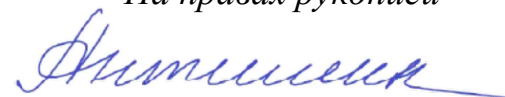


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Антишин Антон Сергеевич

**Целиакия у школьников г. Москвы:
популяционные, серологические и генетические особенности**

14.01.08 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Эрдес Светлана Ильинична
доктор биологических наук, доцент
Замятнин Андрей Александрович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Распространенность целиакии.....	12
1.2. Распространенность целиакии в мире	14
1.3. Распространенность целиакии в России.....	16
1.4. Диагностика целиакии и стратегии скрининга	21
1.4.1. Диагностика целиакии.....	21
1.4.2. Система главного комплекса гистосовместимости (HLA) при целиакии.....	29
1.4.3. Стратегии скрининга в детской популяции	32
1.4.4. Стратегии массового (популяционного) скрининга среди детей.....	34
1.4.5. Скрининг групп повышенного риска в педиатрической популяции.....	39
1.4.6. Анкетирование как вспомогательный инструмент выявления целиакии у детей	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	46
2.2. Методы исследования	49
2.3. Статистическая обработка полученных результатов	57
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ, ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1. Результаты анкетирования школьников города Москвы	59

3.2. Клинико-anamнестическая характеристика детей группы риска	60
3.3. Серологические и генетические особенности детей группы риска.....	66
3.4. Не связанная с целиакией гиперчувствительность к глютену у пациентов группы высокого риска	92
ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ АНКЕТЫ-ОПРОСНИКА ДЛЯ МАССОВОГО СКРИНИНГА ЦЕЛИАКИИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.	95
4.1. Обоснование методологического подхода определения диагностической ценности анкеты-опросника	95
4.2. ROC – анализ диагностической ценности полной анкеты и ее отдельных блоков.....	96
4.3. Статистическое моделирование с использованием множественной логистической регрессии для определения ключевых параметров опросника	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	105
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Бланк анкеты-опросника	139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы целиакии в современном мире обусловлена ростом распространенности данного заболевания, как среди взрослого населения, так и среди детей.

До сих пор целиакия считалась редким заболеванием в Российской Федерации, но в последние десятилетия изменились подходы к её диагностике, что привело к выявлению различных форм, в том числе – стертых и малосимптомных.

Проведенные популяционные исследования свидетельствуют, что распространенность целиакии колеблется в пределах 0,5–1 % в общей популяции населения. Раннее выявление целиакии важно, чтобы избежать повышенного риска долгосрочных последствий нелеченого заболевания как у детей, так и у взрослых.

Имеющиеся сведения о распространенности целиакии в России и странах СНГ крайне немногочисленны. На территории Российской Федерации в Карелии частота целиакии, подтвержденная биопсией, составила 0,20% [1], в Архангельской и Челябинской областях, в городе Санкт-Петербург - 0,02% [2-4], в Томской области – 0,05% [5], в Якутии – 0,06 %, Якутске – 0,11% [6, 7], в Свердловской области – 0,30% [8]. Все эти исследования содержат разрозненные данные и распространенность целиакии варьирует от 0,20 % до 0,57 % в общей популяции, а в группах пациентов с высоким риском достигает 15,98 % [1-6, 8].

В странах СНГ, в частности, в Казахстане она составляет 1:268 человек; в Узбекистане (Ташкентский регион) - 1:366 [9, 10].

В России предполагаемая частота целиакии составляет 1:100 – 1:250 [11], но до настоящего времени масштабные эпидемиологические исследования не проводились. Заболевание выявляется намного реже, чем встречается.

Существующие в настоящее время стратегии скрининга целиакии – скрининг населения в целом (массовый скрининг) и скрининг групп высокого риска – имеют

свои положительные и отрицательные стороны. Массовый скрининг является достаточно дорогостоящим способом диагностики, так как при этом необходимо обследовать большое количество испытуемых, а, с другой стороны, у массового скрининга есть неоспоримое преимущество – выявление случаев мало- и бессимптомной целиакии, которая часто остается не выявленной. Скрининг целиакии в группах риска (пациенты, страдающие сахарным диабетом I типа, заболеваниями щитовидной железы, имеющие различные синдромы (Тернера, Дауна и др.), а также имеющих больных родственников первой степени родства), менее затратен. С учетом ограниченных финансовых ресурсов анкетирование может быть использовано как инструмент для выявления пациентов групп риска, прежде всего – детей.

В литературе имеются единичные работы по применению анкетирования, как средства формирования группы риска и дальнейшей верификации диагноза у пациентов, в том числе – у детей [12-16].

В Российской Федерации не проводились популяционные исследования для выявления лиц высокого риска по развитию целиакии. Разработка способов выявления целиакии в детской популяции является актуальной задачей педиатрии.

Степень разработанности темы

До настоящего времени на территории Российской Федерации не проводились масштабные популяционные исследования, направленные на выявление пациентов группы высокого риска по развитию целиакии, в том числе – на основе анкетирования как способа выявления группы риска.

Проведенные исследования свидетельствуют, что распространенность целиакии колеблется в пределах 0,5–1 % в общей популяции населения. А имеющиеся сведения о распространенности целиакии на территории Российской Федерации и стран СНГ крайне немногочисленны и содержат разрозненные данные о распространенности целиакии. На территории Российской Федерации есть отдельные данные о распространенности целиакии в Карелии, Архангельской

и Челябинской областях, в городе Санкт-Петербурге, Томской области, в Якутии и Якутске, а также в Свердловской области.

Вышеизложенное позволило нам сформулировать цель и задачи исследования.

Цель исследования

Установить распространенность, клинико-анамнестические, серологические и генетические особенности целиакии у детей 7–18 лет, обучающихся в школах города Москвы.

Задачи исследования

1. Разработать анкету для выявления детей группы риска по развитию целиакии.

2. Применить разработанную анкету для обследования обучающихся в школах г. Москвы, для выявления детей группы риска развития целиакии. Оценить диагностические характеристики разработанной анкеты-опросника.

3. Определить долю детей группы риска по развитию целиакии среди проанкетированных школьников. Провести серологическое с определением антиглиадиновых антител и генетическое (HLA-DQ-2/DQ-8 генотипирование) обследование детей группы риска с целью диагностики целиакии.

4. Провести эндоскопическое и морфологическое обследование детей с диагностически значимыми результатами серологического и генетического обследования для подтверждения диагноза целиакии.

5. Определить распространенность целиакии среди проанкетированных школьников г. Москвы.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации с помощью специально разработанной анкеты среди детей школьного возраста проведено исследование с целью выявления детей группы риска по развитию целиакии. Доля детей группы высокого риска по развитию целиакии составила 10,2%.

Диагностическими характеристиками разработанной анкеты являются: удовлетворительная эффективность ($AUC = 0,9075$ ($p < 0.0001$)), чувствительность 68,75% и специфичность 88,42% что обосновывает целесообразность её использования для выявления группы риска по развитию целиакии среди детей школьного возраста. Впервые, на основании проведённого в 2016–2020 гг. анкетирования 3070 школьников города Москвы в возрасте от 7 до 18 лет, установлено, что распространенность целиакии среди детей группы риска в городе Москве составила 7,1%.

У 38% детей группы риска выявлены гаплотипы HLA системы предрасположенности к целиакии (HLA-DQ-2/DQ-8).

Распространенность целиакии среди детей школьного возраста г. Москвы соответствует общемировым тенденциям, составляя 0,7 %.

Практическая значимость

Специально разработанная анкета для определения детей группы риска по развитию целиакии является эффективным инструментом выявления случаев заболевания.

Обследование с помощью специально разработанной анкеты школьников группы риска с определением антиглиадиновых антител, HLA-DQ2/DQ8 генотипированием и, при необходимости, ЭГДС с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки позволит улучшить выявляемость целиакии среди детей школьного возраста.

Методология и методы исследования

Методология исследования построена в соответствии с поставленной целью и с учетом анализа научной литературы по теме диссертационной работы. Программа исследования включает эпидемиологические и статистические методы исследования. Итоговые данные проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования. На основании полученных результатов сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная анкета может быть использована для выявления детей группы риска по развитию целиакии среди школьников.
2. Диагностическая ценность разработанной анкеты характеризуется удовлетворительной эффективностью ($AUC = 0,9075$ ($p < 0.0001$)), чувствительностью 68,75% и специфичностью 88,42%, что обосновывает целесообразность её использования для выявления группы риска по развитию целиакии среди детей школьного возраста.
3. На основании проведенного в 2016–2020 гг. анкетирования 3070 школьников города Москвы в возрасте от 7 до 18 лет, установлено, что дети группы риска по развитию целиакии составили 10,2 %.
4. Проведенное исследование продемонстрировало низкую осведомленность родителей в отношении целиакии, о чём свидетельствует высокий процент (68,4%) отказов родителей детей группы высокого риска от проведения предложенного лабораторного (серологического и генетического) обследования.
5. Распространенность целиакии среди школьников группы риска в Москве составила 7,1%.
6. Распространенность целиакии среди детей школьного возраста г. Москвы соответствует общемировым тенденциям, составляя 0,7%.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, осуществлении анализа, обобщении и научном обосновании полученных результатов. Автором лично проведены все этапы исследования, включая анкетирование, обработку данных, обследование детей, а также анализ и расшифровку полученных результатов исследований. В работе автором лично проведены аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов.

Апробация диссертации

Материалы диссертационной работы были доложены на XII Научно-практической конференции, посвященной 170-летию профессора Н. Ф. Филатова «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (23–24 ноября 2017 года, Диплом I степени), II междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (11–13 октября 2017 года, г. Москва), XVI Научно-практической конференции с Международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (25–26 ноября 2021 года, г. Москва).

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 16–15–10410 «Исследование распространенности глютен-зависимых заболеваний в российской популяции и разработка нового биотехнологического подхода для получения безглютеновых продуктов».

Апробация работы проведена на заседании кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт о внедрении результатов в учебный процесс №54 от 21.04.2022) и используются в практике диагностической и лечебной работы гастроэнтерологического и лечебно-диагностического отделений Университетской детской клинической больницы (УДКБ) ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт о внедрении результатов в лечебный процесс №53 от 21.04.2022).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работы, отражающие основные результаты диссертации, из них:

- в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России и индексируемые в международных базах данных – 3 статьи,
- обзор в издании, индексируемом в Scopus – 1 статья,
- материалы конференций – 2 публикации.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Список литературы включает 160 источников, из них 18 отечественных и 142 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 18 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность целиакии

Целиакия - это аутоиммунное заболевание, вызываемое употреблением глютенсодержащих продуктов у генетически предрасположенных людей [17]. Пациенты с целиакией имеют широкий спектр симптомов, как со стороны желудочно-кишечного тракта (хроническая диарея с потерей веса и мальабсорбция), так и внекишечных (например, железодефицитная анемия, остеопороз и аутоиммунные заболевания).

Целиакия может дебютировать в любом возрасте, у лиц любого пола, мало- и бессимптомная целиакия может длительно оставаться не диагностированной. Разработка качественных скрининговых тестов привела к значительным изменениям наших представлений об эпидемиологии целиакии.

Патогенез целиакии включает в себя адаптивный (HLA молекулы, трансглутаминазу 2, дендритные клетки и CD4 (+) Т-клетки) и врожденный иммунитет с IL-15-опосредованным ответом. Поскольку целиакия является результатом как экологических, так и генетических факторов, распространенность целиакии среди мирового населения определяется потреблением глютена и главным образом генами человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) класса II (HLA-DQ2, HLA-DQ8). В настоящее время единственным эффективным лечением является постоянная строгая безглютеновая диета (БГД) [18]. Такая диета позволяет больным контролировать свои симптомы и избегать различных осложнений, связанных с целиакией. Тем не менее, некоторые злаки (овес) являются важным источником белков, липидов, витаминов, минералов и клетчатки. Их включение в безглютеновую диету может улучшить пищевой статус больных целиакией. Однако необходимо учитывать, что овес включает множество разновидностей, содержащих различные аминокислотные последовательности и проявляющих различную иммунореактивность. Иммуногенность овса варьируется в зависимости от потребляемого сорта. Таким образом иммуногенность некоторых

сортов злаков должна быть тщательно проверена [19]. Поскольку целиакия - пожизненное заболевание, многие исследования сосредоточены на разработке лекарств для лечения непереносимости глютена [20].

Непереносимость глютена чаще встречается в Европе, Южной и Северной Америке, Австралии, Юго-Западной Азии и Северной Африке и менее распространена на Дальнем Востоке. Это подтверждается недавним масштабным популяционным исследованием [21]. Исследование показывает, что распространенность целиакии составляет приблизительно 1% от общей популяции, отмечается высокая частота скрытых и нетипичных форм заболевания. В целом, эпидемиологические особенности целиакии могут быть представлены моделью «айсберга», первоначально предложенной Логаном, а затем продвинутой Катасси и Фазано (Рисунок 1) [22, 23]. Общий размер «айсберга» более или менее одинаков во всем мире, хотя «ватерлиния» (соотношение диагностированных и не выявленных случаев) может динамически смещаться в зависимости от региона и населения, а также от осведомленности врачей, наличия диагностических средств, степени клинических проявлений заболевания [23].



Рисунок 1 - Айсберг целиакии [22, 23]

1.2. Распространенность целиакии в мире

Целиакия примечательна своим широким спектром клинических проявлений, таких как кишечные и внекишечные (Таблица 6), неограниченным возрастным диапазоном, в котором может возникнуть заболевание (что может предшествовать постановке диагноза на несколько лет), а также повышенной заболеваемостью и смертностью, которые были обнаружены в большинстве исследований. Заболевание также представляет собой модель иммунного заболевания с сильными генетическими факторами риска и факторами риска окружающей среды.

До 1980-х годов целиакия считалась редкой энтеропатией, поражающей исключительно педиатрических пациентов, с признаками мальабсорбции, проявляющимися примерно во время отлучения от груди. «Классические» клинические признаки включали хроническую диарею, потерю веса и задержку роста [24].

Однако за последние четыре десятилетия в эпидемиологии и клинической картине целиакии произошел разительный сдвиг. Текущие исследования демонстрируют четырехкратное увеличение распространенности заболевания за последние 22 года, при общей распространенности 0,7–2% [24-26].

Длительный период диагностики целиакии обычное явление как у детей, так и у взрослых [27-29]. Было показано, что хорошая осведомленность медицинских работников о разнообразии симптомов и расширенное серологическое тестирование сокращают сроки диагностики заболевания [30]. Целиакия у пожилых диагностируется редко из-за недостаточной осведомленности врачей о возникновении целиакии в этой возрастной группе и неоднородности клинических проявлений. Данные свидетельствуют о том, что значительному количеству пациентов был поставлен неправильный диагноз, например синдром раздраженного кишечника (СРК), за несколько лет до постановки диагноза целиакии. Это привело более чем к 15-летней задержке постановки правильного диагноза [31].

В связи с вышесказанным знание о целиакии и ее распространенности становится очень важной проблемой для врачей всех специальностей.

Целиакия поражает около 1% населения земного шара [32]. В Таблице 1 представлены данные о распространенности целиакии в мире [33].

Таблица 1 - Распространенность целиакии в мире [33]

Континент	Распространенность целиакии, %
Европа	0,8
Азия	0,6
Южная Америка	0,3
Северная Америка	0,5
Африка	0,8
Океания	0,5

Первоначальные исследования распространенности целиакии были проведены в европейских странах, где, по их оценкам, распространенность целиакии составила 1% европейского населения [34, 35]. Впоследствии целиакия была зарегистрирована и в других частях мира, в таких странах как Северная Америка, Австралия, и Бразилия [36-38]. В последние несколько десятилетий популяционные данные о распространенности целиакии также поступают из стран Ближнего Востока, Индии и других [39-41]. Распространенность целиакии среди детей и взрослых в различных странах представлена в Таблице 2.

Таблица 2 - Распространенность целиакии в странах мира

Страна и год публикации	Распространенность целиакии (%)	Источник
Дети		
Финляндия, 2003	1.1	[42]
Италия, 2004	1.1	[43]
Швеция, 2009	2.9	[44]
Великобритания, 2010	0.9	[45]
Германия, 2015	0.8	[46]
Взрослые		
Великобритания, 2014	1.2	[24]
Финляндия, 2007	2.0	[47]
Германия, 2010	0.3	[45]
Италия, 2010	0.7	[45]
США, 2012	0.7	[32]
Япония, 2018	0.1	[48]

1.3. Распространенность целиакии в России

До недавнего времени целиакию в России считали редким заболеванием с частотой от 1 до 5 на 10 000 человек, но, как и везде, современные методы диагностики позволили переоценить истинную распространенность целиакии в Российской Федерации. Таким образом, распространенность целиакии в России увеличилась с 0,02% до 0,30% (Таблица 3).

Массовые исследования распространенности целиакии в России еще не проводились, и единственное подобное исследование, опубликованное в англоязычном журнале, представляет собой исследование распространенности целиакии в Карелии [1]. В этом исследовании частота целиакии, подтвержденной ЭГДС и биопсией, составила 1:496 (0,20%).

Кроме того, есть ряд публикаций [1-8], которые содержат разрозненные данные из разных регионов Российской Федерации (Рисунок 2), где распространенность целиакии варьирует от 0,20% до 0,57% в общей популяции и до 15,98% в группах пациентов с особым риском (пациенты гастроэнтерологических отделений клиник, страдающие хронической диареей,

другими проявлениями энтеропатий, железодефицитной анемией неизвестного генеза, сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и др.) В таблице 4 представлены данные о распространенности целиакии путем скрининга из разных регионов Российской Федерации.

Эпидемиологические исследования также проводились в двух странах СНГ (Содружество Независимых Государств): Казахстан и Узбекистан. Так, в Алматы, Казахстан, распространенность целиакии среди детей была определена как 1:262 (0,38%) с соотношением 1:5, что характерно для атипичных форм целиакии [9]. По данным Педиатрического научно-исследовательского института Республики Узбекистан (Ташкентская область), заболеваемость целиакией составила 1:366 (0,27%) [10].

Исследования полиморфных вариантов аллелей восприимчивости к целиакии HLA-DQ2 и / или HLA-DQ8 у пациентов с целиакией с использованием типирования HLA SSP были проведены в нескольких регионах России (75 субъектов в Томске, 32 субъекта в Краснодаре и 17 субъектов в Якутии [49-51] и в Казахстане (72 больных целиакией в Алматы [9]). В этих исследованиях сообщается, что 76,9% пациентов с целиакией в Томске, 81,2% пациентов с целиакией в Краснодаре и 80,9% пациентов с целиакией в Якутии имеют HLA-DQ2 и / или HLA-DQ8 [49-51]. Таким образом, у пациентов с целиакией из Томска и Краснодара было проверено наличие 8 аллельных вариантов для локусов HLA-DQA1 и 12 аллельных вариантов для локусов HLA-DQB1. Наиболее частыми аллелями, обнаруженными среди пациентов с целиакией в Краснодаре, были DQA1 * 0501 (40,6%), DQA1 * 0201 (21,9%) и DQj1 * 0201 (35,9%), в то время как наиболее частый аллель, сообщенный для пациентов из Томска, был DQA1 * 0501 (37,3%) [49, 50].

Таблица 3 - Распространенность целиакии в регионах Российской Федерации

Регион	Год	Возрастная группа	Соотношение полов М%/Ж%	Скрининговый тест	Биопсия	Целиакия %	Автор
Архангельская область	2005	Дети (6 мес-18 лет; <7 лет, 54%)	60.0/40.0	Anti-tTG и/или АЕА	Да	0,02%	Смирнова Г.П. и др. [3]
Челябинск	2004	Дети (0–18 лет)	не указано	AGA и/или Anti-tTG и/или АЕА	Да	0,02%	Турчина В.Н. и Табак Т.А. [2]
Республика Саха (Якутия)	2008	Дети (6 мес-18 лет)	48.4/51.6	Anti-tTG	Да	0,06%	Саввина Н.В. и др. [6]
Санкт-Петербург	1999–2002	Дети (6 мес-18 лет)	50.0/50.0	Anti-tTG и/или АЕА	Да	0,02%	Василькова И.В. [4]
Свердловская область	2009	Дети (0–18 лет)	не указано	AGA и/или Anti-tTG и/или АЕА	Да	0,30%	Климин В.Г. и др. [8]
Томская область	2010	Дети (средний возраст 8,6±0,6)	50.5/49.5	Anti-tTG и/или АЕА	Да	0,05%	Янкина Г.Н. [5]
Якутск	2008	Дети (6 мес-17 лет; <4 лет, 8,7%, 5–7 лет, 28,8%, 8-10 лет, 25,0%, 11-14 лет, 26,3%, 15-17 лет, 11,2%)	65.0/35.0	Anti-tTG и/или АЕА	Да	0,11%	Саввина Н.В. и др. [7]

Таблица 4 – Распространенность целиакии по результатам скрининга в Российской Федерации

Регион	Год	Участники	Возрастная группа	Соотношение полов	Скрининговый тест	Количество скрининговых тестов	Скрининг положительный	Биопсия	Количество биопсий	Целиакия	Автор
				М%/Ж%							
Республика Карелия	1997–2001	Школьники	Дети (средний возраст 11.6±6.7)	49.5/51.5	Anti-tTG	1988	8	Да	4	1:496 (0.20%)	Кондрашова А. и др. [1]
Рязанская область	2006	Здоровые доноры крови	Взрослые	69.9/30.1	Anti-tTG	1740	41	Да	10	1:174 (0.57%)	Стройкова М.В. и др. [52]
Иркутская область	2011	Специфический риск*	Дети (6 мес-18 лет),	52.0/48.0	Anti-tTG	1441	390	Да	60	1:18 (5.56%)	Решетник Л.А. и др. [53]
			Взрослые	33.4/66.6		1402	271		45	1:31 (3.32%)	
	2014	Специфический риск*	Дети (6 мес-18 лет)	51.9/48.1	Anti-tTG и/или АЕА	1775	494	Да	12	1:40 (2.50%)	Решетник Л.А. и др. [54]
Краснодарский край	2010	Специфический риск*	Дети (6 мес-18 лет)	46.9/53.1	Anti-tTG	742	54	Да	54	1:36.6 (2.73%)	Тлиф А.И. и др. [49]
Москва	2003–2007	Специфический риск*	Взрослые	19.8/80.2	Anti-tTG	363	58	Да	58	1:6.2 (15.98%)	Гудкова Р.Б. и др. [55]
	2012	Специфический риск**	Взрослые (средний возраст 51.5±16.4)	НО	Anti-tTG	318	6	Да	5	1:106 (0.94%)	Быкова С.В. и др. [56]
Нижегородская область	2008	Специфический риск*	Взрослые	НО	Anti-tTG	1045	251	Да	311	1:7.6 (13.16%)	Репин А.А. и др. [56]
Рязанская область	2002–2006	Специфический риск***	Дети (6 мес-18 лет)	57.4/42.6	Anti-tTG	256	4	Да	4	1:57 (1.75%)	Стройкова М.В. и др. [57]

* Пациенты с симптомами целиакии: синдром мальабсорбции, хроническая боль в животе, спазмы или вздутие, диарея, задержка роста, железодефицитная анемия, потеря веса, хроническая усталость, низкий рост, рецидивирующий афтозный стоматит (язвы во рту), герпетический дерматит, сыпь, атопический дерматит, крапивница, витилиго, бронхиальная астма и т. д.

**Отбор участников проводился среди специализированных гастроэнтерологических клиник

***Пациенты с симптомами, указывающими на целиакию (диарея, задержка роста, потеря веса, задержка полового созревания, аменорея, железодефицитная анемия, хроническая боль в животе, спазмы или вздутие живота, хроническая усталость, рецидивирующий афтозный стоматит (язвы во рту), дерматит, герпетический дерматит, сыпь и атопический дерматит), а также бессимптомные пациенты с повышенным риском целиакии (сахарный диабет 1 типа, синдром Дауна, аутоиммунное заболевание щитовидной железы и родственники первой степени).

Скрининг трех локусов HLA гаплотипов (DRB1, DQA1 и DQB1) был проведен у пациентов с целиакией из Якутии. В этом исследовании были обнаружены следующие частоты гаплотипов: 30% для DRB1 * 04 / DQA1 * 0301 / DQB1 * 0302, 30% для DRB1 * 03 / DQA1 * 0501 / DQB1 * 0201, 25% для DRB1 * 07 / DQA1 * 0201 / DQB1 * 0202 и 15% для DRB1 * 11 / DQA1 * 05-05 / DQB1 * 0301 [51]. В Казахстане наличие HLADQ2 и / или HLA-DQ8 выявлялось даже реже, чем в регионах России, и было обнаружено только в 60,2% образцов, полученных от пациентов с целиакией [9] . Таким образом, скрининг чувствительности к целиакии HLA аллелей у казахских пациентов показал следующие частоты гаплотипов: 26,4% для DQA1 * 0501 и DQB1 * 0201, 34,7% для DQA1 * 0501 или DQB1 * 0201 и 8,3% для DQA1 * 0301 и DQB1 * 0302. Кроме того, авторы предлагают обратить особое внимание на аллель DRB1 * 10 у пациентов с целиакией, частота которого была выявлена как 15,3% [9].

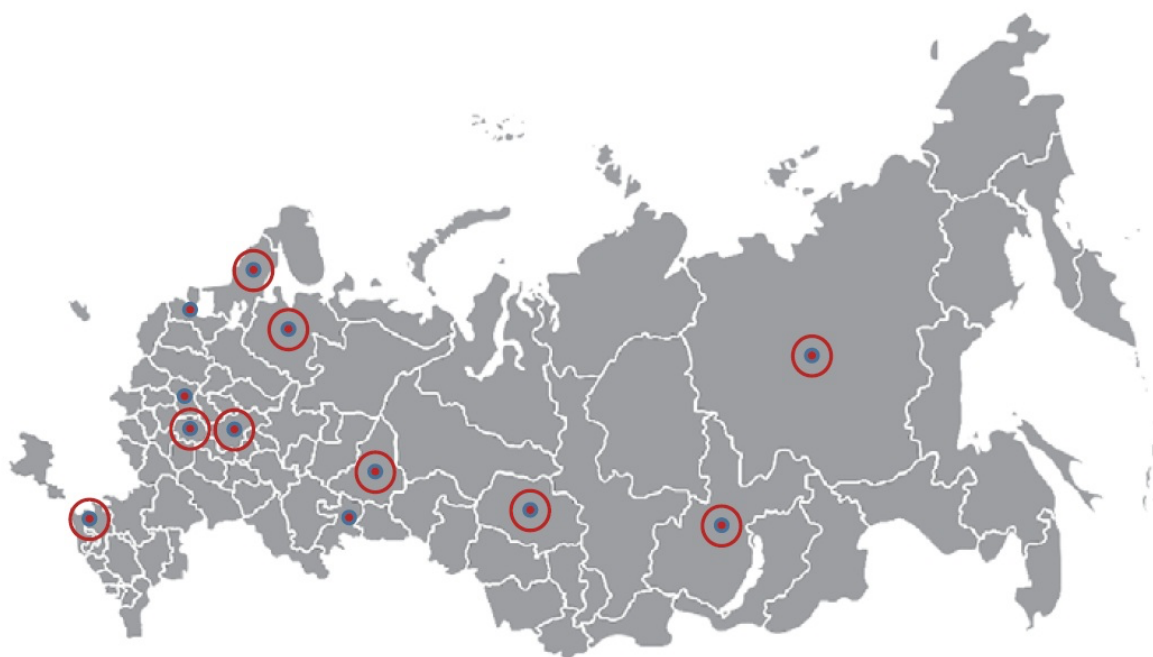


Рисунок 2 - Географическое распределение заболеваемости и частота целиакии в России (маленькие кружки указывают, что данные были получены только из областного центра. Обведённые кружки показывают, что данные были собраны из нескольких мест в пределах региона)

Необходимо отметить тот факт, что данные о распространенности целиакии в различных регионах Российской Федерации можно найти только в локальной российской научной литературе (Таблица 3 и Таблица 4). В таблицах приводятся данные об уровне заболеваемости и об использованных скрининговых методах целиакии. Большинство исследований были проведены в группах риска. Однако дизайн данных исследований, а также арсенал диагностических инструментов значительно различается, что затрудняет сравнение опубликованных результатов. Тем не менее, все эти исследования показывают общую ситуацию с распространенностью целиакии в России, и, похоже, данные соответствуют общемировым тенденциям.

1.4. Диагностика целиакии и стратегии скрининга

1.4.1. Диагностика целиакии

Диагностика целиакии остается клинической проблемой для многих врачей из-за разнообразия проявлений целиакии [58, 59]. В настоящее время диагноз целиакии основывается на результатах специфических серологических тестов, биопсии двенадцатиперстной кишки и HLA-типирования, а также на реакции на безглютеновую диету.

Целиакию диагностируют в соответствии с текущими рекомендациями Союза педиатров России, обновленным алгоритмам Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPHGAN), Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN), Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), Британского общества гастроэнтерологов и Американского колледжа гастроэнтерологии [11, 60-64]. Обновленные алгоритмы, в соответствии с основными мировыми рекомендациями, также были рекомендованы для использования в России [65].

Прогресс в разработке иммунобиологических и генетических лабораторных тестов скрининга, связанных с целиакией и желудочно-кишечных эндоскопических методов, привел к увеличению частоты обнаружения целиакии у пациентов как с типичными, так и с атипичными (бессимптомными) клиническими формами. Кроме того, можно выявить заболевание в группах риска, в состав которых входят лица с генетической предрасположенностью, родственники пациентов с целиакией, люди с железодефицитной анемией, преждевременным остеопорозом и остеопенией, сахарным диабетом 1 типа, аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, заболеваниями печени, синдромом Дауна или синдромом Тернера и пациенты, страдающие некоторыми другими заболеваниями [66]. Своевременное выявление целиакии в группах риска и последующее лечение могут уменьшить серьезность осложнений целиакии и [67, 68].

Генетическая восприимчивость при целиакии связана с генами HLA DQ2 и DQ8. Поэтому HLA-типирование рекомендуется для идентификации гаплотипов HLA класса II DQ2 и DQ8, которые участвуют в презентации антигенов глютена Т-клеткам, запуская процесс повреждения клеточной ткани [69], а именно, HLA-DQA1 * 05-DQB1 * 02 (DQ2) и DQA1 * 03-DQB1 * 0302 (DQ8) [69]. Идентификация дополнительных генов заболевания является предметом исследования для генетической характеристики целиакии. Выявлено, что целиакия связана с генами не-HLA-области [70, 71]; однако, все еще считается, что целиакия маловероятна в отсутствие аллелей, кодирующих DQ2 и DQ8 [72]. Отсутствие гетеродимеров HLA-DQ2 и HLA-DQ8 в настоящее время считается признаком отсутствия целиакии [73].

Скрининг на наличие целиакии проводят на основе определения серологических антител (таблица 5) иммуноферментным методом (ELISA). Среди используемых серологических тестов - тесты на антитела к глиадину (AGA, IgA / IgG; теперь устаревшие), антитела к тканевой трансглутаминазе (ATTG, IgA / IgG), эндомизимальные антитела (EMA, IgA / IgG) и дезамидированные пептиды глиадина (DGP, IgA / IgG). Благодаря высокой чувствительности и специфичности тестов

АТТГ и ЕМА их комбинация позволяет с максимальной точностью выявлять подозрение на целиакию [74].

В настоящее время оптимальными диагностическими наборами для выявления целиакии являются ИФА на основе IgA против tTG2- (IgA против тканевой трансглутаминазы 2) и ИФА на основе IgA АЕА-(IgA против эндомициальных антител) (обнаруженные непрямым иммунофлуоресцентным анализом) из-за их высокой чувствительности, специфичности и надежности [75]. Однако во избежание ложных результатов испытуемые не должны придерживаться диеты с ограничением глютена, а лица с дефицитом иммуноглобулина А (IgA) должны быть протестированы с помощью тестов на основе IgG (т. е. IgG-АТТГ)[63].

Тем не менее, в некоторых исследованиях все еще используется устаревшая методология серологического обнаружения антител против глиадина (IgA АГА, IgG АГА). Эта методика в настоящее время не рекомендуется для диагностики целиакии из-за низкой положительной прогностической ценности, по сравнению с другими доступными серологическими тестами [75].

Недавно была проведена оценка эффективности основного антигена пшеницы гамма-глиадин 1 (GG1), специфичного для целиакии [76]. Благодаря своей высокой чувствительности и специфичности рекомбинантный гамма-глиадин 1 типа может быть важным специфическим антигеном целиакии в тесте на основе ELISA для идентификации пациентов с целиакией, а также при мониторинге лечения и изучении патомеханизмов целиакии.

Серологические скрининговые тесты применяются для первичной диагностики и отборе пациентов для эндоскопического исследования и биопсии тонкой кишки. Кишечная биопсия считается «золотым стандартом» диагностики целиакии. Атрофия слизистой оболочки тонкой кишки и выявление гиперплазии крипт остаются диагностическим критерием целиакии (Таблица 5), а увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов может указывать на латентную целиакию [66].

