

Г.Н. Янкина¹, Е.В. Лошкова¹, Е.И. Кондратьева^{1,2}, В.А. Желев¹, Е.В. Михалев¹

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ЦЕЛИАКИИ

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск;
²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, РФ

Непереносимость белка пшеницы включает группу патологических состояний, объединенных в 3 формы: аутоиммунную, в т.ч. целиакию, аллергическую и неаллергическую/неаутоиммунную (гиперчувствительность к глютену). Для каждой из этих форм характерно сочетание с большим количеством различных по патогенезу хронических заболеваний, ряд из которых хорошо известен, например, сахарный диабет 1-го типа, мозжечковая атаксия и др., а некоторые заболевания встречаются в ассоциациях с непереносимостью белка пшеницы гораздо реже, например, болезнь Крона, алопеция. В связи с объективными трудностями диагностики различных форм непереносимости белка пшеницы и ассоциированных с ними полипатий в статье приводится краткая характеристика возможных коморбидных состояний с описанием клинических случаев.

Ключевые слова: целиакия, непереносимость белка пшеницы, гиперчувствительность к глютену, коморбидность, сахарный диабет 1-го типа, алопеция, болезнь Крона.

Цит.: Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, Е.И. Кондратьева, В.А. Желев, Е.В. Михалев. Коморбидность при целиакии. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 140–149.

G.N. Yankina¹, E.V. Loshkova¹, E.I. Kondratyeva^{1,2}, V.A. Zhelev¹, E.V. Mikhalev¹

COMORBIDITY IN CELIAC DISEASE

¹Siberian State Medical University, Tomsk; ²Research Centre of Medical Genetics, Moscow, Russia

Wheat protein intolerance includes a group of pathological conditions, united into 3 forms: autoimmune, incl. celiac disease, allergic and non-allergic/non-autoimmune (hypersensitivity to gluten). Each of these forms is characterized by a combination with a large number of different pathological chronic diseases. Some of them are well known, for example, type 1 diabetes mellitus, cerebellar ataxia, etc., and some diseases are found in associations with wheat protein intolerance much less often, for example, Crohn's disease, alopecia. Due to objective difficulties in diagnosing various forms of wheat protein intolerance and associated polyopathies, the review provides a brief description of possible comorbid conditions with clinical cases description.

Keywords: celiac disease, wheat protein intolerance, gluten hypersensitivity, comorbidity, type 1 diabetes mellitus, alopecia, Crohn's disease.

Quote: G.N. Yankina, E.V. Loshkova, E.I. Kondratyeva, V.A. Zhelev, E.V. Mikhalev. Comorbidity in celiac disease. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 140–149.

На сегодняшний день мы понимаем, что аутоиммунная форма непереносимости белка пшеницы – целиакия (Ц), а также гиперчув-

ствительность к глютену (ГГ) являются распространенными заболеваниями, способными манифестировать в любом возрасте, и включают

Контактная информация:

Янкина Галина Николаевна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Адрес: Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2
Тел.: (960) 973-92-85, E-mail: gal.happy@mail.ru
Статья поступила 4.09.17, принята к печати 17.11.17.

Contact Information:

Yankina Galina Nikolaevna – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department, Siberian State Medical University
Address: Russia, 634050, Tomsk, Moskovskiy trakt, 2
Tel.: (960) 973-92-85, E-mail: gal.happy@mail.ru
Received on Sep. 4, 2017, submitted for publication on Nov. 17, 2017.

широкий спектр симптомов. Гиподиагностика непереносимости белка пшеницы имеет место и зарубежом, и в нашей стране, что объясняется прежде всего объективными трудностями постановки диагноза в связи с большим количеством внекишечных манифестаций данных состояний [1–6]. Благодаря совершенствованию понимания механизмов патогенеза Ц сегодня показано, что ряд форм манифестации Ц имеет классический аутоиммунный характер, например, герпетиформный дерматит Дюринга (рис. 1), мозжечковая атаксия, аутоиммунные поражения суставов, рецидивирующий афтозный стоматит (рис. 2) [7, 8], тогда как другие являются результатом хронического воспаления в кишечнике и мальабсорбции, например, анемия, дистрофия зубной эмали (рис. 2), остеопороз (рис. 3), задержка физического и полового развития [9, 10]. При Ц может быть вовлечен в патологический процесс абсолютно любой орган (ЦНС, печень, зубы, суставы) [11]. Очень часто внекишечные проявления Ц являются моносимптомами заболевания, что затрудняет постановку диагноза аутоиммунной формы непереносимости белка пшеницы [12].

Непереносимость белка пшеницы и коморбидность. На сегодняшний день мы все чаще и чаще вынуждены обсуждать коморбидность в течении заболеваний, что связано с «омоложением» патологии, улучшением диагностики, совершенствованием методов выхаживания и терапии тяжелых пациентов. Понятие «коморбидности» (лат. со — вместе, morbus — болезнь) ввел в 1970 г. Alvan Feinstein — выдающийся американский врач, исследователь и эпидемиолог. Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [14]. Явление коморбидности проф. А. Feinstein продемонстрировал на примере соматических больных острой ревматической лихорадкой, обнаружив худший прогноз пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями [15]. Обсуждать непереносимость белка пшеницы в контексте коморбидности сейчас очень важно, поскольку очень часто мы сталкиваемся в своей практике с полипатией при «глютенассоциированных» заболеваниях. В связи с этим целью настоящей публикации является повышение информированности практикующих врачей в отношении разнообразия манифестаций непереносимости белка пшеницы, особенностей течения заболеваний в сочетании с множественной патологией.

Непереносимость белка пшеницы и классические аутоиммунные полипатии. Согласно данным норвежского регистра пациентов с Ц, в котором зарегистрированы сведения о 3006 детях (58,2% девочек), общая частота Ц составляет 3,8:1000 (95% [CI] 3,7–3,9:1000) детского населения, 4,5 случая на 1000 (CI 4,3–4,7) среди девочек и реже ($p < 0,001$) Ц диагностируется среди мальчиков – 3,1 случая (CI 2,9–3,3:1000),



Рис. 1. Герпетиформный дерматит Дюринга [3].

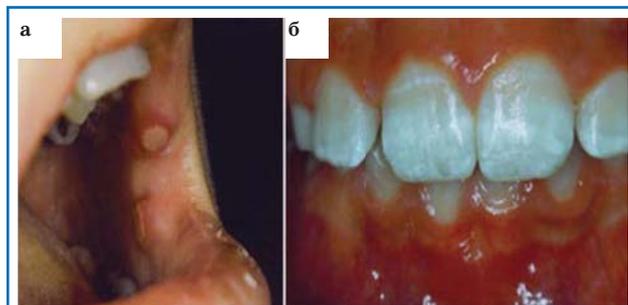


Рис. 2. Поражение ротовой полости в виде афтозного стоматита (а) и дистрофия зубной эмали при целиакии (б) [3].



Рис. 3. Остеопороз и переломы костей таза при целиакии [3].

