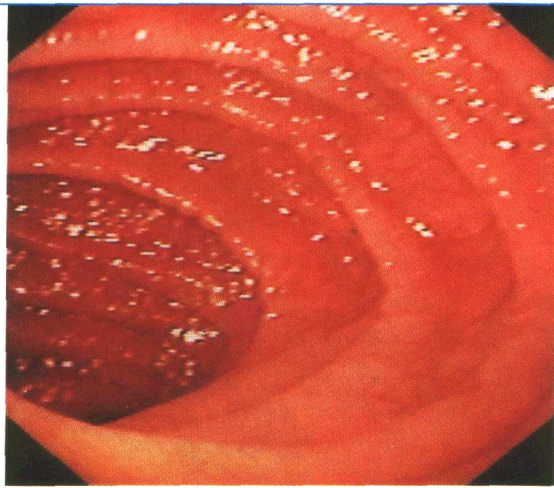


Рисунок 21. Эндоскопическая картина тощей кишки больного Д.А. – поперечная исчерченность циркулярных складок.

14. **Морфометрическое исследование биоптата СОТК**: Толщина СО уменьшена - 525 мкм. Полная атрофия кишечных ворсинок, поверхность слизистой оболочки сглажена, представлена извитыми плоскими валиками. Глубина крипт увеличена - 400 мкм. Отношение длины ворсинка:крипта – 0,31. Кровеносные капилляры значительно расширены, встречаются множественные микрогеморрагии. Лимфоцитарная инфильтрация эпителия не увеличена - 25,5%. В собственной пластинке значительно увеличено содержание плазматических клеток.
- Заключение:** Целиакия, острый период. Атрофическая энтеропатия, стадия Marsh 3 С. Субгипотрофия слизистой оболочки тощей кишки. Выраженный еюнит.

Клинический диагноз: ЦЕЛИАКИЯ, ТИПИЧНАЯ ФОРМА, ОБОСТРЕНИЕ. ЭРОЗИВНЫЙ ЭЗОФАГИТ. ПОЛИП КАРДИИ. ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРОДУОДЕНИТ,

ОБОСТРЕНИЕ. ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНЫЙ РЕФЛЮКС. ДИСКИНЕЗИЯ ЖЕЛЗЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ НА ФОНЕ ДЕФОРМАЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ. НАРУШЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА: ОСТЕОПОРОЗ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА. НЕЙРО-СЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ.

Данный клинический пример демонстрирует случай течения типичной целиакии у ребенка, не получающего патогенетического лечения на протяжении 15 лет, имеющего по данным морфологического исследования слизистой тощей кишки полную атрофии ворсин эпителия, развившего остеопороз. При катамнестическом наблюдении этого ребенка через 6 мес. отмечалось улучшение как клинической, так и морфологической картины заболевания.

Часто приходится проводить дифференциальную диагностику целиакии с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии. При дифференциальной диагностике необходимо учитывать отягощенную по атопии наследственность, раннее начало проявлений заболевания (с первых месяцев жизни), связь первых симптомов с нарушением диеты матерью, с введением докорма и прикорма. При аллергической энтеропатии доминируют симптомы колита, проявляющиеся чередованием поноса и запора, примесями в кале слизи и крови на фоне диареи, стеатореи и полифекалии. Характерно сочетание поражения органов пищеварения и кожи (атопический дерматит), повышение общего и специфического IgE. В морфологической картине может присутствовать незначительное укорочение ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, глубина крипт, как правило, нормальная, характерна эозинофильная инфильтрация эпителиального слоя и выраженная лимфо-плазмочитарная инфильтрация собственной пластинки с увеличением числа эозинофилов и тучных клеток.

Клинический пример №6. Пищевая аллергия к злаковым.

Больной Г.В., 3 года 6 месяцев поступил в 2006 году с целью катамнестического обследования.

Генеалогический анамнез: у папы – атопический дерматит в детском возрасте.