Морфологические изменения в тонкой кишке при целиакии могут иметь различные гистологические формы. Градации поражения подразделяются в соответствии с классификацией Marsh-Oberhuber, в соответствии со структурными изменениями ворсинок и крипт, увеличением плотности клеток собственной пластинки и увеличением количества интраэпителиальных лимфоцитов [77].

Таблица 5 – Методы лабораторной диагностики при наличии клинических проявлений [78]

Методы исследования			
Серология (серологические маркеры) *		Эндоскопия двенадцатиперстной кишки (морфологические изменения слизистой оболочки **)	Генотип (генетические маркеры)
Антитела против тканевой трансглутаминазы IgA (IgA против tTG, IgG против tTG) Анти-эндомизимальные антитела (АЕА, IgA-анти-ЕМА) Анти-деамидированный глиадиновый пептид (IgA анти-DGP, IgG анти-DGP)		Толщина слизистой оболочки Высота ворсинок Глубина крипт Соотношение ворсинок и крипт	HLA-типирование
Ограничения	Специфика и чувствительность метода испытаний; активный период заболевания; длительная безглютеновая диета	Аналогичная гистологическая картина некоторых других заболеваний; длительная безглютеновая диета	—

* В некоторых исследованиях все еще использовалась устаревшая методология для серологического выявления антител IgA против глиадина (IgA AGA, IgG AGA).

** Эти критерии в основном используются для диагностики целиакии согласно классификации Marsh-Oberhuber [77]

Классификация морфологических изменений по классификации Marsh-Oberhuber используется в России для диагностики целиакии [79].

Интерпретация биопсии двенадцатиперстной кишки зависит от ряда переменных (ориентация образца биопсии, обработка, возможность гистологического сходства с другими заболеваниями), и поэтому, чтобы избежать ошибочного диагноза целиакии, следует использовать надлежащие методы взятия биоптата [80]. Метод получения образцов слизистой оболочки кишечника также может варьироваться от использования щипцов из дистального отдела двенадцатиперстной кишки до аспирационной капсулы из тощей кишки [81] (в соответствии с рекомендациями педиатрических сообществ). Также оценивается роль капсульной эндоскопии в постановке диагноза целиакии [82, 83].

Массовый скрининг (среди всей популяции), включающий серологическое обследование, чрезвычайно дорог и потому доступен не во всех странах. В связи с вышеизложенным, считается, что эффективные программы скрининга целиакии могут проводиться путем тестирования детей групп риска [84].

В настоящее время разрабатываются новые методы диагностики целиакии. Такие, например, как определение сывороточного белка, связывающего жирные кислоты кишечника (I-FABP), аутоантител против экзокринного гликопротеина 2 секреторной гранулярной мембраны поджелудочной железы (анти-GP2), субстрата кишечного цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) и некоторых летучих органических соединений. I-FABP является чувствительным маркером повреждения эпителия тонкой кишки, и его определение позволяет в некоторых ситуациях избежать биопсии двенадцатиперстной кишки у детей при не экстремальных значениях антител к тканевой трансаминазе [85, 86]. Маркер болезни Крона анти-GP2 был недавно обнаружен у пациентов с целиакией, вероятно, вследствие повышенной проницаемости поврежденного кишечника. Одновременное определение специфических для целиакии антител к тканевой трансаминазе или антител к эндомизию необходимо для дифференциальной диагностики целиакии от болезни Крона [87]. Подход к контролю метаболизма был предложен Morón et al. [88], посредством измерения концентрации в сыворотке перорально

вводимого субстрата СУРЗА4, симвастатина (препарата, снижающего уровень холестерина), для неинвазивной оценки состояния тонкого кишечника пациента. Еще одним методом неинвазивной диагностики является обнаружение летучих органических соединений в моче, выдыхаемом воздухе, поте и фекалиях. Поскольку некоторые желудочно-кишечные расстройства характеризуются измененным составом микробиоценоза кишечника, обнаружение определенных летучих органических соединений (например, циклооктатетраена) с использованием анализа технологии электронного носа и/или полевой асимметричной спектрометрии ионной подвижности позволяет идентифицировать подобные изменения [89]. Все эти маркеры могут также подходить для оценки состояния кишечника в динамике для контроля соблюдения безглютеновой диеты.

Между тем, значительные успехи в генетике и геномике позволяют уточнить молекулярную патофизиологию целиакии. Использование платформы для генотипирования Immunochip способствовало обнаружению локусов, не относящихся к HLA, связанных с глютеновой болезнью. Эти данные, согласно Rícaño-Ponce et al. [70], имеют решающее значение, обеспечивая направление для разработки методов лечения, альтернативных текущему назначению безглютеновой диеты, и построения профилей генетического риска для выявления генетических факторов, связанных с глютеновой болезнью, которые могут быть использованы для стратификации пациентов. Изучение локусов, относящихся к глютеновой болезни, и эффектов однонуклеотидного полиморфизма, связанного с глютеновой болезнью, направлено на определение генетических особенностей различных пациентов [90].

Таким образом, очевидный прогресс в диагностике целиакии за счет развития иммунобиологических исследований и генетики / геномики, а также модернизации желудочно-кишечных эндоскопических методов ведет к оптимизации диагностики целиакии.

При этом следует учитывать, что стратегии диагностики целиакии и интерпретация результатов могут различаться у пациентов с различными симптомами или без них. В настоящее время выбор диагностических критериев для

определенных групп педиатрических пациентов обусловлен руководящими принципами диагностики целиакии, опубликованными Европейским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) [64, 74], Североамериканским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN) [91], Всемирной гастроэнтерологической организацией (WGO) [92], Британским обществом гастроэнтерологов [62] и Американским колледжем гастроэнтерологии [93]. Рекомендуется проводить тестирование на целиакию у пациентов, имеющих кишечные и внекишечные проявления при отсутствии другого подтвержденного диагноза, а также у лиц с сопутствующими состояниями, связанными с целиакией (Таблица 6).

Согласно обновленным алгоритмам ESPGHAN [60, 64], диагностика целиакии различается в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений целиакии.

Первая группа включает детей и подростков с симптомами, свидетельствующими о целиакии (например, хроническая или перемежающаяся диарея, задержка роста, потеря веса, задержка роста, задержка полового созревания, аменорея, железодефицитная анемия, тошнота или рвота, хронические боль в животе, спазмы или вздутие живота, хронический запор, хроническая усталость, язвы во рту, герпетиформный дерматит, перелом с неадекватными травмами и аномальной биохимией печени). В этой группе пациентов алгоритм предполагает возможность отказаться от биопсии. Диагностика целиакии без биопсии может быть рассмотрена у симптомных пациентов с сочетанием десятикратного превышения верхней границы нормального уровня АТТГ, положительных антител к ЕМА в сыворотке и HLA-DQ2 / DQ8-положительного гаплотипа.

Вторую группу составляют бессимптомные дети и подростки с повышенным риском развития целиакии (например, пациенты, страдающие сахарным диабетом 1 типа, синдромом Дауна, аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, синдромом Тернера, синдромом Вильямса, селективным дефицитом IgA и аутоиммунным заболеванием печени, и лица, имеющие родственников первой

степени родства с сахарным диабетом). В этой группе скрининг на целиакию рекомендуется всегда проводить с помощью биопсии двенадцатиперстной кишки [60].

Таблица 6 – Клинические проявления целиакии [64, 73]

Симптомы	Проявления
Кишечные проявления	Диарея
	Боль в животе
	запор
	Газообразование, вздутие живота
	Плохая прибавка в весе
	Жирный стул с неприятным запахом
	Рвота и др.
Внекишечные проявления	Задержка полового развития
	Необъяснимая потеря веса
	Задержка роста
	Боль в костях, суставах
	Экзема
	Крапивница, атопический дерматит
	Герпетиформный дерматит
	Усталость
	Головная боль, мигрень
	Необъяснимые перепады настроения
	Железодефицитная анемия и др.
Сопутствующие состояния (группы риска)	Генетическая предрасположенность
	Родственники первой степени родства с подтверждённым диагнозом целиакия
	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа
	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы
	Аутоиммунные заболевания печени
	Синдром Дауна
	Синдром Тернера
	Синдром Вильямса
	Дефицит IgA
	Тиреоидит Хашимото и др.
	Юношеский хронический артрит и др.

1.4.2. Система главного комплекса гистосовместимости (HLA) при целиакии

Целиакия — это иммуноопосредованная энтеропатия, вызванная приемом глютена у генетически предрасположенных людей [64, 94]. Глютен — это белковая смесь проламинов и глютенина, присутствующая в большинстве распространенных пищевых злаках, таких как пшеница, рожь и ячмень. Белки глютена не полностью фрагментируются пищеварительными протеазами, а остаточные пептиды, преодолевая эпителиальный барьер кишечника, достигают собственной пластинки [95, 96]. Пептиды глютена обладают цитотоксическим, иммуномодулирующим и проникающим свойствами. Контакт с энтероцитами приводит к выработке интерлейкина (IL) 15, ключевого медиатора целиакии, высвобождающего зонулин и активизирующего тканевую трансглутаминазу (TG2) [17, 97]. IL15 активирует лейкоцитарный антиген человека (HLA)-E и связанный с цепью белок А класса I (MICA) главного комплекса гистосовместимости на энтероцитах и их соответствующих рецепторах, а также кластер дифференцировки (CD) 94 и группу естественных киллеров 2D (NKG2D) на естественный киллер и лимфоциты CD8 +, что способствует повреждению слизистой оболочки [97]. Зонулин приводит к разрыхлению плотных контактов и повышению кишечной проницаемости. Глютаминовые остатки глютенных пептидов в собственной пластинке деамидируются до глютаминовой кислоты под действием активированной тканевой трансглутаминазы (TG2). Введение отрицательных зарядов в глютенные пептиды способствует их стабильному взаимодействию с HLA класса II в антигенпрезентирующих клетках (АПК) и, таким образом, презентации этих антигенов Т-лимфоцитам собственной пластинки [98-100]. Активированные CD4 + Т-клетки продуцируют IL21 и интерферон- γ (ИНФ- γ), которые поддерживают активацию интраэпителиальных лимфоцитов CD8 +, которые, в свою очередь, повреждают энтероциты и вызывают атрофию ворсинок [97]. Цитокины, высвобождаемые активированными Т-клетками, также способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в плазматические клетки и выработке антител, в основном подтипа IgA, против глютенных пептидов и TG2.

Наличие аутоантител против TG2 и атрофия ворсинок, два основных признака целиакии, также являются важными диагностическими маркерами [101].

Модель патогенеза целиакии представлена на Рисунке 3. Рисунок разделен на три различных анатомических области, в которых происходит дифференцировка Т-клеток (тимус), поляризация Т-клеток (индуктивный сайт) и эффекторный иммунный ответ (эффекторный сайт).

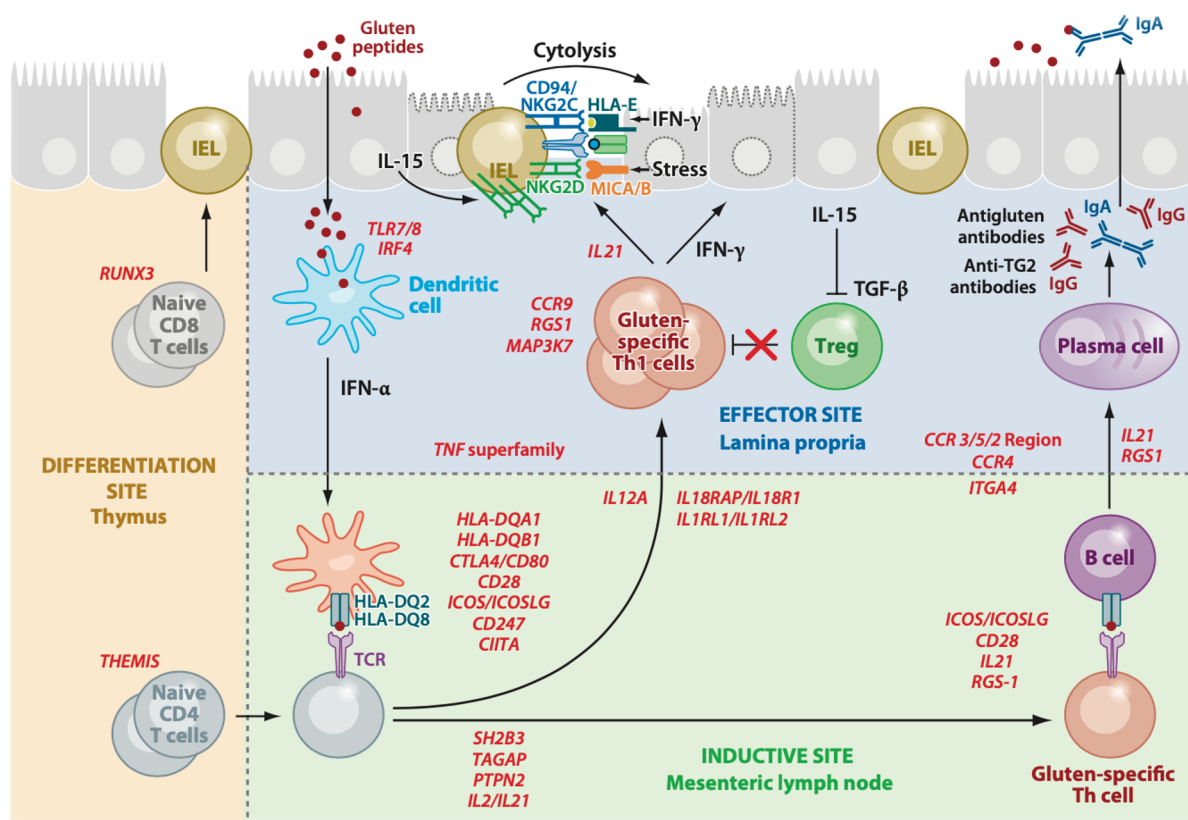


Рисунок 3 - Модель патогенеза целиакии [102]

Начало глютенной болезни, помимо употребления глютена и экспрессии определенных генов HLA, требует дополнительных плохо определенных и изученных факторов. Например, определенное стрессовое событие, такое как потеря родственника, беременность или инфекция, считается потенциальным триггером целиакии. Тем не менее, даже одновременное наличие этих состояний не обязательно приводит к развитию болезни, вероятно, из-за участия дополнительных генетических факторов. В этом контексте генетические факторы помимо HLA приобрели постоянную значимость либо как предрасполагающие к

возникновению целиакии, либо как способствующие прогрессированию в сторону осложненного заболевания.

Более того, некоторые пациенты, заявляющие о стойких симптомах, связанных с потреблением глютена, включая вздутие живота и боль, диарею, усталость и дерматит, имеют отрицательные серологические исследования на целиакию и неизменную структуру слизистой оболочки. Это состояние было определено как не связанная с целиакией гиперчувствительность к глютену - Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS) [103, 104], поскольку симптомы реагируют на исключение продуктов, содержащих глютен. Пациенты с NCGS имеют нормальную слизистую кишечника при гистологическом исследовании, а количество интраэпителиальных лимфоцитов (IELs) составляет <25 на 100 энтероцитов примерно в 60% случаев, а в остальных случаях колеблется от 25 до 40. На сегодняшний день очень мало известно о патологических механизмах, факторах окружающей среды и генетической структуре, предрасполагающих к NCGS [104].

На сегодняшний день имеется большое количество данных научной литературы, позволяющих характеризовать целиакию как генетически-детерминированное заболевание, которое ассоциировано с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (МСН II типа) – HLA-DQ2 и HLA-DQ8.

Главный комплекс гистосовместимости человека имеет размер примерно 4 Мб, расположен в области бр21.3 короткого плеча 6 хромосомы и содержит более 220 генов [105]. Основной задачей комплекса гистосовместимости человека является регуляция иммунного ответа путем генетического контроля работы всех иммунокомпетентных клеток человеческого организма.

Главный комплекс гистосовместимости человека подразделяется на два класса: I класс, который включает в себя регионы А, В, С, и II класс – включающий регион D. Важно понимать, что в патогенезе целиакии участвуют молекулы II класса главного комплекса гистосовместимости, которые представляют из себя гетеродимеры. Именно молекулы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 способны образовывать прочную связь с определенными эпитопами пептидов, поддерживая стойкую

иммунопатологическую реакцию. Главным событием в патогенезе целиакии является связывание пептидов глиадина с молекулами HLA-DQ2 и HLA-DQ8 с последующей презентацией их CD4+ Т-лимфоцитам и развитием иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки [106].

В настоящее время показано, что молекула HLA-DQ2 представлена сочетанием аллелей DQA и DQB, кодирующих альфа- и бета-цепи молекулы. Каждая из аллелей (DQA и DQB), может быть в 2 вариантах: DQA1*0501/DQA1*0505 и DQB1*0201/ DQB1*0202 (Таблица 7).

Таблица 7 – Аллели и гаплотипы HLA

Гаплотип I		Гаплотип II		Обозначение серологического типирования
DQA1	DQB1	DQA1	DQB1	
0501	0201	-	-	DR3-DQ2
0501	0201	0501	0201	DR3-DQ2/DR3-DQ2
0501	0201	0201	0201	DR3-DQ2/DR7-DQ2
0501	0301	0201	0202	DR5-DQ7/DR7-DQ2
0301	0302	-	-	DR4-DQ8

Популяционные генетические исследования показали, что гаплотипы HLA-DQ2/DQ8 выявляются практически у 100% больных целиакией, при этом у 90–95% пациентов выявляется гетеродимер DQ2 (DQA1*0501 (0505)/DQB1*0201 (202)), а у остальных 5–10% – DQ8 (DQA1*301/DQB1*302) [107-111].

1.4.3. Стратегии скрининга в детской популяции

Целиакия является распространенным заболеванием во всем мире, которое оказывает значительное влияние на повседневную жизнь. В связи с чем раннее выявление целиакии важно, чтобы избежать повышенного риска долгосрочных последствий нелеченого заболевания как у детей, так и у взрослых. В настоящее

время стратегии скрининга представлены в виде скрининга населения в целом (массовый скрининг или скрининг групп низкого риска) или скрининга только групп риска [112]. У этих стратегий есть свои плюсы и минусы, их сторонники и противники, и на сегодняшний день мнения о том, кого следует тестировать на целиакию, остаются противоречивыми [113, 114]. Скоро можно будет говорить о возрасте, в котором необходимо проводить серологическое обследование на целиакию среди населения в целом [84, 115]. Пока это вопрос экономической целесообразности: массовый скрининг обходится довольно дорого из-за большого количества испытуемых по сравнению с меньшими когортами групп риска, хотя скрининг в последнем случае требует определенной периодичности анализа. Согласно немногочисленным данным, точная оценка экономической эффективности программы массового скрининга целиакии затруднена, хотя в некоторых скрининговых исследованиях такие расходы не считаются критическими [116]. Наряду с прямыми затратами на диагностические тесты, инструментальные и медицинские процедуры, затраты на скрининг целиакии должны также включать затраты на повышение осведомленности врачей (поставщиков медицинских услуг) и родителей для прогнозирования и своевременной профилактики целиакии [15].

Неоспоримым преимуществом массового скрининга является выявление случаев мало- и бессимптомной целиакии, которая может оставаться не выявленной. Хорошо известно, что только от 1 из 3 до 1 из 7 пациентов с глютеновой болезнью имеют симптомы [117]. Массовый скрининг на целиакию среди педиатрического населения легко осуществить с помощью специфических для целиакии анализов IgA АТТГ в образцах сыворотки, собранных для обычного педиатрического медицинского обследования. Однако ложноположительная серология может привести к неоправданному для здоровых детей инструментальному исследованию (ЭГДС с биопсией), и это является самым серьезным недостатком скрининга на целиакию среди населения в целом.

Поскольку целиакия является генетическим и аутоиммунным заболеванием, родственники пациентов с целиакией и люди, страдающие аутоиммунными

заболеваниями, имеют повышенный риск развития целиакии. Также существует корреляция между риском развития целиакии и некоторых других заболеваний (Таблица 6). Скрининг на целиакию в группах риска менее затратен и оправдан, поскольку известно, что частота заболевания в этих группах намного выше, чем в общей популяции (Таблица 9). Эти пациенты должны периодически проходить тестирование, по крайней мере, на АТТГ, чтобы отслеживать появление целиакии, но периодичность тестов нигде в руководствах не указывается.

1.4.4. Стратегии массового (популяционного) скрининга среди детей

Современная стратегия массового скрининга на целиакию заключается в сборе образцов сыворотки для лабораторного исследования всего педиатрического населения, обычно представленного школьниками и подростками из разных географических регионов. Некоторые из исследований, проведенных в разных странах, представлены в Таблице 8. Подобные исследования проводятся в течение достаточно длительного периода времени - год или дольше (Таблица 8) [1, 42, 43, 116, 118-121].

Например, в Финляндии крупномасштабный скрининг на целиакию проводился с использованием собранных образцов сыворотки, полученных от детей, для HLA-типирования и анализа на наличие ЕМА и антител к тканевой трансглутаминазе. Распространенность сочетания положительных антител и гаплотипа HLA, связанного с глютеновой болезнью, составляла 1 из 67, в то время как подтвержденная биопсией распространенность целиакии среди финских школьников составляла как минимум 1 случай на 99 детей (1,0%) [42]. Авторы исследования отметили, что одна треть субъектов, у которых глютеновая болезнь была обнаружена путем скрининга, не имела никаких симптомов и не имела никаких факторов риска развития целиакии.

Таблица 8 – Популяционные скрининговые исследования на целиакию среди детей

Регион	Год	Количество обследованных	Возраст	Скрининговый метод			Распространенность целиакии (%)
				серология	генетика	биопсия	
Карелия [1]	1997-2001	1988	6-18	АТТГ, ЕМА	+	+	1:496 (0.2)
Финляндия[42]	1994–2001	3654	7-16	АТТГ, ЕМА	+	+	1:99 (1.0)
Триест[43]	1999–2000	3188	6-12	АГА, АТТГ, ЕМА	+	+	1:96 (1.0)
Республика Сан Марино[116]	1993–2009	6383	6, 10, 14	АГА, АТТГ, ЕМА	-	+	1:125 (0.8)
Западная Сахара[118]	1998	1005	2-18	АТТГ, ЕМА	-	+	1:18 (5.6)
Ариана, Тунис[119]	2004–2005	6286	6.7 - 12.7	АТТГ, ЕМА	-	+	1:157 (0.6)
Ludhiana District of Punjab, North India[122]	2003–2004	4347	3-17	АТТГ	-	+	1:310 (0.3)
Турция[123]	2006–2008	20190	6-17	АТТГ, ЕМА	-	+	1:212 (0.5)

АГА - антитела против глиадина; АТТГ - антитела против трансглутаминазы; ЕМА - антиэндомизимальные антитела

Таблица 9 - Распространенность целиакии среди детей в группах риска

Группа риска	Регион	Количество обследованных	Метод обследования			Распространенность целиакии (%)
			серология	генетика	биопсия	
Аутоиммунные заболевания						
Сахарный диабет 1 типа	Бразилия [124]	111	АТТГ, ЕМА	-	+	4.5
	Индия [125]	126	АТТГ	-	+	13.5
	Провинция Систан и Белуджистан, Иран [126]	344	АТТГ	-	+	2.9
	Швеция [127]	300	ЕМА	+	+	9.7
	Италия [128]	331	ЕМА	-	+	6.6
Заболевания щитовидной железы	Турция [129]	80	АТТГ	-	-	1.3
	Швеция [130]	335	АГА, АТТГ, ЕМА	+	+	4.3
	Италия [131]	343	АГА, ЕМА	-	+	26.2
	США [131]	302	АТТГ	-	+	1.3
	Провинция Систан и Белуджистан, Иран [126]	344	АТТГ	-	+	3.7
Синдромы						
Синдром Тернера	Ирландия [132]	35	АТТГ, ЕМА	-	+	9.4
	Египет [133]	80	АТТГ	-	+	12.5
Синдром Дауна	Бразилия [134]	77	АТТГ, ЕМА	-	+	13.0
	Эстония [135]	134	АГА, АТТГ, ЕМА	-	+	3.0
	Нидерланды [136]	137	АГА, АТТГ, ЕМА	+	+	8.0
Синдром Вильяма-Баре	Турция [137]	24	АТТГ	+	+	4.2
Семейный анамнез						
Родственники первой степени родства	Португалия [138]	111	АГА, АТТГ	+	+	3.1
	Иран [126]	119	АТТГ	-	+	6.5
	Индия [139]	202	АТТГ	+	+	8.9

Такие же критерии оценивались у школьников в соседнем российском регионе Карелии, но здесь распространенность была ниже - около 0,2% [1]. В Республике Сан-Марино инструментальный анализ использовался для определения уровней антител IgA AGA, IgG AGA или АТТГ. Тесты Anti-ЕМА проводились, если результат предыдущего теста был положительным или пограничным. Если тест ЕМА был положительным, то для подтверждения окончательного диагноза проводилась эндоскопия с гистологическим исследованием. Примечательно, что при проведении скрининга с помощью серологического теста АГА в Сан-Марино распространенность целиакии составляла 1: 169 или 0,6%, но позже в исследовании тест АТТГ использовался для скрининга целиакии и оценки общего значения. Распространенность целиакии увеличилась примерно до 0,8% [116]. Скрининг на распространенность целиакии с помощью теста АТТГ был проведен в большой детской популяции в Триесте; распространенность у пациентов с целиакией, подтвержденной биопсией, составила 1:106 (0,9%), а соотношение диагностированных симптоматических и бессимптомных случаев было 1: 2 [43].

Имеющиеся эпидемиологические данные показывают, что целиакия также не редкость в Северной Африке. Скрининговое исследование, проведенное среди населения в целом с участием детей-беженцев из Западной Сахары, показало распространенность сывороточных анти-ЕМА-положительных тестов в образцах детей из Сахары - 5,6% [118]. Эти данные не были подтверждены другими опросами среди населения Северной Африки. В тунисском районе Ариана был проведен массовый опрос школьников. Образцы крови были протестированы на АТТГ, после чего положительные участники прошли биопсию кишечника, биологическое исследование и денситометрию. Распространенность целиакии среди тунисских школьников оценивается примерно в 1: 157 (0,6%) [119], что близко к значениям, полученным для европейских стран. Показательно, что у большинства обследованных детей наблюдалась атипичная и бессимптомная форма, но даже типичные формы не диагностировались. Первое исследование по массовому скринингу на целиакию было проведено среди школьников в Северной

Индии, в районе Лудхиана в Пенджабе, Sood et al. [120] . Скрининг на целиакию у лиц с подозрением на целиакию (первоначально выявленных с помощью анкеты, собирающей социально-демографические данные, а также симптомы и признаки, связанные с целиакией) проводился путем тестирования на АТТГ. Детям с «высоким положительным АТТГ», родители которых дали согласие, была проведена эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В итоге было установлено, что распространенность заболевания составляет 1 на 310 детей (0,3%). Это исследование показало, что целиакия не редкость в районах Северной Индии, употребляющих пшеницу [120]. Наиболее обширные эпидемиологические исследования целиакии были проведены в некоторых регионах Турции с участием более 20 000 здоровых турецких школьников. После серологического определения титров антител, специфичных для глютеновой болезни, и подтверждения биопсией, где это было необходимо, было установлено, что распространенность целиакии составляет не менее 0,5% [121] . Авторы также обнаружили положительную корреляцию между серологическими исследованиями (высокие уровни IgA-tTG и ЕМА-позитивность) и данным морфологического исследования у пациентов.

Таким образом, было показано, что целиакия поражает не только людей европейского происхождения. Тем не менее, в некоторых азиатских странах целиакия по-прежнему считается либо несуществующей, либо очень редкой, но заболеваемость может быть недооценена из-за недостаточной осведомленности и низкого подозрения на болезнь [140] . В частности, отсутствуют официальные отчеты о распространенности целиакии в педиатрической популяции Японии, но среди взрослых распространенность составляет около 0,05% [48] .

Основываясь на приведенных выше данных из различных географических регионов, можно сделать вывод, что общая распространенность целиакии у детей не превышает 1% (за исключением населения Сахары), и это можно считать сопоставимым с общей распространенностью целиакии большинства популяций (около 1: 100) [141], хотя применялись разные тесты (наборы) и интерпретации.

Более того, почти все представленные исследования имеют возможность выявлять бессимптомных детей с целиакией.

В ближайшем будущем можно предположить, что тенденция к распространению массового скрининга целиакии будет обусловлена развитием доступных диагностических инструментов, в частности доступных тестов для определения титров серологических маркеров целиакии с высокой специфичностью и чувствительностью и неинвазивных подходов, которые могут заменить биопсию.

1.4.5. Скрининг групп повышенного риска в педиатрической популяции

Этот скрининг проводится среди детей, имеющих родственников с глютенной болезнью или детей, страдающих некоторыми аутоиммунными заболеваниями и синдромами (Таблица 9), путем анализа образцов сыворотки на антитела, специфичные для глютенной болезни, и последующей биопсии. Большинство скрининговых исследований распространенности целиакии включают детей и подростков с диабетом, лиц с заболеваниями щитовидной железы, людей с синдромом Дауна и лиц, близких к больным целиакией (некоторые из них приведены по странам в Таблице 9 [124-128, 130-133, 135-138, 142-144]). Высокая распространенность целиакии среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа (до 13,5%) [145], а также результаты, представленные в Таблице 8 и обнаруженные в мета анализе [146, 147], показывают высокую распространенность целиакии у детей с синдромом Дауна (более 5%) и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (около 6%), что обосновывает проведение скрининга на целиакию в этих группах высокого риска по развитию заболевания. Целиакия также часто встречается у пациентов, которые имеют родственные связи первой и второй степени с лицами с целиакией, у 10 и 2,6% соответственно [32, 36, 148]. Между тем, прогресс в понимании патогенеза целиакии приводит к открытию новых симптомов и синдромов, связанных с глютенной болезнью, что облегчает диагностику целиакии.

Однократного скрининга на целиакию за всю жизнь недостаточно, особенно для пациентов из групп риска. Исследованиями было показано, что новые случаи целиакии могут быть выявлены несколько позже (через 1–3 года), после первого отрицательного серологического скрининга [149]. Чтобы избежать проведения серологического скрининга с неустановленными сроками на целиакию у детей, следует проводить генетическое типирование по HLA-DQ2 и HLA-DQ8 [60, 74].

Постоянное обновление данных о патогенезе, генетике и иммунологии приводит к выявлению новых признаков и факторов риска развития целиакии, которые способствуют улучшению диагностики заболевания. В результате появляется возможность уточнять распространенность целиакии. Используемые в настоящее время стратегии скрининга среди педиатрических популяций включают крупномасштабные исследования (массовый скрининг) или исследования, проводимые на детях в группах повышенного риска в соответствии с соответствующими руководящими принципами (например, ESPGHAN и NASPGHAN). Очевидно, что массовый скрининг целиакии является предпочтительным из-за выявления не только пациентов с явно выраженными симптомами заболевания, но и лиц с бессимптомным течением заболевания. Но стоит отметить, что экономическая эффективность программ массового скрининга еще не оценена, и для многих стран стоимость таких исследований высока или даже слишком высока.

Скрининг целиакии среди групп повышенного риска, охватывая детей и подростков с выраженными симптомами и сопутствующими состояниями, снижает финансовые затраты, но при этом до трети потенциальных пациентов с целиакией не обнаруживаются данным способом. Хорошо известно, что распространенность целиакии в группах повышенного риска значительно выше, чем в общей детской популяции, и требует обязательного периодического скрининга на целиакию. Тем не менее выявление детей, принадлежащих к группе риска, важно для их дальнейшего правильного роста и развития.

1.4.6. Анкетирование как вспомогательный инструмент выявления целиакии у детей

Возможность использования стратегий массового скрининга, а также периодичность скрининга в группах риска среди детского населения в основном определяется возможностью финансирования со стороны региональных властей. В связи с этим для потенциального выявления возникающих симптомов и признаков целиакии может быть оправдано выявление целиакии с использованием анкет.

Анкеты обычно адресованы респондентам, не являющимся экспертами в этой области, поэтому предварительная просветительская работа может улучшить выявление целиакии. Подробная информация размещена на образовательных веб-сайтах для пациентов и их родителей. Кроме того, специальный медицинский персонал может быть привлечен к опросам на основе вопросников в образовательных целях, хотя это увеличивает стоимость исследования.