обращает на себя внимание высокая частота коморбидных заболеваний (214 из 3006 (7,1%)), в виде сочетания Ц с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) ($n=142$, 4,7%), сочетание с синдромом Дауна ($n=47$, 1,6%) и тиреопатиями ($n=41$, 1,4%) [16]. В отдельных странах Европы наблюдается очень высокая распространенность бессимптомной Ц среди детей с СД1, достигающая 4,5%, что диктует необходимость проведения сплошного скрининга среди больных СД1 [17]. Показано, что пациенты с СД1 серологически позитивные в отношении Ц, т.е. без клинической симптоматики Ц, но имеющие высокие значения антител (АТ) к тканевой трансглутаминазе, характеризуются более ранней манифестацией СД1 ($p < 0,0001$) [18]. В отношении генетического контроля заболевания HLA-системой продемонстрировано, что для пациентов, страдающих СД1, риск Ц увеличивается при гетерозиготном DQ2.5/DQ8, а также гомо- и гетерозиготном DQ2.5 HLA-носителем [19].

Таким образом, проведение скрининга необходимо среди детей, имеющих раннюю манифестацию заболевания, неконтролируемое течение СД, детей со сложностями в подборе инсулиноте-

рапии, а также с ранним развитием диабетических осложнений.

В качестве иллюстрации ранней манифестации аутоиммунной патологии, неконтролируемого течения заболевания и быстрого развития и прогрессирования осложнений ниже приводим описание клинического случая сочетания СД1 с Ц [4].

Нужно отметить, что обследование пациентов проводилось в рамках комплексной научной темы после подписания законным представителем пациента информированного согласия, согласно разработанному научной группой протоколу исследования (одобрен решением локального этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ МЗ РФ, регистрационный № 830 от 26.05.2008).

Больной Н., на момент обращения мальчику 14 лет (рис. 4). Диагноз: сахарный диабет 1-го типа, фаза декомпенсации, тяжелое лабильное течение (E10.1). Осложнения: липодистрофии. Синдром Нобекура (задержка роста, дефицит массы, гепатомегалия). Периферическая нейропатия нижних конечностей, стадия начальных проявлений (E10.4). Диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия (E10.3). Снижение минеральной плотности кости (E83.8). Ассоциированные заболевания: Целиакия типичная (K90.0). Сопутствующие заболевания: Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (K21.0). Сочетанная паразитарная инвазия (описторхоз (B66.0), лямблиоз (A07.1)). Дисфункция билиарного тракта, гипокинезия желчного пузыря с явлениями дисхолии (K81.8). Хронический гастродуоденит, *Helicobacter pylori*-ассоциированный (K29.9). Диффузный нетоксический зуб I степени, зутирез (E01.2).

На момент обращения предъявлял следующие жалобы: боли и вздутие живота, рвота съеденной пищей, отрыжка кислым, неустойчивый стул, боли в ногах, высокий уровень гликемии, частые гипогликемические состояния (1–3 раза в неделю), как в дневные, так и в ночные часы, отставание в росте и массе. При анализе анамнеза жизни пациента выявлены следующие особенности: отягощенный перинатальный анамнез – ребенок от III беременности I родов, беременность протекала на фоне сочетанного гестоза III степени, ожирения II степени, зоба II–III степени, хроническая внутриутробная гипоксия плода выявлена в 28 недель. Роды в 36 недель путем кесарева сечения, масса тела 2200 г, рост 47 см, зарегистрирована

низкая масса тела при рождении, ЗВУР. На 6-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС смешанного (гипоксически-инфекционно-травматического) генеза, сочетанное, средней степени тяжести. Грудное вскармливание до 4 мес, затем смешанное до 6 мес (докорм цельным коровьим молоком), после 6 мес ребенок находился на искусственном вскармливании. Глютеносодержащие продукты введены в рацион ребенка в возрасте 4 мес (печенье с молоком, манная каша, овсяная каша). С 4-месячного возраста у ребенка появились проявления энтерального синдрома в виде жидкого стула до 5–6 раз в день с примесью зелени и слизи, зловонного, частично непереваренного, а также вздутие живота. До 1 года наблюдались частые респираторные инфекции в виде рецидивирующего (4 эпизода) обструктивного бронхита, каждый эпизод респираторной инфекции сопровождался назначением антибактериальной терапии (аминопенициллины, макролиды).

В возрасте 1 года 5 месяцев выявлена гипотрофия I степени, сохранялись проявления перинатальной энцефалопатии смешанной, с гипертензионным синдромом, синдромом двусторонней пирамидной недостаточности. В возрасте 2 лет выставлен диагноз СД1, впервые выявленный. Заболевание манифестировало в виде кетоацидотической комы I степени, были назначены диета и заместительная инсулинотерапия. От 2 до 4 раз в год мальчик госпитализировался с декомпенсацией основного заболевания в эндокринологическое отделение, в возрасте 3 лет выявлены осложнения СД1: жировой гепатоз, энцефалопатия (на фоне частых гипогликемических состояний). Одновременно с этим продолжали беспокоить боли в животе, вздутие, рвота, жидкий стул до 7–8 раз в сутки. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта трактовались как дисбактериоз кишечника. В возрасте 4 лет сохранялись жалобы на жидкий стул до 4–5 раз, со стороны ЦНС жалобы на раздражительность и агрессивность. Ежегодно от 5 до 7 раз в год у ребенка отмечались ОРЗ в виде ринофарингитов, протекали без гипертермии. Течение СД лабильное, со склонностью к кетоацидозу, с плохо контролируемой гипергликемией, уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) колебался от 10 до 13,5%, с частыми гипогликемическими состояниями. Резко выражены агрессивность и тревожно-депрессивное состояние. В 14 лет заподозрен и подтвержден диагноз: целиакия типичная, декомпенсированная, осложненная задержкой физического развития, остеопеническим синдромом. Диагноз Ц установлен на основании клинических проявлений: энтеральный синдром (полифекалия, стул до 4–5 раз в день, кашицеобразный, зловонный, плохо смываемый); вздутие живота, периодически рвота; нутритивная недостаточность (дефицит роста и массы тела); данных серологического исследования (уровень АТ к глютену (AGA A, AGA G): AGA A 21,8 ед/л; AGA G 89,8 ед/мл (норма до 25 ед/мл), АТ к тканевой транслугтаминазе (TTG) 71 ед/мл (норма до 10 ед/мл); морфологического исследования – картина слизистой оболочки тонкого кишечника (СОТК) соответствует стадии IIIA (парциальная атрофия ворсинок) согласно классификации



Рис. 4. Внешний вид пациента с СД1 и Ц.

Морфометрическая характеристика биоптата слизистой оболочки тощей кишки пациента с СД1 и Ц

Признаки атрофической энтеропатии при Ц (Ю.А. Лысиков, 2003)	Биоптат пациента
Высота ворсинок (менее 200 мкм)	150 мкм
Глубина крипт (более 300 мкм)	320 мкм
Толщина слизистой оболочки (менее 450 мкм)	420 мкм
Соотношение ворсинка/крипта (менее 2)	0,9
Лимфоцитарная инфильтрация эпителия (межэпителиальные лимфоциты, %) (более 40%)	60%
Количество бокаловидных клеток	Резко уменьшено – 0,1 клетка на 10 эпителиоцитов

M.N. Marsh (1992) (см. таблицу); результатов HLA-типирования: обнаружены маркеры, отвечающие за наследственную предрасположенность к Ц в гомозиготном состоянии DQA1*501*501, DQB1*303*301 (гаплотип DQ7).