Из анамнеза жизни известно, что мальчик от первой беременности, протекавшей на фоне анемии у матери, herpes labialis, вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу. Роды на 37-38 неделе беременности, самостоятельные. Вес при рождении – 3080 г, рост – 50 см, в родах зафиксирована гипоксия, травма шейного отдела позвоночника. Естественное вскармливание до 1 года 2 месяцев. На первом году жизни наблюдался у невропатолога в связи с интранатальной травмой шейного отдела позвоночника и а.

vertebralis с явлениями ишемии вертебро-базиллярного бассейна, признаками церебральной недостаточности.

Анамнез заболевания. Проявления атопического дерматита отмечались с первого месяца жизни в виде гиперемии и сухости кожи щек (на фоне естественного вскармливания). В 6 месяцев, после введения в качестве прикорма каш кожный процесс становится распространенным – занимает тело, конечности в виде общей сухости, инфильтрации, лихенификации в сгибах и на кистях, папулезных, пятнистых элементов, эскориаций. В лечении использовались антигистаминные препараты, сорбенты, сложные мази на основе топических кортикостероидов с незначительным эффектом. До 6 месяцев отмечалась склонность к запорам, после 6 месяцев (введение глютеносодержащих каш) – частый, разжиженный непереваренный стул. При исследовании кала на дисбактериоз была обнаружена патогенная флора в виде клебсиеллезно-стафилококковой ассоциации. Использование биопрепаратов, фагов, ферментных препаратов положительной динамики на характер стула не оказывало, но отмечалось заметное ухудшение кожных проявлений. Учитывая изменение характера стула при введении злаков возникло предположение о целиакии, в связи с чем, в возрасте 8 месяцев проведено определение IgG-АГА, уровень которых составил 129 Ед/мл при норме до 30 Ед/мл. Морфологическое исследование тощей кишки не проводилось, однако в связи с выявленными изменениями выставлен диагноз целиакии и ребенок переводится на строгую безглютеновую и безмолочную диету, на которой находился в течение года до возраста 1 год 7 месяцев. Соблюдение БГД не улучшило течение атопического дерматита. В возрасте 1 г. 2 месяцев проводится исследование крови на специфические IgG-антитела к пищевым аллергенам, которое обнаруживает умеренную (2+) степень сенсибилизации к аллергенам риса 1:4771 МЕ/мл (норма до 1100), слабую (1+) к коровьему молоку 1:1511 МЕ/мл (норма до 1500), яйцу, картофелю, банану, глютен 1:864 (отрицательно), уровень общего IgE повышен 390 МЕ/мл. В возрасте 1 года 7 месяцев (март 2004) начата глютенная провокация (пшеница), после 3-х недель которой появляется жидкий стул и резкое обострение атопического дерматита. При исследовании крови в апреле 2004 отмечено повышение уровня IgG-anti-tTG до 78 Ед/мл при норме до 10. Кроме того, в анализах крови постоянно отмечалась эозинофилия (10-17%) периферической крови.

Ребенок впервые госпитализирован в отделение в мае 2004 года в 1 год 10 месяцев. Масса тела 10700 (-1SD), рост в пределах возрастной нормы (83 см). Кожные покровы – общая сухость, инфильтрация, лихенификация в области шеи, локтевых сгибов, кистей; распространенные крупнопятнистые шелушащиеся элементы, склонные к слиянию, единичные папулезные элементы, эскориации, корочки. Кожный процесс

