



Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых

(Принят на 42-й научной сессии Центрального
научно-исследовательского института
гастроэнтерологии; Москва, 2–3 марта 2016 г.)

Состав рабочей группы: Парфенов А.И., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г., Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Бельмер С.В., Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Корниенко Е.А., Хавкин А.И., Потапов А.С., Ревнова М.О., Мухина Ю.Г., Щербаков П.Л., Федоров Е.Д., Белоусова Е.А., Халиф И.Л., Хомерики С.Г., Ротин Д.Л., Воробьева Н.Г., Пивник А.В., Гудкова Р.Б., Быкова С.В., Чернин В.В., Вохмянина Н.В., Пухликова Т.В., Дегтярев Д.А., Дамулин И.В., Мкртумян А.М., Джулай Г.С., Тетрашвили Н.К., Барановский А.Ю., Назаренко Л.И., Харитонов А.Г., Лоранская И.Д., Яковенко Э.П., Сайфутдинов Р.Г., Ливзан М.А., Абрамов Д.А., Осипенко М.Ф., Орешко Л.С., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Ефремов Л.И.

Департамент здравоохранения города
Москвы; 127006, г. Москва, Оружейный
пер., 43, Российская Федерация

ГБУЗ г. Москвы «Московский клини-
ческий научно-практический центр
Департамента здравоохранения
г. Москвы»; 111123, г. Москва, шоссе
Энтузиастов, 86, Российская Федерация

Центральный научно-исследователь-
ский институт гастроэнтерологии;
111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов,
86, Российская Федерация

Консенсус разработан ведущими экспертами – гастроэнтерологами и педиатрами России, основан на методических рекомендациях «Глютеновая энтеропатия – междисциплинарная патология» (2006) и «Диагностика и лечение целиакии у детей» (2010), рекомендациях Общества детских гастроэнтерологов России «Диагностика и лечение целиакии у детей» (2010), Федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с целиакией Союза педиатров России (2015), критериях диагностики целиакии Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов («пересмотренные критерии» ESPGHAN, 1990), Рекомендациях по диагностике и лечению целиакии Американской коллегии гастроэнтерологов (American college

of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease, 2013), Рекомендациях по лечению целиакии взрослых Британского общества гастроэнтерологов (Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology, 2014) и утвержден на 42-й научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (ЦНИИГ) «Принципы доказательной медицины в клиническую практику» (Москва, 2–3 марта 2016 г.). Консенсус публикуется в сокращенном виде: представлены разделы документа по диагностике и лечению целиакии у взрослых*.

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688

* Разделы консенсуса, отражающие вопросы диагностики и лечения целиакии у детей, опубликованы ранее в приложении «Педиатрия» к журналу Consilium medicum: Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.). Consilium medicum. Педиатрия. 2016;(1):6–19.

Методология

Поиск доказательств основных положений консенсуса проводился в электронных базах данных.

При составлении рекомендаций основным источником являлись публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 10 лет.

Для оценки качества и силы доказательств использовались следующие методы:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Для анализа доказательств использовались методы:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств. При отборе публикаций как потенциальных источников доказательств использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что, в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Таблицы доказательств заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs): рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ: публикации по фармакоэкономике не анализировались; анализ стоимости не проводился.

Метод валидации рекомендаций: внешняя и внутренняя экспертная оценки.

Описание метода валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии рецензированы независимыми экспертами. Голосование проведено по Дельфийской системе. Итоговое голосование в один тур проведено по 6-балльной шкале Лайкерта: «1 балл» – полностью согласен (A+), «2» – согласен с небольшими замечаниями (A), «3» – согласен со значительными замечаниями (A-), «4» – не согласен, но при этом со значительными замечаниями (D-), «5» – не согласен, но при этом с небольшими замечаниями (D), «6» – категорически не согласен (D+). При согласии с положением

(A+, A, A-) более 2/3 экспертов (то есть 67% и более) соглашение считалось достигнутым. В итоговой статье приведены результаты итогового голосования по каждому из положений (указан процент проголосовавших по каждому из пунктов шкалы Лайкерта).

Основные рекомендации: сила рекомендаций (1–2) на основании соответствующих уровней доказательств (A–C) и GPPs приводятся при изложении текста рекомендаций.