Состояние пациента на момент постановки диагноза Ц средней степени тяжести. Кожа бледно-розовая, умеренной влажности, сухость голеней, стоп, диабетический румянец (рубеоз), ксантохромия ладоней и стоп. Слизистая оболочка полости рта влажная, язык сухой, обложен бело-желтым налетом, кариес зубов. Липодистрофии на плечах, бедрах, животе. Костная система – нарушение осанки, нижняя апертура грудной клетки расширена. Со стороны сердечно-сосудистой системы выражен систолический шум на верхушке сердца, тоны сердца приглушены. Живот вздут, округлой формы болезненный в эпигастрии, правом подреберье. Нижний край печени +10 см +12 см – 2/3, край плотный, болезненный. Селезенка не пальпируется. Болевая и температурная чувствительность нарушена на дистальных фалангах пальцев.

Синдром цитолиза, зарегистрированный по результатам биохимического анализа крови (повышение уровня АСТ до 120 ед/л и АЛТ до 135 ед/л), был купирован на фоне соблюдения безглютеновой диеты (БГД). С целью дифференциальной диагностики синдрома цитолиза мальчик обследован на маркеры вирусных, аутоиммунных гепатитов – результаты отрицательные. УЗИ органов брюшной полости: Жировой гепатоз. Признаки дисхолии (эхоплотная взвесь в желчном пузыре). Диффузное изменение почек (размеры правой почки 105x40 мм ↑, левой – 105x47 мм ↑), пирамиды дифференцируются слабо, толщина 17 мм, слой 2:1, чашечно-лоханочная система без особенностей. Печень выступает на 88 мм, край закруглен, эхоплотность усилена с угасанием к периферии. Структура паренхимы ближе к гомогенной. Косой внутренний размер правой доли до 145 мм ↑, сосудистый рисунок обеднен.

Динамика клинической симптоматики на фоне соблюдения БГД была следующей. Объективный статус (на фоне соблюдения БГД в течение 2 лет): сознание ясное, состояние удовлетворительное. Кожа бледно-розовая, умеренной влажности, диабетический румянец (рубеоз), ксантохромия ладоней и стоп. Слизистая оболочка рта влажная, розовая. Кариеса нет. Липодистрофии на плечах, бедрах, животе. Костная система – нарушение осанки, нижняя

апертура грудной клетки расширена. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Живот округлой формы безболезненный. Печень +3 см +3,5 см – 1/3, край плотный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Нервная система: психоэмоциональный тонус удовлетворительный, исчезли агрессивность, депрессивность. Болевая чувствительность нарушена на дистальных фалангах пальцев. Рост на момент осмотра 146 см (дефицит 33 см), масса тела 35 кг (дефицит 2 кг). Appetit нормализовался, вздутие живота значительно уменьшилось, стул 1 раз в день, оформленный, коричневого, смывается хорошо.

В целом, на фоне БГД улучшилось общее самочувствие, уменьшились агрессивность и тревожность, улучшились показатели нутритивного статуса, купирован энтеральный синдром, уровень гликемии стал стабильным. Значительно уменьшилась частота гипогликемических состояний (до назначения БГД кратность гипогликемий регистрировалась 4–5 раз в неделю, в то время как на фоне диеты число гипогликемий сократилось до 3–4 раз в месяц). За первые 6 месяцев соблюдения БГД прибавка роста составила 3 см, массы тела – 2 кг; в течение первого года лечения прибавка роста – 8 см, массы тела – 4 кг (рис. 5).

Уровень HbA_{1c} снизился до 9,8–8,3%. Уменьшился уровень АТ к глютену: АГА А 13,4 ед/мл, АГА G 53,1 ед/мл, произошла нормализация АТ к тканевой трансглутаминазе (2,3 ед/мл при норме до 10 ед/мл).

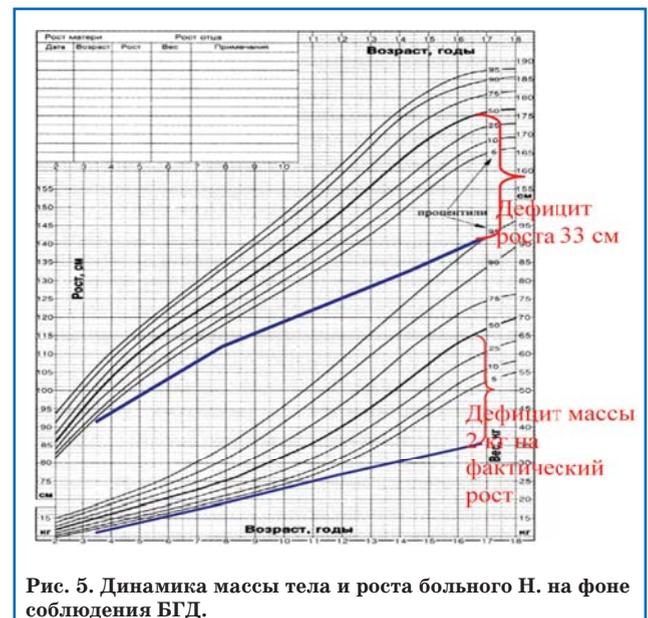


Рис. 5. Динамика массы тела и роста больного Н. на фоне соблюдения БГД.

Клиническая ситуация демонстрирует положительную динамику и компенсацию углеводного обмена на фоне соблюдения БГД. Возможно, своевременная диагностика непереносимости белка пшеницы позволила бы избежать как ранней манифестации диабета, так и быстро прогрессирующего формирования осложнений СД1.

Обсуждая приведенный клинический пример, необходимо обратить внимание на выраженный цитолитический синдром, который купировался после начала соблюдения БГД. В отношении поражения печени нужно сказать, что на сегодняшний день во всем мире рекомендовано проведение скрининга на непереносимость белка пшеницы при наличии у пациента хронического заболевания печени не только аутоиммунного характера (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, повышение аминотрансфераз, неалкогольная жировая болезнь печени без признаков метаболического синдрома, нецирротическая внутрипеченочная портальная гипертензия), а также инфекционных поражений печени (гепатиты В, С), перед трансплантацией печени, что важно для назначения элиминационной диеты с целью оптимизации интерферонотерапии и минимизации рисков иммуносупрессивной терапии [20].

Еще один клинический случай, который мы хотим обсудить, показывает, как значительно может снижаться качество жизни пациентов без развития обратной динамики в отношении основных симптомов сочетанной аутоиммунной патологии [21].