сопровождался сильным зудом, нарушением сна. Отмечался периоральный цианоз, снижение мышечного тонуса, микрополиадения, признаки рахита; зубов 8. Живот увеличен в объеме, доступен пальпации, безболезненный, стул последний месяц стул регулярный оформленный. При исследовании крови уровень общего IgE > 3000 МЕ/мл, выявлялась поливалентная высокая (3+) степень IgE-сенсibilизации к пищевым аллергенам (в т.ч. глютену, молоку), специфические IgG-АГА были значительно повышены до 10000 (норма до 1500), IgG4-Р увеличены до 4771 МЕ/мл (норма до 1500), IgG-anti-tTG увеличены до 78 Ед/мл (норма до 10). Учитывая наличие в анамнезе признаков непереносимости пшеницы, повышение уровня антител к глиадину и tTG с диагностической целью на фоне 3-х недельной глютеневой нагрузки в клинике проведена ЭГДС с биопсией СОТК: толщина СОТК нормальная 650 мкм, ворсинки 350 мкм, крипты 225 мкм, невысокая инфильтрация МЭЛ 26,5%, т.е. морфологическое исследование биоптата не выявило характерных для целиакии признаков. Однако, предшествующая ЭГДС провокация глютену (в течение 3-х недель) могла оказаться недостаточно продолжительной для формирования специфических морфологических изменений слизистой тонкого кишечника. По результатам обследования ребенку выставлен диагноз тяжелого течения атопического дерматита и гастроинтестинальной формы пищевой аллергии. В дальнейшем на фоне соблюдения гипоаллергенной диеты (безглютеновой, безмолочной, с исключением продуктов, к которым была выявлена высокая и умеренная степень сенсibilизации), длительного приема зиртека/задитена, местной терапии состояние стабилизировалось: проявления дерматита практически купировались, нормализовался стул. Мальчик хорошо прибавлял в весе, по данным контрольных серологических исследований отмечалось снижение сенсibilизации, общего уровня IgE до 891 МЕ/мл. С ноября 2004 года, после отрицательных серологических результатов в рацион введены продукты, содержащие рожь, переносимость хорошая, стул не нарушен.

К маю 2005 года прибавка в весе составила 5,5 кг, в росте – 5 см. Учитывая длительную нагрузку глютену (рожь), была проведена повторная ЭГДС с биопсией СОТК, которая вновь не обнаруживает характерных для целиакии изменений (СОТК 425 мкм, В 265 мкм, К 160 мкм, В/К 1,66). В анализе крови уровень IgA-anti tTG – 0,32 (при норме до 10), IgG- anti tTG 0,7 (при норме до 15). Определение специфических IgG4-антител к пищевым аллергенам, вновь выявило сильную (3+) степень сенсibilизации к глютену, поливалентную умеренную (2+) чувствительность к пищевым продуктам: говядине, индейке, картофелю и др. В анализе крови на специфические IgE-антитела выявлялась умеренная степень сенсibilизации к аллергенам риса, поливалентная слабая сенсibilизация, т.ч. к ржаной муке.

С мая 2005 года мальчик находился на строгой безмолочной диете, с включением в рацион – ржи, риса, кукурузы, баранины, индейки, кабачка, картофеля, цветной капусты. Со временем постепенно были введены овсяная и ячневая крупы, из-за появившейся непереносимости исключены кукуруза, картофель, рис. При попытках ввести яблоко – резкие изменения характера стула, обострение дерматита. При попытке использования налкрома – гастроинтестинальные проявления. С сентября 2005 года – обострение atopического дерматита, без выраженного зуда и нарушения сна. В лечении – короткие курсы антигистаминных препаратов, мазевая терапия, сорбенты (лактофилтрум) с кратковременным эффектом. Отмечался отек Квинке на укус комара, после употребления овсяной каши.

При поступлении в отделение в феврале 2006 года масса тела 13500 г (-2 SD) при нормальном росте 96 см. Кожные покровы – на шее, спине, животе, нижних конечностях – крупнопятнистые шелушащиеся элементы (рис. 22). Зуд не беспокоит. Микрополиадения. Носовое дыхание умеренно затруднено, периодически – риноррея, зуд, чихания. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная, живот доступен глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Стул 1-2 раза в сутки, нормальной консистенции (редко – разжиженный со слизью).



Рисунок 22. Распространенные полиморфные элементы atopического дерматита у пациента.