Некоторые анкетные исследования представлены в Таблице 10, хотя пока нет соответствующих руководств с утвержденными рекомендациями по содержанию анкет. Тем не менее ясно, что содержание анкет должно основываться на обширном списке симптомов целиакии, включая различные желудочно-кишечные и внекишечные проявления, а также на списке сопутствующих заболеваний и семейном анамнезе болезни. В исследовательских целях обычно используются разные наборы вопросов, что приводит к выявлению разнородных групп детей для дальнейшего тестирования. В исследованиях, перечисленных в Таблице 10 [12-16], некоторые авторы включали в анкеты только вопросы, связанные с желудочно-кишечными проявлениями, связанными с глютеновой болезнью (боль в животе, диарея, запор и т.д. [12, 13]). Другие авторы предложили анкеты с большим количеством вопросов о сопутствующих заболеваниях (некоторые аутоиммунные заболевания, синдромы, дефицит IgA, анемия и т. д. [150]) и семейном анамнезе (целиакия у родственника первой степени родства [14, 16, 150]). Таким образом, содержание анкеты определяет процент выявляемости случаев целиакии, поскольку известно, что частота целиакии выше в группах детей с внекишечными

проявлениями целиакии и связанными с ней состояниями. Однако анкеты неэффективны в случае бессимптомных пациентов с глютенной болезнью без сопутствующих заболеваний. В исследование Kinosi др.[151] в период с февраля 2007 г. по май 2008 г. были приглашены 222 ребенка до 16 лет, получившие по почте структурированный опросник. В исследование были включены вновь выявленные (в течение 12 месяцев) пациенты с подтвержденной биопсией целиакией. В базовой анкете были демографические вопросы, а также вопросы о клинических симптомах до постановки диагноза. В анкете последующего наблюдения после 1 года соблюдения диеты задавались вопросы о строгости и сложности соблюдения безглютеновой диеты, её влиянии на клинические симптомы и повседневную жизнь, отношении детей к целиакии и удовлетворенности родителей диагнозом детей. После сбора исходных данных пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с клинической картиной целиакии при постановке диагноза - пациенты, которым поставлен диагноз путем скрининга в рамках программ популяционных исследований или в группах риска, таких как родственники первой степени родства и дети с сахарным диабетом 1 типа, заболеванием щитовидной железы или синдромом Дауна (целиакия, выявленная при скрининге, исследовательская группа), и пациенты, которым поставлен диагноз на основании жалоб как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и с внекишечными проявлениями (диарея, мальабсорбция, боль в животе, задержка роста, герпетический дерматит, артрит, артралгия или неврологические симптомы). Из 222 анкет, на которые ответили 144 семьи, были исключены 13 респондентов с давно установленным диагнозом целиакии и без подтверждения биопсией. Из 131 ребенка, отвечающего критериям, 129 (98%) ответили на вопросник для последующего наблюдения. Независимо от первоначальной клинической картины, большинство детей были удовлетворены тем, что им поставили диагноз, и адаптировались к жизни с их состоянием. Кроме того, лечение было очевидно полезным как для детей, у которых были выявлены симптомы, так и для детей, у которых были не обнаружены симптомы, поскольку их самооценка здоровья значительно улучшилась при соблюдении диеты.

Исследование Kinos и др. [151] показало, что почти у 50% пациентов с недавно диагностированной целиакией, у которых изначально не было никаких симптомов, наблюдалось клиническое улучшение при использовании БГД.

К сожалению, до сих пор нет единого мнения о том, какие обязательные вопросы следует включать в анкеты, используемые при скрининге на целиакию. Тем не менее, представляется целесообразным идентифицировать всех подозреваемых с помощью вопросов о ряде симптомов и признаков, которые включены в основные согласительные документы (ESPGHAN и т. д.). Конечно, важно, чтобы анкеты содержали вопросы, касающиеся как желудочно-кишечных, так и других распространенных проявлений, а также вопросы о сопряженных заболеваниях и семейном анамнезе.

Определенные трудности и споры при подготовке анкетного опроса по целиакии могут быть вызваны необходимостью унификации следующих важных параметров:

- **Методы рассылки анкет и сбора информации для максимального количества ответов**

Данные могут быть собраны по телефону, по электронной почте, во время посещения педиатра или из анкет, которые волонтеры раздают в школах или детских учреждениях. Очевидно, что одновременное раздача и прямой сбор анкет в школах дает самый высокий коэффициент ответов; однако этот метод вряд ли приемлем, когда требуется участие родителей. Следует отметить, что анкеты, собранные педиатрами первичного звена, не могут быть рекомендованы для популяционных исследований распространенности целиакии, поскольку визит к педиатру уже указывает на наличие медицинской проблемы. Наиболее удобный способ распространения и сбора анкет со сравнительно высоким процентом ответов, вероятно, будет по электронной почте (около 70%, см. Таблицу 10).

- **Возрастная группа респондентов, для которых предназначены вопросы (дети и / или их родители)**

Нет единого мнения о возрасте детей, которых следует опрашивать, поскольку целиакия может развиваться в любом возрасте (более 70% новых пациентов диагностируются в возрасте старше 20 лет [152]).

Большинство исследований стратегии скрининга детской целиакии нацелено на детей школьного возраста [13, 44, 153, 154]. Например, с точки зрения удобства распространения и сбора вопросников анкетирование среди детей школьного возраста может быть наиболее успешным. В этом случае целесообразно организовать предварительное обучение респондентов по вопросам целиакии. Дополнительным аргументом в пользу анкетирования детей школьного возраста является то, что в периоде полового созревания дебютирует малосимптомная целиакия и целиакия с внекишечными проявлениями.

- **Периодичность анкетирования по целиакии**

Этот параметр должен учитывать возможность развития целиакии в любом возрасте, поэтому обследование следует проводить регулярно, желательно ежегодно. Это вполне осуществимо из-за относительно невысокой стоимости подхода [115].

В настоящее время в Российской Федерации практически нет данных о распространенности целиакии у детей. Учитывая опыт зарубежных коллег, в данной ситуации можно использовать различные стратегии скрининга: это может быть и массовый скрининг детей, а также скрининг детей из групп риска. Однако учитывая преимущества и недостатки вышеуказанных методов исследования, может быть применен анкетный способ.

Таким образом, на сегодняшний день имеются крайне немногочисленные сведения о распространенности целиакии в Российской Федерации, не проводились масштабные популяционные исследования для выявления пациентов групп высокого риска и последующего обследования на целиакию. Также в доступной нам литературе отсутствуют исследования в Российской Федерации, в которых в качестве инструмента скрининга для выявления распространенности целиакии использовано анкетирование.

Таблица 10 – Выявление целиакии с помощью анкетирования

Регион	Возраст	Количество обследованных	Способ сбора данных	Процент ответов	Вопросы в анкете			Группа риска (%)	Распространенность целиакии (%)
					желудочно-кишечные проявления	внекишечные проявления	связанные состояния		
Финляндия [12]	10-11	404	заполняется родителями и направляется к школьной медсестре	96	+	-	-	110 (27.2)	1.20
Дания[13]	8-9	9880	по почте	70	+	+	-	2835 (28.7)	1.22
США [14]	5	1234	по телефону или врачом во время клинической оценки	нет данных	+	+	-	33 (2.67)	1.14
Италия [15]	0-14	48808	педиатры первичного звена	нет данных	+	+	+	447 (0.9)	0.12
Швеция [16]	12	7567	анкеты заполнялись в школе; анкета для родителей передавались с детьми	93	+	+	+	2333 (30.8)	2.10

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Изучение распространенности целиакии в рамках настоящего исследования проводилась в 25 школах города Москвы. Анкетирование детей или их родителей проводилось во время визита в школу на родительские собрания или посредством передачи анкет через классного руководителя. Анкетирование проведено в 25 школах Центрального, Южного, Северного, Северо-Восточного, Юго-Западного, Северо-Западного, Зеленоградского, Юго-Восточного, Западного и Восточного административных округов города Москвы. Всего проанкетировано 3070 детей в возрасте от 7 до 18 лет.

Исследование одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №12-21 от 07.07.2021.

С целью изучения распространенности целиакии была выделена группа детей высокого риска по ее развитию.

В соответствии с поставленными задачами и с учётом текущих клинических рекомендаций Союза педиатров России и обновленных алгоритмов Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPHGAN), Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN), Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), Британского общества гастроэнтерологов и Американского колледжа гастроэнтерологии, клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с целиакией [11, 60-63], а так же для систематизации статистических данных о проявлении симптомов, характерных для целиакии у пациентов, была разработана анкета-вопросник для детей и их родителей (Приложение А). В качестве прототипа при создании русскоязычной анкеты была использована версия «Questionnaire for Celiac Disease Screening» и «Questionnaire for Non-Celiac Gluten

Sensitivity (NCGS)» [60, 91, 103]. В нашей версии анкеты мы сохранили основные вопросы английского опросника, а также оценочную шкалу вариантов ответов (см. раздел 2.2) и принцип подсчёта пороговой суммы баллов для отнесения детей в группу высокого риска по развитию целиакии.

Анкета содержала 15 вопросов, касающихся симптомов целиакии (боли в животе, нарушения стула, роста, развития ребенка, эмоциональные и поведенческие расстройства, аллергические заболевания); а также сопутствующих заболеваний, позволяющих отнести детей в группу риска по возможной целиакии (диабет, синдром Дауна, Тернера, аутизм и т. д.), или симптомов не связанной с целиакией гиперчувствительностью к глютену. Каждый из вопросов, в соответствии с вышеуказанными рекомендациями, имел градации признаков (например, «Никогда», «Редко», «Часто», «Очень часто», «Не знаю», «Нет», «Да») и выраженную в баллах их значимость. В случае, если сумма баллов первых 15 вопросов составляла 25 и более, ребенка относили в группу высокого риска по развитию целиакии. Дополнительные 16 и 17 вопросы касались выявления не связанной с целиакией гиперчувствительности к глютену - Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS). Дети старше 14 лет заполняли анкету самостоятельно. Анкеты детей младше 14 лет заполняли их родители. Также родителями всех детей и дополнительно детьми от 14 до 18 лет подписывалось информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Учащиеся школ различных округов г. Москвы;
2. Наличие письменного информированного согласия ребенка старше 14 лет на участие в исследовании;
3. Наличие письменного информированного согласия родителя ребенка на участие в исследовании;
4. Возраст от 7 до 18 лет;
5. Мужской и женский пол;

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст до 7 лет и старше 17 лет;

2. Отсутствие письменного информированного согласия ребенка старше 14 лет на участие в исследовании;
3. Отсутствие письменного информированного согласия родителя/опекуна ребенка на участие в исследовании;

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ от участия в исследовании школьника старше 14 лет;
2. Отказ от участия в исследовании родителей/опекунов школьника.

Всего было проанкетировано 3070 детей в возрасте от 7 до 18 лет. Анкетирование проводилось во время визита в школу на родительские собрания или посредством передачи анкет через классного руководителя.

Критериями включения детей в группу риска были следующие:

1. Школьники различных округов г. Москвы, отобранные в результате анкетирования в группу риска по развитию целиакии
2. Наличие письменного информированного согласия ребенка старше 14 лет на участие в исследовании;
3. Наличие письменного информированного согласия родителя ребенка на участие в исследовании;
4. Возраст от 7 до 18 лет;
5. Мужской и женский пол;
6. Количество баллов по результатам анкетирования более 25.

По результатам анкетирования все дети были распределены на две группы:

- Дети, набравшие 25 и более баллов – группа высокого риска по развитию целиакии;
- Дети, набравшие 24 и менее баллов – группа низкого риска по развитию целиакии.

Дети группы высокого риска были обследованы лабораторно. Лабораторное обследование школьников группы высокого риска целиакии включало в себя определение иммуноглобулинов класса А (IgA) методом иммунотурбидиметрии (артикул 45); определение иммуноглобулинов класса Е (IgE) (пшеничная мука, F4) иммунохемилюминесцентным методом, технология IMMULITE 2000, SIEMENS

(артикул 610); определение антител класса IgA к тканевой транскляминазе (anti-tissue transglutaminase IgA, tTG) методом иммуноанализа (артикул 1282); определение антител класса IgG к тканевой транскляминазе (anti-tissue transglutaminase IgG, tTG IgG) методом иммуноанализа (артикул 1283); определение антител к эндомизию, IgA (Anti-Endomysial Antibodies, EMA, IgA) методом непрямой иммунофлюоресценции (артикул 810); определение наследственной предрасположенности к целиакии по локусам генов системы HLA II класса Hereditary Predisposition to Celiac Disease (CD), HLA Class II Genes методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR) (артикул 7015ГП).

При необходимости – инструментальное обследование школьников группы высокого риска целиакии (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки луковицы и нисходящей части двенадцатиперстной кишки с морфологическим исследованием - энтеропатия по M.N. Marsh, 1992).

42 школьника, вошедших в группу риска, были углубленно обследованы в независимой лаборатории ООО «Независимая лаборатория «ИНВИТРО» и 2 пациента были обследованы в гастроэнтерологическом отделении УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (зав. отделением к.м.н. Е. В. Борисова).

2.2. Методы исследования

Детям проводилось исследование, включающее анкетирование, проводимое исследователем самостоятельно; серологическое и генетическое обследование в ООО «Независимая лаборатория «ИНВИТРО» и морфологическая диагностика по показаниям. Блок-схема исследования изображена на Рисунке 4.

Всем школьникам (3070 детей в возрасте от 7 до 18 лет), включенным в популяционное исследование (ClinicalTrials.gov ID: NCT04272983), была выдана специально разработанная анкета на основе международных рекомендаций (См. Приложение А).



Рисунок 4 – Блок-схема исследования

Каждый вопрос кодировался следующими предложенными вариантами ответов: «Никогда», «Редко», «Часто», «Очень часто», «Не знаю», «Да», «Нет», а также после каждого вопроса была размещена строчка для дополнительных комментариев со стороны детей или родителей.

Подсчёт баллов анкеты осуществлялся следующим образом. Каждый вариант ответа имел свой балл:

- «Никогда» = 1 балл,
- «Редко» = 2 балла,
- «Часто» = 3 балла,
- «Очень часто» = 4 балла,
- «Да» = 2 балл,
- «Нет» = 1 балл,
- «Не знаю» = 0 баллов.

После был проведен подсчет баллов. Сумма баллов более 25 указывала на то, что у анкетированного имеется высокий риск развития целиакии.

Таким образом была сформирована группа высокого риска по развитию целиакии, которая составила 312 детей школьного возраста.

Далее детям из группы высокого риска по развитию целиакии было предложено пройти серологическое и генетическое обследование в ООО «Независимая лаборатории «ИНВИТРО», которое включало в себя:

1. **Определение иммуноглобулинов класса А (IgA)** методом иммунотурбидиметрия (артикул 45). Определение концентрации общих IgA сыворотки проводилось с использованием тест-систем Immunoglobulin A, Architect, Abbott и автоматического биохимического анализатора Architect, Abbott (США). Принцип метода - иммунотурбидиметрия, измеряется повышение мутности пробы, вызванной образованием нерастворимых иммунных комплексов, когда антитела к IgA (козьи против человеческого IgA) добавляются к пробе. Сравнение проводится с измерением пробы, инкубируемой с буфером, до добавления антител. Концентрация IgA, как функция мутности, оценивается с использованием мультиточечной калибровки, построенной с использованием мультикалибратора

для специфических белков (Abbott) и постановкой контрольных проб. При интерпретации использовали референсные значения соответственно полу и возрасту, указанные производителем реагентов.

2. **Определение иммуноглобулинов класса E (IgE)** (пшеничная мука, F4) иммунохемилюминесцентным методом, технология IMMULITE 2000, SIEMENS (артикул 610). Специфические IgE к аллергену пшеничной муки (f4) исследовали с использованием тест-систем Immulite 2000 3gAllergy Srecific IgE Universal Kit (автоматический хемилюминесцентный анализатор Immulite 2000, Siemens). Принцип метода – твердофазный, двухступенчатый хемилюминесцентный иммуноанализ. Аллергены ковалентно связаны с полимерным матриксом, меченым лигандом, твердая фаза (шарики) покрыты антилигандом. Жидкая фаза содержит щелочную фосфатазу, конъюгированную с моноклональными мышинными антителами против человеческих IgE. Проба пациента и меченый лигандом специфический аллерген инкубируются 30 мин с покрытыми шариками, специфические IgE из пробы связываются с меченым аллергеном, который, в свою очередь – с антилигандом на шариках. Несвязанные компоненты пробы удаляются промыванием. В следующем цикле добавляются конъюгированные с ферментом моноклональные антитела и происходит следующая инкубация 30 мин, в течение которой конъюгированные антитела связываются с фиксированными IgE. После следующей промывки добавляется хемилюминесцентный субстрат и измеряется генерируемый люминесцентный сигнал, величина которого пропорциональна количеству связанного фермента. Результаты определения специфического IgE выражаются в kU/L (порог отрицательного результата <0,35 kU/L).

3. **Определение антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе** (anti-tissue transglutaminase IgA, Anti-tTG IgA) методом иммуноанализа (артикул 1282). Антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgA определяли с использованием наборов фирмы Euroimmun (Германия) Anti-Transglutaminase ELISA (IgA), вошера Hydroflex (Tecan, Австрия), шейкера Elmi SkyLine (Латвия), ридера Sunrise (Tecan, Австрия). Тест основан на методе твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Набор стрипы, разделяемые на отдельные лунки, покрытые тканевой

трансглутаминазой. На первой стадии реакции по 100 мкл 3 калибраторов, положительного и отрицательного контролей и разведенной 1:201 буфером для образцов сыворотки пациентов инкубируют в лунках. Специфические IgA-антитела (а также IgG- и IgM-антитела) при их наличии в пробе будут связываться с антигенами на твердой фазе. После 30 минут инкубации содержимое лунок удаляется и последовательно промывается трижды 450 мкл промывочного буфера. Для определения связанных IgA антител проводится вторая инкубация с использованием меченых ферментом антител к IgA человека (ферментный конъюгат), которые обеспечивают взаимодействие субстрата и хромогена с появлением окраски. В лунки планшета вносится по 100 мкл конъюгата фермента (меченных пероксидазой антител к IgG человека) и инкубируется при комнатной температуре (18–25 °C) в течение 30 минут, после чего промывается тем же способом. В лунки планшета вносится по 100 мкл раствора хромоген/субстрат и инкубируется при комнатной температуре (18–25 °C) в течение 15 минут, после чего добавляется в каждую лунку по 100 мкл стоп-реагента и проводится измерение интенсивности окрашивания в лунках при длине волны 450 нм (значение референсной длины волны между 620 нм и 650 нм) в промежутке 30 минут после добавления стоп-реагента. Результат пациента в относительных единицах рассчитывается на основании калибровки, порогом положительного результата считали значения от 20 отн.ед./мл и выше.

4. **Определение антител класса IgG к тканевой трансглутаминазе (anti-tissue transglutaminase IgG, tTG IgG) методом иммуноанализа (артикул 1283).** Исследование антитела к тканевой трансглутаминазе класса IgG определяли с использованием наборов фирмы Euroimmun (Германия) Набор Anti-Transglutaminase ELISA (IgG) аналогичной IgA процедурой, но с 1 калибратором и использованием на втором этапе меченых ферментом антител к IgG человека (ферментный конъюгат). Результат пациента выражался в полуколичественном виде в форме отношения оптической плотности образца пациента к оптической плотности калибратора (cut off) с интерпретацией:

<1.0 - отрицательный;

>1.0 - 2.0 - слабоположительный;

> 2.0–5.0 - положительный;

> 5.0 - высокоположительный.

5. **Определение антител к эндомиозию, IgA (Anti-Endomysial Antibodies, Anti-EMA, IgA)** методом непрямой иммунофлюоресценция (артикул 810). Определение антител к эндомиозию (IgA) проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием тест-системы ImmuGlo Anti-Endomysial Antibody (EMA) Test System (Immco Diagnostic, США) и флюоресцентного микроскопа Eurostar II. Положительный и отрицательный контроли и сыворотка пациента (в разведении 1:2,5 дилуентом набор) инкубировались 30 минут при комнатной температуре на слайдах со срезами ткани гладких мышц пищевода обезьяны, помещенными во влажную камеру, после чего промывались фосфатным буфером. Связавшиеся антитела IgA класса выявляли последующей инкубацией субстрата с меченым флюоресцеином конъюгатом антител к иммуноглобулинам человека. Антитела к эндомиозию в виде зеленого свечения проявлялись под микроскопом в виде сети тонких нерегулярных линий вокруг сарколеммы отдельных гладкомышечных фибрилл. Результат исследования при обнаружении антител к эндомиозию выражался в титрах (порог положительного результата титр более 1:5).

6. **Определение наследственной предрасположенности к целиакии по локусам генов системы HLA II класса Hereditary Predisposition to Celiac Disease (CD), HLA Class II Genes** методом полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (Real-Time PCR) (артикул 7015ГП). Взятие цельной периферической крови проводилось в вакуумные пластиковые пробирки с добавленной в качестве антикоагулянта солью этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) в конечной концентрации 2,0 мг/мл. Для перемешивания крови с антикоагулянтом после взятия материала пробирка переворачивается 2–3 раза. Транспортировка и хранение пробирок с образцами до начала исследования осуществлялись при температуре от 2 °С до 8 °С. Экстракция ДНК осуществлялась с использованием

комплекта реагентов для выделения ДНК «ПРОБА–РАПИД-ГЕНЕТИКА» (ООО «ДНК-Технология») – согласно инструкции.

Надосадочная жидкость, содержащая выделенную ДНК, готова к внесению в реакционную смесь для ПЦР-амплификации. Полученный препарат ДНК хранился при температуре от 2 °С до 8 °С.

Типирование генов главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) II класса проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора ДТпрайм5 (ООО «ДНК-Технология») на реагентах HLA-ДНК-ТЕХ (ООО «ДНК-Технология») согласно инструкции. Для каждого гена (DRB1, DQB1, DQA1) использовался свой набор реагентов.

Исследование в «Независимой лаборатории «ИНВИТРО» прошли 42 школьника. Далее пациентам с положительными результатами серологических (повышенным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе и/или антител к эндомизию) и генетических тестов (генотипирование HLA-DQ2/DQ8) было рекомендовано пройти углубленное обследование в гастроэнтерологическом отделении Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор клиники профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН Алексеева Е.И.) для подтверждения диагноза целиакия.

2 детям была выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с помощью детского фиброскопа «Olympus» Q180 (Япония) в эндоскопическом отделении УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующий отделением – к.м.н., А. А. Шавров), в ходе которой были взяты как минимум, 4 биоптата из луковицы и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, учитывая, что повреждение слизистой оболочки при целиакии может носить неоднородный характер, а в ряде случаев атрофические изменения наблюдаются только в луковице двенадцатиперстной кишки.

В настоящее время для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по M.N. Marsh (1992), в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК):

- 1 тип (Marsh 1) - «инфильтративный»,
- 2 тип (Marsh 2) - «гиперпластический»,
- 3 тип (Marsh 3) - «деструктивный».

В 1999 году Oberhuber G. предложил модификацию классификации Marsh, указав на необходимость определения количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) (в пересчете на 100 эпителиальных клеток), а также выделения 3 степеней атрофических изменений. Гистологическая классификация Marsh-Oberhuber используется в диагностике целиакии до настоящего времени и включает в себя 5 типов повреждений СОТК, представлена в Таблице 11.

Таблица 11 - Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber (1999)

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

Общий объём проведённых исследований, выполненных в процессе обследования детей, представлен в Таблице 12.

Таблица 12 - Общий объём проведенных исследований, выполненных в процессе обследования детей

Методы исследование	Число исследований
Анкетирование детей	3070
Серологическое исследование	42
Генетическое исследование	42
ЭГДС	2

2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерных программ анализа данных Prism 9.2.0, а также с использованием языка программирования Python для построения моделей множественной логистической регрессии. Язык Python был выбран в связи с его возможностью быстрой обработки большого объема данных, оптимальной производительности при проведении сложного статистического моделирования. Хранение данных и подготовка данных к анализу проводилась с использованием табличного редактора «Microsoft Excel». Количественные показатели представлялись, как среднее значение рассматриваемого параметра (M) со стандартным отклонением (σ), в 95%-ном доверительном интервале. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и процентной доли от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Достоверность различий сравниваемых качественных величин определялась с помощью теста Фишера, а относительный риск демонстрации того или иного симптома или состояния с использованием асимптотической шкалы Куупмана. При необходимости была использована поправка Бенджамини-Хохберга-Йекутиелли при множественном тестировании гипотез для устранения вероятности случайного подтверждения или неподтверждения нулевой гипотезы. Модели множественной регрессии строились

с учетом множественного тестирования гипотез. Для диагностического тестирования моделей использовался критерий Акаике. Для оценки диагностической ценности отдельных параметров использовали ROC-анализ. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-уровень значимости). Результаты исследования представлялись в виде гистограмм с группировкой или с накоплением, линейчатых диаграмм, диаграмм размаха, ROC-кривых.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ, ПО ДАННЫМ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты анкетирования школьников города Москвы

В рамках настоящего исследования обследовано 3070 школьников в возрасте от 7 до 18 лет (средний возраст $12,8 \pm 3,8$ года). Анкетирование проводилось в 25 школах Центрального, Южного, Северного, Северо-Восточного, Юго-Западного, Северо-Западного, Зеленоградского, Юго-Восточного, Западного и Восточного административных округов города Москвы.

Из 3070 включенных в исследование детей число мальчиков составило 1243 (40,5%), а девочек – 1827 (59,5%). Среди всех обследованных дети в возрасте от 7 до 11 лет составили 1299 (42,3 %), а дети в возрасте от 12 до 18 лет – 1771 (57,7%). Мальчиков младшего школьного возраста было 593 (45,6%), а девочек – 706 (54,3%). Среди детей старшего школьного возраста мальчиков было 650 (36,7%), а девочек – 1121 (63,3%). Распределение детей по возрастам и гендерная характеристика представлены на Рисунках 5 и 6.

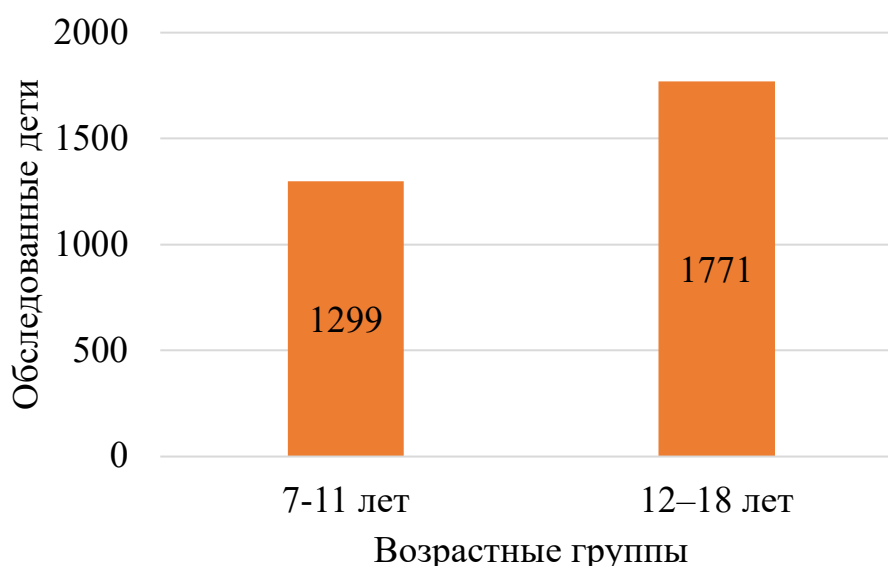


Рисунок 5 - Распределение обследованных детей по возрасту

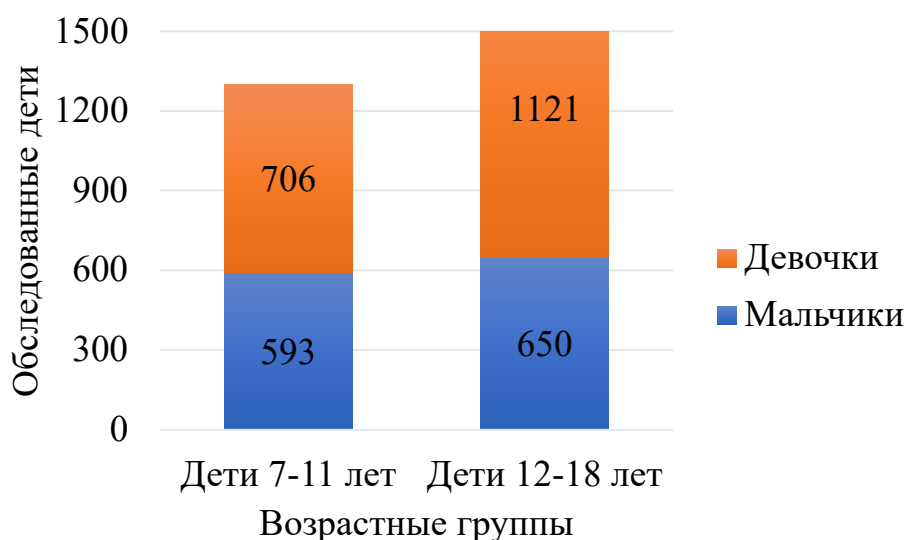


Рисунок 6 - Гендерная характеристика детей, принявших участие в исследовании

Как уже было упомянуто выше, если сумма баллов составляла 25 и более, ребенка относили в группу высокого риска по развитию целиакии; если 24 и менее балла – в группу низкого риска по развитию целиакии.

Среди 3070 заполнивших анкету детей группы высокого риска оказалось 312, что составило 10,2 % от обследованных детей.

3.2. Клинико-anamnestическая характеристика детей группы риска

Группа обследованных детей, которая составила 312 (10,2%) человек, была определена как группа высокого риска с подозрением на целиакию на основе баллов анкеты (по результатам обработки анкеты общий балл 25 и более свидетельствует о том, что этот пациент принадлежит к группе высокого риска по развитию целиакии). В группе высокого риска детей младшего школьного возраста было 99 (26%) человек, а детей старшего школьного возраста – 213 (74%). В возрастной группе детей младшего школьного возраста мальчиков было 42 (42,4%), а девочек – 57 (57,6%). 39 (18,3%) мальчиков и 174 (81,7%) девочки составили группу риска детей старшего школьного возраста. Возрастная и гендерная характеристика детей группы высокого риска по развитию целиакии представлена на Рисунке 7.

Примечательно, что только 190 родителей детей из группы высокого риска предоставили обратную связь, а 130 из ответивших родителей (68,4%) отказались от продолжения участия в лабораторном этапе исследования (Рисунок 4). Причины отказов - отсутствие интереса и уверенность в том, что ребенок здоров и не нуждается в обследовании. Таким образом, согласие на дальнейшие исследования было получено от родителей 60 детей, но лабораторные обследования были проведены 42 детям, так как 18 детей не пришли в лабораторию, несмотря на предварительное согласие.

Группа риска составила 10,2% от обследованных. 42 детям из группы высокого риска проведено серологическое и генетическое обследование (HLA).

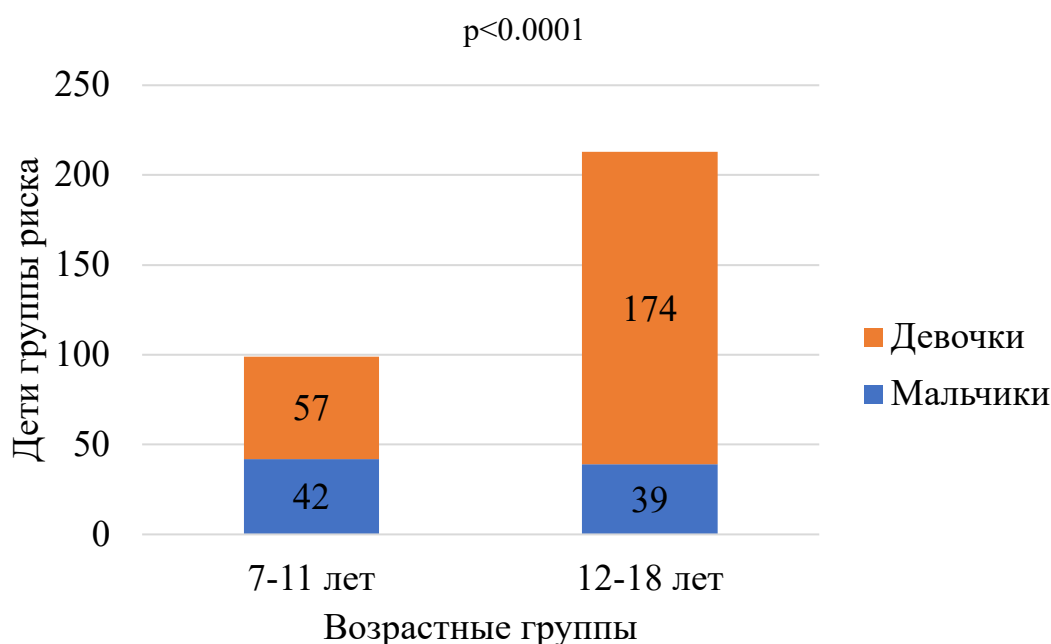


Рисунок 7 – Возрастная и гендерная характеристика детей группы высокого риска по развитию целиакии

При анализе детей группы высокого и низкого риска по развитию целиакии было установлено, что в группе высокого риска дети в среднем в 3,6 раз чаще жаловались на боли в животе, чрезмерное газообразование (вздутие живота, метеоризм) (38% против 8%, $p < 0,0001$).

Диарея, запор, рвоты в среднем в 5,7 раз чаще беспокоили детей группы высокого риска, чем группы сравнения (23% против 2%, $p < 0,0001$).