Пациент А., 13 лет, обратился к гастроэнтерологу с жалобами на снижение аппетита, низкие прибавки массы тела, боли в ногах, облысение. Из анамнеза жизни удалось выяснить, что ребенок от III беременности, I родов (предыдущие беременности закончились мед. абортами), роды срочные, масса тела при рождении 3400 г, рост 52 см, закричал сразу, из родильного дома выписан на 5-е сутки в удовлетворительном состоянии. На естественном вскармливании до 3 месяцев, затем получал заменитель грудного молока, прикормы введены в возрасте 6 месяцев (манная и овсяная каши), с 8 месяцев у мальчика появились запоры (стул 1 раз в 3–4 дня, периодически после стимуляции), отмечалось позднее прорезывание зубов (9 месяцев), в возрасте 1,5 лет выявлена анемия железодефицитная (уровень гемоглобина снижен до 95 г/л, сывороточное железо 9 мкмоль/л), по поводу которой периодически получал препараты железа длительными курсами (2–3 месяца), однако при отмене ферротерапии уровень гемоглобина снова снижался, т.е. имела место рефрактерная к терапии анемия. Далее мальчик рос и развивался соответственно возрасту, часто болел респираторными инфекциями (7–8 раз в течение года), наблюдался дефицит массы тела, который не был замечен по данным амбулаторной карты. В возрасте 10 лет у ребенка возникла тотальная алопеция. Обследован у дерматолога – генез алопеции остался неуточненным. К 13 годам с задержкой

физического развития обратился к эндокринологу и был направлен к гастроэнтерологу по поводу хронического запора (стул самостоятельный 1 раз в 3–4 дня). Серологическое тестирование на антителоносительство к глютену оказалось позитивным (AGA IgA 362 ед/мл, AGA IgG 185 ед/мл при норме до 25 ед/мл, АТ к TTG 101 ед/мл при норме до 10 ед/мл). Данные эзофагогастродуоденоскопии: антральный гастрит, бульбит, дуоденит (биопсия взята из постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки – ДПК). Данные морфологического исследования: поверхность слизистой оболочки сглажена, выстлана уплощенным эпителием с выраженными дистрофическими изменениями, обильно инфильтрирована межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ). Ворсинки уплощены, крипты глубокие, резко уменьшено количество бокаловидных клеток. Собственная пластинка СОТК обильно инфильтрирована лимфоцитами и плазматическими клетками. Заключение: картина гиперрегенераторной атрофии, которая при наличии клинической симптоматики может соответствовать диагнозу Ц. По результатам HLA-типирования обнаружены маркеры, отвечающие за наследственную предрасположенность к Ц: DQA1*501*501 и DQB1*201*301 (гаплотип DQ2).

На момент осмотра состояние удовлетворительное. Самочувствие не нарушено. Кожа чистая, бледноватая, без трофических нарушений. Тотальная алопеция. Видимые слизистые оболочки влажные блестящие. Язык розового цвета, на $\frac{2}{3}$ обложен беложелтым налетом. Подкожно-жировой слой развит слабо, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца громкие, ритмичные, короткий систолический шум на верхушке сердца. Живот незначительно вздут, при пальпации мягкий, незначительно болезненный в пилородуоденальной зоне и собственно эпигастральной области. Нижний край печени выступает из подреберья +2 см, острый, плотноэластичный, безболезненный, селезенка и почки не пальпируются. Стул 1 раз в 3–4 дня самостоятельный, зловонный. Рост 148 см, масса тела 33 кг (долженствующая масса тела 45 кг, дефицит массы тела 12 кг). В анализе крови сохранялась анемия I степени (гемоглобин 101 г/л), в биохимическом анализе крови зарегистрирован низкий уровень кальция и фосфора (1,9 ммоль/л и 1,55 ммоль/л соответственно), в копрограмме стеаторея I-го типа (нейтральный жир «+++»), по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) Z-критерий (Z-критерий проанализирован с учетом роста пациента) был равен -2 SD, т.е. диагностирована низкая минеральная плотность кости (МПК).

На основании результатов морфологического исследования тонкого кишечника, наличия специфического антителоносительства и энтерального синдрома установлен диагноз Ц и назначена БГД, а также симптоматическая терапия: ферменты, препараты кальция, дополнительное энтеральное питание. Клинический диагноз: основное заболевание: Целиакия типичная (K90.0). Сопутствующие заболевания: алопеция тотальная (L63.0). Белково-энергетическая недостаточность умеренная (E44.0).

Анемия I степени (D53.9). Низкая минеральная плотность кости (E83.8). Задержка полового развития (E30.0).

В последующем через год на фоне терапии улучшились показатели физического развития, алопеция сохранялась, регулярным стало опорожнение кишечника – 1 раз в день, исчезла стеаторея, произошла нормализация уровня гемоглобина и показателей кальций-фосфорного обмена как по результатам биохимического анализа крови, так и по данным DXA (Z-критерий $-1,8$ SD), уменьшилась активность антителеносительства (AGA IgA 44,5 ед/мл, AGA IgG 77,8 ед/мл, АТ к TTG 35 ед/мл). Морфологическое исследование, проведенное через год, не обнаружило атрофии ворсинок и гиперплазии крипт, однако сохранялась обильная лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки СОТК. При беседе с пациентом удалось выяснить, что он продолжает употреблять в пищу продукты, содержащие «скрытый глютен», чем и объяснялись высокий титр антигенспецифических АТ и аутоАТ к TTG, а также сохраняющийся активный аутоиммунный процесс в СОТК в виде обильной лимфоплазмоцитарной инфильтрации. После посещения занятий в «Школе управления целиакией» мальчик стал строго контролировать диету, в результате уровень АТ к глютену и TTG стал нормальным (AGA IgA 11,3 ед/мл, AGA IgG 15,6 ед/мл, АТ к TTG 7 ед/мл), нормализовалась морфологическая картина СОТК, прибавка массы тела в течение последнего года составила 5 кг, значительно уменьшился дефицит массы тела с 12 (26%) до 7 кг (15%), однако сохранялась тотальная алопеция.

Таким образом, продемонстрированный клинический случай свидетельствует не только о сохраняющихся проблемах своевременной диагностики Ц среди детей, но показывает, что запаздывая диагностика, низкий уровень мотивации на соблюдение БГД способствуют длительному персистированию патологических симптомов и препятствуют регрессу осложнений Ц, в частности, аутоиммунной алопеции.

Говоря об актуальности проблемы, необходимо отметить, что в некоторых популяциях, прежде всего в Северной Америке и отдельных странах Европы (Швеция, Норвегия, Нидерланды, Финляндия, Италия и др.) наблюдается высокая частота аутоиммунной формы непереносимости белка пшеницы и классических ассоциированных заболеваний: СД1, аутоиммунные тиреопатии, в то же время в РФ крайне актуальна диагностика непереносимости белка пшеницы в случаях атипичного течения перечисленных аутоиммунных заболеваний (эндокринопатии, алопеция, дерматит Дюринга и др.) и в связи с трудностями в подборе фармакотерапии и ранним развитием осложнений и др.