Введение

В России отсутствуют единые рекомендации (для детей и взрослых), определяющие тактику ведения больных с целиакией. Настоящий Всероссийский консенсус по диагностике и лечению детей и взрослых с целиакией является руководством для практических врачей, осуществляющих ведение и лечение таких пациентов. Рекомендации подлежат регулярному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Определение

Целиакия – иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов и характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений.

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: A+ 89,4%; A 10,6%.

Эпидемиология

Сегодня распространенность целиакии во взрослой популяции большинства стран мира составляет приблизительно 1:100–1:250, или 0,5–1%. Соотношение между диагностированными и недиагностированными случаями может достигать 1:5–1:13. Об увеличении частоты заболевания свидетельствуют исследования, проведенные в странах Ближнего Востока, Северной Африки, Южной Америки, Индии, Австралии и Новой Зеландии [1–4].

В Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Отдельные данные из регионов свидетельствуют о частоте заболевания от 1:85 в группах риска в Рязани [5] до 1,2:1000 в Томске [6]. Предполагаемая частота заболевания в России может составлять 1:100–1:250.



Этиология и патогенез

Ведущая роль в этиологии заболевания принадлежит глиадину, все четыре фракции которого: α -, β -, γ - и ω - токсичны для больных целиакией, однако α -глиадин, содержащий 33-мерный пептид, идентифицирован как инициатор иммунного ответа при болезни. Это связано с устойчивостью данного полипептида к воздействию всех желудочных, панкреатических и кишечных протеиназ [7, 8].

В настоящее время доказано, что в патогенезе целиакии употребление глютенсодержащих продуктов является необходимым, но не единственным фактором. В ходе многочисленных исследований доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (Human Leucocyte Antigens – HLA). Следует отметить, что гетеродимеры HLA-DQ2 и HLA-DQ8 встречаются в популяции с частотой 30–53%, а частота заболевания целиакией составляет 1% [9]. Генетические исследования последних лет выявили полиморфизм генов, играющих роль в патогенезе целиакии [10]. В развитие данного заболевания вовлечены гены, расположенные на 5-, 2-, 19- и 4-й хромосомах, регулирующие выработку цитокинов (фактор некроза опухолей, интерферон, интерлейкин (ИЛ) 15, ИЛ-21), активацию естественных киллеров, Т-клеток и В-лимфоцитов [9, 11]. Мутации в различных регуляторных участках часто выявляются при воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите, инсулинзависимом сахарном диабете, что лежит в основе частой ассоциации целиакии с аутоиммунной патологией.

Роль молекул главного комплекса гистосовместимости в патогенезе целиакии обусловлена их участием в процессе представления антигенов антигенраспознающим клеткам в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК) (дендритные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты), которые начинают вырабатывать множество биологически активных веществ, включая ИЛ-15, обладающих повреждающим действием на кишечный эпителий и попадающих в системную циркуляцию. Кроме того, ИЛ-15 способствует соединению пептидов глиадина с деаминирующим ферментом – тканевой транслугтаминазой (тТГ), в результате создаются мощные иммуностимулирующие антигенные детерминанты. Эти комплексы становятся перекрестно-реагирующими и деаминируемыми, презентуются Т-клеткам через HLA-DQ2 или HLA-DQ8 на дендритных и эпителиальных клетках. Активированные антигенпредставляющие клетки впоследствии

активируют Т-лимфоциты (CD4-Th1-клетки) и продуцируют главным образом цитокины типа интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α . Эти провоспалительные цитокины вызывают активацию фибробластов и выделение матриксных металлопротеиназ (MMPs 1, 3, 12), которые приводят к деградаци и ремоделированию СОТК и атрофии ворсинок.

Полученные в последние годы новые данные о патогенезе целиакии свидетельствуют об изменениях в комплексном процессе защиты организма. При целиакии нарушена регуляция врожденного и адаптивного иммунного ответа. В СОТК в ответ на прямое токсическое воздействие глютена происходит преобладание трансформации межэпителиальных Т-лимфоцитов в естественные киллеры, изменяется фенотип энтероцитов и активируются дендритные клетки, усиливается продукция ИЛ-15, который повышает распознавание белковых молекул. Развитие адаптивного ответа связано с антигенспецифической активацией Т-лимфоцитов, с провоспалительными цитокинами, повреждающими эпителиоциты слизистой оболочки кишки; стимулируются В-лимфоциты к выработке специфических антител: к глиадину, к тТГ, к деамидированным пептидам глиадина, к структурам СОТК (кальретикунину, эндомизину). Антитела различной специфичности из ткани и локальных иммунных органов попадают в системную циркуляцию и выявляются в сыворотке крови при иммунологических исследованиях [12–14].