При обследовании выявлялись увеличение IgE до 444 ME/мл (норма до 60), поливалентная IgE-сенсibilизация 2 класса к пищевым аллергенам, слабая (+1) к глютену, пшеничной муке, специфические IgG4 антитела – высокая сенсibilизация к

овсу, поливалентная средняя сенсibilизация к пищевым аллергенам, IgG4-АГА – в пределах нормы, IgA-anti-tTG 0 (норма до 10), IgG anti-tTG 0 (норма до 10). Кожные скарификационные пробы: очень сильная (4+) степень сенсibilизации аллергенами коровьего молока (20/11), белка куриного яйца (20/10); сильная (3+) степень - аллергенами ольхи (10/7), умеренная (2+) аллергенами D.far (20/4), дом.пыли с.315 (20/5), библ. пыли с.289 (5/4), полыни, овсяницы (20/4), тимopheевки (5/4), лебеды (20/5), пырея (5/4), дуба (20/5), трески (10/5), желтка куриного яйца (20/4), рисовой крупы (20/4); слабая (+) поливалентная сенсibilизация. По данным УЗИ органов брюшной полости – признаки дискинезии желчевыводящих путей, вторичные изменения поджелудочной железы. УЗИ щитовидной железы – объем на верхней границе нормы. Уровень гормонов щитовидной железы, ТТГ – в пределах нормы (эуригитиреоз), антитела к ТПО не выявлялись. По результатам обследования диагноз не изменился: Атопический дерматит, распространенная форма, тяжелое, непрерывно-рецидивирующее течение. Пищевая аллергия: гастроинтестинальная форма. Круглогодичный аллергический ринит, обострение. Дискинезия желчевыводящих путей. Невротические реакции. Ребенку рекомендовано соблюдение безмолочной гипоаллергенной диеты: исключение облигатных аллергенов, пшеницы, риса, кукурузы, картофеля, коровьего молока и кисломолочных продуктов, говядины. В рационе – овсяная и ячневая крупы, рожь, конина, баранина, индейка, кролик, белокачанная капуста, тыква, кабачок, горох, стручковая фасоль, белая смородина, банан. Введение яблок, груш, косточковых фруктов, ягод (черешни, светлых слив, абрикосов, персиков) невозможно из-за высокой степени чувствительности к пыльце деревьев (есть большой риск развития перекрестной аллергии).

Данный клинический пример демонстрирует сложность нозологической дифференциальной диагностики непереносимости глютена при отсутствии своевременного морфологического исследования СOTК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Riccardo Troncone. ESPGHAN Course What the evidence says: recent position papers by ESPGHAN Moscow, 25 – 27 November 2010
2. Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Arateus, and the coeliac affection. Brit Med J 1974;2:445-7.
3. Cluysenaer OJJ, van Tongeren JHM. Malabsorption in coeliac sprue. The Hague; Martinus Nijhoff Medical Division; 1977:1-4.
4. Gee S. On the coeliac affection. St Bartholomew's Hospital Report 1888; 24:17-20
5. Di Sant-Agnese P.A., Darling R., Perera G., Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics, 1953, N 12 p. 549-551