Непереносимость белка пшеницы и неврологические полипатии. Помимо привычных коморбидных неврологических состояний, таких как мозжечковая атаксия, эпилепсия, нейротипические заболевания, ежегодно наши знания расширяются и появляется понимание, что

Ц ассоциирована все с большим числом неврологических и психических заболеваний [22]. В Норвегии по результатам крупного национального исследования было показано 1,5-кратное увеличение риска Ц среди пациентов с нервной анорексией [23]. Итальянскими учеными был обследован 1131 ребенок, наблюдающиеся в центре детской головной боли, и выявлено 2-кратное увеличение частоты Ц в этой группе детей (2,04% против 1,2% в общей популяции, $p=0,034$), авторы признают необходимость проведения дополнительного обследования на Ц, особенно у детей с хронической головной болью без ответа на фармакотерапию [24].

Еще одним заболеванием, заслуживающим внимания, является периферическая полинейропатия, а именно синдром Гийена–Барре, который изначально имеет характеристики аутоиммунного заболевания с неизвестным патогенезом, прогрессирующим течением и отсутствием этиотропного лечения. Итальянскими учеными приведено описание клинического случая синдрома Гийена–Барре, развившегося у мальчика 24 месяцев, с предварительно манифестировавшим абдоминальным синдромом и полным купированием нейропатии после диагностики Ц и назначения БГД [25].

Таким образом, в литературе накапливается информация об ассоциированных заболеваниях, считавшихся ранее редкими, или представлено первичное описание сочетания патологий, и особенно важен тот факт, что успех терапии неврологических состояний определяется назначением элиминационной БГД.

Непереносимость белка пшеницы и другие воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). Наконец, интересное направление диагностического поиска и патогенетических параллелей разворачивается при исследовании хронических ВЗК между собой, в частности, болезни Крона (БК), язвенного колита (ЯК), Ц и гиперчувствительности к глютену (ГГ) [26]. Показано более чем 3-кратное увеличение частоты встречаемости Ц при БК и ЯК (3,2%) по сравнению с общей популяцией, причем в 3 раза чаще Ц ассоциирована с БК [27, 28], хотя в литературе идет накопление информации и о более частом, чем предполагалось ранее, сочетании Ц и ЯК [29, 30]. Обнаружены идентичные ультраструктурные изменения слизистой оболочки кишечника при нелеченой Ц и обострении БК в виде нарушений экспрессии трансмембранных (клаудин-2, клаудин-3, клаудин-4, окклюдин) и цитоплазматических (зонулин) белков плотных контактов, которые не зависели от нозологической формы болезни и были одинаково выражены в активной стадии заболеваний, и функция их приходила в норму на фоне соблюдения БГД при Ц и купировании обострения при БК [31].

Обсуждая коморбидность, нельзя не напомнить, что риск злокачественных новообразований значительно выше среди пациентов, стра-

дающих ВЗК, в т.ч. ЯК, БК, Ц, по сравнению с общей популяцией. Так, итальянскими учеными были исследованы фенотипические, иммуногистохимические характеристики карцином тонкого кишечника, возникших на фоне Ц и БК, авторы продемонстрировали различные характеристики патологического процесса, ответа на терапию и прогноза [32, 33].

На сегодняшний день продемонстрированы особенности регуляции цитокинового воспаления при Ц и БК. Так, при Ц зарегистрированы гораздо более высокие значения ИЛ33 и повышение экспрессии мембран-связанной формы рецептора ST2L (стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, член семейства рецепторов ИЛ1) по сравнению с пациентами, имеющими БК, комплекс ИЛ33-ST2L отражает активность воспаления в стенке кишечника при Ц и гораздо менее значим при БК [34, 35].

Таким образом, несмотря на хронический воспалительный процесс в кишечнике и частое сочетание Ц и ГГ с ЯК и БК механизмы воспалительного процесса различны, что имеет большое значение для построения схемы диспансерного наблюдения за пациентами с коморбидными ВЗК и профилактики осложнений, в т.ч. онкологических заболеваний [36].

В качестве ситуации, иллюстрирующей наличие нескольких коморбидных заболеваний, значительно снизивших качество жизни пациентки, приводим описание клинического случая.

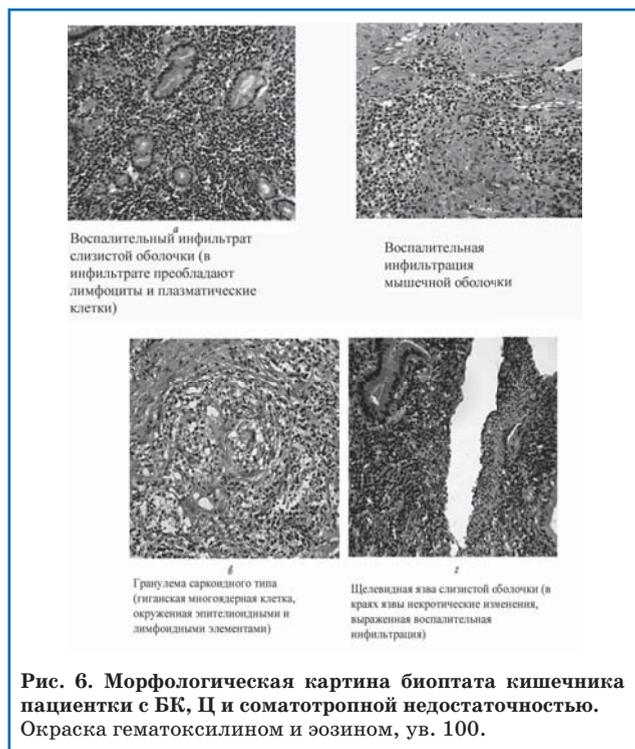
Под нашим наблюдением находилась пациентка М. с Ц в сочетании с соматотропной недостаточностью и БК. Из анамнеза жизни известно, что девочка родилась с нормальной массой тела (3650 г) и ростом (51 см). Грудное вскармливание продолжалось до 2 месяцев, с 2 месяцев ребенок переведен на искусственное вскармливание. Введение глютеносодержащих продуктов с 2 месяцев (отвар овсяной каши). При анализе амбулаторной карты обращают на себя внимание наличие энтерального синдрома, динамика развития осложнений заболевания и дефицитных состояний. Так, до года зарегистрировано несколько эпизодов острого энтерита неуточненной этиологии; анемия железodefицитная в возрасте 6 месяцев; 6 лет – задержка физического развития, 8 лет – хронический гастродуоденит, хронический энтероколит; анемия железodefицитная, задержка физического развития. Основные жалобы при посещении гастроэнтеролога в возрасте 8 лет: отставание в физическом развитии, плохой аппетит, неустойчивый стул, периодически с примесью крови. В 10 лет появились жалобы на боли в животе, головокружение, боли в ногах. Диагноз: Хронический гастродуоденит (экссудативно-эритематозный гастрит, дуоденит), период обострения. Сопутствующий: хронический энтероколит, анемия I степени (Hb 106 г/л, эритроциты $3,3 \cdot 10^{12}/л$, ЦП 0,96, сывороточное железо 6 мкмоль/л). Задержка физического развития (костный возраст соответствует 7 годам – задержка 3 года). В 14 лет госпитализация в эндокринологическое отделение по поводу задерж-

ки роста: рост 136,5 см (дефицит роста 18 см), масса тела 28,5 кг (дефицит 4 кг), на рентгенографии черепа – признаки внутрочерепной гипертензии. Костный возраст соответствовал 10 годам (задержка 4 года). УЗИ органов малого таза позволило верифицировать признаки гипоплазии матки III степени. УЗИ щитовидной железы без изменений. Окулист – флебопатия сосудов сетчатки. Реоэнцефалография – двусторонняя вертебробазиллярная недостаточность. По данным МРТ выявлены признаки внутрочерепной гипертензии и гипоплазии гипофиза. Проведена проба с клофелином: СТГ 1 – 9,5; 2 – 5; 3 – 1,6; 4 – 6,5 нм/мл. На основании полученного результата выставлен диагноз: соматотропная недостаточность, назначена заместительная терапия гормоном роста.