Дети группы высокого риска в 2,5 раз чаще страдали астмой или другими формами аллергии (43% против 9%, $p < 0,0001$).

Усталость, слабость, быстрая утомляемость - наблюдались в 2,2 раза чаще у детей группы высокого риска по сравнению с группой низкого риска (70% против 16%, $p < 0,0001$).

В группе высокого риска перепады настроения, депрессия, эпизоды беспокойства или эпизоды эмоционального возбуждения отмечались в 7 раз чаще (84% против 28%, $p < 0,0001$), а головные боли, боли в суставах или боли в теле в 4,9 раз чаще (65% против 13%, $p < 0,0001$).

Также респонденты чаще регистрировали низкий или задержку роста, веса, задержку физического или полового развития (в 2,2 раза, 20% против 2%, $p < 0,0001$); также чаще - дефекты зубной эмали (в 2 раза, 20% против 3%, $p < 0,0001$) и кожные высыпания (в 2,3 раза чаще, 25% против 3,5%, $p < 0,0001$).

Мы не обнаружили статистически значимых различий между группами высокого и низкого риска по числу участников с диабетом I типа ($p = 0,4329$). Однако в группе высокого риска в 2,9 раз чаще встречались аутоиммунные синдромы: например, аутоиммунный тиреоидит, селективный дефицит IgA были зарегистрированы в 3% против 1% ($p = 0,0027$). Также чаще встречались хромосомные патологии – синдромы Дауна, Тернера, Уильямса у 2% против 0,4% (в 3,5 раз чаще, $p = 0,0049$) и расстройства аутистического спектра у 12% против 2% (в 4,3 раза чаще, $p < 0,0001$).

Опрошенные из группы высокого риска в 3,7 раз чаще сообщали о наличии родственников первой степени с целиакией (3% против 0,5% ($p < 0,0001$)). Дети из группы риска в 3,7 раз чаще пропускали школу по болезни (23% против 6%, $p < 0,0001$).

Клинико-anamнестическая характеристика детей, представлена в Таблице 13 и Рисунке 8.

Таблица 13 – Клинико-anamнестическая характеристика детей групп высокого и низкого риска по развитию целиакии

Признак	Число респондентов (N=3070)				Относительный риск	P, достоверность различий
	Группа высокого риска (N=312)		Группа низкого риска (N=2758)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Боли в животе, избыточное газообразование (вздутие живота, метеоризм) - редко - часто, очень часто	178 119	57 38	1664 227	60 8	3,559	p<0.0001
Диарея (понос, жидкий стул), запор, рвота или тошнота - редко - часто, очень часто	219 72	70 23	1842 46	66.7 1.7	5,742	p<0.0001
Приступы астмы или другие формы аллергии - редко - часто, очень часто	88 134	28 43	528 243	19 9	2,488	p<0.0001
Низкий рост, задержка роста, задержка физического или полового развития, потеря веса - редко - часто, очень часто	46 62	15 20	153 60	6 2	2,199	p<0.0001
Усталость, слабость, быстрая утомляемость - редко - часто, очень часто	88 219	28 70	1196 440	43 16	4,849	p<0.0001
Необъяснимые перепады настроения, депрессия, тревога или эмоциональное возбуждение - редко - часто, очень часто	43 262	14 84	1159 775	42 28	7,063	p<0.0001
Необъяснимые головные боли, боли в суставах или ломота в теле - редко - часто, очень часто	92 204	29 65	1140 356	41 13	4,878	p<0.0001
Дефекты зубной эмали (вертикальные или горизонтальные белые канавки на постоянных зубах, повторные заболевания афтозным стоматитом) - редко - часто, очень часто	82 62	26 20	282 78	10 3	1,966	p<0.0001

Продолжение Таблицы 13

Кожные высыпания, такие как экзема, псориаз или герпетиформный дерматит (зуд, волдыри кожи) - редко - часто, очень часто	121 77	39 25	497 93	18 3,5	2,313	p < 0.0001
Любой аутоиммунный синдром, например дефицит IgA или аутоиммунный тиреоидит	9	3	22	1	2,912	p = 0,0027
Диабет I типа	3	1	16	0,6	-	p = 0,4329
Синдром Дауна, синдром Тернера или синдром Уильяма (Вильямса)	6	2	11	0,4	3,521	p = 0,0049
Аутизм, гиперактивность, неспособность к обучению (серьезные трудности в обучении), синдром дефицита внимания	37	12	57	2	4,260	p < 0.0001
Есть ли родственники первой степени родства (родители и дети, родные братья или сестры) с подтвержденным диагнозом «Целиакия»	8	3	13	0,5	3,821	p = 0,0006
Большая продолжительность пропусков из-за болезней (более 15 дней)	72	23	155	5	3,757	p < 0.0001
Признаки плохой переносимости продуктов, содержащих глютен - белок, содержащийся в пшенице, ржи и ячмене - редко - часто, очень часто	23 24	7 8	117 9	4 0,3	4,427	p < 0.0001

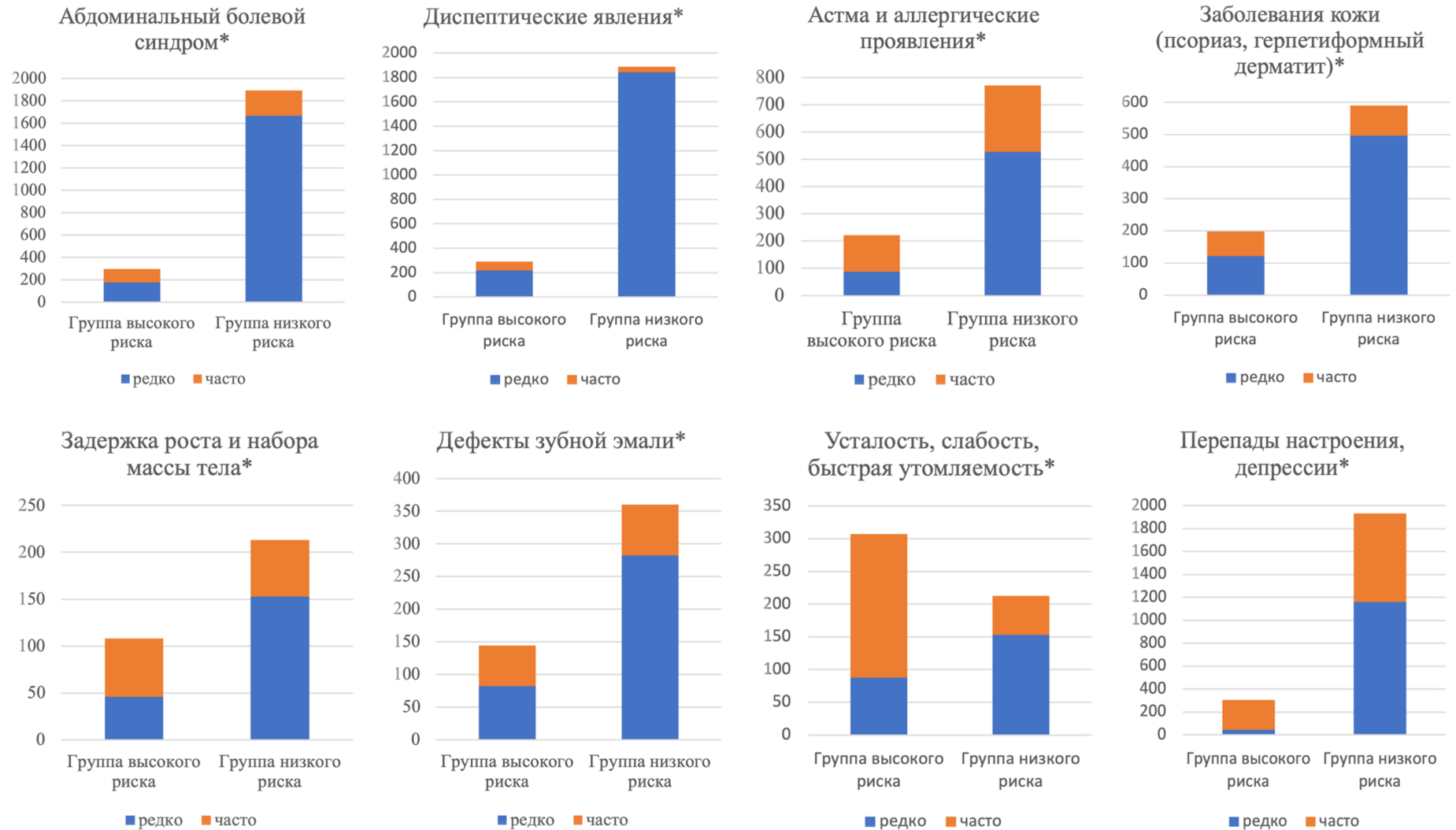


Рисунок 8 - Распределение частоты клинических симптомов у пациентов группы высокого и низкого риска по развитию целиакии. * - $p < 0.0001$ – достоверность различий доли детей с данным признаком в группах высокого и низкого риска

68,4 % родителей детей группы высокого риска по развитию целиакии, с которыми удалось связаться, отказались от проведения предложенного лабораторного (серологического и генетического) обследования. Это является свидетельством недостаточной осведомленности родителей в отношении целиакии.

Таким образом, по результатам анкетирования было установлено, что детей группы высокого риска достоверно чаще беспокоили боли в животе, чрезмерное газообразование (вздутие живота, метеоризм). Таких детей чаще беспокоили диспептические явления, приступы астмы или другие формы аллергии; усталость и слабость, дети чаще страдали перепадами настроения, депрессией, беспокойством или эпизодами эмоционального возбуждения, их достоверно чаще беспокоили головные боли, боли в суставах. Также достоверно чаще были отмечены отставания в росте, весе, задержка физического или полового развития; дефекты зубной эмали и кожные заболевания. Дети в группе высокого риска имели достоверно большее число пропусков занятий из-за болезней.

3.3. Серологические и генетические особенности детей группы риска

Серологическое и генетическое исследование было предпринято только у 42 из 312 детей группы высокого риска. Это связано с тем, что только 190 родителей детей из группы высокого риска предоставили обратную связь, а 130 из ответивших родителей (68%) отказались от продолжения участия в лабораторном этапе исследования (Рисунок 4). Причины отказов - отсутствие интереса и уверенность в том, что ребенок здоров и не нуждается в обследовании, что они не могут в настоящее время прийти в лабораторию и сдать анализы. Таким образом, согласие на дальнейшие исследования было получено от родителей 60 детей, но лабораторные обследования за период исследования были проведены 42 детям, так как 18 детей не пришли в лабораторию, несмотря на предварительное согласие.

Из 42 детей мальчиков было 20 (48%), девочек – 22 (52%). Средний возраст обследованных детей составил $12,6 \pm 3,7$ года (Таблица 14, Рисунок 9). Было 22

ребенка 7–11 лет (52%) в том числе – 11 мальчиков и 11 девочек. Детей 12–18 лет было 20 (48%), в том числе 9 мальчиков и 11 девочек. Таким образом, гендерный состав групп детей разных возрастов значимо не отличался друг от друга.

Таблица 14 - Возрастные группы детей, прошедших серологическое обследование

Возрастные группы детей	Обследованные дети (n=42)	
	абс.	%
Дети младшего школьного возраста (7–11 л.)	22	52
Дети старшего школьного возраста (12–18 л.)	20	48

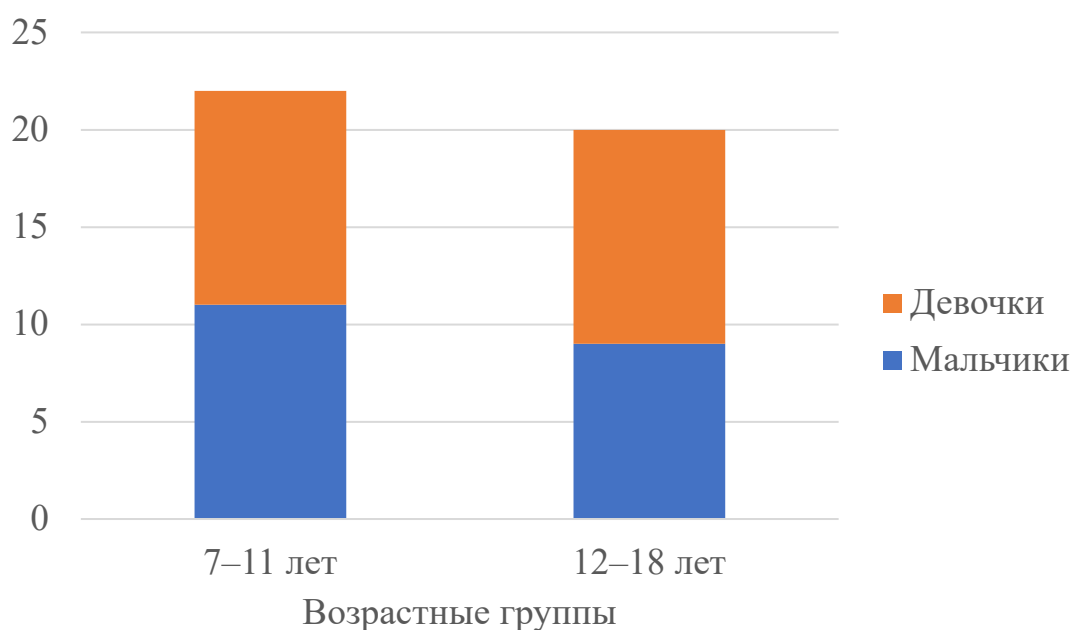


Рисунок 9 – Возрастная и гендерная характеристика детей, прошедших серологическое и генетическое обследование

В возрастной группе 7-11 лет АТ к ТТГ, IgA были выявлены у 4 девочек, АТ к эндомицину, IgA – у 3 девочек, IgE (пшеничная мука, F4) – у двух девочек (Таблица 15). В возрастной группе детей от 12 до 18 лет АТ к эндомицину, IgA выявлены у одной девочки (Таблица 15).

Таблица 15 - Наличие специфических антител, характерных для целиакии, и IgE к пшенице у детей, прошедших серологическое тестирование

Возрастные группы детей	Обследованные дети (N=42), Abs. (%)				
	Пол	АТ к ТТГ, IgA	АТ к ТТГ, IgG	АТ к эндомизию, IgA	IgE (пшеничная мука, F4)
Дети 7–11 лет	мальчики	0	0	0	0
	девочки	4 (9,52%)	0	3 (7,14%)	2 (4,76%)
Дети 12–18 лет	мальчики	0	0	0	0
	девочки	0	0	1 (2,38%)	0

Результаты серологического и генетического обследования представлены в Таблице 16.

Определение антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (anti-tissue transglutaminase IgA, tTG) показало положительный результат у 4 детей (9,5 %, все дети – девочки) из группы. При этом определение антител класса IgG к тканевой трансглутаминазе (anti-tissue transglutaminase IgG, tTG) показало отрицательный результат у всех 42 детей, которые были обследованы в независимой лаборатории.

Трое детей показали положительный результат при определении антител к эндомизию, IgA (Anti-Endomysial Antibodies, EMA, IgA).

Таким образом, у трёх пациентов (№№ 23,38 и 40) было выявлено сочетание повышенных более чем в 10 раз АТ к тканевой трансглутаминазе, IgA (норма <20) и значительно повышенных АТ к эндомизию, IgA (норма <1:5). Согласно рекомендациям Союза педиатров России и ESPHGAN [11, 64], этим пациентам может быть поставлен диагноз целиакии на основании результатов лабораторного обследования. Такие дети составили 7,1 % детей группы риска.

Таким образом, частота целиакии среди детей группы риска составила 7,1 %.

С учетом того, что дети группы риска, определенные с помощью анкетирования (312 человек), составили 10,2% от общего количества проанкетированных школьников (3070 человек), можно предположить, что распространенность целиакии составляет 0,7%.

Таблица 16 - Результаты серологического и генетического обследования детей группы риска

№	Пол	Возраст	IgA (0.5–4.2)	IgE (пшеничная мука, F4) (<0.35)	АТ к ТТГ, IgA (<20)	АТ к ТТГ, IgG	АТ к эндомиозию, IgA (<1:5)	Генетика	Аллели генов DQA1	Аллели генов DQB2
1	Ж	16	3.31	<0.10	1.94	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
2	Ж	17	1.25	<0.10	0.88	0	<1:6	не выявлены гаплотипы HLAII		
3	Ж	16	0.77	<0.10	<0.6	0.10	1:320	не выявлены гаплотипы HLAII		
4	Ж	16	1.37	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
5	Ж	17	1.34	<0.10	<0.6	0	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
6	М	9	0.71	<0.10	12.32	0.20	<1:5	Выявлены аллели HLAII, предполагают наличие 2х одинаковых гетеродимеров DQ2	05:01	02 03:01
7	Ж	9	0.83	<0.10	2.97	0.20	<1:5	Выявлены аллели HLAII, предполагают наличие 2х одинаковых гетеродимеров DQ2	05:01	02 03:01
8	Ж	17	0.99	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
9	М	7	1.96	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
10	Ж	17	1.91	<0.10	<0.6	0	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
11	Ж	9	0.84	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ8	02:01	03:02
12	М	15	1.99	<0.10	3.19	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
13	М	9	1.54	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
14	Ж	17	1.87	<0.10	2.97	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
15	М	17	1.32	<0.10	0.82	0.10	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ8	01:01	03:02
16	М	18	0.87	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
17	М	9	0.50	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
18	Ж	14	0.65	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
19	М	10	1.57	0.144	<0.6	0	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
20	Ж	11	0.59	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
21	М	16	1.15	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
22	М	10	0.95	<0.10	0.82	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
23	Ж	7	0.61	<0.10	147.33	0.20	1:320	выявлено наличие гетеродимера DQ2	03:01	02 03:01
24	М	14	1.94	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ2	01:02	02
25	Ж	10	2.21	<0.10	3.13	0.10	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ2	01:02	02
26	М	7	1.10	<0.10	0.63	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
27	М	15	4.95	<0.10	1.04	0	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ2	02:01	02 03:01
28	Ж	9	3.95	<0.10	5.05	0.10	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ2	02:01	02 03:01
29	Ж	9	2.18	<0.10	<0.6	0	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
30	М	8	1.42	<0.10	<0.6	0	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ2	01:02	02
31	М	7	1.35	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ2 и DQ8	02:01	02 03:02
32	М	12	1.78	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ2	02:01	02 03:01
33	М	14	1.42	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
34	Ж	8	1.37	<0.10	30.96	0.10	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ2	01:02	02
35	Ж	12	1.25	0.209	<0.6	0.20	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
36	М	16	1.23	0.383	<0.6	0	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
37	М	10	1.40	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
38	Ж	7	1.15	<0.11	147.33	0.80	1:320	выявлено наличие гетеродимера DQ2	01:02	02 06:02
39	М	11	1.16	<0.10	<0.6	0	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
40	Ж	10	1.40	0.895	>200	0.10	1:1280	выявлено наличие гетеродимера DQ2	01:02	02 03:01
41	Ж	7	0.63	<0.10	<0.6	0.10	<1:5	не выявлены гаплотипы HLAII		
42	Ж	12	0.97	<0.10	6.27	0.10	<1:5	выявлено наличие гетеродимера DQ2	05:01	02 03:01

Полученные нами предварительные данные позволяют считать, что распространенность целиакии среди детей школьного возраста московской популяции соответствует общемировым тенденциям.

Двое из этих трёх пациентов прошли стационарное обследование (см. ниже клинические примеры), им диагноз целиакии был подтвержден результатами ЭГДС и морфологического исследования. Родители одной пациентки отказались от проведения ЭГДС.

В дополнение к тестам на антитела в сыворотке был проведен молекулярный HLA-анализ на наличие аллелей, влияющих на предрасположенность к целиакии.

У 11 из обследованных детей 7–11 лет (26%) были выявлены гаплотипы HLA системы предрасположенности к целиакии (HLA-DQ2/DQ8), в том числе у 3 мальчиков и 8 девочек. У 5 из обследованных детей 12–18 лет (12%) были выявлены специфические для целиакии гаплотипы HLA системы предрасположенности к целиакии (HLA-DQ2/DQ8), из них – у 4 мальчиков и одной девочки. Достоверных различий в возрастном и гендерном составе участников исследования из группы высокого риска с положительными результатами генетического тестирования не выявлено ($p=0,1058$).

Генотип DQ2 / DQ8, который представляет повышенный риск развития целиакии, был обнаружен у 16 из 42 детей, прошедших обследование (38 %).

Стоит отметить тот факт, что были выявлены следующие особенности HLA-типирования пациентов. У двух детей (брат с сестрой 9 лет) было выявлено наличие двух одинаковых гетеродимеров DQ2 (HLA DQ A1 05:01 HLA DQ B1 02(02:01?) и HLA DQ A1 05:01 HLA DQ B1 02 (02:01?)).

У девочки 9 лет и мальчика 17 лет было выявлено наличие гетеродимера DQ8 (HLA DQ A1 03:01 и HLA DQ B1 03:02), существенно повышающего вероятность возникновения целиакии.

У двух девочек 7 лет, девочек 8 и 9 лет, мальчика 14 лет и его сестры 10 лет, мальчиков 8 и 15 лет можно предполагать наличие гетеродимера DQ2 (HLA-DQA1 05:01 HLA-DQB1 02 (02:01?)).

У мальчика 7 лет выявлено наличие одного гетеродимера DQ2 (HLA-DQA1 02:01 HLA-DQB1 02 (02:01?)) и одного гетеродимера DQ8 (DQA1- 03:01 DQB1 03:02), у его брата 12 лет можно предполагать наличие гетеродимера DQ2 (HLA-DQA1 02:01 HLA-DQB1 02 (02:02?)).

У девочки 10 лет можно предполагать наличие двух гетеродимеров: DQ2 (HLA-DQA1 05:01 HLA-DQB1 02 (02:01?)) и DR7 (HLA-DQA1 02:01 HLA-DQB1 02 (02:01?)).

У девочки 10 лет можно предполагать наличие гетеродимера DQ2 (HLA-DQA1 05:01 HLA-DQB1 02 (02:01?)) и ещё дополнительный вариант HLA-DQA1 05:01, что повышает вероятность возникновения целиакии.

По данным научной литературы сочетание гаплотипов HLA DQ A1 05:01 HLA DQ B1 02 достаточно часто встречается у пациентов с целиакией.

Таким образом, у трёх пациентов было выявлено сочетание повышенных более чем в 10 раз АТ к тканевой трансглутаминазе, IgA и значительно повышенных АТ к эндомизию, IgA. Также у этих трех детей был выявлен гетеродимер DQ2. Согласно рекомендациям Союза педиатров России и ESPHGAN [11, 60, 64], этим пациентам может быть поставлен диагноз целиакии на основании результатов лабораторного обследования. Таким образом, частота целиакии среди детей группы высокого риска составила 7,1 %.

С учетом того, что дети группы риска, определенные с помощью анкетирования (312 человек), составили 10,2% от общего количества проанкетированных школьников (3070 человек), можно предположить, что распространенность целиакии составляет 0,7%. Полученные нами предварительные данные позволяют считать, что распространенность целиакии среди детей школьного возраста московской популяции соответствует общемировым тенденциям.

Гаплотипы HLA системы были выявлены у 38 % обследованных детей. У 13 (31%) пациентов был выявлен гетеродимер DQ2, а у 2 (4,8%) детей - гетеродимер DQ8, у одного ребенка (2,4%) было выявлено сочетание DQ2/DQ8.

Клинический пример 1. (Рисунок 12)

Пациентка С., 11 лет. Клинический диагноз: Целиакия, активная стадия, морфологическая стадия 3а по Маршу, стадия В1 по Корраци. Хронический гастрит, ассоциированный с хеликобактером, обострение. Хронический атрофический дуоденит, обострение. Хронический атрофический еюнит. Хронический бескаменный холецистит. Реактивные изменения поджелудочной железы. Недостаточность питания. Миелодисплазия пояснично-крестцового отдела позвоночника. Энурез. Энкопрез. Органическое эмоционально лабильное расстройство. Логоневроз. Головные боли напряжения. Кольцевидная эритема.

Анамнез жизни: Ребенок от 2 беременности, 2 срочных родов. Беременность протекала с токсикозом 1 триместра, угрозой прерывания на всем протяжении, на фоне гипертонической болезни, аутоиммунного тиреоидита матери, задержкой внутриутробного развития по асимметричному типу. В родах первичная слабость родовой деятельности, угрожающая асфиксия плода. Масса при рождении 3150 г., длина 49 см, Апгар 7/8 баллов. С возраста 1 месяца наблюдалась у психоневролога с диагнозом ПЭП, задержка моторного развития, задержка речевого развития, диссомния. Получала Alimemazine. Грудное вскармливание до 10 мес. Сидит с 10 мес, ходит с 14 месяцев, речь с двух лет. С 3-х лет наблюдается у психиатра с диагнозом ЗПР, ЗРР, дислалия, астено-невротический синдром, невротические реакции. Получала Sulpirid, Hydroxyzine с незначительным эффектом. С 06.09.2016 по 15.09.2016 госпитализация в НПЦ ДП ДЗ г.Москвы с диагнозом атактический синдром, миелодисплазия пояснично-крестцового отдела позвоночника, энурез ночной, энкопрез, депрессивное расстройство, когнитивные нарушения, логоневроз. Получает Fluvoxamine по назначению психиатра. Профилактические прививки по индивидуальному плану. Наследственность: у мамы – АИТ, аллергический ринит, у бабушки и дяди со стороны мамы – бронхиальная астма. Аллергоанамнез: наблюдается у аллерголога с диагнозом аллергический ринит персистирующий средней степени тяжести, атопический дерматит средней степени тяжести, пищевая, бытовая, эпидермальная, грибковая аллергия, получает лечение

дезлортадин, монтелукаст, мометазон. Старший брат 17 лет, страдает хроническим гастродуоденитом, атопическим дерматитом, персистирующим аллергическим ринитом, поллинозом.

Анамнез заболевания: в 2010 году (1 год 8 мес) перенесла ротавирусную инфекцию, после которой появились жалобы на неустойчивый стул, боли в животе, выявлена анемия (Hb 108 г/л), получала курсы препаратов железа с незначительным эффектом. С 2012 года стали беспокоить боли в животе, в околопупочной области, предшествующие акту дефекации, затем боли стали интенсивными, ежедневными. В возрасте 4 и 5 лет госпитализирована в РДКБ с диагнозом: Гастрит. Дуоденит. Вторичная лактазная недостаточность S-образная деформация желчного пузыря. Невротические реакции. Было проведено обследование: ФГДС - Бульбит. Дуоденит. Еюнит. Получала лечение с положительным эффектом. Состояние вновь ухудшилось в августе 2016 года, когда вновь стали беспокоить жалобы на эпизоды тошноты и рвоты, боли в животе, учащенный разжиженный стул. Самостоятельно принимали энтеросорбенты, ферменты без эффекта. Проведено обследование, в ОАК анемия 105 г/л, лейкоцитоз до 17,6 тыс/мкл, сдвиг влево (сегментоядерные нейтрофилы 72%), в биохимии – снижение ферритина до 20,32 нг/мл. ЭГДС – распространенный гастрит, ассоциированный с *H.pylori* (хелпил-тест резко положительный +++), единичная эрозия антрального отдела желудка, дуоденит, еюнит. Было проведено лечение Pancreatin, Bismuthate tripotassium dicitrate, Amoxicillin, Nifuratel с положительным эффектом.

На протяжении 2017 года ребенка периодически беспокоили жалобы на неустойчивый стул, боли в животе, метеоризм. Самостоятельно принимали энтеросорбенты, ферменты с незначительным положительным эффектом. В 2018 году девочку вновь стали беспокоить боли в области живота, эпизоды тошноты и рвоты, учащенный разжиженный стул. В это время в школе, где обучается девочка, проводилось анкетирование с целью выявления групп риска по развитию целиакии. Анкета была заполнена мамой; при оценке анкеты было установлено, что девочку периодически беспокоят боли в животе, избыточное газообразование, диарея,

эпизоды тошноты и рвоты, периодически беспокоят головные боли. Отмечается снижение массы тела. Достаточно часто бывают необъяснимые перепады настроения. Имеются дефекты зубной эмали. Часто беспокоят кожные высыпания. Также отмечается достаточно большая продолжительность пропусков школы из-за болезни. По результатам анкетирования девочка попала в группу риска по развитию целиакии. Исследователь связался с мамой по контактному телефону, указанному в анкете, сообщил о результатах анкетирования, предложил пройти серологическое и генетическое исследование, а при необходимости – госпитализацию. Мамой было подписано письменное информированное согласие на все этапы. При серологическом исследовании в ООО «Независимая лаборатория «ИНВИТРО»: IgE (пшеничная мука, F4) 0.895 kU/L (референсное значение <0,35), IgA 1.40 г/л (референсное значение 0.5-2.2), антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA) >200 отн. ед/мл (референсное значение <20), антитела к тканевой трансглутаминазе (IgG) 0.10 (<1,0 – отрицательный), антитела к эндомизину (IgA) 1:1280 титр (референсное значение <1:5). При генетическом исследовании были выявлены следующие аллели генов системы HLA: DQA1-02:01; 05:01 и DQB1-02; 03:01. Выявлено наличие двух гетеродимеров: DQ2 (HLA-DQA1 05:01 HLA-DQB1 02 (02:01?)) и DR7 (HLA-DQA1 02:01 HLA-DQB1 02 (02:01?)). По данным научной литературы сочетание гаплотипов HLA-DQA1 05:01 HLA-DQB1 02 достаточно часто встречается у пациентов с целиакией.

С жалобами на боли в животе, тошноту, метеоризм, снижение аппетита, учащенный разжиженный стул до 5-6 раз в сутки девочка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение УДКБ Сеченовского Университета. Был установлен диагноз Целиакия, активная стадия. Эрозивный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Хронический дуоденит, обострение. Эзофагит. Недостаточность кардии. Дискинезия двенадцатиперстной кишки. Хронический атрофический еюнит. Функциональные нарушения желчевыводящих путей. Реактивные изменения поджелудочной железы. Миелодисплазия пояснично-крестцового отдела позвоночника. Энурез. Энкопрез. Органическое эмоционально лабильное расстройство. Атопический дерматит.

По данным ЭГДС от 26.02.18г.: Пищевод – просвет проходим, в просвете немного прозрачной слизи. Слизистая оболочка бледно-розовая в проксимальных отделах, в нижней трети с белесоватыми участками по всем стенкам, зубчатая линия прослеживается на уровне пищевого отверстия диафрагмы. Хиатальное отверстие диафрагмы смыкается полностью, пролапса слизистой желудка в пищевод нет. Желудок: в просвете немного слизи и прозрачная желчь. Складки обычного калибра. Слизистая оболочка бледно-розовая в проксимальных отделах, в антральном отделе с очаговой гиперемией по большой кривизне, в препилорическом отделе по большой кривизне и задней стенке три точечные плоские эрозии, биопсия. Угол и малая кривизна ровные, все складки воздухом расправляются. Привратник округлый, проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки проходима, не деформирована. Слизистая оболочка ярко-розовая, неравномерно окрашена. Постбульбарные отделы – в просвете небольшое количество прозрачной желчи, слизистая оболочка ярко-розовая, строение её изменено по типу манной крупы и очаговая гиперемия на всем протяжении двенадцатиперстной кишки и начальном отделе тощей кишки, складки эластичные, не утолщенные, большой дуоденальный сосочек не визуализируется. Произведено: биопсия слизистой оболочки антрального отдела на НР- положительно, слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Заключение: неэрозивный эзофагит. Недостаточность кардии. Антральный гастрит. Эрозии желудка в стадии обострения. Очаговый дуоденит, еунит. Косвенные признаки панкреатита. Дуодено-гастральный рефлюкс.

Результат морфологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: биоптаты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с очаговой деформацией и укорочением ворсин. Соотношение крипта: ворсина составляет 1:1. Эпителий ворсин с признаками повреждения, отмечается очаговое повышение количества межэпителиальных лимфоцитов. Собственная пластинка с повышением плотности клеточного инфильтрата. Заключение: Хронический атрофический дуоденит с очаговым межэпителиальным лимфоцитозом.

За время наблюдения в отделении состояние девочки стабильное с улучшением. На фоне проводимой терапии (безглютеновая диета, Pancreatin, Bismuthate tripotassium dicitrate, Clarithromycin, Amoxicillin, Omeprazole, Aluminium phosphate, Domperidone, пробиотики) уменьшились самостоятельные боли в животе, диспептические явления, пальпаторная болезненность во всех отделах живота, обложенность языка, снизилась частота стула. Выписана с улучшением, дома продолжила соблюдение диеты, однако в сентябре 2018 года на фоне повышенной нагрузки в школе, погрешности в диете – вновь резкое ухудшение состояния. Стали вновь беспокоить боли в животе, эпизоды тошноты и рвоты, учащение стула

Однако на фоне повышенной нагрузки в школе, погрешности в диете - вновь резкое ухудшение состояния: боли в животе, тошнота, рвота, учащение стула, повышенная тревожность. Самостоятельное применение прокинетиков, антацидов без эффекта. Девочка вновь госпитализируется в гастроэнтерологическое отделение УДКБ Сеченовского Университета.