6. Dicke WK. Coeliakie. Een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie. MD Thesis. Utrecht 1950.
7. Paulley JW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. Jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954;4: 1318-21.
8. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3:725-6.
9. Branski D, Troncone R. Celiac disease: a reappraisal. *J Pediatr* 1998;133:181-187.
10. Davidson LSP, Fountain JR. Incidence of sprue Syndrome with some observation on the natural history. *Br Med J* 1950;1:1157-61.
11. Mylotte M, Egan-Mitchell B, McCarthy CF, McNicholl B. Incidence of coeliac disease in the west of Ireland. *Br Med J* 1973;i:703-5.
12. Logan RFA, Rifking EA, Busuttill A, Gilmours HM, Ferguson A. Prevalence and incidence of coeliac disease in Edinburgh and the Lothian region of Scotland. *Gastroenterology* 1986;90:334-42.
13. Van Stirum J, Baerlocher K, Fanconi A, Gugler E, Tünz O, Shmerling DH. The incidence of coeliac disease in children in Switzerland. *Helv Paediatr Acta* 1982;37:421-30.
14. Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, Catassi C, Greco L, Cohen H, Krabshuis JH. WGO-OMGE Practice guideline. Celiac disease. *World Gastroenterol News* 2005;10:1-8.
15. Fasano A, Berti I, Geraduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States; a large multicentre study. *Arch Int Med* 2003;163:286-92.
16. Not T, Horvath K, Hill FD, Partanen J, Hammed A, Megazzu G, Fasano A. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:494-8.
17. Hill I, Fasano A, Schwartz R, Counts D, Glock M, Horvath K. The prevalence of celiac disease in at risk children in the United States. *J Pediatr* 2000;136:86-96.
18. Rawashdeh MO, Khalil B, Raweily E. Celiac disease in Arabs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:416-8.
19. Walia BNS, Sidhu JK, Tandon BN, Ghai OP, Bhargava S. 19th Coeliac disease in North Indian Children. *BMJ* 1966;2:1233-4.
20. Hovell CJ, Colletta JA, Vautier G, et al. High prevalence of coeliac disease in a populationbased study from western Australia: case for screening. *Med J Aust* 2001;175:247-50.
21. Cook HB, Burt MJ, Coollett JA, Whitehead MR, Frampton CM, Chapman BA. Adult celiac disease: Prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:1032-6.
22. Gandolfi L, Protesi R, Cordoba JC, Tanil PL, Gasparin M, Catassi C. Prevalance of celiac disease among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000;95:689-92.
23. Trevisiol C, Brandt Galeao K, Pontes Silva GA, Crovella S, Ventura A. High prevalence of unrecognized celiac disease in an unselected hospital population in North-Eastern Brazil (Recife, Pernambuco). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:214-5.
24. Catassi C, Rdtsch IM, Gandolfi L, Protesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is celiac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999;354:647-8.
25. Ревнова М.О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора мед. наук. -Санкт-петербург, -2005.
26. Shan, L., O. Molberg, I. Parrot, F. Hausch, F. Filiz, G. M. Gray, L. M. Sollid, C. Khosla. 2002. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 297: 2275-2279.

27. Dubé C, Rostom A, Sy R. Et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;**128**:S57–S67.
28. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624-8.
29. Nistico L, Fagnani C, Coto I, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut* 2006;55:803-8.
30. Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B. et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2226-36.
31. Sollid LM. Molecular basis of celiac disease. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 53–81.
32. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469–77.
33. I.R.Korponay-Szabo. Pathogenesis of coeliac disease. //Materials of CD-Medics Training Seminar «Coeliac disease a holistic approach», 10 sept.2009, p.8-10.
34. V.M. Wolters, C. Wijmenga Genetic Background of Celiac Disease and Its Clinical Implications. *The Am J Gastroenterol* 2008;103(1):190-195.
35. Пухликова Т.В., Лебедева Л.Л., Потапова Т.Н. и соавт. Значение генетических факторов в развитии целиакии. //Вопросы современной педиатрии.-2010.-т.9.-№4, с.40-43.
36. Кондратьева Е.И., Пузырев В.П., Рудко А.А. и др. Поиск ассоциации полиморфных вариантов генов-модификаторов с целиакией у детей и подростков Томской области // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.-2006;20:68-72.
37. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet* 1997;61:307-17.
38. Catassi C., Fasano A. Celiac disease. *Current opinion in Gastroenterology* 2008, 24:687-691.
39. Holopainen P, Mustalahti K, Uimari P, et al. Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. *Gut* 2001;48:696-701.
40. Evaluation of cytokine polymorphisms (TNFalpha, IFNgamma and IL-10) in Down patients with coeliac disease. [Dig Liver Dis](#). 2005 Dec;37(12):923-7.
41. Ivarsson A, Persson LA, Nystrom L, Ascher H, Cavell B, Danielsson 7. L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89(2):165-71.
42. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding 8. protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75(5):914-21.
43. Sandberg-Bennich S, Dahlquist G, Kallen B. Coeliac disease is 12. associated with intrauterine growth and neonatal infections. *Acta Paediatr* 2002;91(1):30-3.
44. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, 13. Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2333-40.
45. Plot L, Amital H. Infectious associations of Celiac disease. 15. *Autoimmun Rev* 2009;8(4):316-9.
46. O. Sandstrom. Multifactorial etiology of celiac disease. //Materials of CD-Medics Training Seminar «Coeliac disease a holistic approach», 10 sept.2009, p.11-13.
47. Forsberg G, Fahlgren A, Horstedt P, et al. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:894–904.
48. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, et al. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol* 2007; 56:1669–1674.
49. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 002;2:647–655.