В возрасте 15 лет по поводу сохраняющегося энтерального синдрома пациентка проконсультирована гастроэнтерологом: жалобы на сохраняющиеся боли в животе, стул 3 раза в день постоянно, отставание в физическом развитии. Масса тела 31 кг, рост 146 см. Уровень АТ к глютену повышен: IgA до 95 ед/мл (норма 25 ед/мл), IgG до 736 ед/мл (норма 25 ед/мл), АТ к TTG 120 ед/мл (норма до 10 ед/мл). Костный возраст на 10–11 лет (задержка на 3–4 года). Диагноз: болезнь Крона, целиакия типичная. Соматотропная недостаточность. Задержка полового развития. Пациентке была назначена БГД. На фоне БГД кратность стула нормализовалась, исчезла зловонность кала. От проведения биопсии тонкого кишечника на этапе постановки диагноза Ц родители отказались.

В возрасте 16 лет по поводу острого абдоминального болевого синдрома осмотрена хирургом (киста яичника слева, аднексит). При поступлении на передней брюшной стенке имелся очаг гиперемии. УЗИ: инфильтрат левой половины брюшной полости (возможно забрюшинный) с абсцедированием. Проведена срединная лапаротомия, в результате обнаружен запаянный конгломерат из петель кишечника в левой половине живота. Проведено наружное дренирование гнойного очага, на коже живота слева остался функциональный свищ, расцененный как лигатурный. Послеоперационный период протекал гладко. Фистулография – выявлено поступление контраста в тонкую кишку. Диагноз: тонкокишечный свищ. Проведена операция. В левой подвздошной области выделен свищ, уходящий ходом к корню брыжейки и к петле тонкой кишки с брыжеечного края. Данный участок тонкой кишки находился на расстоянии 30 см от связки Трейца. На протяжении 15 см тонкая кишка резко утолщена, инфильтрирована, гиперемирована. Удален измененный участок тонкой кишки с элементами свища. Длина удаленного участка 25 см. Наложена тонко-тонкокишечный анастомоз конец в конец. Морфологическая картина соответствует гранулематозному энтериту (болезнь Крона) (рис. 6).

На основании гистологического заключения выставлен диагноз: болезнь Крона, наложение тонко-тонкокишечного анастомоза по поводу полного тонкокишечного свища. Диагноз заключительный: Болезнь Крона тонкой и толстой кишки (поражение тощей, восходящей ободочной, нисходящей ободочной, сигмовидной, прямой кишки, анального кана-



ла), высокой степени активности PCDAI 70 баллов, свищевая форма, непрерывно-рецидивирующее течение. К50.8. Сопутствующие заболевания: Целиакия типичная (К90.0). Соматотропная недостаточность (гипоплазия гипофиза) (E23.6). Задержка полового развития (E30.0). Белково-энергетическая недостаточность умеренная (E44.0).

На фоне БГД проведена биопсия тощей кишки, в слизистой оболочке тонкой кишки выявлены слабый отек, умеренная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими с примесью эозинофилов, редкие очаги фиброза, мелкоочаговый склероз, тесное расположение желез, лимфоидный фолликул без светлого центра. Заключение: хронический энтерит. Колоноскопия: выражена атрофия слизистой оболочки кишки на всем протяжении, встречаются «рассеянные» бугорки бледно-розового цвета – лимфоидные фолликулы. Дефектов слизистой оболочки и дополнительных образований нет. Заключение: лимфофолликулярная гиперплазия слизистой оболочки толстой кишки (тотально), атрофия слизистой оболочки.

В дальнейшем пациентка перенесла спаечную болезнь, возникли острая спаечная тонкокишечная непроходимость, разлитой серозный перитонит, вторичный катаральный аппендицит, по поводу чего была повторно прооперирована.

В динамике на фоне соблюдения БГД и терапии генотропином прибавка роста в течение 2 лет составила 12 см, прибавка в массе тела – 5 кг, снизился уровень АТ к глютену (AGA IgG с 736 до 74 ед/мл) и TTG до 14 ед/мл. Родственники I степени родства были также обследованы на содержание АТ к глютену, антителеносительство выявлено у сибса (AGA IgA 23,6 ед/мл, АГА IgG 219,3 ед/мл). HLA-типирование выявило характерные для Ц аллели: DQA1*501*102, DQB1*201*602, (гаплотип DQ2).

Возможно, именно длительное течение нераспознанной Ц способствовало развитию

такого аутоиммунного заболевания, как БК. Соматотропная недостаточность, в данном случае, первичного генеза, так как выявлена гипоплазия гипофиза (по данным МРТ), хотя у детей с длительно недиагностированной Ц на фоне тяжелого аутоиммунного процесса и синдрома мальабсорбции может развиваться гипосоматотропинемия, которая в свою очередь также приводит к формированию низкорослости. В то же время диагноз Ц у пациентки не вызывает сомнения, так как имели место энтеральный синдром с раннего возраста, эффект БГД, дефицитные состояния, высокие значения AGA и antiTTG в сыворотке крови с уменьшением их титра на фоне соблюдения БГД, наличие генетических маркеров предрасположенности к Ц. Отсутствие классических гистологических признаков не исключает данное заболевание по причине длительного нахождения ребенка на БГД. Следует подчеркнуть, что назначение БГД пациентам без морфологического подтверждения Ц создает в дальнейшем трудности в постановке диагноза.

Таким образом, поздняя диагностика заболевания, отсутствие целенаправленного поиска в группах риска влияет на течение Ц, развитие осложнений, возможный старт коморбидных заболеваний и эффективность проводимой терапии.

Непереносимость белка пшеницы в сочетании с бронхиальной астмой и метаболическим синдромом. Показано увеличение распространенности Ц в 1,5 раза (OR 1,46, 95% CI 1,25–1,67) в популяции детей, страдающих бронхиальной астмой [37]. Для больных Ц характерен более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний вследствие нарушений липидного и углеводного обмена, были показаны увеличение уровня инсулина, снижение концентрации фолиевой кислоты, высокие значения С-реактивного белка, низкое содержание липопротеинов высокой плотности и высокий уровень общего холестерина и аполипопротеинов (апо В/апо AI) [38]. Таким образом, наряду с привычными популяциями риска мы должны обратить диагностический поиск в сторону «неклассических» ассоциированных с Ц заболеваний, а, с другой стороны, разрабатывать профилактические мероприятия и корректировать терапию в соответствии с вновь выявляемыми факторами риска.