По данным ЭГДС от 01.10.18: Пищевод свободно проходим, в просвете немного слизи. Слизистая оболочка бледно-розовая в проксимальных отделах. Зубчатая линия прослеживается на уровне пищевода отверстия диафрагмы, выше зубчатой линии слизистая с белесоватыми участками и участками гиперплазии на уровне зубчатой линии по задней стенке. Хиатальное отверстие диафрагмы зияет. Пролапса слизистой желудка в пищевод нет. Хиатального конуса нет. Желудок – в просвете немного слизи. Складки обычного калибра. Слизистая оболочка неравномерно окрашена в антральном отделе, по передненижнему контуру препилорического отдела эпителизирующиеся эрозии, взята биопсия. Угол и малая кривизна ровные, все складки расправляются воздухом. Привратник округлый, проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки – проходима, не деформирована, слизистая оболочка бледно-розовая, без дефектов. Постбульбарные отделы – в просвете небольшое количество прозрачной слизи, слизистая оболочка бледно-розовая, строение ее не изменено, складки эластичные, не утолщенные: большой дуоденальный сосочек не визуализируется при осмотре

торцевой оптикой. Биопсия слизистой нисходящего отдела для подтверждения целиакии. Произведено: биопсия из антрального отдела желудка на H.pylori – хелпил-тест отрицательный. Заключение: явления неэрозивного эзофагита, недостаточность кардии, эрозии желудка в стадии эпителизации.

Результат морфологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: Биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с очаговой деформацией и укорочением ворсин. Эпителий ворсин с признаками повреждения, отмечается очаговое повышение количества межэпителиальных лимфоцитов. Собственная пластинка с повышением плотности клеточного инфильтрата, содержит одиночный лимфоидный фолликул. Заключение: Хронический субатрофический дуоденит с очаговым межэпителиальным лимфоцитозом.

За время наблюдения в отделении состояние девочки стабильное с улучшением. На фоне проводимой терапии (безглютеновая диета, Pancreatin, Bismuthate tripotassium dicitrate, пробиотики) уменьшились самостоятельные боли в животе, диспептические явления, пальпаторная болезненность во всех отделах живота, обложенность языка, снизилась частота стула. Дома продолжила соблюдать безглютеновую диету.

В ноябре 2019 года вновь обострение состояния, когда ребенок стал самостоятельно употреблять продукты с глютеном: девочка похудела, астенизирована, стул учащенный с примесью слизи, диспептические явления, при обследовании выявлены высокие титры АТ к ТТГ более 200 класса А. Девочка с жалобами на боли в животе, эпизоды тошноты, метеоризм, снижение аппетита, учащенный разжиженный стул до 4-5 раз в сутки. Ребенок вновь госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение УДКБ Сеченовского Университета. При обследовании выявлено:

По данным ЭГДС от 20.01.2020: Пищевод – просвет свободно проходим, в просвете небольшое количество пенистой слюны. Слизистая оболочка бледно-розовая. Сосудистый рисунок виден на всем протяжении. Кардия смыкается полностью. Желудок – в просвете небольшое количество мутной слизи. Складки

утолщены, отечны, эластичность их снижена. Слизистая оболочка с мелкоочаговой гиперемией в антральном отделе. Привратник смыкается полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки – средних размеров; слизистая оболочка бледно-розовая. Постбульбарные отделы – в просвете небольшое количество желтой желчи, слизистая оболочка бледно-розовая, складки эластичные, не утолщенные, большой дуоденальный сосочек не визуализируется. «Сухой» экспресс-тест ХЕЛПИЛЛ планшет – диагностика инфекции *H. pylori* – слабоположительно (+). Заключение: Гастрит антрального отдела. Окончательный диагноз после гистологического исследования.

Результат морфологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки от 22.01.2020: Биоптат с очаговым укорочением ворсин и диффузной гиперплазией крипт. Эпителий на значительном протяжении десквамирован, в сохранившихся участках отмечается повышение содержания межэпителиальных лимфоцитов. В собственной пластинке обнаруживается повышение плотности лимфо-плазмочитарного инфильтрата, группы слизистых желез, мелкий лимфоидный фолликул. Заключение: Хронический атрофический дуоденит. Морфологические изменения подтверждают диагноз целиакии (стадия 3в по Маршу, стадия В1 по Корраци) (Рисунок 10).

Установлен диагноз: Целиакия, активная стадия, морфологическая стадия 3а по Маршу, стадия В1 по Корраци. Хронический гастрит, ассоциированный с хеликобактером, обострение. Хронический атрофический дуоденит, обострение. Хронический атрофический еунит. Хронический бескаменный холецистит. Реактивные изменения поджелудочной железы. Миелодисплазия пояснично-крестцового отдела позвоночника. Энурез. Энкопрез. Органическое эмоционально лабильное расстройство. Логоневроз. Головные боли напряжения. Атопический дерматит.

За время наблюдения в отделении состояние девочки стабильное с улучшением. На фоне проводимой терапии (безглютеновая диета, Pancreatin, Bismuthate tripotassium dicitrate, пробиотики) уменьшились самостоятельные боли в животе, диспептические явления, пальпаторная болезненность во всех отделах

живота, обложенность языка, снизилась частота стула. В течение 3-х месяцев строго придерживалась диеты, с мая 2020 года вновь срыв – употребляет в пищу глютен-содержащие продукты. Участился стул, стал беспокоить выраженный метеоризм, консультирована и наблюдается психиатром по поводу нарушения пищевого поведения. С жалобами на боли в животе, эпизоды тошноты, метеоризма, снижения аппетита, учащенный разжиженный стул до 3–4 раз в сутки со слизью, эмоциональную лабильность, изменения на коже по типу кольцевидной эритемы девочка вновь госпитализируется в гастроэнтерологическое отделение УДКБ Сеченовского Университета.

По данным ЭГДС от 18.08.2020: Пищевод – просвет свободно проходим, в просвете небольшое количество пенистой слюны. Слизистая оболочка бледно-розовая. Сосудистый рисунок виден на всем протяжении. Кардия смыкается полностью. Желудок – в просвете небольшое количество мутной слизи. Складки утолщены, отечны, эластичность их снижена. Слизистая оболочка с мелкоочаговой гиперемией в антральном отделе. Привратник смыкается полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки – средних размеров; слизистая оболочка бледно-розовая, пастозная. Постбульбарные отделы – в просвете небольшое количество желтой желчи, слизистая оболочка гиперемирована, складки утолщены, отечны; большой дуоденальный сосочек не визуализируется. «Сухой» экспресс-тест ХЕЛПИЛЛ планшет – диагностика инфекции *H. pylori* – отрицательно. Заключение: Поверхностный гастродуоденит. Окончательный диагноз после гистологического исследования.

Результат морфологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки от 22.01.2020: Биоптат с очаговым укорочением ворсин и очаговой гиперплазией крипт. Эпителий на значительном протяжении десквамирован, в сохранившихся участках отмечается повышение содержания межэпителиальных лимфоцитов. В собственной пластинке обнаруживается повышение плотности лимфо-плазмоцитарного инфильтрата, группы слизистых желез. Заключение: Хронический субатрофический дуоденит с очаговым

межэпителиальным лимфоцитозом. Морфологические изменения подтверждают диагноз целиакии (стадия 3а по Маршу, стадия В1 по Корраци) (Рисунок 11).

Установлен диагноз: Целиакия, активная стадия, морфологическая стадия 3а по Маршу, стадия В1 по Корраци. Хронический гастрит, ассоциированный с хеликобактером, обострение. Хронический атрофический дуоденит, обострение. Хронический атрофический еунит. Хронический бескаменный холецистит. Реактивные изменения поджелудочной железы. Недостаточность питания. Миелодисплазия пояснично-крестцового отдела позвоночника. Энурез. Энкопрез. Органическое эмоционально лабильное расстройство. Логоневроз. Головные боли напряжения. Кольцевидная эритема.

За время наблюдения в отделении состояние девочки стабильное с улучшением. На фоне проводимой терапии (безглютеновая диета, Pancreatin, Omeprazole, Phosphalugel, пробиотики) уменьшились самостоятельные боли в животе, диспептические явления, пальпаторная болезненность во всех отделах живота, обложенность языка, снизился частота стула.

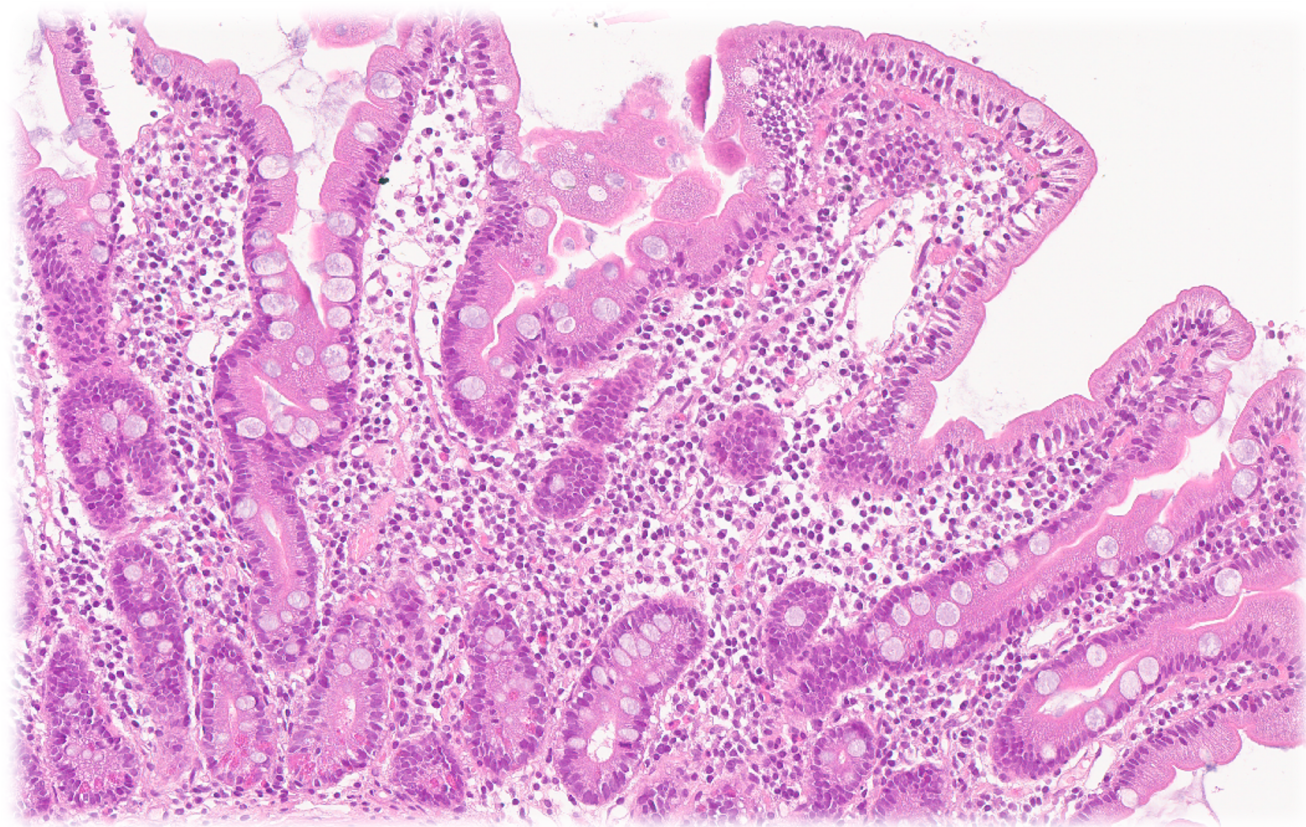


Рисунок 10 – До лечения

Биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с очаговым укорочением и уплощением ворсин и очаговой гиперплазией крипт. Количество межэпителиальных лимфоцитов очагово повышено. В собственной пластинке плотность лимфо-плазмоцитарного инфильтрата диффузно повышена, состав его не изменен.

Заключение: Хронический неактивный субатрофический дуоденит с очаговым межэпителиальным лимфоцитозом. Морфологические изменения подтверждают диагноз целиакии (стадия 3а по Маршу, стадия В1 по Корраци).

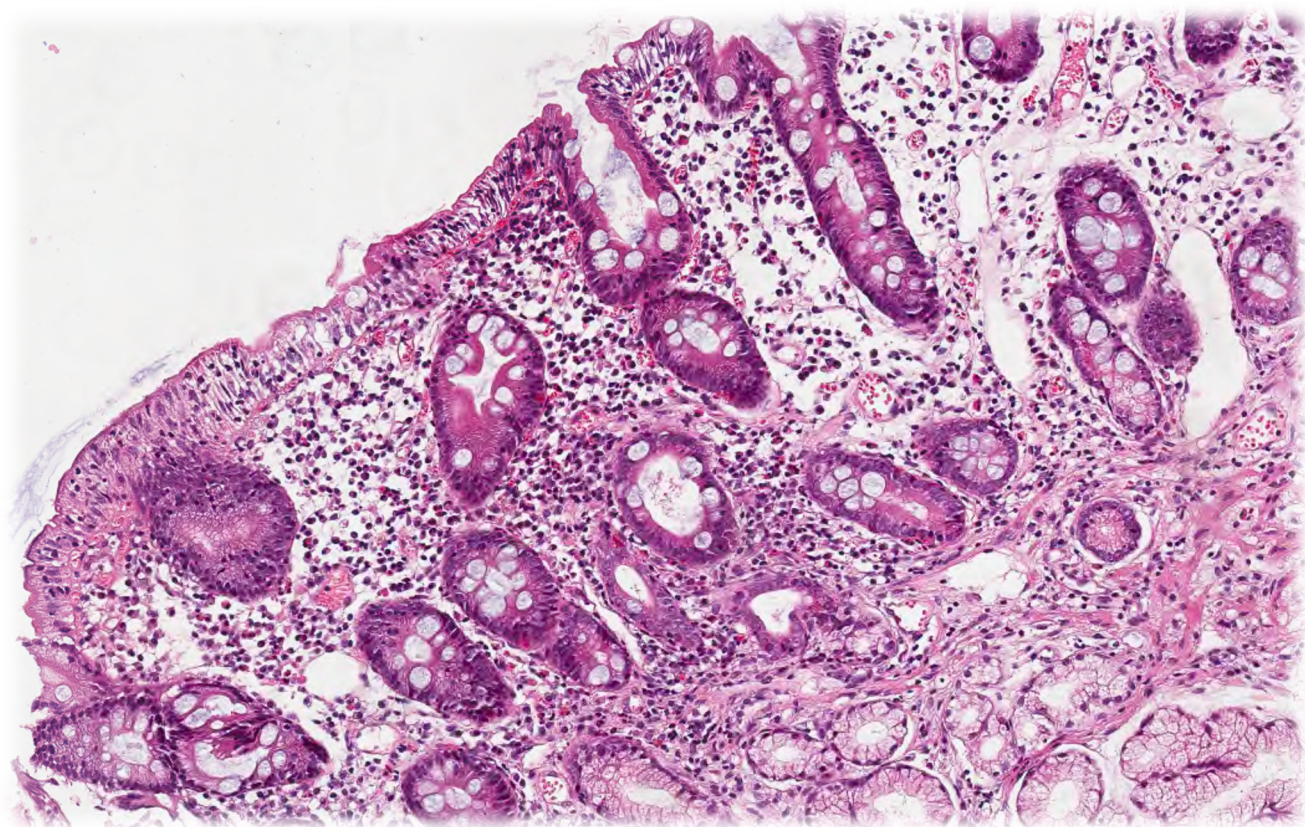


Рисунок 11 – Повторная биопсия при отсутствии лечения

Биоптат с уплощением ворсин и гиперплазией крипт. Эпителий с диффузным выраженным повышением содержания межэпителиальных лимфоцитов. В собственной пластинке обнаруживается незначительное очаговое повышение плотности лимфо-плазмоцитарного инфильтрата, расширение просвета лимфатических капилляров и группы слизистых желез.

Заключение: Хронический атрофический дуоденит с диффузным межэпителиальным лимфоцитозом. Морфологические изменения подтверждают диагноз целиакии (стадия 3с по Маршу, стадия В2 по Корраци) и свидетельствуют о нарастании морфологических изменений на фоне несоблюдения безглютеновой диеты.

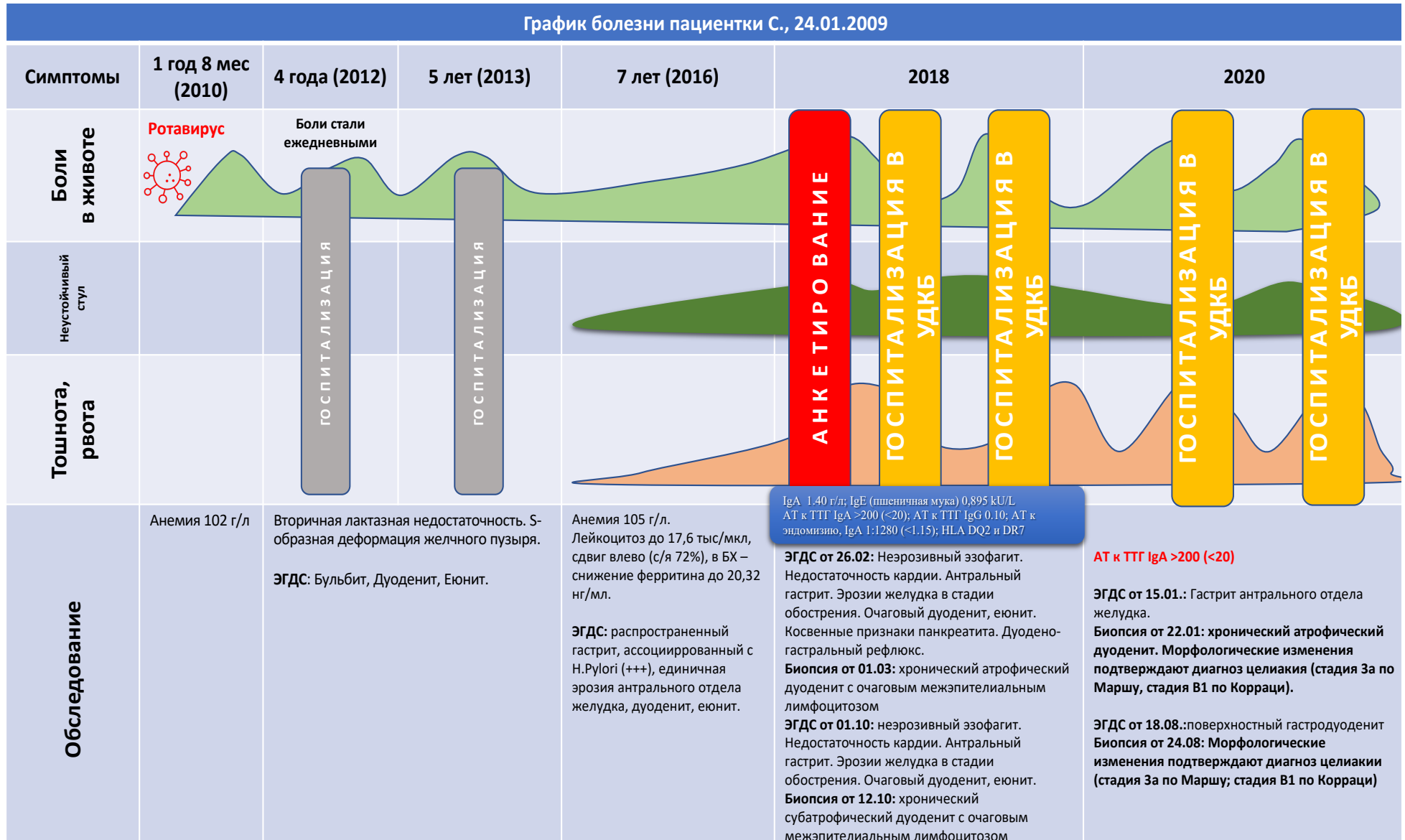


Рисунок 12 – График болезни пациентки С

Клинический пример 2. (Рисунок 15)

Пациентка М., 8 лет Клинический диагноз: Целиакия, типичная форма. Хронический гастрит, обострение. Хронический дуоденит. Функциональные нарушения желчевыводящих путей. Вторичные изменения поджелудочной железы.

Анамнез жизни: Девочка от 2 беременности, протекавшей с токсикозом 1 и 2 половины, родилась в срок с массой 3650, длиной 53 см в асфиксии. На грудном вскармливании до 2-х месяцев. Перенесенные заболевания: редкие респираторные инфекции. Наблюдалась неврологом по поводу постгипоксической энцефалопатии. Из детских инфекций перенесла ветряную оспу в возрасте 3 лет. Аллергоанамнез не отягощен. Наследственность отягощена по заболеваниям желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой патологии.

Анамнез заболевания: В конце 2015 года (4 года) консультирована гастроэнтерологом по месту жительства в связи с появлением жалоб на неустойчивый стул, эпизоды тошноты, рвоты, метеоризма. Была назначена симптоматическая терапия с положительным эффектом. В возрасте 5 лет было обострение, когда вновь появились жалобы на запоры, сменяющиеся поносами, боли в животе, тошноту и метеоризм, ребенок был госпитализирован. При проведении ЭГДС выявлен поверхностный гастрит, дуоденит, рефлюкс-эзофагит, гастро-эзофагеальный рефлюкс. Взята биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Микроскопически: в биоптате двенадцатиперстной кишки отдельные ворсинки укорочены, очаговая инфильтрация эозинофилами, лимфоцитами, плазматическими клетками; в собственной пластинке инфильтрация лимфоцитами. Были назначены *Bifidobacterium longum* + *Enterococcus faecium*, Pancreatin, Esomeprazol, Domperidon, Aluminium phosphate с положительным эффектом. При госпитализации в мае 2017 года ЭГДС – поверхностный гастрит, дуоденит. Морфологически – хронический дуоденит. По данным ректороманоскопии – слизистая раздраженная, сосудистый рисунок смазан. Получала ферменты, антациды, противодиарейные средства. В физическом развитии не отставала.

В течение 2018 года периодически беспокоили боли в животе, эпизоды тошноты, метеоризма. В сентябре 2018 года на фоне повышенной нагрузки и стресса (девочка пошла в первый класс школы) состояние ухудшилось: участились боли в животе, эпизоды метеоризма, тошноты, неустойчивость стула с примесью слизи. В это же время, в школе проводилось анкетирование детей с целью выявления групп риска по развитию целиакии. Мама заполнила анкету, при оценке которой было установлено, что ребенка часто беспокоят боли в животе, избыточное газообразование, запоры, сменяющиеся поносами, девочку часто беспокоит усталость и слабость. Редко бывают необъяснимые перепады настроения. Очень часто беспокоят необъяснимые головные боли, имеются дефекты зубной эмали. По результатам анкетирования девочка попала в группу риска по развитию целиакии. Исследователь связался с мамой, рассказал о результатах анкетирования и предложил серологическое и генетическое исследование, а также, при необходимости – госпитализацию. Мама девочки дала свое письменное согласие на все этапы. При серологическом исследовании в ООО «Независимая лаборатория «ИНВИТРО»: IgE (пшеничная мука, F4) <0.10 kU/L (референсное значение <0,35), IgA 0.61 г/л (референсное значение 0.5-2.2), антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA) 147.33 отн. ед/мл (референсное значение <20), антитела к тканевой трансглутаминазе (IgG) 0.20 (<1,0 – отрицательный), антитела к эндомизию (IgA) 1:320 титр (референсное значение <1:5) При генетическом исследовании были выявлены следующие аллели генов системы HLA: DQA1-01:02; 05:01 и DQB1-02; 06:02. Выявлено наличие гетеродимера DQ2 (HLA-DQA1 05:01 HLA-DQB1 02 (02:01?). По данным научной литературы сочетание гаплотипов HLA-DQA1 05:01 HLA-DQB1 02 достаточно часто встречается у пациентов с целиакией. С жалобами на периодические боли в животе, метеоризм, тошноту, чувство «голода», неустойчивый стул, иногда стул с примесью слизи девочка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение УДКБ Сеченовского Университета.

По данным УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: эхопризнаки усиления сосудистого рисунка, умеренно

увеличенной печени и селезенки, минимальных реактивных изменений поджелудочной железы, содержимого в желудке и 12п.к. натошак, повышенная складчатость поперечно ободочной кишки и расширение нисходящего отдела кишки, ближе к сигме.

По данным ЭГДС от 30.10.18: *H. pylori* – отрицательно (-). Пищевод – просвет свободно проходим, в просвете небольшое количество пенистой слюны. Слизистая оболочка бледно-розовая. Сосудистый рисунок виден на всем протяжении. Кардия смыкается полностью. Желудок – в просвете небольшое количество мутной слизи. Складки утолщены, отечны, эластичность их снижена. Слизистая оболочка с мелкоочаговой гиперемией в антральном отделе. Привратник смыкается полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки – средних размеров; слизистая оболочка рыхлая, пастозная. Постбульбарные отделы – в просвете небольшое количество желтой желчи, слизистая оболочка гиперемирована, складки утолщены, отечны, с поперечной исчерченностью, неравномерно выраженным ворсинчатым слоем; большой дуоденальный сосочек не визуализируется. Заключение: гастрит антрального отдела, дуоденит, эндоскопическая картина тонкой кишки характерна для синдрома мальабсорбции.

Результат морфологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: в доставленных биоптатах двенадцатиперстной кишки отмечается полная атрофия ворсин, гиперплазия крипт, распространенный межэпителиальный лимфоцитоз. В собственной пластинке отмечается диффузное повышение плотности клеточного инфильтрата, группы слизистых желез. Заключение: хронический атрофический дуоденит. Морфологические изменения соответствуют целиакии (стадия 3с по Маршу / В2 по Корраци) (Рисунок 13).

По данным ректосигмоколоноскопии: осмотрена прямая, сигмовидная, ободочная, слепая и 10 см подвздошной кишки. В просвете подвздошной кишки жидкие каловые массы в умеренном количестве. Слизистая оболочка подвздошной кишки бледно-розовая, блестящая. Сосудистый рисунок четкий, виден на всем протяжении, складки кишки эластичные, легко расправляются воздухом. Баугиниевая заслонка в типичном месте, губовидной формы, смыкается

полностью. Слизистая оболочка слепой, ободочной, сигмовидной и прямой кишки бледно-розовая, сосудистый рисунок четкий, виден на всем протяжении. Складки эластичные, не утолщены. Просвет равномерный, соответствует отделам толстой кишки. Наружный анальный сфинктер смыкается полностью. Заключение: эндоскопическая картина соответствует варианту нормы. Взята лестничная биопсия.

Результаты морфологического исследования слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки: биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки с сохранением высоких пальцевидных ворсин. Эпителий ворсин без признаков повреждения. Крипты распределены равномерно, состав и плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки не изменены. Биоптат слизистой оболочки толстой кишки с ровной поверхностью. Крипты распределены равномерно, состав и плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки не изменены. Обнаруживаются одиночные лимфоидные скопления. Заключение: биоптаты слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки без структурных и воспалительных изменений.

Проведено лечение: безглютеновая диета, режим палатный, Phosphalugel по 1 пакету 3 раза в день через 40 минут после еды, Kreon по 10000 ЕД 3 раза в день во время еды, Maltofer по 10 мл 1 раз в день. За время наблюдения состояние девочки оставалось стабильным. На фоне проводимой терапии прошли боли в животе и диспептические явления, уменьшились обложенность языка и пальпаторная болезненность в эпигастрии. Стул оформленный, 1 раз в сутки, без примесей.

После выписки в 2018 году продолжала соблюдать безглютеновую диету. С сентября 2019 года стали беспокоить периодические боли в животе, тошнота, неустойчивый стул. В октябре 2019 года девочка поступает на обследование и коррекцию терапии в гастроэнтерологическое отделение УДКБ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова с жалобами на боли в животе, неустойчивый стул.

По данным ЭГДС от 30.10.19: Пищевод – просвет свободно проходим, в просвете небольшое количество пенистой слюны. Слизистая оболочка бледно-

розовая. Сосудистый рисунок виден на всем протяжении. Кардия смыкается полностью. Желудок – в просвете небольшое количество прозрачной слизи. Складки эластичные, не утолщенные, легко расправляются воздухом. Слизистая оболочка бледно-розовая, гладкая, блестящая. Привратник смыкается полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки – средних размеров; слизистая оболочка бледно-розовая. Постбульбарные отделы – в просвете небольшое количество желтой желчи, слизистая оболочка бледно-розовая, складки эластичные, не утолщены, БДС не визуализируется. Взят биопсийный материал из двенадцатиперстной кишки на гистологию. «Сухой» экспресс-тест ХЕЛПИЛ планшет – диагностика инфекции *Helicobacter Pylori* – отрицательно (-). Заключение: эндоскопическая картина верхнего отдела пищеварительного тракта соответствует варианту нормы. Окончательный диагноз после гистологического исследования.

Результат морфологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: Биоптат слизистой оболочки подвздошной кишки с сохранением высоких пальцевидных ворсин. Эпителий ворсин без признаков повреждения. Количество межэпителиальных лимфоцитов не повышено. Крипты распределены равномерно, на отдельных участках гиперплазированы, обнаруживаются разделенные крипты, соотношение крипта: ворсина варьируется от 1:3 до 2:1. Состав и плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки не изменены. Обнаруживаются группы слизистых желез. Заключение: Биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки на фоне лечения с очаговыми субатрофическими изменениями (Рисунок 14).

Проведено лечение: режим палатный, безглютеновая диета, Kreon 10000 ЕД по 1 капсуле 3 раза в день во время еды, Bismuthate tripotassium dicitrate 120 мг в сутки. За время наблюдения состояние девочки оставалось стабильным. На фоне проводимой терапии уменьшились самостоятельные боли в животе, обложенность языка и пальпаторная болезненность в эпигастрии.

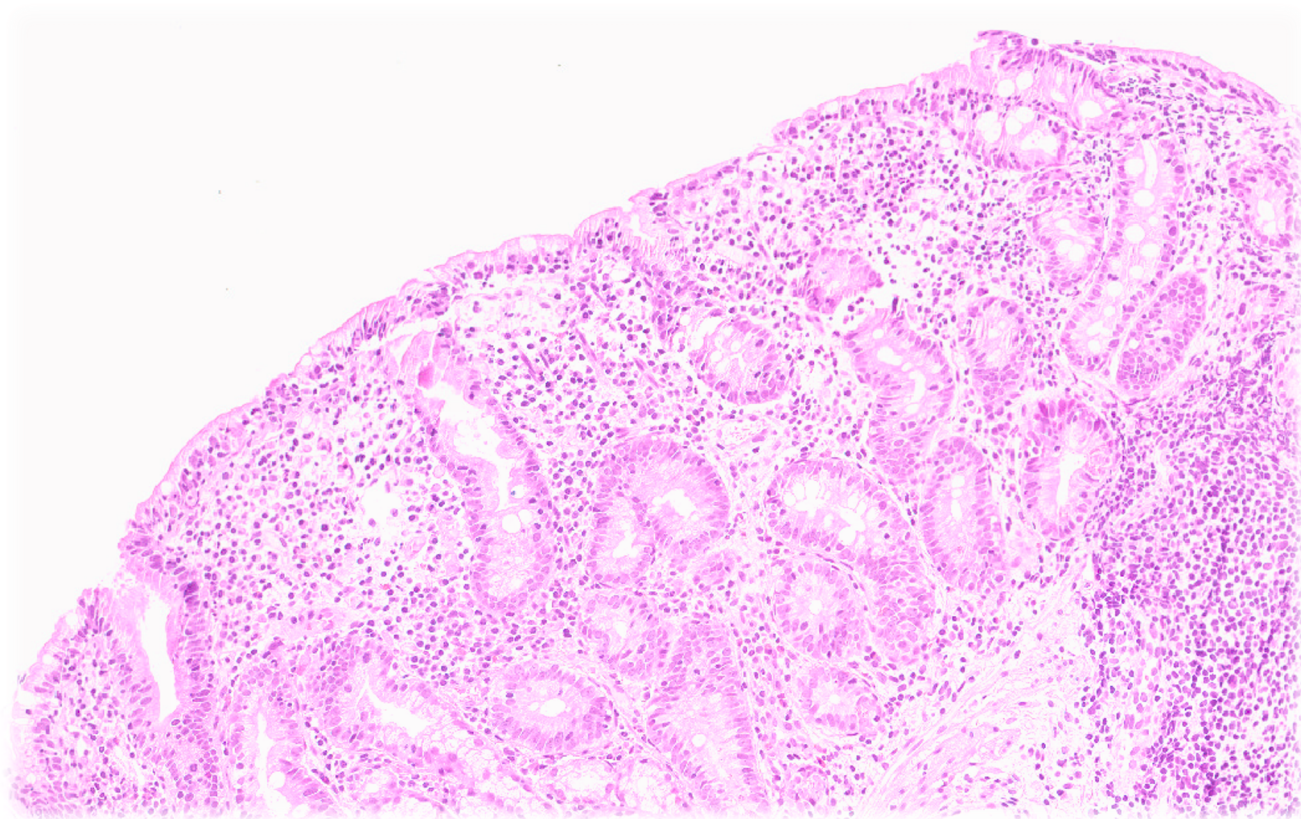


Рисунок 13 – До лечения

Биоптат с уплощением ворсин и гиперплазией крипт. Эпителий с диффузным выраженным повышением содержания межэпителиальных лимфоцитов. В собственной пластинке обнаруживается повышение плотности лимфо-плазмочитарного инфильтрата и лимфоидные скопления.