50. С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина. Возможные и невозможные механизмы повреждения слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии. В кн. Целиакия у детей, ред. С.В. Бельмер, М.О. Ревнова, Медпрактика-М, Москва, 2010, с. 58-89
51. van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, Pena S, Mearin L, Papadopoulos G, Koning F. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J.Immunol.* 161:1585-1588. 1998.
52. Arentz-Hansen H, Korner R, Molberg O, Quarsten H, Vader W, Kooy YM, Lundin KE, Koning F, Roepstorff P, Sollid LM, McAdam SN. The intestinal T cell response to alpha-gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J.Exp.Med.* 191:603-612. 2000.
53. A.Alaedini, P.Green. Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a Complex Autoimmune Disorder. *Ann Intern Med.* 2005;142:289-298.
54. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Michael N Marsh, editor. *Coeliac Disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications*, 1992:136-191.
55. Jabri B, de Serre NP, Cellier C, Evans K, Gache C, Carvalho C, Mougenot JF, Allez M, Jian R, Desreumaux P, et al. Selective expansion of intraepithelial lymphocytes expressing the HLA-E-specific natural killer receptor CD94 in celiac disease. *Gastroenterology* 2000;118:867-79.
56. Нье S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, Verkarre V, Fodil N, Bahram S, Cerf-Bensussan N, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004;21:367-77.
57. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, Raulet DH, Lanier LL, Groh V, Spies T, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCRindependent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357-66.
58. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr Opin Immunol* 2005;17:595-600.
59. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet.* 2003;362:30-7.
60. Dickey W, Hughes DF, McMillan SA. Patients with serum IgA endomysial antibodies and intact duodenal villi: clinical characteristics and management options. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1240-3.
61. Tosco A., Salvat V.M., Auricchio R. Et al. Most Children with Potential Celiac Disease Are Healthy but 1 Third of Them Develop Villous Atrophy at 3-Years Follow-Up . [Clin Gastroenterol Hepatol](#). 2010 Sep 17. (Epub ahead of print).
62. С.В.Бельмер, Ю.Г.Мухина, Т.В.Гасилина и соавт. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей. // Вопросы детской диетологии.- 2004.- N1.- С.92-99.
63. Ревнова М.О. Целиакия у детей – новый взгляд на старую проблему. *РМЖ*, 2008.- т.16.-№18.-с.1209-1212.
64. Reunala TL. Dermatitis herpetiformis. *Clin Dermatol.* 2001;19:728-36, Fry L. Dermatitis herpetiformis: problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol.* 2002;12:523-31.
65. van der Meer JB 1969 Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br J Dermatol* 81:493–503.
66. Porter WM, Unsworth DJ, Lock RJ, Hardman CM, Baker BS, Fry L. Tissue transglutaminase antibodies in dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology.* 1999;117:749-50.
67. Reunala T, Collin P 1997 Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 136:315–318.
68. Collin P., Kaukinen K., Välimäki M. et al. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocrine Reviews* 23 (4): 464-483.