Для ряда популяций продемонстрирована стабильно высокая частота встречаемости Ц, сравнимая с общей популяционной частотой, например, в Италии среди детей, страдающих ожирением (обследованы на Ц 1527 больных), частота Ц составила 1,11%, что сопоставимо с частотой среди детского населения по стране в целом, однако только после назначения БГД среди пациентов с ожирением произошло снижение массы тела [39]. Таким образом, ряд популяций с ассоциированными заболеваниями, такими как ожирение, полинейропатия, мигрень

могут характеризоваться сходной частотой ассоциации с Ц, однако ответ на терапию среди этих больных может иметь принципиальные отличия. Важно, что и сегодня во всех странах, в т.ч. и в РФ, параллельно с совершенствованием стратегий скрининга Ц продолжают активно обсуждаться ключевые вопросы о необходимости его проведения в популяции бессимптомных взрослых пациентов и детей и популяциях пациентов с ассоциированными заболеваниями, в т.ч. влияние скрининга и выявления случаев Ц на смертность, качество жизни пациентов [40–44].

Заключение

На сегодняшний день хорошо известно, что течение заболеваний, связанных с непереносимостью белка пшеницы, характеризуется выраженным клиническим полиморфизмом, что затрудняет своевременную диагностику заболеваний. Важным медико-социальным аспектом в изучении «глутензависимых состояний» является высокая ассоциация с ними аутоиммунных заболеваний (СД1, аутоиммунный тиреоидит, коллагенозы, алопеция, ревматоидный артрит, ВЗК и др.), которые ведут к снижению качества жизни больных, а порой к ранней инвалидизации. Ранняя диагностика непереносимости белка

пшеницы и коморбидных заболеваний ведет к своевременному назначению адекватного патогенетического лечения, что предотвращает развитие онкологических заболеваний (карцинома и лимфома), а также способствует компенсации ассоциированной коморбидной патологии, что улучшает качество жизни пациентов и снижает экономические затраты на лечение пациентов с декомпенсированными полипатиями.

Источник финансирования и конфликт интересов: работа выполнена в рамках государственных программ и грантов: государственный контракт ФЦП № 16.740.11.0482 от 13.05.2011 г. «Изучение эффектов генов-модификаторов иммунного ответа на различных моделях воспаления в детском возрасте» по конкурсу 16.740.11.0482 1.2.1 Проведение научных исследований научными группами под руководством докторов наук в следующих областях: общая биология и генетика; физико-химическая молекулярная и клеточная биология; фундаментальная медицина и физиология; грант РФФИ № 09-04-00732-а «Генетические и иммунологические механизмы воспалительного процесса при целиакии. Роль HLA и не HLA-зависимых генетических маркеров» (2009–2011); грант РФФИ экспедиционный «Организация и проведение экспедиционных работ в Краснодарском крае», 2010.

Литература

1. Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. Internal Clinical Guidelines Team (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Sep. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines.
2. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 12 (10): 561–571. doi: 10.1038/nrgastro.2015.131.
3. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 2015; 148 (6): 1195–1204. doi: 10.1053j.gastro.2014.12.049.
4. Янкина Г.Н., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Горбатенко Е.В. Случай сочетанного течения сахарного диабета 1-го типа и целиакии. *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.* 2013; 27: 13–16.
5. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Приставка С.В. Особенности клинических проявлений целиакии у детей из популяции Томской области. *Вопросы детской диетологии.* 2015; 13 (4): 89–90.
6. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. Различные варианты непереносимости белка пшеницы. *Современные представления. Вопросы диетологии.* 2016; 3: 57–66. DOI: 10.20953/2224-5448-2016-3-57-65
7. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы. *Вопросы детской диетологии.* 2017; 15 (1): 13–24. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-1-13-24.
8. Watkins RD, Zawahir S. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. *Pediatr. Clin. North Am.* 2017; 64 (3): 563–576.
9. Dos Santos S, Lioté F. Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity. *Joint Bone Spine.* 2017; 84 (3): 263–266.
10. Elli L, Villalta D, Roncoroni L, Barisani D, Ferrero S, Pellegrini N, Bardella MT, Valiante F, Tomba C, Carroccio A. Nomenclature and diagnosis of gluten-related disorders: A position statement by the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *Dig. Liver Dis.* 2017; 49 (2): 138–146.
11. Янкина Г.Н. Клинико-генетические и иммуногенетические аспекты целиакии у детей. *Стратегия реабилитации: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук.* Томск, 2014: 33 с.
12. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 2015; 148 (6): 1195–1204. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.049. Epub 2015 Jan 9. Review.
13. De Giorgio R, Volta U, Gibson PR. Sensitivity to wheat, gluten and FODMAPs in IBS: facts or fiction? *Gut.* 2016; 65 (1): 169–178. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309757.
14. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *Journal Chronic Disease.* 1970; 23 (7): 455–468.
15. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий врач.* 2013; 8: 78.
16. Stordal K, Bakken IJ, Surén P, Stene LC. Epidemiology of coeliac disease and comorbidity in Norwegian children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 57 (4): 467–471. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a455dd.
17. Hansson T, Dahlbom I, Tuvemo T, Frisk G. Silent coeliac disease is over-represented in children with type 1 diabetes and their siblings. *Acta Paediatr.* 2015; 104 (2): 185–191. doi: 10.1111/apa.12823.
18. Pall H, Newhook LA, Aaron H, Curtis J, Randell E. Young Age at Diagnosis of Type 1 Diabetes Is Associated with the Development of Celiac Disease-Associated Antibodies in Children Living in Newfoundland and Labrador, Canada. *Children (Basel).* 2015; 2 (4): 403–411. doi: 10.3390/children2040403.
19. Elias J, Hoorweg-Nijman JJ, Balemans WA. Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with Type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands. *Diabet Med.* 2015; 32 (6): 834–838. doi: 10.1111/dme.12658.
20. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. To screen or not to screen? Celiac antibodies in liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23 (5): 776–791. doi: 10.3748/wjg.v23.i5.776.
21. Целиакия у детей. 2-е изд. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 416 с.
22. Marild K, Stordal K, Bulik CM, Rewers M, Ekbot A, Liu E, Ludvigsson JF. Celiac Disease and Anorexia Nervosa: A Nationwide Study. *Pediatrics.* 2017; 139 (5): pii: e20164367. doi: 10.1542/peds.2016-4367.
23. Marild K, Stordal K, Bulik CM, Rewers M, Ekbot A, Liu E, Ludvigsson JF. Celiac Disease and Anorexia Nervosa: A Nationwide Study. *Pediatrics.* 2017; 139 (5): pii: e20164367. doi: 10.1542/peds.2016-4367.