Заключение: Хронический атрофический дуоденит с диффузным межэпителиальным лимфоцитозом. Морфологические изменения подтверждают диагноз целиакии (стадия 3с по Маршу, стадия В2 по Корраци).

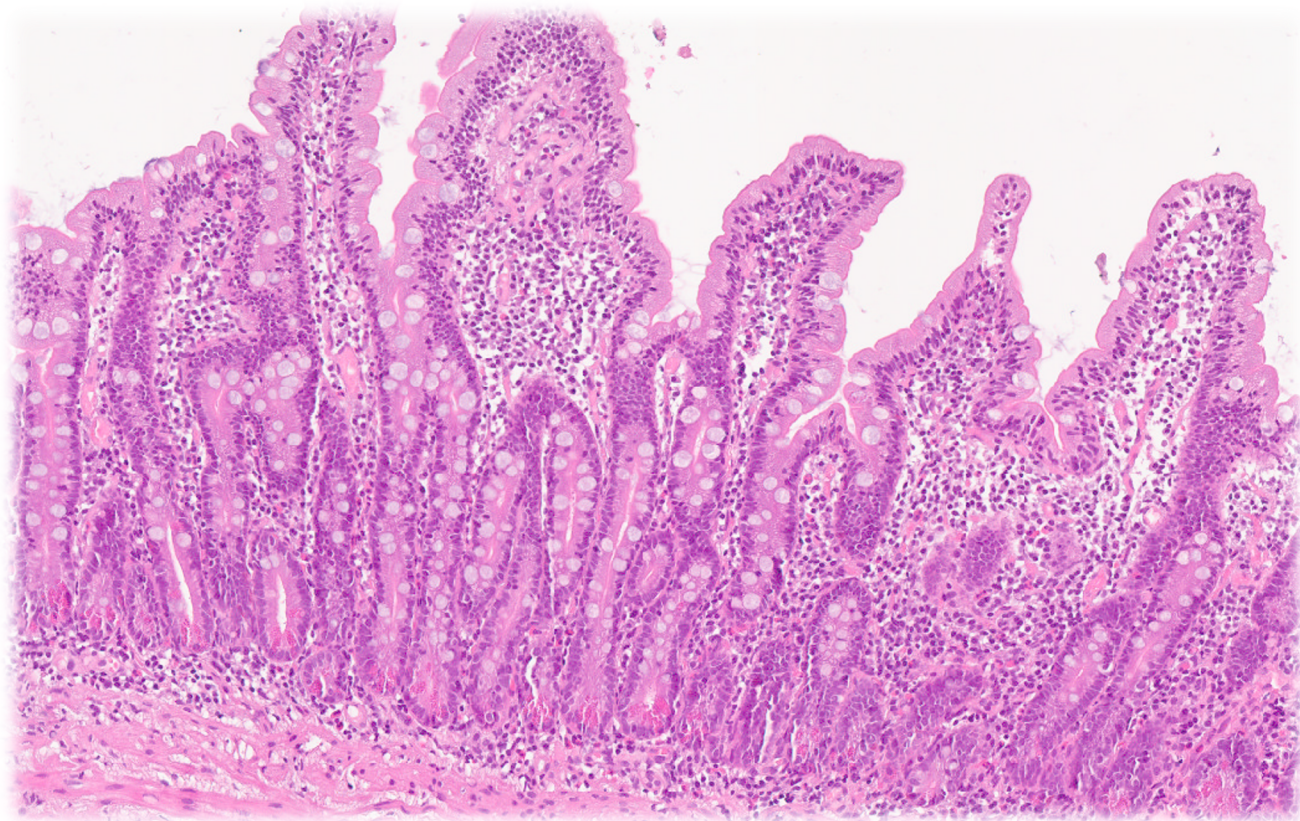


Рисунок 14 – После лечения

Биоптат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с незначительной деформацией ворсин и очаговой гиперплазией крипт. Количество межэпителиальных лимфоцитов не повышено. В собственной пластинке плотность лимфо-плазмоцитарного инфильтрата незначительно повышена, состав его не изменен.

Заключение: Хронический неактивный слабовыраженный субатрофический дуоденит. Морфологические изменения свидетельствуют о практически полном восстановлении структуры слизистой оболочки на фоне лечения.

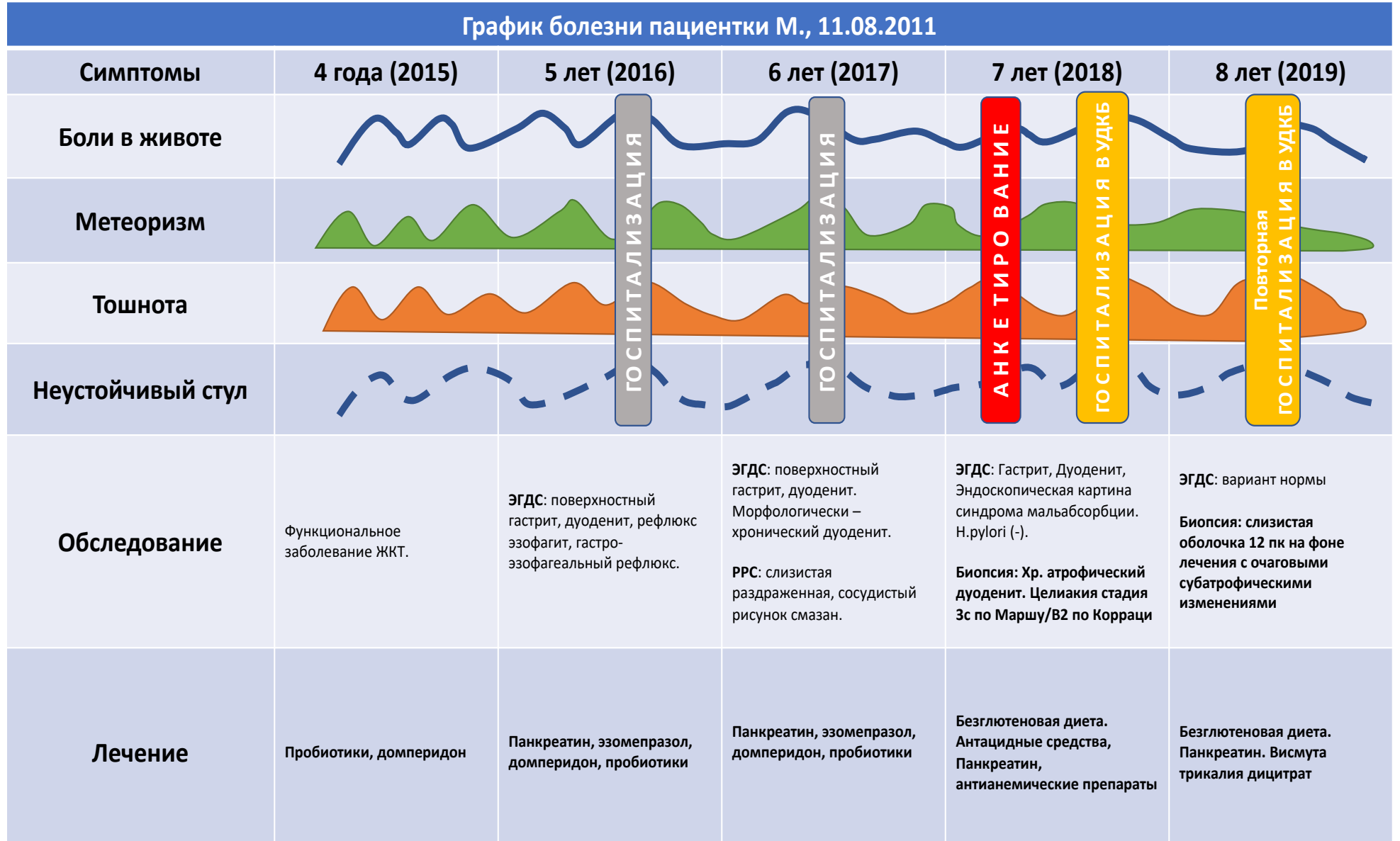


Рисунок 15 – График болезни пациентки

3.4. Не связанная с целиакией гиперчувствительность к глютену у пациентов группы высокого риска

Для исключения не связанной с целиакией гиперчувствительности к глютену, всем детям из группы риска было проведено определение иммуноглобулинов класса E (IgE) к пшеничной муке. Положительный тест был выявлен у двух пациентов из группы риска. Ими были мальчик 16 лет и девочка 10 лет.

При анализе анкет мальчика 16 лет было установлено, что симптомы со стороны желудка и кишечника (боль в животе, избыточное газообразование и вздутие живота, понос, жидкий стул, запор, рвота или тошнота) беспокоили редко, так же как и необъяснимые головные боли, боли в суставах или ломота в теле. Мальчика часто беспокоят усталость, слабость, необъяснимые перепады настроения. Подросток страдает среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой, круглогодичным аллергическим ринитом на фоне поливалентной сенсибилизации к пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам. Подросток отметил в анкете низкую массу тела, задержку физического развития. У ребенка нет аутоиммунных синдромов, диабета первого типа. По результатам анкетирования установлено, что ребенок не знает о существовании родственников первой степени родства с подтвержденным диагнозом целиакия. При этом редко отмечаются признаки плохой переносимости продуктов, содержащих глютен. В анамнезе – многократно определялся высокий уровень общего IgE.

При определении IgE к пшеничной муке был выявлен результат 0,384 kU/L (референсное значение <0,35). При интерпретации результата установлен I класс (неоднозначный, часто без клинических проявлений; 0,35–0,69 kU/L). При этом IgA 1,23 г/л (0,5–2,9), антитела к тканевой трансглутаминазе IgA <0,6 отн. ед/мл (<20), антитела к тканевой трансглутаминазе IgG 0 отн. ед/мл (<1.0 - отрицательный), антитела к эндомизию IgA <1:5 (<1:5).

Выявлены следующие аллели генов системы HLA: DQA1-01:02; 01:02, DQB1 - 05:02/05:04; 06:02-8. Таким образом, у обследуемого не выявлены

гаплотипы HLA II, приводящие к формированию гетеродимеров DQ2 и DQ8, что не исключает диагноз целиакии, но делает его маловероятным.

При анализе анкеты девочки 10 лет было установлено, что симптомы со стороны желудка и кишечника (боль в животе, избыточное газообразование и вздутие живота, понос, жидкий стул, запор, рвота или тошнота) беспокоили редко, так же, как и необъяснимые головные боли, боли в суставах или ломота в теле. Часто беспокоят астма или другие формы аллергии, усталость, слабость, необъяснимые перепады настроения, депрессия, тревога или эмоциональное возбуждение, дефекты зубной эмали, кожные высыпания. По результатам анкетирования не установлено наличие аутоиммунных синдромов, диабета первого типа, аутизма, гиперактивности и неспособности к обучению, а также отсутствуют родственники первой степени родства с подтвержденным диагнозом целиакия. Имеются большие по продолжительности пропуски из-за болезни (более 15 дней). Никогда не отмечалось признаков плохой переносимости продуктов, содержащих глютен. Отмечено, что между употреблением в пищу глютен-содержащих продуктов и появлением симптомов проходит менее 6 часов.

При определении IgE к пшеничной муке был выявлен результат 0,895 kU/L (референсное значение <0,35). При интерпретации результата установлен II класс (слабопозитивный, 0,70–3,49 kU/L). При этом IgA 1,40 г/л (0,5–2,9), антитела к тканевой трансглутаминазе IgA >200 отн. ед/мл (> 5.0 – высокоположительный), антитела к тканевой трансглутаминазе IgG 0.10 (<1.0 - отрицательный), антитела к эндомизию IgA 1:1280 (<1:5) - положительно. Выявлены следующие аллели генов системы HLA: DQA1-02:01; 05:01, DQB1-02; 03:01. Можно предполагать наличие двух гетеродимеров: DQ2 (HLA-DQA1 05:01 HLA-DQB1 02 (02:01?)) и DR7 (HLA-DQA1 02:01 HLA-DQB1 02 (02:01?)). По данным научной литературы сочетание гаплотипов HLA-DQA1 05:01 HLA-DQB1 02 достаточно часто встречается у пациентов с целиакией.

У девочки 10 лет было выявлено увеличение антител к тканевой трансглутаминазе IgA более 10 норм, были выявлены положительные антитела к эндомизию IgA, что в соответствии с действующими рекомендациями Союза

педиатров России и Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания 2020 года (ESPHGAN) [11, 64] является достаточным критерием для установления диагноза целиакии без биопсии. От проведения ЭГДС родители ребенка отказались.

Таким образом, у одного из двух пациентов, имевших высокий уровень IgE к пшенице, диагноз целиакии не был подтвержден результатами серологического и генетического обследования. У другой пациентки диагноз целиакии был подтвержден результатами серологического и генетического обследования.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ АНКЕТЫ-ОПРОСНИКА ДЛЯ МАССОВОГО СКРИНИНГА ЦЕЛИАКИИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

4.1. Обоснование методологического подхода определения диагностической ценности анкеты-опросника

Как уже было упомянуто выше, стратегия скрининга с использованием анкетирования может быть использована как вспомогательный инструмент выявления целиакии среди детей школьного возраста. Как и любой другой диагностический инструмент в здравоохранении, анкеты-опросники обладают чувствительностью, специфичностью и эффективностью [155].

Для того, чтобы скрининговый инструмент был полезным, сумма чувствительности и специфичности должна составлять не менее 1,5 (сумма равная 1 указывает на бесполезность теста, а равная 2 говорит об идеальной работе теста) [155]. Для оценки общей эффективности теста используется ROC-кривая [156]. Она представляет собой график зависимости чувствительности от специфичности. Чем лучше тест, тем ближе кривая ROC приближается к верхнему левому углу графика, который представляет собой комбинацию 100% чувствительности и 100% специфичности.

Так как в настоящем исследовании был использован оригинальный опросник, была проанализирована его возможная диагностическая ценность с расчетом чувствительности, специфичности и эффективности, а также потенциал его дальнейшего использования для массового скрининга целиакии среди детей младшего и старшего школьного возраста.

Вопросы использованной анкеты по наличию той или иной симптоматики целиакии и ассоциированным с ней состояниям/заболеваниям были разделены на 3 блока:

- блок №1 – наиболее часто встречающиеся при целиакии проявления – с вопроса 1 по вопрос 5;

- блок №2 – заболевания или состояния, ассоциированные с целиакией – с вопроса 6 по вопрос 11;
- блок №3 – психические и генетические заболевания, наследственная отягощенность по целиакии – с вопроса 12 по вопрос 14.

Вопросы 16 и 17 относятся к возможному скринингу нецелиакийной непереносимости глютена, а вопрос 15 в большей степени отражает влияние симптоматики на качество жизни.

Для оценки диагностической ценности (в том числе чувствительности и специфичности) предложенного нами варианта скрининга было проведено статистическое моделирование с использованием различных подходов, где главным исходом (зависимой переменной) считалось наличие у участников исследования гетеродимеров DQ2, DQ8 – как истинного признака высокого риска развития целиакии. Данный подход можно считать оптимальным, так как цель скрининга – выявить детей с высоким риском развития целиакии из общей популяции. Также достаточно большое число детей из группы высокого риска отказались от комплексного обследования, в связи с чем двое пациентов с подтвержденной целиакией, по всей видимости, не являются репрезентативными для данного статистического моделирования.

4.2. ROC – анализ диагностической ценности полной анкеты и ее отдельных блоков

На первом этапе для оценки возможной диагностической ценности всей анкеты и ее блоков по отдельности был проведен ROC-анализ.

По его данным были получены удовлетворительные модели с использованием общей суммы баллов анкеты (с вопроса 1 по вопрос 15) – по данному фактору проводилось изначальное распределение детей в группы риска (площадь под ROC- кривой – $AUC = 0.6478$), и с использованием суммы баллов второго блока ($AUC = 0.6815$) в качестве классификаторов. Однако, обе модели не

продемонстрировали статистической значимости. Использование суммы блока 1 и блока 3 в качестве дискриминационного фактора не принесло значимых результатов (Рисунок 16).

Подобные результаты говорят об удовлетворительной изначальной стратегии распределения общей популяции детей школьного возраста на основе конечно набранного балла по результатам анкетирования, которой мы придерживались с самого начала исследования. Данные результаты свидетельствуют об эффективности именно комплексного опросника: ни один из блоков не продемонстрировал результативности, превосходящей результативность полной анкеты.

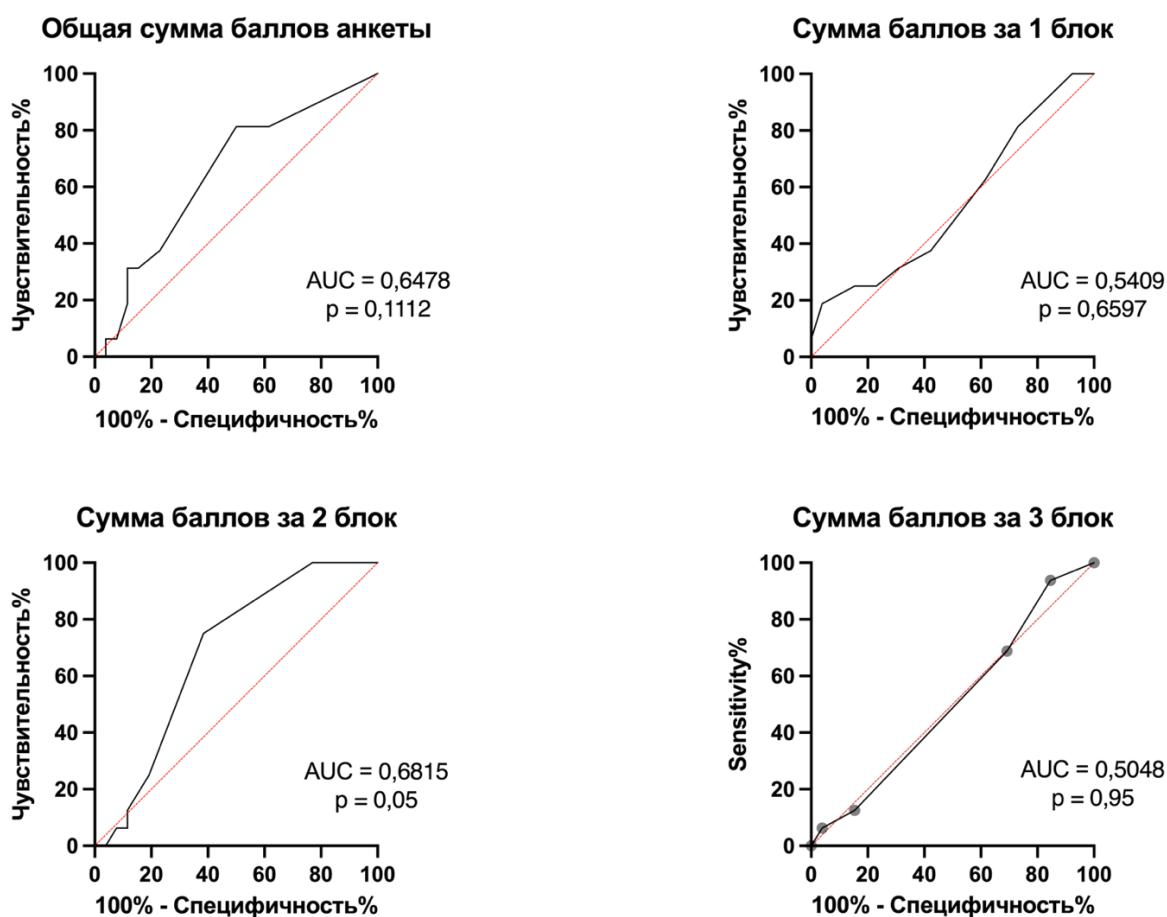


Рисунок 16 - ROC-кривые для общей суммы баллов за анкету, для суммы баллов отдельных блоков вопросов. Уровень $p < 0,05$ статистически значимый.

ROC – характеристическая кривая обнаружения, AUC – площадь под ROC-кривой

Получение подобного исхода было ожидаемо, так как был использован комплексный дизайн анкеты-опросника с максимальным учетом всех возможных факторов.

4.3. Статистическое моделирование с использованием множественной логистической регрессии для определения ключевых параметров опросника

Вторым этапом валидации стало построение комплексных статистических моделей с использованием множественной логистической регрессии в связи с бинарным состоянием зависимой переменной [156].

Также, как и для предыдущего этапа в качестве исхода (зависимой переменной) считалось наличие (маркер “1”) или отсутствие (маркер “0”) у участников исследования гетеродимеров DQ2, DQ8 и DR7. Для внутреннего тестирования полученных моделей с целью поиска оптимального подхода и снижения числа ошибок модели был выбран скорректированный критерий Акаике [156]. Его значение получают исходя из подхода теории информации, который пытается определить, насколько хорошо реальные данные соответствуют статистической модели. Критерий Акаике зависит как от стандартного отклонения модели, так и от количества включенных параметров. Использование данного критерия сочли оптимальным, так как при его расчете за контрольную величину скорректированного критерия Акаике принимается значение, полученное для самой простой модели – модели случайного перехвата, объясняющей реальные использованные данные, а не стандартные или «идеальные» данные.

Первая статистическая модель учитывала влияние пола, возраста, общей суммы баллов за первые 15 вопросов анкеты, а также их возможные двусторонние взаимодействия в качестве независимых переменных. Была получена общая модель с хорошими прогностическими параметрами: AUC = 0,853 ($p=0,003$), чувствительность 56,25%, специфичность 84,62%, сумма 1,4087. Основные параметры модели продемонстрированы в Таблицах 17 и 18 и на Рисунке 17.

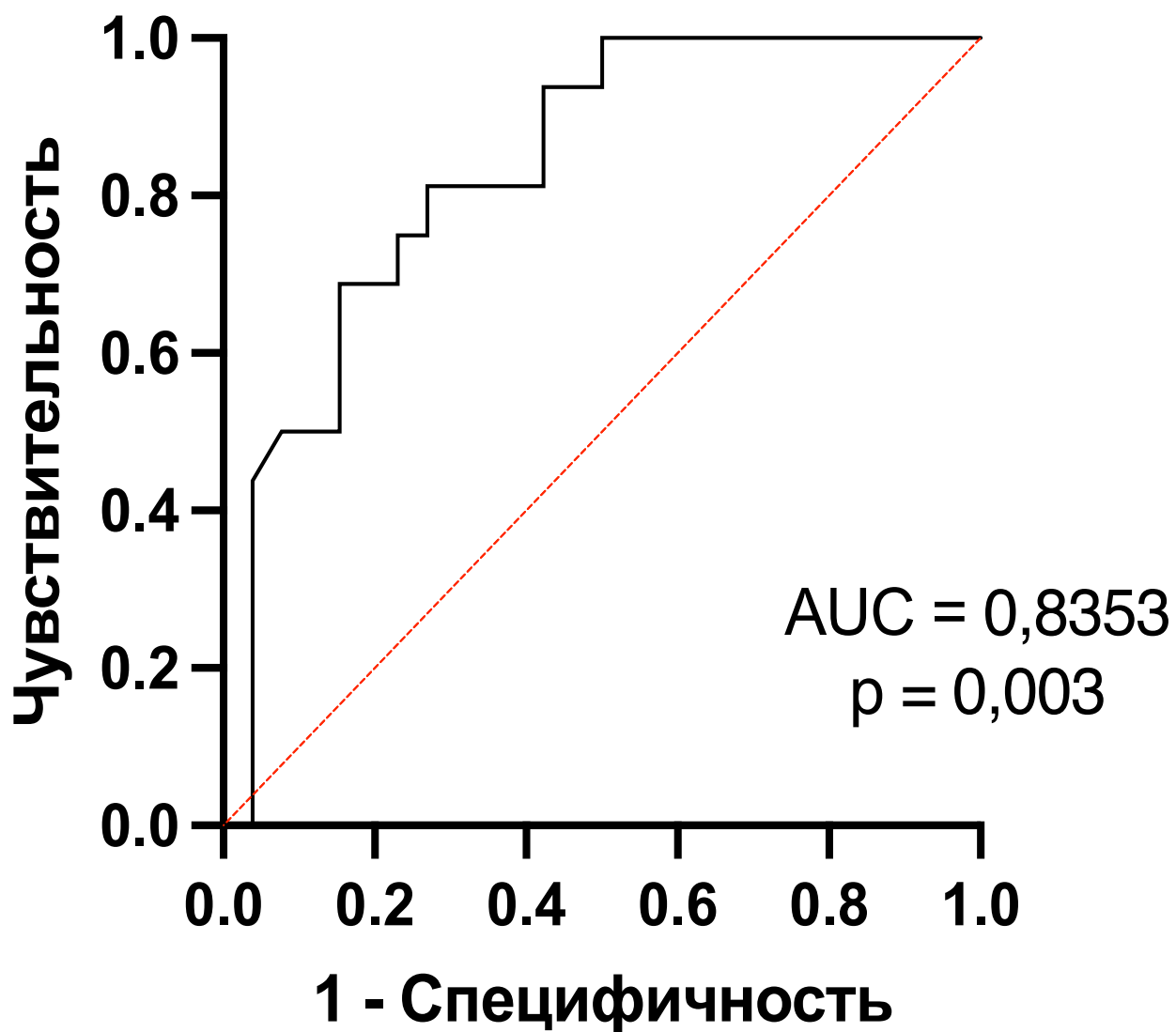


Рисунок 17 - ROC-кривые для общей суммы баллов за анкету по результатам множественной логистической регрессии. Уровень $p < 0,05$ статистически значимый. ROC – характеристическая кривая обнаружения, AUC – площадь под ROC-кривой

Таблица 17 - Результаты статистической модели множественной логистической регрессии. ДИ – доверительный интервал. β_0 – β_6 – параметры регрессии

Оценка параметра	Переменная	Оценка	Стандартная ошибка	95% ДИ
β_0	Пересечение	9,107	12,10	-14,59-36,07
β_1	Возраст	-1,072	0,9799	-3,269-0,7504
β_2	Пол	4,331	7,142	-10,38-18,77
β_3	Общая сумма баллов	-0,3046	0,4045	-1,227-0,4929
β_4	Возраст : Пол	-0,4300	0,3148	-1,193-0,1524
β_5	Возраст : Общая сумма баллов	0,0336 8	0,03150	-0,02556- 0,1044
β_6	Пол : Общая сумма баллов	0,0370 0	0,2247	-0,3973- 0,5333

Таблица 18 - Результаты статистической модели множественной логистической регрессии. Модель: тестирование статистической значимости параметров. β_0 – β_6 – параметры регрессии

Параметр	Переменная	Z статистика	Значение P
β_0	Пересечение	0,7528	0,4516
β_1	Возраст	1,094	0,2739
β_2	Пол	0,6064	0,5442
β_3	Общая сумма баллов	0,7529	0,4515
β_4	Возраст : Пол	1,366	0,1720
β_5	Возраст : Общая сумма баллов	1,069	0,2849
β_6	Пол : Общая сумма баллов	0,1646	0,8692

Однако, ни одна из независимых переменных, как и их взаимодействия, не внесла статистически значимого вклада в модель, что с учетом меньшего значения критерия Акаике модели по сравнению с моделью случайного перехвата (57,61 против 57,92) говорит о наличии признаков недообучения модели и ее финальной недостаточной репрезентативности.

Так как одна из использованных независимых переменных – общая сумма баллов анкеты – является составной величиной, это могло повлиять на итоговое качество модели. В связи с этим было проведено повторное статистическое моделирование с использованием множественной логистической регрессии с учетом влияния пола, возраста, суммы баллов за разные блоки анкеты-опросника и

их взаимодействия в качестве независимых переменных. Основные параметры модели продемонстрированы в Таблицах 19 и 20 и на Рисунке 18.

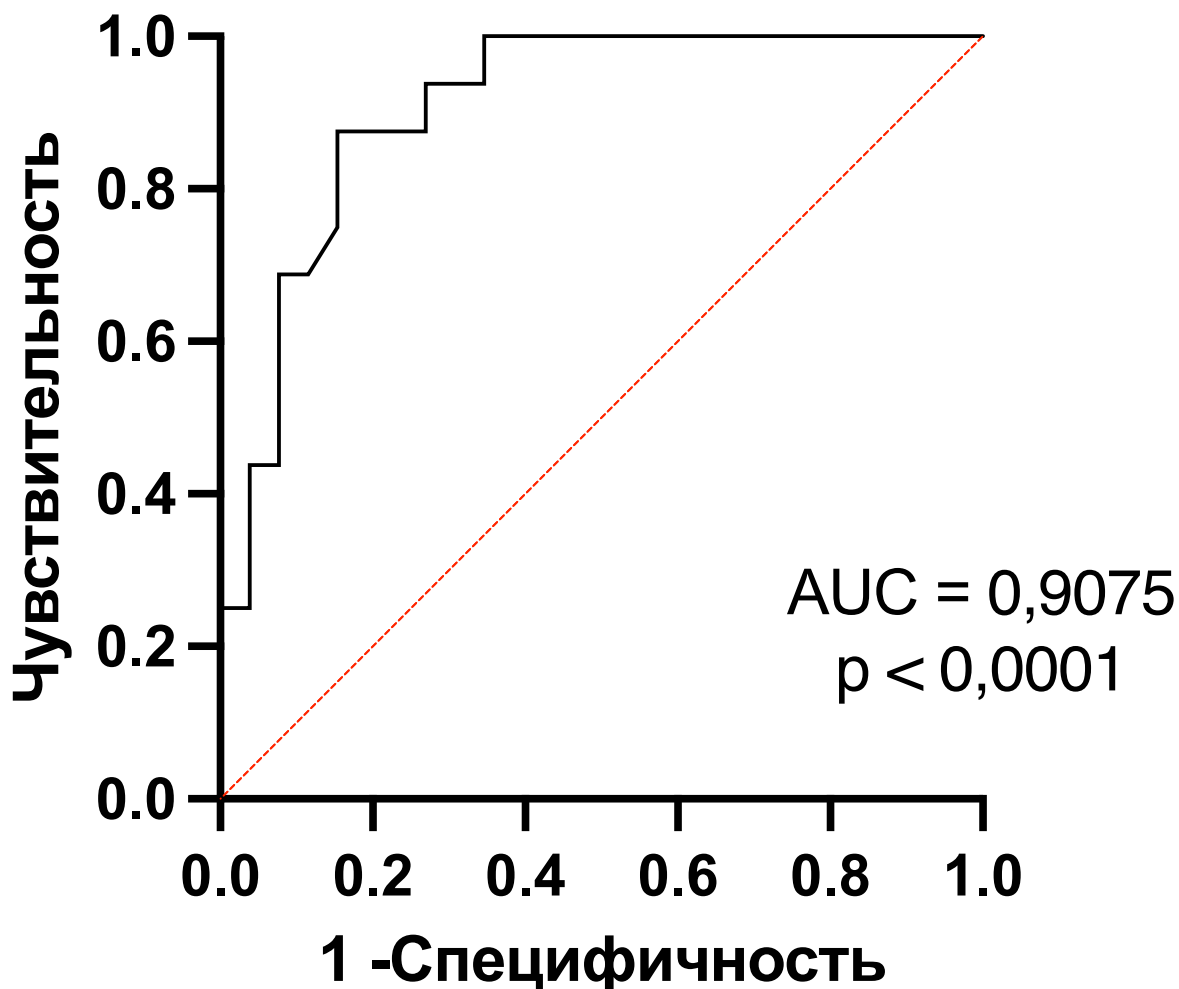


Рисунок 18 - ROC-кривые для распределения баллов как независимых переменных по результатам множественной линейной регрессии. Уровень $p < 0,05$ статистически значимый. ROC – характеристическая кривая обнаружения, AUC – площадь под ROC-кривой

Таблица 19 - Результаты статистической модели множественной логистической регрессии. ДИ – доверительный интервал, β_0 – β_{15} – параметры регрессии

Оценка параметра	Переменная	Оценка	Стандартная ошибка	95% ДИ
β_0	Пересечение	-34,65	37,69	-124,5-35,45
β_1	Возраст	-1,048	1,288	-4,244-1,329
β_2	Пол	10,50	14,36	-16,60-43,13
β_3	Сумма 1 блок	1,474	2,241	-3,403-6,545
β_4	Сумма 2 блок	3,489	2,917	-1,910-10,30
β_5	Сумма 3 блок	4,115	4,574	-4,579-14,59
β_6	Возраст : Пол	-0,4473	0,3893	-1,316-0,3739
β_7	Возраст : Сумма 1 блок	0,04383	0,07906	-0,1401-0,2079
β_8	Возраст : Сумма 2 блок	0,05696	0,1009	-0,1240-0,3136
β_9	Возраст : Сумма 3 блок	-0,1231	0,2045	-0,6732-0,2468
β_{10}	Пол : Сумма 1 блок	0,4769	0,6394	-0,7313-2,004
β_{11}	Пол : Сумма 2 блок	-1,102	0,9457	-3,420-0,6036
β_{12}	Пол : Сумма 3 блок	0,9129	1,537	-2,097-4,395
β_{13}	Сумма 1 блок : Сумма 2 блок	-0,1869	0,1507	-0,5402-0,08846
β_{14}	Сумма 1 блок : Сумма 3 блок	0,1716	0,3158	-0,3919-1,076
β_{15}	Сумма 2 блок : Сумма 3 блок	-0,4014	0,3901	-1,439-0,2994

Таблица 20 - Результаты статистической модели множественной логистической регрессии. Модель: тестирование статистической значимости параметров. β_0 – β_{15} – параметры регрессии

Параметр	Переменная	Z статистика	Отношение шансов	Значение P
β_0	Пересечение	0,9195	8,937e-016	0,3579
β_1	Возраст	0,8141	0,3505	0,4156
β_2	Пол	0,7313	0,36309	0,4646
β_3	Сумма 1 блок	0,6578	4,368	0,5107
β_4	Сумма 2 блок	1,196	32,75	0,2318
β_5	Сумма 3 блок	0,8998	0,6128	0,3682
β_6	Возраст : Пол	1,149	0,6393	0,2506
β_7	Возраст : Сумма 1 блок	0,5544	1,045	0,5793
β_8	Возраст : Сумма 2 блок	0,5648	1,059	0,5722
β_9	Возраст : Сумма 3 блок	0,6017	0,8842	0,5473
β_{10}	Пол : Сумма 1 блок	0,7459	1,611	0,0456
β_{11}	Пол : Сумма 2 блок	1,165	0,3323	0,2441
β_{12}	Пол : Сумма 3 блок	0,5940	2,492	0,0452
β_{13}	Сумма 1 блок : Сумма 2 блок	1,240	0,8295	0,2150
β_{14}	Сумма 1 блок : Сумма 3 блок	0,5434	1,187	0,5869
β_{15}	Сумма 2 блок : Сумма 3 блок	1,029	0,6694	0,3035

Статистическая модель продемонстрировала хорошую прогностическую и диагностическую точность: AUC = 0,9075 ($p < 0.0001$), чувствительность 68,75%, специфичность 88,42%, сумма 1,5717, позитивная прогностическая ценность (PPV) 78,57, негативная прогностическая ценность 82,14.