69. Saukkonen T, Savilahti E, Reijonen H. et al. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996; 13:464–470.
70. Cacciari E, Bianchi FB, Salardi S. et al. Late development of IgA antiendomycial antibodies and small intestinal mucosal atrophy after insulin dependent diabetes mellitus onset. *Arch Dis Child* 1997; 77:465.
71. Lorini R, Scotta MS, Cortona L et al. Celiac disease and type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood: follow-up study. *J Diabetes Complications* 1996; 10:154–159.
72. Valentino R, Savastano S, Maglio M. et al. Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:479–483.
73. Zelissen PMJ, Bast EJEG, Croughs RJM 1995 Associated autoimmunity in Addison's disease. *J Autoimmun* 8:121–130.
74. Reunala T, Salmi J, Karvonen J 1987 Dermatitis herpetiformis and celiac disease associated with Addison's disease. *Arch Dermatol* 123:930–932.
75. O'Leary C, Walsh CH, Wieneke P, O'Regan P, Buckley B, O'Halloran DJ, Ferriss JB, Quigley EMM, Annis P, Shanahan FL, Cronin CC 2002 Celiac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall. *Q J Med* 95:79–82.
76. Williams AJK, Norcross AJ, Lock RJ et al. The high prevalence of autoantibodies to tissue transglutaminase in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes is not associated with islet autoimmunity. *Diabetes Care* 2001, 24:504–509.
77. Dalton TA, Bennett JC. Autoimmune disease and the major histocompatibility complex: therapeutic implications. *Am J Med.* 1992;92:183-8.
78. Weetman AP, McGregor AM 1994 Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev* 15:788–830.
79. Heward JM, Allahabadia A, Armitage M et al. The development of Graves' disease and the CTLA-4 gene on chromosome 2q33. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:2398–2401.
80. da Rosa Utiyama SR, Da Silva Kotze LM, Nisihara RM et al. Spectrum of autoantibodies in celiac patients and relatives. *Dig Dis Sci* 2001; 46:2624–2630.
81. Gomis R, Sener A, Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ. Transglutaminase activity in pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta.* 1983;760:384-8.
82. Card TR, West J, Holmes GK. Risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Oct 1;20(7):769-75. PMID: 15379837.
83. Brocchi E, Tomassetti P, Misitano B, Epifanio G, Corinaldesi R, Bonvicini F, Gasbarrini G, Corazza G. Endoscopic markers in adult coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 177-182.
84. Dickey W, Hughes D. Prevalence of celiac disease and its endoscopic markers among patients having routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2182-2186.
85. Oxentenko AS, Grisolan SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 933-938.
86. Cammarota G, Gasbarrini A, Gasbarrini G. No more biopsy in the diagnostic work-up of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 119-121.
87. Gasbarrini A, Ojetti V, Cuoco L et al. Lack of endoscopic visualization of intestinal villi with the "immersion technique" in overt atrophic celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 348-351.
88. Cammarota G, Martino A, Pirozzi GA, et al. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 732-738.
89. Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP et al. Given capsule endoscopy in celiac disease: evaluation of diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 685-694.

90. Hopper AD, Sidhu R, Hurlstone DP et al. Capsule endoscopy: an alternative to duodenal biopsy for the recognition of villous atrophy in celiac disease? *Dig Liver Dis* 2007; 39: 140-145.
91. Rondonotti E, Spada C, Cave D, et al. Video capsule enteroscopy in the diagnosis of celiac disease: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1624-1631.
92. Spada C., Riccioni ME., Urgesi R. et al. Capsule endoscopy in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(26):4146-4151.
93. Ravelli A., Villanacci V., Monfredini C. et al. How Patchy Is Patchy Villous Atrophy?: Distribution Pattern of Histological Lesions in the Duodenum of Children With Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 105, 2103-2110.
94. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H (October 1999). "The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists". *Eur J Gastroenterol Hepatol* **11** (10): 1185–94.
95. Brown I, Mino-Kenudson M., Deshpande V. et al. Intraepithelial Lymphocytosis in Architecturally Preserved Proximal Small Intestinal Mucosa: An Increasing Diagnostic Problem With a Wide Differential Diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: July 2006, Vol. 130, No. 7, pp. 1020-1025.
96. Koskinen O, Collin P, Korponay-Szabo I et al. Gluten-dependent small bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in overt and mild enteropathy coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Oct;47(4):436-42;
97. Tosco A., Salvat V.M., Auricchio R. Et al. Most Children with Potential Celiac Disease Are Healthy but 1 Third of Them Develop Villous Atrophy at 3-Years Follow-Up . [Clin Gastroenterol Hepatol](#). 2010 Sep 17. (Epub ahead of print).
98. Corazza G.R., Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005;**58**:573-574.
99. Лысиков Ю.А., Т.А. Малицына, Н.А. Аверкина и др. Морфо-эндоскопические параллели при исследовании желудка и тонкой кишки у детей с целиакией// Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» - Москва, 21-23 марта, 2006г. Вопросы детской диетологии – 2006. - том 4, № 1 - С. 291-292.
100. Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003;52:1567-71.
101. Dahlbom I. Prediction of Clinical and Mucosal Severity of Coeliac Disease and Dermatitis Herpetiformis by Quantification of IgA/IgG Serum Antibodies to Tissue Transglutaminase. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*: February 2010 - Volume 50 - Issue 2 - p 140–146.
102. Shamaly H et al. Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 44(5):583-6, May 2007.
103. F. Ferrara, S. Quaglia, I. Caputo et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clinical & Experimental Immunology* Volume 159, Issue 2, pages 217–223, February 2010.
104. Peracchi M, Trovato C, Longhi M, et al.: Tissue transglutaminase antibodies in patients with end-stage heart failure. *Am J Gastroenterol* 97:2850–2854, 2002.
105. Лаврова Т.Е. Проявления глютеневой непереносимости у детей.//Дисс. канд. мед. наук. - М. - 2006.-132с
106. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
107. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941–7.