24. Nenna R, Petrarca L, Verdecchia P, Florio M, Pietropaoli N, Mastrogiorgio G, Bavastrelli M, Bonamico M, Cucchiara S. Celiac disease in a large cohort of children and adolescents with recurrent headache: A retrospective study. *Dig. Liver Dis.* 2016; 48 (5): 495–498. doi: 10.1016/j.dld.2015.12.015.

25. Pacitto A, Paglino A, Di Genova L, Leonardi A, Farinelli E, Principi N, di Cara G, Esposito S. Celiac Disease Presenting with Peripheral Neuropathy in Children: A Case Report. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017; 14 (7): pii E785.

26. Kocsis D, Tóth Z, Csontos AA, Miheller P, Pák P, Herszényi L, Tóth M, Tulassay Z, Juhász M. Prevalence of inflammatory bowel disease among coeliac disease patients in a Hungarian coeliac centre. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15: 141. doi: 10.1186/s12876-015-0370-7.

27. Lail G, Tasneem AA, Butt MO, Luck NH, Laeq SM, Abbas Z, Mubarak M. Coexistence of Celiac and Crohn's Disease in a Patient Presenting with Chronic Diarrhea. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2016; 26 (6): 536–538.

28. Krawiec P, Pawłowska-Kamieniak A, Pac-Kożuchowska E, Mroczkowska-Juchkiewicz A, Kominek K. Coexistence of coeliac disease and inflammatory bowel disease in children. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2016; 40 (235): 53–55.

29. Pawłowska-Kamieniak A, Krawiec P, Pac-Kożuchowska E, Mroczkowska-Juchkiewicz A, Kominek K. Ulcerative colitis in a 6-year-old boy with severe coeliac disease – a case report. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2016; 40 (235): 21–24.

30. Goswami P, Das P, Verma AK, Prakash S, Das TK, Nag TC, Ahuja V, Gupta SD, Makharia GK. Are alterations of tight junctions at molecular and ultrastructural level different in duodenal biopsies of patients with celiac disease and Crohn's disease? *Virchows Arch.* 2014; 465 (5): 521–530. doi: 10.1007/s00428-014-1651-1.

31. Vanoli A, Di Sabatino A, Furlan D, Klersy C, Grillo F, Fiocca R, Mescoli C, Rugge M, Nesi G, Fociani P. Small Bowel Carcinomas in Coeliac or Crohn's Disease: Clinico-pathological, Molecular, and Prognostic Features. A Study From the Small Bowel Cancer Italian Consortium. *J. Crohns Colitis.* 2017; 11 (8): 942–953.

32. Vanoli A, Di Sabatino A, Martino M, Klersy C, Grillo F, Mescoli C, Nesi G, Volta U, Fornino D, Luinetti O. Small bowel carcinomas in celiac or Crohn's disease: distinctive histophenotypic, molecular and histogenetic patterns. *Mod. Pathol.* 2017; 11 (8): 942–953.

33. López-Casado MA, Lorite P, Palomeque T, Torres MI. Potential role of the IL-33/ST2 axis in celiac disease. *Cell Mol.*

Immunol. 2017; 14 (3): 285–292. Published online 2015 Sep 7. doi: 10.1038/cmi.2015.85 PMID: PMC5360881.

34. Griesenauer B, Paczesny S. Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Front Immunol.* 2017; 8: 475. The ST2/IL-33 Published online 2017; doi: 10.3389/fimmu.2017.00475 PMID: PMC5402045.

35. Hodzic Z, Schill EM, Bolock AM, Good M. IL-33 and the intestine: The good, the bad, and the inflammatory. *Cytokine.* 2017; 100: 1–10. doi: 10.1016/j.cyto.2017.06.017.

36. Vojdani A, Perlmutter D. Differentiation between Celiac Disease, Nonceliac Gluten Sensitivity, and Their Overlapping with Crohn's Disease: A Case Series. *Case Reports Immunol.* 2013; 2013: 248482.

37. Canova C, Pitter G, Ludvigsson JF, Romor P, Zanier L, Zanotti R, Simonato L. Coeliac disease and asthma association in children: the role of antibiotic consumption. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (1): 115–122. doi: 10.1183/09031936.00185714.

38. Tetzlaff WF, Meroño T, Menafrá M, Martín M, Botta E, Mátoso MD, Sorroche P, De Paula JA, Boero LE, Brites F. Markers of inflammation and cardiovascular disease in recently diagnosed celiac disease patients. *World J. Cardiol.* 2017; 9 (5): 448–456. doi: 10.4330/wjc.v9.i5.448.

39. Nenna R, Mosca A, Mennini M, Papa RE, Petrarca L, Mercurio R, Montuori M, Piedimonte A, Bavastrelli M, De Lucia IC. Coeliac disease screening among a large cohort of overweight/obese children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 60 (3): 405–407.

40. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Приложение к журналу *Consilium Medicum.* 2016; 1: 6–19.

41. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. Целиакия у детей. Спорные вопросы диагностики и лечения. *Вопросы детской диетологии.* 2010; 2: 37–42.

42. Gidrewicz D, Potter K, Trevenen CL, Lyon M, Butzner JD. Evaluation of the ESPGHAN celiac guidelines in a North American pediatric population. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110: 760–767.

43. Catassi C, Fasano A. Coeliac disease. The debate on coeliac disease screening are we there yet? *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 11 (8): 457–458. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.119

44. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2017; 317 (12): 1258–1268.

РЕФЕРАТЫ

СПОСОБ РОЖДЕНИЯ И РИСК РАЗВИТИЯ ЦЕЛИАКИИ: КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Задача исследования – определить, связан ли способ рождения ребенка с риском развития целиакии в когорте детей, генетически предрасположенных к данной патологии. В ходе телефонного интервью были отмечены способы рождения детей, участвовавших в исследовании риска развития целиакии. Проведено многоцентровое перспективное исследование, в ходе которого также сравнивался возраст введения глютена детям с диагностированной целиакией. Генотип человеческого лейкоцитарного антигена определяли в возрасте 15 месяцев, а серологический скрининг на целиакию проводили в возрасте 15, 24 и 36 месяцев и в возрасте 5, 8 и 10 лет. Пациентам с положительными серологическими результатами была проведена биопсия кишечника. Основным изучаемым фактором данного исследования являлась рас-

пространенность аутоиммунной целиакии в возрасте 5 лет в зависимости от способа рождения. В исследование были включены 553 детей с риском целиакии по положительности человеческого лейкоцитарного антигена – DQ2, DQ8 или обоих. Получены данные о способе рождения 431 из 553 детей; 233 из 431 детей родились вагинальным путем (54%). В 5-летнем возрасте число пациентов с диагностированной аутоиммунной или классической целиакией не отличалось среди детей, рожденных путем кесарева сечения или вагинальным путем (24% и 19%, $p=0,2$, 19% и 14%, $p=0,2$ соответственно).

Elena Lionetti, Stefania Castellaneta, Ruggiero Francavilla, Alfredo Pulvirenti, Carlo Catassi. *The Journal of Pediatrics.* 2017; 184: 81–86.