Также полученные результаты удовлетворяют минимальным требованиям для успешного применения нашей анкеты-опросника для массового скрининга детей школьного возраста.

Статистически значимыми предикторами стали взаимодействие переменных пола и суммы баллов за 1 блок и взаимодействие переменных пола и суммы баллов

за 3 блок. То есть у девочек с более высокой суммой баллов за 1 блок в 1,611 раз ($p=0,0456$) и девочек с более высокой суммой баллов за 3 блок в 2,49 раз ($p=0,0452$) с помощью данной анкеты можно предположить истинный высокий риск развития целиакии. Диагностика качества модели указана в Таблице 21.

Таблица 21 - Диагностика качества модели. При использовании критерия Акаике предпочтительной является модель с более высоким показателем

Диагностика качества модели	Степени свободы	Критерий Акаике
Модель случайного перехвата	41	57,92
Выбранная модель	26	87,27

Таким образом по результатам комплексной оценки диагностической ценности было установлено, что предложенный нами опросник демонстрирует удовлетворительную эффективность при использовании для массового скрининга детей школьного возраста.

Также установлено, что у девочек с более высокой суммой баллов за 1 блок в 1,611 раз ($p=0,0456$) и девочек с более высокой суммой баллов за 3 блок в 2,49 раз ($p=0,0452$) с помощью данной анкеты можно предположить истинный высокий риск развития целиакии, что в случае массового скрининга возможно классифицировать как группу очень высокого риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целиакия является аутоиммунным заболеванием, которое возникает у генетически предрасположенных людей, у которых развивается иммунная реакция на глютен (белковая смесь проламинов и глютеина, присутствующая в большинстве распространенных пищевых злаков, таких как пшеница, рожь и ячмень). Белки глютена не полностью расщепляются пищеварительными протеазами, а остаточные пептиды, преодолевая эпителиальный барьер кишечника, достигают собственной пластинки. Заболевание в первую очередь поражает тонкий кишечник, однако клинические проявления обширны и включают как кишечные, так и внекишечные проявления.

Целиакия распространена во всем мире. Заболевания, протекающие с синдромом мальабсорбции, такие как целиакия, приобретают в последние годы медико-социальную значимость. По данным Всемирной ассоциации гастроэнтерологов, частота глютенной энтеропатии в различных популяциях колеблется от 1:100 до 1:300 [61, 92].

Проведенные популяционные исследования свидетельствуют, что распространенность целиакии колеблется в пределах 0,5-1% в общей популяции населения [24, 32, 36, 94, 141, 157]. В США частота целиакии среди взрослых 1:111, в детской популяции 1:167 [36]. 2% - в Финляндии, 3% - в Швеции, 0,2% - в Германии [36, 45]. Разброс показателей объясняется высокой частотой скрытых и атипичных форм заболевания [158]. Так, в Европе отношение диагностированных случаев к недиагностированным составляет от 1:5 до 1:13. На сегодняшний день целиакия достаточно часто регистрируется в странах Азии, Африки и Латинской Америки [73, 118, 159, 160].

В Российской Федерации в Карелии частота целиакии, подтвержденная биопсией, составила 0,20% [1]. В Архангельской и Челябинской областях, в городе Санкт-Петербург распространенность целиакии составила 0,02% [4], в Томской области – 0,05% [3, 5], в Якутии – 0,06 %, Якутске – 0,11% [7], в Свердловской области – 0,30 % [8]. Все эти исследования содержат разрозненные данные и

распространенность целиакии варьирует от 0,20 % до 0,57 % в общей популяции, а в группах пациентов с высоким риском достигает 15,98 %.

В России до настоящего времени масштабные эпидемиологические исследования не проводились. Заболевание выявляется намного реже, чем встречается.

Существующие в настоящее время стратегии скрининга целиакии – скрининг населения в целом (массовый скрининг) и скрининг групп риска – имеют свои положительные и отрицательные стороны. Массовый скрининг является достаточно дорогостоящим инструментом в диагностике, так как в нем необходимо обследовать большие количества испытуемых, а, с другой стороны, у массового скрининга есть неоспоримое преимущество – выявление случаев мало- и бессимптомной целиакии, которая может оставаться не выявленной. Скрининг целиакии в группах риска (пациенты, страдающие сахарным диабетом I типа, заболеваниями щитовидной железы, имеющие различные синдромы (Тернера, Дауна и др.), а также имеющих родственников первой степени родства), менее затратен.

С учетом финансовых возможностей различных стран и систем здравоохранения анкетирование может быть использовано как вспомогательный инструмент для выявления случаев целиакии среди педиатрической популяции.

В литературе имеются единичные работы по применению анкетирования, как средства формирования группы риска и дальнейшей верификации диагноза у пациентов, в том числе – у детей.

Таким образом можно сделать вывод о том, что в настоящее время в Российской Федерации практически нет данных о распространенности целиакии у детей. В имеющихся исследованиях или работах содержатся сведения об уровне заболеваемости и скрининговых методах, которые, к сожалению, не могут быть корректно сравнены между собой и дать четкие результаты.

Учитывая опыт зарубежных коллег, в данной ситуации можно использовать различные стратегии скрининга: это может быть и массовый скрининг детей, а также скрининг детей из групп риска. Однако учитывая преимущества и

недостатки вышеуказанных методов исследования, может быть применен анкетный способ.

Было принято решение прибегнуть к доступному нам варианту исследования путем проведения анкетирования детей или их родителей в школах города Москвы.

В соответствии с поставленными задачами и с учётом текущих рекомендаций Союза педиатров России и обновленных алгоритмов Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPHGAN), Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN), Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), Британского общества гастроэнтерологов и Американского колледжа гастроэнтерологии, клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с целиакией, [11, 60-63], была разработана анкета-вопросник для детей и их родителей (Приложение А). При создании русскоязычной анкеты в качестве прототипа была использована версия «Questionnaire for Celiac Disease Screening» и «Questionnaire for Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)».

В анкету были включены 15 вопросов, касающихся симптомов целиакии (боли в животе нарушения стула, роста, развития ребенка, эмоциональные и поведенческие расстройства, аллергические заболевания); а также сопутствующих заболеваний, позволяющих отнести детей в группу риска по возможной целиакии (диабет, синдром Дауна, Тернера, аутизм и т.д.). Каждый из вопросов, в соответствии с вышеуказанными рекомендациями, имел градации признаков (например, «Никогда», «Редко», «Часто», «Очень часто», «Не знаю», «Нет», «Да») и выраженную в баллах их значимость. В случае, если сумма баллов первых 15 вопросов составляла 25 и более, ребенка относили в группу высокого риска по целиакии. 16 и 17 вопросы касались выявления не связанной с целиакией гиперчувствительности к глютену – Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS). Дети старше 14 лет заполняли анкету самостоятельно. Анкеты детей младше 14 лет заполняли их родители. Также респонденты подписывали информированное согласие для родителей анкетизируемых детей и для детей от 14 до 18 лет.

В рамках настоящего исследования было обследовано 3070 школьников в возрасте от 7 до 18 лет (средний возраст $12,8 \pm 3,8$ года). Анкетирование было проведено в 25 школах Центрального, Южного, Северного, Северо-Восточного, Юго-Западного, Северо-Западного, Зеленоградского, Юго-Восточного, Западного и Восточного административных округов города Москвы.

Из 3070 включенных в исследование детей число мальчиков составило 1243 (40,5%), а девочек – 1827 (59,5%). Среди всех обследованных дети в возрасте от 7 до 11 лет составили 42 %, а дети в возрасте от 12 до 18 лет – 58%. Среди 3070 заполнивших анкету детей, набравших 25 и более баллов оказалось 312, что составило 10,2 % от обследованных детей.

Эти дети были определены как группа высокого риска развития целиакии. Примечательно, что только 190 родителей детей из группы риска предоставили обратную связь, а 130 из ответивших родителей (68,4%) отказались от продолжения участия в лабораторном этапе исследования. Это является свидетельством недостаточной осведомленности родителей в отношении целиакии.

Таким образом, согласие на дальнейшие исследования было получено от родителей 60 детей, но лабораторные исследования были проведены 42 детям; 18 детей не пришли в лабораторию, несмотря на предварительное согласие.

При сравнительном анализе детей группы высокого и низкого риска по развитию целиакии было установлено, что в группе высокого риска дети в среднем в 3,6 раз чаще жаловались на боли в животе, чрезмерное газообразование, вздутие живота, метеоризм (38% против 8%, $p < 0,0001$). Диарея, запор, диспепсические расстройства чаще беспокоили детей группы риска, чем группы сравнения (23% против 2%, $p < 0,0001$). Приступы астмы или другие формы аллергии также достоверно чаще регистрировали в группе высокого риска (43% против 9%, $p < 0,0001$). Усталость, слабость или быстрая утомляемость наблюдались в 2,2 раза чаще у детей группы высокого риска по сравнению с группой низкого риска (70% против 16%, $p < 0,0001$). В группе высокого риска перепады настроения, депрессия, беспокойство или эпизоды эмоционального возбуждения отмечались в 7 раз чаще

(84% против 28%, $p < 0,0001$), а головные боли, боли в суставах или боли в теле в 4,9 раз чаще (65% против 13%, $p < 0,0001$). Также респонденты чаще регистрировали низкий или замедление прибавки роста, веса, задержку физического или полового развития (в 2,2 раза, 20% против 2%, $p < 0,0001$); также чаще - дефекты зубной эмали (в 2 раза, 20% против 3%, $p < 0,0001$) и кожные высыпания (в 2,3 раза чаще, 25% против 3,5%, $p < 0,0001$).

Мы не обнаружили статистически значимых различий между группами высокого и низкого риска по числу участников с диабетом I типа ($p = 0,4329$). В группе высокого риска в 2,9 раз чаще встречались аутоиммунные синдромы: например, аутоиммунный тиреоидит, селективный дефицит IgA были зарегистрированы в 3% против 1% ($p = 0,0027$). Также чаще встречались хромосомные патологии – синдромы Дауна, Тернера, Уильямса у 2% против 0,4% (в 3,5 раз чаще, $p = 0,0049$) и расстройства аутистического спектра у 12% против 2% (в 4,3 раза чаще, $p < 0,0001$). Опрошенные из группы высокого риска в 3,7 раз чаще сообщали о наличии родственников первой степени с целиакией (3% против 0,5% ($p < 0,0001$)). Дети из группы риска в 3,7 раз чаще пропускали школу по болезни (23% против 6%, $p < 0,0001$).

Таким образом по результатам анкетирования было установлено, что детей группы риска достоверно чаще беспокоили боли в животе, чрезмерное газообразование (вздутие живота, метеоризм). Таких детей чаще беспокоили жалобы на такие диспепсические явления, как диарея, запор, рвота, приступы астмы или другие формы аллергии, усталость и слабость, дети чаще страдали перепадами настроения, депрессией, эпизодами эмоционального возбуждения, их беспокоили головные боли, боли в суставах или боли в теле. Также достоверно чаще были отмечены отставание в росте, весе, задержка физического или полового развития; дефекты зубной эмали и кожные высыпания. Из 42 детей, которым было предпринято лабораторное обследование, мальчиков было 20 (48%), девочек – 22 (52%). Средний возраст обследованных детей составил $13,3 \pm 3,7$ года. Всем детям группы риска было проведено серологическое и генетическое обследование.

Лабораторное обследование школьников группы высокого риска целиакии включало в себя определение иммуноглобулинов класса А (IgA); определение иммуноглобулинов класса Е (IgE) (пшеничная мука, F4); определение антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (anti- tissue transglutaminase IgA, tTG); определение антител класса IgG к тканевой трансглутаминазе (anti- tissue transglutaminase IgG, tTG IgG); определение антител к эндомиозию, IgA (Anti-Endomysial Antibodies, EMA, IgA); определение наследственной предрасположенности к целиакии по локусам генов системы HLA II класса Hereditary Predisposition to Celiac Disease (CD), HLA Class II Genes.

Определение иммуноглобулинов класса А (IgA) показало, что IgA-дефицитных детей в группе риска обнаружено не было.

Определение антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (anti-tissue transglutaminase IgA, tTG) показало положительный результат у 4 детей (9,5 %, все дети – девочки) из группы. При этом определение антител класса IgG к тканевой трансглутаминазе (anti-tissue transglutaminase IgG, tTG) показало отрицательный результат у всех 42 детей, которые были обследованы в независимой лаборатории.

Трое детей показали положительный результат при определении антител к эндомиозию, IgA (Anti-Endomysial Antibodies, EMA, IgA), что составило 7,1 %.

У детей с симптомами, характерными для целиакии, при обнаружении титров антител к тканевой трансглутаминазе более 10 норм, положительных антител к эндомиозию и наличии гаплотипов HLA DQ2 и/или DQ8 диагноз может быть подтвержден без проведения гастроскопии и биопсии в соответствии с рекомендациями Союза педиатров России и Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN) [11, 64, 73]. У трёх пациентов (№№23,38 и 40) было выявлено сочетание повышенных более чем в 10 раз АТ к тканевой трансглутаминазе, IgA (норма <20) и значительно повышенных АТ к эндомиозию, IgA (норма <1:5). Такие дети составили 7,1 % детей группы риска.

Таким образом, частота целиакии среди детей группы риска составила 7,1 %. С учетом того, что дети группы риска, определенные с помощью анкетирования

(312 человек), составили 10,2% от общего количества проанкетированных школьников (3070 человек), можно предположить, что распространенность целиакии составляет 0,7%. Полученные нами предварительные данные позволяют предположить считать, что распространенность целиакии среди детей школьного возраста московской популяции соответствует общемировым тенденциям.

Двое из этих трёх пациентов прошли стационарное обследование, им диагноз целиакии был подтвержден результатами ЭГДС и морфологического исследования. Родители одной пациентки отказались от проведения ЭГДС.

У двух из трех обследованных детей был выявлен гетеродимер DQ2, а у одного – гетеродимеры DQ2 и DR7.

Генотип DQ2/DQ8, который представляет повышенный риск развития целиакии, был обнаружен у 16 из 42 детей, прошедших обследование (38%)

Из трех детей с положительными серологическими и генетическими маркерами целиакии два были обследованы эндоскопически с морфологическим исследованием слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Пациент 38. Клинический диагноз: Целиакия, типичная форма. Морфологические изменения соответствуют целиакии (стадия 3с по Маршу / В2 по Корраци). На фоне соблюдения безглютеновой диеты уменьшились самостоятельные боли в животе, обложенность языка и пальпаторная болезненность в эпигастрии. При повторном морфологическом исследовании отмечаются очаговые субатрофические изменения.

Пациент 40. Клинический диагноз: Целиакия, активная стадия, морфологическая стадия 3а по Маршу, стадия В1 по Корраци. Эпизоды провокаций в виде употребления продуктов, содержащих глютен, вызывают обострения в состоянии (появляются боли в животе, эпизоды тошноты и рвоты, метеоризма, учащение стула, снижение аппетита, снижение массы тела, астенизация). При первичном морфологическом исследовании – хронический атрофический дуоденит с очаговым межэпителиальным лимфоцитозом. При повторном морфологическом исследовании отмечается хронический атрофический дуоденит, морфологические

изменения подтверждают диагноз целиакии (стадия 3в по Маршу, стадия В1 по Корраци).

Родители пациента 23 от эндоскопического и морфологического обследования отказались

Для исключения не связанной с целиакией гиперчувствительности к глютену, всем детям из группы риска было проведено определение иммуноглобулинов класса Е (IgE) к пшеничной муке. Положительный результат был выявлен у двух пациентов из группы риска. Ими были мальчик 16 лет и девочка 10 лет. У этих детей была изучена клинико-анамнестическая характеристика по данным опросника. Были детально изучены лабораторные данные и анамнез. Таким образом, у одного из двух пациентов, имевших высокий уровень IgE к пшенице, диагноз целиакии не был подтвержден результатами серологического и генетического обследования. У другой пациентки диагноз целиакии был подтвержден результатами серологического, генетического, эндоскопического и морфологического обследования. Это была одна из трех вышеописанных пациенток.

Стратегия массового скрининга с использованием анкетирования может быть использована как вспомогательный инструмент выявления целиакии среди детей школьного возраста. Как и любой другой диагностический инструмент в здравоохранении, анкеты-опросники обладают чувствительностью, специфичностью и эффективностью. Для того, чтобы скрининговый инструмент был полезным, сумма чувствительности и специфичности должна составлять не менее 1,5 (сумма равная 1 указывает на бесполезность теста, а равная 2 говорит об идеальной работе теста). Для оценки общей эффективности теста используется ROC-кривая.

В настоящем исследовании был использован оригинальный опросник, была проанализирована его возможная диагностическая ценность с расчетом чувствительности, специфичности и эффективности, а также потенциал его дальнейшего использования для массового скрининга целиакии среди детей младшего и старшего школьного возраста.

Вопросы использованной анкеты по наличию той или иной симптоматики целиакии и ассоциированным с ней состояниям/заболеваниям были разделены на 3 блока: наиболее часто встречающиеся при целиакии проявления; заболевания или состояния, ассоциированные с целиакией; психические и генетические заболевания, наследственная отягощенность по целиакии.

Для оценки диагностической ценности (в том числе чувствительности и специфичности) предложенного нами варианта скрининга было проведено статистическое моделирование с использованием различных подходов, где главным исходом (зависимой переменной) считалось наличие у участников исследования гетеродимеров DQ2, DQ8 и DR7 – как истинного признака высокого риска развития целиакии.

На первом этапе для оценки возможной диагностической ценности всей анкеты и ее блоков по отдельности был проведен ROC-анализ.

По его данным были получены удовлетворительные модели с использованием общей суммы баллов анкеты (с вопроса 1 по вопрос 15) – по данному фактору проводилось изначальное распределение детей в группы риска (площадь под ROC- кривой – $AUC = 0.6478$), и с использованием суммы баллов второго блока ($AUC = 0.6815$) в качестве классификаторов. Обе модели не продемонстрировали статистической значимости. Подобные результаты говорят об удовлетворительной изначальной стратегии распределения детей школьного возраста, которой мы придерживались с самого начала исследования. Данные результаты свидетельствуют об эффективности именно комплексного опросника: ни один из блоков не продемонстрировал результативности, превосходящей результативность полной анкеты.

Вторым этапом валидации стало построение комплексных статистических моделей с использованием множественной логистической регрессии в связи с бинарным состоянием зависимой переменной.

Также, как и для предыдущего этапа в качестве исхода (зависимой переменной) считалось наличие (маркер “1”) или отсутствие (маркер “0”) у участников исследования гетеродимеров DQ2, DQ8 и DR7.

Первая статистическая модель учитывала влияние пола, возраста, общей суммы баллов за первые 15 вопросов анкеты, а также их возможные двусторонние взаимодействия в качестве независимых переменных. Была получена общая модель с хорошими прогностическими параметрами: AUC = 0,853 ($p=0,003$), чувствительность 56,25%, специфичность 84,62%, сумма 1,4087. Однако, ни одна из независимых переменных, как и их взаимодействия, не внесла статистически значимого вклада в модель, что с учетом меньшего значения критерия Акаике модели по сравнению с моделью случайного перехвата (57,61 против 57,92) говорит о наличии признаков недообучения модели и ее финальной недостаточной репрезентативности.

Так как одна из использованных независимых переменных – общая сумма баллов анкеты – является составной величиной, это могло повлиять на итоговое качество модели. В связи с этим было проведено повторное статистическое моделирование с использованием множественной логистической регрессии с учетом влияния пола, возраста, суммы баллов за разные блоки анкеты-опросника и их взаимодействия в качестве независимых переменных. Статистическая модель продемонстрировала хорошую прогностическую и диагностическую точность: AUC = 0,9075 ($p<0.0001$), чувствительность 68,75%, специфичность 88,42%, сумма 1,5717, позитивная прогностическая ценность (PPV) 78,57, негативная прогностическая ценность 82,14. Также полученные результаты удовлетворяют минимальным требованиям для успешного применения нашей анкеты-опросника для массового скрининга детей школьного возраста.

Таким образом по результатам комплексной оценки диагностической ценности было установлено, что предложенный нами опросник демонстрирует удовлетворительную эффективность при использовании для массового скрининга детей школьного возраста.

Также установлено, что у девочек с высокой суммой баллов за 1 блок в 1,611 раз ($p=0,0456$) и девочек с высокой суммой баллов за 3 блок в 2,49 раз ($p=0,0452$) с помощью данной анкеты можно предположить истинный высокий риск развития

целиакии, что в случае массового скрининга возможно классифицировать как группу очень высокого риска.

ВЫВОДЫ

1. Метод анкетирования с помощью специально разработанной анкеты для использования у школьников и их родителей позволяет выявить детей группы риска по развитию целиакии.

2. На основании проведенного в 2016–2020 гг. анкетирования 3070 школьников города Москвы в возрасте от 7 до 18 лет, установлено, что дети группы риска по развитию целиакии составили 10,2%.

3. Диагностическими характеристиками разработанной анкеты являются удовлетворительная эффективность ($AUC = 0,9075$ ($p < 0.0001$)), чувствительность 68,75% и специфичность 88,42%, при использовании для выявления детей группы риска по развитию целиакии среди школьников.

4. Данные ROC-анализа подтвердили удовлетворительную результативность разработанной анкеты (площадь под ROC-кривой – $AUC = 0.6478$), что доказывает целесообразность ее применения для выявления детей группы риска по развитию целиакии среди детей школьного возраста.

5. Проведенное исследование продемонстрировало низкую осведомленность родителей в отношении целиакии, о чем свидетельствует высокий процент (68,4%) отказов родителей детей группы высокого риска от проведения предложенного лабораторного (серологического и генетического) обследования.

6. Достоверно чаще у детей группы риска регистрировали гастроинтестинальные жалобы и проявления; астму или другие формы аллергии; неврологические, эмоциональные и поведенческие расстройства, нарушения физического и полового развития, дефекты зубной эмали, кожные заболевания. Дети в группе высокого риска имели достоверно большее число пропусков занятий из-за болезней.

7. У 38 % детей группы риска выявлены гаплотипы HLA системы предрасположенности к целиакии. У 13 детей был выявлен гетеродимер DQ2, у 2 - гетеродимер DQ8, и 1 ребенка - наличие гетеродимера DQ2 и DQ8.

8. Согласно данным серологического, генетического, эндоскопического и морфологического обследования частота целиакии среди детей группы риска составила 7,1%.

9. Распространенность целиакии среди детей школьного возраста г. Москвы соответствует общемировым тенденциям, составляя 0,7 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование разработанной анкеты для опроса родителей и детей в возрасте от 7 до 18 лет позволяет выявлять лиц высокого риска по развитию целиакии.

2. Рекомендуется обследование выявленных с помощью специально разработанной анкеты школьников группы высокого риска с определением антиглиадиновых антител, HLA-DQ2/DQ8 генотипированием и, при необходимости, ЭГДС с биопсией и морфологическим исследованием слизистой оболочки луковицы и нисходящей части двенадцатиперстной кишки для выявления больных целиакией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

HLA	– Human Leukocyte Antigens; группа антигенов гистосовместимости, главный комплекс гистосовместимости человека
ESPGHAN	– European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания
NASPGHAN	– North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания
WGO	Всемирная гастроэнтерологическая организация
БГД	– безглютеновая диета
Anti-tTG, АТТГ, анти-ТТГ	– антитела к тканевой трансглутаминазе
АЕА, ЕМА	– антитела к эндомизию
АГА (АГА)	– антитела к глиадину
IgA	– иммуноглобулин класса А
IgG	– иммуноглобулин класса G
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ROC	– характеристическая кривая обнаружения
AUC	– площадь под ROC-кривой
PPV	– позитивная прогностическая ценность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kondrashova A., Mustalahti K., Kaukinen K., Viskari H., Volodicheva V., Naapala A. M., Ilonen J., Knip M., Maki M., Hyoty H., Epivir Study G. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease // *Ann Med.* – 2008. – Т. 40, № 3. – С. 223-31.
2. Турчина В.Н., Табак Т.А. Целиакия у детей учебно-методическое пособие // Челябинск, 2004. С. 1-29.
3. Смирнова Г.П., Тюриков А.В., Шкулева Т.А., Барушева Н.В. Целиакия у детей Архангельской области // *Вопросы детской диетологии.* - 2005. - Т. 3, № 1. - С.87.
4. Василькова И.В. Медико-социальные и организационные проблемы целиакии. Автореферат дисс. к.м.н., 14.00.33 – Общественное здоровье и здравоохранение. Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, 2004.
5. Янкина Г.Н. Клинико-генетические и иммуно-морфологические аспекты целиакии у детей. Автореферат дисс. д.м.н., 14.01.08 – Педиатрия. Сибирский государственный медицинский университет, Томск, 2014.
6. Саввина Н.В., Саввина А.Д., Мельчанова Г.М., Грязнухина Н.Н. Организация динамического наблюдения детей с целиакией // *Дальневосточный медицинский журнал.* – 2009. – Т. 4. – С. 82-85.
7. Саввина А.Д., Саввина Н.В., Ножнинова О.В. Диспансерное наблюдение больных целиакией в г. Якутске // *Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии: сб. мат-лов Республиканской науч.-практ. конф.* - Якутск: Изд-во Якутск. ун-та, 2009. - С. 83-86.
8. Климин В.Г., Малямова Л.Н., Чередниченко А.М., Татарева С.В. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы организации диагностики и наблюдения // *Материалы XVI конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» / под ред. Ю.Г. Мухиной, С.В. Бельмера.* – М.: Медпрактика-М, 2009. – С. 321–322.

9. Шарипова М.Н. Клинико-эпидемиологические и генетические особенности целиакии у детей Казахстана // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 105–108.

10. Камилова А. Т., Ахмедов М. Н., Абдужаббарова З. М. и др. Состояние медико-социальной реабилитации детей инвалидов в Узбекистане на примере детей с целиакией // Материалы XIII конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» / под ред. В.А. Таболина. – М.: Медпрактика-М, 2006. – С. 313–314.

11. Клинические рекомендации «Целиакия у детей» / Профессиональная ассоциация «Союз педиатров России», 2016.

12. Kokkonen J., Naapalahti M., Tikkanen S., Karttunen R., Savilahti E. Gastrointestinal complaints and diagnosis in children: a population-based study // Acta Paediatr. – 2004. – Т. 93, № 7. – С. 880-6.

13. Toftedal P., Hansen D. G., Nielsen C., Lillevang S. T., Hansen T. P., Husby S. Questionnaire-based case finding of celiac disease in a population of 8- to 9-year-old children // Pediatrics. – 2010. – Т. 125, № 3. – С. e518-24.

14. Hoffenberg E. J., Emery L. M., Barriga K. J., Bao F., Taylor J., Eisenbarth G. S., Haas J. E., Sokol R. J., Taki I., Norris J. M., Rewers M. Clinical features of children with screening-identified evidence of celiac disease // Pediatrics. – 2004. – Т. 113, № 5. – С. 1254-9.

15. Berti I., Della Vedova R., Paduano R., Devetta M., Caradonna M., Villanacci V., Not T., Martelossi S., Tamburlini G., Ventura A. Coeliac disease in primary care: evaluation of a case-finding strategy // Dig Liver Dis. – 2006. – Т. 38, № 7. – С. 461-7.

16. Rosen A., Sandstrom O., Carlsson A., Hogberg L., Olen O., Stenlund H., Ivarsson A. Usefulness of symptoms to screen for celiac disease // Pediatrics. – 2014. – Т. 133, № 2. – С. 211-8.

17. Fasano A., Catassi C. Clinical practice. Celiac disease // N Engl J Med. – 2012. – Т. 367, № 25. – С. 2419-26.

18. Escudero-Hernández C., Peña A. S., Bernardo D. Immunogenetic Pathogenesis of Celiac Disease and Non-celiac Gluten Sensitivity // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2016. – T. 18, № 7. – C. 36.
19. Comino I., Moreno M. e. L., Sousa C. Role of oats in celiac disease // *World J Gastroenterol.* – 2015. – T. 21, № 41. – C. 11825-31.
20. Balakireva A. V., Zamyatnin A. A. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities // *Nutrients.* – 2016. – T. 8, № 10.
21. Lionetti E., Gatti S., Pulvirenti A., Catassi C. Celiac disease from a global perspective // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2015. – T. 29, № 3. – C. 365-79.
22. Catassi C., Räscht I. M., Fabiani E., Rossini M., Bordicchia F., Candela F., Coppa G. V., Giorgi P. L. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg // *Lancet.* – 1994. – T. 343, № 8891. – C. 200-3.
23. Fasano A., Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum // *Gastroenterology.* – 2001. – T. 120, № 3. – C. 636-51.
24. West J., Fleming K. M., Tata L. J., Card T. R., Crooks C. J. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study // *Am J Gastroenterol.* – 2014. – T. 109, № 5. – C. 757-68.
25. Lohi S., Mustalahti K., Kaukinen K., Laurila K., Collin P., Rissanen H., Lohi O., Bravi E., Gasparin M., Reunanen A., Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – T. 26, № 9. – C. 1217-25.
26. Tennyson C. A., Ciaccio E. J., Lewis S. K. Video capsule endoscopy in celiac disease // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2012. – T. 22, № 4. – C. 747-58.
27. Norstrom F., Lindholm L., Sandstrom O., Nordyke K., Ivarsson A. Delay to celiac disease diagnosis and its implications for health-related quality of life // *BMC Gastroenterol.* – 2011. – T. 11. – C. 118.
28. Roma E., Roubani A., Kolia E., Panayiotou J., Zellos A., Syriopoulou V. P. Dietary compliance and life style of children with coeliac disease // *J Hum Nutr Diet.* – 2010. – T. 23, № 2. – C. 176-82.

29. Rashid M., Cranney A., Zarkadas M., Graham I. D., Switzer C., Case S., Molloy M., Warren R. E., Burrows V., Butzner J. D. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children // *Pediatrics*. – 2005. – T. 116, № 6. – C. e754-9.

30. Rampertab S. D., Pooran N., Brar P., Singh P., Green P. H. Trends in the presentation of celiac disease // *Am J Med*. – 2006. – T. 119, № 4. – C. 355.e9-14.

31. Shiha M. G., Marks L. J., Sanders D. S. Diagnosing coeliac disease in the elderly: a United Kingdom cohort study // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. – 2020. – T. 13, № 1. – C. 37-43.

32. Rubio-Tapia A., Ludvigsson J. F., Brantner T. L., Murray J. A., Everhart J. E. The prevalence of celiac disease in the United States // *Am J Gastroenterol*. – 2012. – T. 107, № 10. – C. 1538-44; quiz 1537, 1545.