108. Лысыков Ю.А., Рославцева Е.А.. Проблемы иммунологической диагностики целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, - 2004. - № 1. - 101.
109. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. Clin Vaccine Immunol 2006;13:150-1.
110. Lewis N. Scott B. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jan;31(1):73-81.
111. Meuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. Acta Paediatr Scand 1970; 59:461-3.
112. McNeish AS, Harms K, Rey J, Shmerling DH, Walker-Smith JA. Re-evaluation of diagnostic criteria for celiac disease. Arch Dis Child 1979;54:783-6
113. Guandalini S, Ventura A, Ansaldi N, et al. Diagnosis of coeliac disease: time for a change? Arch Dis Child 1989;64:1320-25
114. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Archives of Disease in Childhood 1990;65:909-911
115. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, McAlindon ME, Lobo AJ, Hadjivassiliou M, Sloan ME, Dixon S, Sanders DS. Preendoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. BMJ 2007; 334: 729
116. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации, 2010, с 46-47
117. Shewry PR, Napier JA, Tatham AS. Seed storage proteins: structures and biosynthesis. Plant Cell, 1995;7:945-956
118. O.M.Pulido, Z.Gillespie, M.Zarkadas et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. In Steve L. Taylor, editor: advances in food and nutritional research, vol.57, Burlington: Academic press, 2009
119. Food and Nutrition Services, The University of Iowa Hospitals and Clinics (1996). Gluten Restricted, Gliadin Free Diet. Iowa City, Iowa: The University of Iowa Hospitals and Clinics
120. Codex Alimentarius Commission of FAO/WHO; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / ESPGHAN/, Директива ЕС 2006 г
121. Рославцева Е.А. Дифференцирование диететики при синдроме мальабсорбции у детей раннего возраста. Автореферат диссертации на соискание ученой степени канд.мед.наук., -М., -1992,- 26 с
122. Frisoni M, Corazza GR, Lafiandra D, et al. Wheat deficient in gliadins: promising tool for treatment of coeliac disease. Gut 1995;36:375-378
123. Spaenij-Dekking L, Kooy-Winkelaar Y, van Veelen P, et al. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. Gastroenterology 2005;129:797-806
124. Rizello CG, De Angelis MD, Di Cagno R, et al. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. Appl Environ Microb 2007; 73:4499-4507
125. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Unexpected role of surface transglutaminase type II in celiac disease. Gastroenterology 2005;129:1400-1413

126. Benahmed M, Meresse B, Arnulf B, et al. Inhibition of TGF-beta signaling by IL-15: a new role for IL-15 in the loss of immune homeostasis in celiac disease. *Gastroenterology* 2007; 132:994–1008