33. Singh P., Arora A., Strand T. A., Leffler D. A., Catassi C., Green P. H., Kelly C. P., Ahuja V., Makharia G. K. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – T. 16, № 6. – C. 823-836.e2.

34. Johnston S. D., Watson R. G., McMillan S. A., Sloan J., Love A. H. Coeliac disease detected by screening is not silent--simply unrecognized // *QJM*. – 1998. – T. 91, № 12. – C. 853-60.

35. McMillan S. A., Watson R. P., McCrum E. E., Evans A. E. Factors associated with serum antibodies to reticulin, endomysium, and gliadin in an adult population // *Gut*. – 1996. – T. 39, № 1. – C. 43-7.

36. Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T., Not T., Colletti R. B., Drago S., Elitsur Y., Green P. H., Guandalini S., Hill I. D., Pietzak M., Ventura A., Thorpe M., Kryszak D., Fornaroli F., Wasserman S. S., Murray J. A., Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study // *Arch Intern Med*. – 2003. – T. 163, № 3. – C. 286-92.

37. Hovell C. J., Collett J. A., Vautier G., Cheng A. J., Sutanto E., Mallon D. F., Olynyk J. K., Cullen D. J. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? // *Med J Aust*. – 2001. – T. 175, № 5. – C. 247-50.

38. Parra-Medina R., Molano-Gonzalez N., Rojas-Villarraga A., Agmon-Levin N., Arango M. T., Shoenfeld Y., Anaya J. M. Prevalence of celiac disease in latin america: a systematic review and meta-regression // *PLoS One*. – 2015. – T. 10, № 5. – C. e0124040.

39. Makharia G. K., Verma A. K., Amarchand R., Bhatnagar S., Das P., Goswami A., Bhatia V., Ahuja V., Datta Gupta S., Anand K. Prevalence of celiac disease in the northern part of India: a community based study // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2011. – T. 26, № 5. – C. 894-900.

40. Shamir R., Lerner A., Shinar E., Lahat N., Sobel E., Bar-or R., Kerner H., Eliakim R. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors // *Am J Gastroenterol*. – 2002. – T. 97, № 10. – C. 2589-94.

41. Hariz M. B., Laadhar L., Kallel-Sellami M., Siala N., Bouraoui S., Bouziri S., Borgi A., Karouia F., Maherzi A., Makni S. Celiac disease in Tunisian children: a second screening study using a "new generation" rapid test // *Immunol Invest*. – 2013. – T. 42, № 4. – C. 356-68.

42. Maki M., Mustalahti K., Kokkonen J., Kulmala P., Haapalahti M., Karttunen T., Ilonen J., Laurila K., Dahlbom I., Hansson T., Hopfl P., Knip M. Prevalence of Celiac disease among children in Finland // *N Engl J Med*. – 2003. – T. 348, № 25. – C. 2517-24.

43. Tommasini A., Not T., Kiren V., Baldas V., Santon D., Trevisiol C., Berti I., Neri E., Gerarduzzi T., Bruno I., Lenhardt A., Zamuner E., Spano A., Crovella S., Martellosi S., Torre G., Sblattero D., Marzari R., Bradbury A., Tamburlini G., Ventura A. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay // *Arch Dis Child*. – 2004. – T. 89, № 6. – C. 512-5.

44. Myleus A., Ivarsson A., Webb C., Danielsson L., Hernell O., Hogberg L., Karlsson E., Lagerqvist C., Norstrom F., Rosen A., Sandstrom O., Stenhammar L., Stenlund H., Wall S., Carlsson A. Celiac disease revealed in 3% of Swedish 12-year-olds born during an epidemic // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2009. – T. 49, № 2. – C. 170-6.

45. Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., Fabiani E., Heier M., McMillan S., Murray L., Metzger M. H., Gasparin M., Bravi E., Maki M., Coeliac Eu Cluster P. E. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project // *Ann Med.* – 2010. – Т. 42, № 8. – С. 587-95.

46. Laass M. W., Schmitz R., Uhlig H. H., Zimmer K. P., Thamm M., Koletzko S. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany // *Dtsch Arztebl Int.* – 2015. – Т. 112, № 33-34. – С. 553-60.

47. Lohi S., Mustalahti K., Kaukinen K., Laurila K., Collin P., Rissanen H., Lohi O., Bravi E., Gasparin M., Reunanen A., Maki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2007. – Т. 26, № 9. – С. 1217-25.

48. Fukunaga M., Ishimura N., Fukuyama C., Izumi D., Ishikawa N., Araki A., Oka A., Mishihiro T., Ishihara S., Maruyama R., Adachi K., Kinoshita Y. Celiac disease in non-clinical populations of Japan // *J Gastroenterol.* – 2018. – Т. 53, № 2. – С. 208-214.

49. Stroikova M., Augul N., Gureev J., Efimanova T., Pankratova E., Krivzova L., Mortschakova E., Zimmer K.P., Mothes T. Screening of blood donors for tissue transglutaminase antibodies in the Ryazan area // *Digestive and Liver Disease.* – 2006. – Т. 38. – С. 617-619.

50. Решетник Л.А., Анциферова О.В. Целиакия. Результаты серологического скрининга у населения Иркутской области. // *Сибирский медицинский журнал.* – 2011. – Т. 8. – С. 79-81.

51. Решетник Л.А., Анциферова О.В., Спасич Т.А., Голубев С.С. Диагностика целиакии в рутинной клинической практике // *Педиатр.* – 2014. – Т. 5. – С. 14-17.

52. Тлиф А.И., Кондратьева Е.И., Черняк И.Ю., Долбнева О.В., Штода И.И., Головенко И.М. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQA1 и DQB1 у больных сахарным диабетом 1-го типа и целиакией в Краснодарском крае // *Кубанский научный медицинский вестник.* – 2012. – Т. 5. – С. 65-69.

53. Гудкова Р. Б., Крумс Л. М., Потапова В. Б. и др. Специфический иммунный ответ в диагностике целиакии при хронической диарее // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2009. – № 5. – С. 47-52.

54. Быкова С. В., Сабельникова Е. А., Гудкова Р. Б. и др. Частота выявления целиакии у больных гастроэнтерологического профиля // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 2. – С. 39-43.

55. Стройкова М. В., Демихов В. Г., Борисова С. К. и др. Значение определения концентрации антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе для диагностики целиакии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 32-35.

56. Кондратьева Е. И., Янкина Г.Н., Долбнева О.В. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQA1 и DQB1 у больных целиакией г. Томска и г. Краснодара // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10. – № 2. – С. 11-14.

57. Куртанов Х.А., Данилова А.Л., Яковлева А.Е., Саввина А.Д., Максимова Н.Р. Генетическое исследование больных целиакией на гены HLA II класса — DRB1, DQA1, DQB1 у пациентов с целиакией // Вестник гематологии. – 2015. – Т. 11. – С. 44-47.

58. Lototskaya P. S., Manina M. A., Antishin A. S., Erdes S. I. Diagnostics of Celiac disease: comprehensible solutions to a complex problem // Voprosy detskoj dietologii. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 64-75.

59. Erdes S. I., Lototskaya P. S., Manina M. A., Antishin A. S., Polotnyanko E. Y., Borisova E. V. Atypical coeliac disease // Voprosy detskoj dietologii. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 60-64.

60. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. R., Mearin M. L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Lelegman M., Maki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K. P., Diagnosis E. W. G. o. C. D., Committee E. G., European Society for Pediatric Gastroenterology H., Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2012. – Т. 54, № 1. – С. 136-60.

61. Bai J. C., Fried M., Corazza G. R., Schuppan D., Farthing M., Catassi C., Greco L., Cohen H., Ciacci C., Eliakim R., Fasano A., González A., Krabshuis J. H., LeMair A., Organization W. G. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease // J Clin Gastroenterol. – 2013. – Т. 47, № 2. – С. 121-6.

62. Ludvigsson J. F., Bai J. C., Biagi F., Card T. R., Ciacci C., Ciclitira P. J., Green P. H., Hadjivassiliou M., Holdoway A., van Heel D. A., Kaukinen K., Leffler D. A., Leonard J. N., Lundin K. E., McGough N., Davidson M., Murray J. A., Swift G. L., Walker M. M., Zingone F., Sanders D. S., Group B. C. D. G. D., Gastroenterology B. S. o. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology // *Gut*. – 2014. – Т. 63, № 8. – С. 1210-28.

63. Rubio-Tapia A., Hill I. D., Kelly C. P., Calderwood A. H., Murray J. A., American College of G. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease // *Am J Gastroenterol*. – 2013. – Т. 108, № 5. – С. 656-76; quiz 677.

64. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., Kurppa K., Mearin M. L., Ribes-Koninckx C., Shamir R., Troncone R., Auricchio R., Castillejo G., Christensen R., Dolinsek J., Gillett P., Hróbjartsson A., Koltai T., Maki M., Nielsen S. M., Popp A., Størdal K., Werkstetter K., Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2020. – Т. 70, № 1. – С. 141-156.

65. Парфенов А. И., Быкова С. В., Сабельникова Е. А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых // *Терапевтический архив*. – 2017. – Т. 89. – № 3. – С. 94-107.

66. Institute A. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease // *Gastroenterology*. – 2006. – Т. 131, № 6. – С. 1977-80.

67. Leffler D., Saha S., Farrell R. J. Celiac disease // *Am J Manag Care*. – 2003. – Т. 9, № 12. – С. 825-31; quiz 832-3.

68. Silano M., Volta U., Vincenzi A. D., Dessì M., Vincenzi M. D., Disease C. C. o. t. I. R. o. t. C. o. C. Effect of a gluten-free diet on the risk of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease // *Dig Dis Sci*. – 2008. – Т. 53, № 4. – С. 972-6.

69. Louka A. S., Sollid L. M. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder // *Tissue Antigens*. – 2003. – Т. 61, № 2. – С. 105-17.

70. Ricano-Ponce I., Wijmenga C., Gutierrez-Achury J. Genetics of celiac disease // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2015. – Т. 29, № 3. – С. 399-412.

71. Dieli-Crimi R., Cénit M. C., Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications // *J Autoimmun.* – 2015. – T. 64. – C. 26-41.

72. Megiorni F., Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing // *J Biomed Sci.* – 2012. – T. 19. – C. 88.

73. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. R., Mearin M. L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K., Branski D., Catassi C., Lelgeman M., Mäki M., Ribes-Koninckx C., Ventura A., Zimmer K. P., Diagnosis E. W. G. o. C. D., Committee E. G., European Society for Pediatric Gastroenterology H. p., and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – T. 54, № 1. – C. 136-60.

74. Giersiepen K., Lelgemann M., Stuhldreher N., Ronfani L., Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. R., Diagnosis E. W. G. o. C. D. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2012. – T. 54, № 2. – C. 229-41.

75. Leffler D. A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – T. 105, № 12. – C. 2520-4.

76. Srinivasan B., Focke-Tejkl M., Weber M., Pahr S., Baar A., Atreya R., Neurath M. F., Vogelsang H., Huber W. D., Valenta R. Usefulness of recombinant γ -gliadin 1 for identifying patients with celiac disease and monitoring adherence to a gluten-free diet // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – T. 136, № 6. – C. 1607-1618.e3.

77. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease // *Biomed Pharmacother.* – 2000. – T. 54, № 7. – C. 368-72.

78. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 1999. – T. 11, № 10. – C. 1185-94.

79. Ravelli A., Villanacci V. Tricks of the trade: How to avoid histological pitfalls in celiac disease // *Pathol Res Pract.* – 2012. – T. 208, № 4. – C. 197-202.

80. Lee S. K., Green P. H. Endoscopy in celiac disease // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2005. – T. 21, № 5. – C. 589-94.

81. Ciaccio E. J., Lewis S. K., Bhagat G., Green P. H. Coeliac disease and the videocapsule: what have we learned till now // *Ann Transl Med.* – 2017. – T. 5, № 9. – C. 197.

82. Perez-Cuadrado-Robles E., Lujan-Sanchis M., Elli L., Juanmartinena-Fernandez J. F., Garcia-Lledo J., Ruano-Diaz L., Egea-Valenzuela J., Jimenez-Garcia V. A., Arguelles-Arias F., Juan-Acosta M. S., Carretero-Ribon C., Alonso-Lazaro N., Rosa B., Sanchez-Ceballos F., Lopez-Higueras A., Fernandez-Urien-Sainz I., Branchi F., Valle-Muñoz J., Borque-Barrera P., Gonzalez-Vazquez S., Pons-Beltran V., Xavier S., Gonzalez-Suarez B., Herrerias-Gutierrez J. M., Perez-Cuadrado-Martinez E., Sempere-Garcia-Arguelles J., (SEED) E. a. C. E. S. S. G. o. t. S. S. o. D. E. Role of capsule endoscopy in alarm features and non-responsive celiac disease: A European multicenter study // *Dig Endosc.* – 2018. – T. 30, № 4. – C. 461-466.

83. Catassi C., Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening-are we there yet? // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – T. 11, № 8. – C. 457-8.

84. Savvateeva L. V., Erdes S. I., Antishin A. S., Zamyatnin A. A. Overview of Celiac Disease in Russia: Regional Data and Estimated Prevalence // *J Immunol Res.* – 2017. – T. 2017. – C. 2314813.

85. Adriaanse M. P. M., Mubarak A., Riedl R. G., Ten Kate F. J. W., Damoiseaux J. G. M. C., Buurman W. A., Houwen R. H. J., Vreugdenhil A. C. E., Group C. D. S. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP // *Sci Rep.* – 2017. – T. 7, № 1. – C. 8671.

86. Oldenburger I. B., Wolters V. M., Kardol-Hoefnagel T., Houwen R. H. J., Otten H. G. Serum intestinal fatty acid-binding protein in the noninvasive diagnosis of celiac disease // *APMIS.* – 2018. – T. 126, № 3. – C. 186-190.

87. Laass M. W., Röber N., Range U., Noß L., Roggenbuck D., Conrad K. Loss and Gain of Tolerance to Pancreatic Glycoprotein 2 in Celiac Disease // *PLoS One.* – 2015. – T. 10, № 6. – C. e0128104.

88. Morón B., Verma A. K., Das P., Taavela J., Dafik L., Diraimondo T. R., Albertelli M. A., Kraemer T., Mäki M., Khosla C., Rogler G., Makharia G. K. CYP3A4-catalyzed simvastatin metabolism as a non-invasive marker of small intestinal health in celiac disease // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – T. 108, № 8. – C. 1344-51.

89. Arasaradnam R. P., Westenbrink E., McFarlane M. J., Harbord R., Chambers S., O'Connell N., Bailey C., Nwokolo C. U., Bardhan K. D., Savage R., Covington J. A. Differentiating coeliac disease from irritable bowel syndrome by urinary volatile organic compound analysis--a pilot study // *PLoS One.* – 2014. – T. 9, № 10. – C. e107312.

90. Withoff S., Li Y., Jonkers I., Wijmenga C. Understanding Celiac Disease by Genomics // *Trends Genet.* – 2016. – T. 32, № 5. – C. 295-308.

91. Hill I. D., Dirks M. H., Liptak G. S., Colletti R. B., Fasano A., Guandalini S., Hoffenberg E. J., Horvath K., Murray J. A., Pivor M., Seidman E. G., North American Society for Pediatric Gastroenterology H., Nutrition. 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. – T. 40, № 1. – C. 1-19.

92. Bai J. C., Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Celiac Disease February 2017 // *J Clin Gastroenterol.* – 2017. – T. 51, № 9. – C. 755-768.

93. Rubio-Tapia A., Hill I. D., Kelly C. P., Calderwood A. H., Murray J. A., Gastroenterology A. C. o. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – T. 108, № 5. – C. 656-76; quiz 677.

94. Green P. H., Cellier C. Celiac disease // *N Engl J Med.* – 2007. – T. 357, № 17. – C. 1731-43.

95. Fasano A., Not T., Wang W., Uzzau S., Berti I., Tommasini A., Goldblum S. E. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease // *Lancet.* – 2000. – T. 355, № 9214. – C. 1518-9.

96. Schuppan D., Junker Y., Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies // *Gastroenterology.* – 2009. – T. 137, № 6. – C. 1912-33.

97. Meresse B., Ripoché J., Heyman M., Cerf-Bensussan N. Celiac disease: from oral tolerance to intestinal inflammation, autoimmunity and lymphomagenesis // *Mucosal Immunol.* – 2009. – T. 2, № 1. – C. 8-23.

98. Vader L. W., de Ru A., van der Wal Y., Kooy Y. M., Benckhuijsen W., Mearin M. L., Drijfhout J. W., van Veelen P., Koning F. Specificity of tissue transglutaminase explains cereal toxicity in celiac disease // *J Exp Med.* – 2002. – T. 195, № 5. – C. 643-9.

99. Petersen J., Montserrat V., Mujico J. R., Loh K. L., Beringer D. X., van Lummel M., Thompson A., Mearin M. L., Schweizer J., Kooy-Winkelaar Y., van Bergen J., Drijfhout J. W., Kan W. T., La Gruta N. L., Anderson R. P., Reid H. H., Koning F., Rossjohn J. T-cell receptor recognition of HLA-DQ2-gliadin complexes associated with celiac disease // *Nat Struct Mol Biol.* – 2014. – T. 21, № 5. – C. 480-8.

100. Petersen J., van Bergen J., Loh K. L., Kooy-Winkelaar Y., Beringer D. X., Thompson A., Bakker S. F., Mulder C. J., Ladell K., McLaren J. E., Price D. A., Rossjohn J., Reid H. H., Koning F. Determinants of gliadin-specific T cell selection in celiac disease // *J Immunol.* – 2015. – T. 194, № 12. – C. 6112-22.

101. Hujoel I. A., Reilly N. R., Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2019. – T. 48, № 1. – C. 19-37.

102. Abadie V., Sollid L. M., Barreiro L. B., Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis // *Annu Rev Immunol.* – 2011. – T. 29. – C. 493-525.

103. Volta U., Bardella M. T., Calabrò A., Troncone R., Corazza G. R., Sensitivity S. G. f. N.-C. G. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity // *BMC Med.* – 2014. – T. 12. – C. 85.

104. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D. S., Cellier C., Mulder C. J., Lundin K. E. A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders // *United European Gastroenterol J.* – 2019. – T. 7, № 5. – C. 583-613.

105. Robinson J., Waller M. J., Parham P., Bodmer J. G., Marsh S. G. IMGT/HLA Database--a sequence database for the human major histocompatibility complex // *Nucleic Acids Res.* – 2001. – T. 29, № 1. – C. 210-3.
106. Sollid L. M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder // *Nat Rev Immunol.* – 2002. – T. 2, № 9. – C. 647-55.
107. Tollefsen S., Arentz-Hansen H., Fleckenstein B., Molberg O., Ráki M., Kwok W. W., Jung G., Lundin K. E., Sollid L. M. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease // *J Clin Invest.* – 2006. – T. 116, № 8. – C. 2226-36.
108. Sollid L. M. Molecular basis of celiac disease // *Annu Rev Immunol.* – 2000. – T. 18. – C. 53-81.
109. Karell K., Louka A. S., Moodie S. J., Ascher H., Clot F., Greco L., Ciclitira P. J., Sollid L. M., Partanen J., Disease E. G. C. o. C. 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. – T. 64, № 4. – C. 469-77.
110. Liu E. Genetic testing for celiac disease // *MLO Med Lab Obs.* – 2006. – T. 38, № 1. – C. 10-3; quiz 14-5.
111. Sollid L. M., Lie B. A. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – T. 3, № 9. – C. 843-51.
112. Savvateeva L. V., Erdes S. I., Antishin A. S., Zamyatnin A. A. Current Paediatric Coeliac Disease Screening Strategies and Relevance of Questionnaire Survey // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2018. – T. 177, № 4. – C. 370-380.
113. Catassi C., Lionetti E. Case finding for celiac disease is okay, but is it enough? // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2013. – T. 57, № 4. – C. 415-7.
114. Hill I. D. Screening for celiac disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2013. – T. 57, № 4. – C. 414-5.
115. Ludvigsson J. F., Card T. R., Kaukinen K., Bai J., Zingone F., Sanders D. S., Murray J. A. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups // *United European Gastroenterol J.* – 2015. – T. 3, № 2. – C. 106-20.

116. Alessandrini S., Giacomoni E., Muccioli F. Mass population screening for celiac disease in children: the experience in Republic of San Marino from 1993 to 2009 // *Ital J Pediatr.* – 2013. – T. 39. – C. 67.

117. Mustalahti K., Sulkanen S., Holopainen P., Laurila K., Collin P., Partanen J., Maki M. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families // *Scand J Gastroenterol.* – 2002. – T. 37, № 2. – C. 161-5.

118. Catassi C., Räscher I. M., Gandolfi L., Pratesi R., Fabiani E., El Asmar R., Frijia M., Bearzi I., Vizzoni L. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? // *Lancet.* – 1999. – T. 354, № 9179. – C. 647-8.

119. Ben Hariz M., Kallel-Sellami M., Kallel L., Lahmer A., Halioui S., Bouraoui S., Laater A., Sliti A., Mahjoub A., Zouari B., Makni S., Maherzi A. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – T. 19, № 8. – C. 687-94.

120. Sood A., Midha V., Sood N., Bhatia A. S., Avasthi G. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India // *Gut.* – 2003. – T. 52, № 11. – C. 1587-90.

121. Naik P. A., Zopf T. E., Kakar D. N., Singh M., Sood S. K. Anthropometric profile of the pre-school children of Punjab // *Indian Pediatr.* – 1976. – T. 13, № 12. – C. 919-27.

122. Singh P., Seth A., Kumar P., Sajjan S. Coexistence of celiac disease & type 1 diabetes mellitus in children // *Indian J Med Res.* – 2017. – T. 145, № 1. – C. 28-32.

123. Shahraki T., Hill I. D. Clinical Spectrum of Celiac Disease in Children in Sistan and Baluchestan Province // *Arch Iran Med.* – 2016. – T. 19, № 11. – C. 762-767.

124. Shahraki T., Hill I. Prevalence of celiac disease in first-degree relative of children in Sistan and Baluchestan province (Iran) // *J Dig Dis.* – 2016. – T. 17, № 10. – C. 685-691.

125. Larsson K., Carlsson A., Cederwall E., Jönsson B., Neiderud J., Jonsson B., Lernmark A., Ivarsson S. A., Group S. S. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes // *Pediatr Diabetes.* – 2008. – T. 9, № 4 Pt 2. – C. 354-9.

126. Salardi S., Volta U., Zucchini S., Fiorini E., Maltoni G., Vaira B., Cicognani A. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2008. – T. 46, № 5. – C. 612-4.

127. Tuhan H., Isik S., Abaci A., Simsek E., Anik A., Anal O., Bober E. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis // *Turk Pediatri Ars.* – 2016. – T. 51, № 2. – C. 100-5.

128. Norström F., van der Pals M., Myléus A., Hammarroth S., Högberg L., Isaksson A., Ivarsson A., Carlsson A. Impact of Thyroid Autoimmunity on Thyroid Function in 12-year-old Children With Celiac Disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2018. – T. 67, № 1. – C. 64-68.

129. Sattar N., Lazare F., Kacer M., Aguayo-Figueroa L., Desikan V., Garcia M., Lane A., Chawla A., Wilson T. Celiac disease in children, adolescents, and young adults with autoimmune thyroid disease // *J Pediatr.* – 2011. – T. 158, № 2. – C. 272-5.e1.

130. Nadeem M., Roche E. F. Coeliac disease in Turner syndrome // *Arch Dis Child.* – 2013. – T. 98, № 8. – C. 649-50.

131. Hamza R. T., Raof N. A., Abdallah K. O. Prevalence of multiple forms of autoimmunity in Egyptian patients with Turner syndrome: relation to karyotype // *J Pediatr Endocrinol Metab.* – 2013. – T. 26, № 5-6. – C. 545-50.

132. Costa Gomes R., Cerqueira Maia J., Fernando Arrais R., André Nunes Jatobá C., Auxiliadora Carvalho Rocha M., Edinilma Felinto Brito M., Laissa Oliveira Nazion A., Marques Maranhão C., De Sousa Maranhão H. The celiac iceberg: from the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome // *Scand J Gastroenterol.* – 2016. – T. 51, № 2. – C. 178-85.

133. Uibo O., Teesalu K., Metskula K., Reimand T., Saat R., Sillat T., Reimand K., Talvik T., Uibo R. Screening for celiac disease in Down's syndrome patients revealed cases of subtotal villous atrophy without typical for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies // *World J Gastroenterol.* – 2006. – T. 12, № 9. – C. 1430-4.

134. Csizmadia C. G., Mearin M. L., Oren A., Kromhout A., Crusius J. B., von Blomberg B. M., Peña A. S., Wiggers M. N., Vandenbroucke J. P. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome // *J Pediatr.* – 2000. – T. 137, № 6. – C. 756-61.

135. Mihçı E., Nur B. G., Berker-Karaüzüm S., Yılmaz A., Artan R. Celiac disease in patients with Williams-Beuren syndrome // *Turk J Pediatr.* – 2015. – T. 57, № 6. – C. 599-604.

136. Oliveira J. R., Cabral A. J., Ferreira E., Capelinha F., Spinola H., Goncalves R. Celiac disease in children from Madeira island and its prevalence in first degree relatives // *Arq Gastroenterol.* – 2014. – T. 51, № 2. – C. 151-4.

137. Mishra A., Prakash S., Kaur G., Sreenivas V., Ahuja V., Gupta S. D., Makharia G. K. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of Indian celiac disease patients // *Dig Liver Dis.* – 2016. – T. 48, № 3. – C. 255-9.

138. Sood A., Midha V., Sood N., Avasthi G., Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – T. 21, № 10. – C. 1622-5.

139. Dalgic B., Sari S., Basturk B., Ensari A., Egritas O., Bukulmez A., Baris Z., Turkish Celiac Study G. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children // *Am J Gastroenterol.* – 2011. – T. 106, № 8. – C. 1512-7.

140. Barada K., Abu Daya H., Rostami K., Catassi C. Celiac disease in the developing world // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2012. – T. 22, № 4. – C. 773-96.

141. Rubio-Tapia A., Murray J. A. Celiac disease // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2010. – T. 26, № 2. – C. 116-22.

142. Tuhan H., Işık S., Abacı A., Şimşek E., Anık A., Anal Ö., Böber E. Celiac disease in children and adolescents with Hashimoto Thyroiditis // *Turk Pediatri Ars.* – 2016. – T. 51, № 2. – C. 100-5.

143. Ansaldi N., Palmas T., Corrias A., Barbato M., D'Altiglia M. R., Campanozzi A., Baldassarre M., Rea F., Pluvio R., Bonamico M., Lazzari R., Corrao G. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2003. – T. 37, № 1. – C. 63-6.

144. Mishra A., Srivastava R. N., Awasthi S., Parmar D., Mishra P. Expression of Genes and Their Polymorphism Influences the Risk of Knee Osteoarthritis // *J Nucleic Acids*. – 2017. – T. 2017. – C. 3138254.

145. Cohn A., Sofia A. M., Kupfer S. S. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis // *Curr Diab Rep*. – 2014. – T. 14, № 8. – C. 517.

146. Du Y., Shan L. F., Cao Z. Z., Feng J. C., Cheng Y. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis // *Oncotarget*. – 2018. – T. 9, № 4. – C. 5387-5396.

147. Roy A., Laszkowska M., Sundstrom J., Lebwohl B., Green P. H., Kampe O., Ludvigsson J. F. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis // *Thyroid*. – 2016. – T. 26, № 7. – C. 880-90.

148. Oliveira A., Trindade E., Tavares M., Lima R., Terra M., Dias J. A. Celiac disease in first degree relatives of celiac children // *Arq Gastroenterol*. – 2012. – T. 49, № 3. – C. 204-7.

149. Pham-Short A., Donaghue K. C., Ambler G., Phelan H., Twigg S., Craig M. E. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review // *Pediatrics*. – 2015. – T. 136, № 1. – C. e170-6.

150. Ventura A., Facchini S., Amantidu C., Andreotti M. F., Andrighetto A., Baggiani A., Benedetti F., Bonati S., Buonaterra I., Capozzo M., Ciscato E., Cracco F., Ferrari G., Fornale M., Fusco F., Laverda E., Mardiciaro M., Nicolussi E., Pasinato L., Pittarello D., Pizio E., Salvadori R., Sambugaro D., Sassolino S., Spavanello V., Visan C. T., Ziglio G., Zuffellato V. Searching for celiac disease in pediatric general practice // *Clin Pediatr (Phila)*. – 2001. – T. 40, № 10. – C. 575-7.

151. Kinos S., Kurppa K., Ukkola A., Collin P., Lahdeaho M. L., Huhtala H., Kekkonen L., Maki M., Kaukinen K. Burden of illness in screen-detected children with celiac disease and their families // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2012. – T. 55, № 4. – C. 412-6.

152. Tortora R., Zingone F., Rispo A., Bucci C., Capone P., Imperatore N., Caporaso N., D'Agosto D., Ciacci C. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre // *Scand J Gastroenterol.* – 2016. – T. 51, № 10. – C. 1179-83.

153. Nordyke K., Norstrom F., Lindholm L., Carlsson A., Danielsson L., Emmelin M., Hogberg L., Karlsson E., Ivarsson A. Health-related quality-of-life in children with coeliac disease, measured prior to receiving their diagnosis through screening // *J Med Screen.* – 2011. – T. 18, № 4. – C. 187-92.

154. Hogen Esch C. E., Rosen A., Auricchio R., Romanos J., Chmielewska A., Putter H., Ivarsson A., Szajewska H., Koning F., Wijmenga C., Troncone R., Mearin M. L., Prevent C. D. S. G. The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – T. 22, № 12. – C. 1424-30.

155. Power M., Fell G., Wright M. Principles for high-quality, high-value testing // *Evid Based Med.* – 2013. – T. 18, № 1. – C. 5-10.

156. Murphy J. M., Berwick D. M., Weinstein M. C., Borus J. F., Budman S. H., Klerman G. L. Performance of screening and diagnostic tests. Application of receiver operating characteristic analysis // *Arch Gen Psychiatry.* – 1987. – T. 44, № 6. – C. 550-5.

157. Rostom A., Murray J. A., Kagnoff M. F. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease // *Gastroenterology.* – 2006. – T. 131, № 6. – C. 1981-2002.

158. Holtmeier W., Caspary W. F. Celiac disease // *Orphanet J Rare Dis.* – 2006. – T. 1. – C. 3.

159. Begué C., Beratarrechea A. G., Varela E., Piccioni H. L., Rodota L., Castro M. E., Koll M. F., Bustos D., Dawidowski A., Langlois E., Marchetti M., De Paula J. A. [Celiac disease: diagnosis prevalence in a community hospital] // *Acta Gastroenterol Latinoam.* – 2010. – T. 40, № 4. – C. 317-22.

160. Troncone R., Bhatnagar S., Butzner D., Cameron D., Hill I., Hoffenberg E., Maki M., Mendez V., de Jimenez M. Z., European Society for Paediatric Gastroenterology H. p. a. N. Celiac disease and other immunologically mediated

disorders of the gastrointestinal tract: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2004. – T. 39 Suppl 2. – C. S601-10.

11. Диабет I типа?
- | | | | |
|--|-----|----|---------|
| | Нет | Да | Не знаю |
|--|-----|----|---------|
-
12. Синдром Дауна, синдром Тернера или синдром Уильяма (Вильямса)?
- | | | | |
|--|-----|----|---------|
| | Нет | Да | Не знаю |
|--|-----|----|---------|
-
13. Аутизм, гиперактивность, неспособность к обучению (серьезные трудности в обучении), синдром дефицита внимания?
- | | | | |
|--|-----|----|---------|
| | Нет | Да | Не знаю |
|--|-----|----|---------|
-
14. Есть ли родственники первой степени родства (родители и дети, родные братья или сестры) с подтвержденным диагнозом «Целиакия»?
- | | | | |
|--|-----|----|---------|
| | Нет | Да | Не знаю |
|--|-----|----|---------|
-
15. Большая продолжительность пропусков из-за болезней (более 15 дней)?
- | | | | |
|--|-----|----|---------|
| | Нет | Да | Не знаю |
|--|-----|----|---------|
-
16. Признаки плохой переносимости продуктов, содержащих глютен - белок, содержащийся в пшенице, ржи и ячмене.
- | | | | | | |
|--|---------|-------|-------|-------------|---------|
| | Никогда | Редко | Часто | Очень часто | Не знаю |
|--|---------|-------|-------|-------------|---------|
-
17. Время между употреблением в пищу глютен-содержащих продуктов и появлением симптомов
- | | | | |
|--|-----------------|-----------|--------------|
| | 6 часов и менее | 6–24 часа | Больше суток |
|--|-----------------|-----------|--------------|

 Ф.И.О. или инициалы пациента
 (печатными буквами)

 Дата и время

 Подпись пациента или родителя

 Телефон для связи (если считаете необходимым)

 E-mail (если считаете необходимым)