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

Классификация

В соответствии с клинической картиной и результатами лабораторных исследований ранее было принято выделять следующие формы заболевания [15]:

- *типичную (классическую) целиакию*, характеризующуюся наличием в клинической картине симптомов мальабсорбции: хронической диареи, истощения, «дефицитных» симптомов как следствия нарушения всасывания минеральных веществ и витаминов;
- *атипичную целиакию*, при которой гастроинтестинальные симптомы отсутствуют или

слабо выражены, в то время как в клинической картине на первое место выходят внекишечные проявления, такие как остеопороз, анемия, бесплодие, неврологические симптомы и др.

В настоящее время разделение целиакии на «типичную» и «атипичную» не может считаться целесообразным, так как «атипичные» формы заболевания встречаются значительно чаще «типичных».

Целесообразно выделять *симптомные*, или *манифестные* (с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями), и *бессимптомные* формы заболевания. У пациентов с бессимптомной (скрытой) формой целиакии отсутствуют какие-либо проявления заболевания. Диагноз в этом случае устанавливается в ходе скрининговых обследований или при обследовании родственников.

Вопрос о выделении *потенциальной целиакии* (наличие повышенного уровня специфических антител и характерных генетических маркеров при нормальной структуре СОТК) на настоящий момент остается дискуссионным. В отсутствие клинических симптомов предлагается не назначать таким пациентам безглютеновую диету, но продолжить наблюдение с динамическим контролем за уровнем антител и проведением повторной биопсии в случае появления симптомов (*степень достоверности рекомендаций 2С*) [16–18].

Рефрактерная целиакия характеризуется отсутствием ответа (клинического, серологического, морфологического) на безглютеновую диету. Рефрактерная форма целиакии (при безусловном исключении нарушений безглютеновой диеты) совершенно не характерна для детей и требует продолжения диагностического поиска.

Целесообразно выделять периоды заболевания: латентный, клинической манифестации (активный), ремиссии, декомпенсации.

Латентный период продолжается от момента введения глютена до начала клинических проявлений заболевания и может продолжаться от нескольких дней до многих лет. Чаще не диагностируется, может быть выявлен при целенаправленном диагностическом поиске в группах риска.

Активный период – период клинической манифестации заболевания.

Период неполной ремиссии (начальная ремиссия) наступает, как правило, спустя 3–6 месяцев после назначения строгой безглютеновой диеты; отмечается уменьшение выраженности основных симптомов, снижение

титров специфических антител при наличии определенных признаков атрофической энтеропатии в СОТК.

Период полной ремиссии (клинико-серологическая, морфологическая ремиссия) возможен не ранее чем через 1–1,5 года от начала строгой безглютеновой диеты и характеризуется отсутствием специфических антител и нормализацией морфологической структуры СОТК.

При несоблюдении безглютеновой диеты заболевание вновь переходит в *активный период (декомпенсации)*.

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 72,3%; А 27,7%.

Клиническая картина

В клинической картине (табл. 1) могут доминировать гастроинтестинальные проявления, такие как диарея (обильный зловонный стул), стеаторея, боли в животе, метеоризм, увеличение живота, рвота, нарушение аппетита [19–21]. К неспецифическим симптомам относятся задержка физического развития, потеря в весе, мышечная гипотония, апатия.

Клинические симптомы целиакии появляются в большинстве случаев постепенно. Отмечается нарушение аппетита, беспричинная рвота, потеря массы тела. Родители обращают внимание на нарушения поведения – появляется раздражительность, негативизм, апатия, нарушается сон, исчезает интерес к окружающему.

Клиническими проявлениями синдрома нарушенного всасывания у взрослых являются: общая слабость, снижение работоспособности, прогрессирующая потеря массы тела от 5 до 30 кг, симптомы гиповитаминоза, нарушения минерального обмена, железодефицитная анемия.

Заболевание может начинаться в детстве, на фоне введения прикормов, но нередко оно длительно протекает субклинически и проявляется впервые у взрослых или даже в пожилом возрасте. Факторами, провоцирующими появление первых клинических симптомов, могут быть беременность и роды (у женщин), кишечные инфекции, стрессовые ситуации и антибиотикотерапия [4].

Заключение: **больные с клинико-лабораторными проявлениями синдрома мальабсорбции, такими как диарея, снижение веса, стеаторея, боли и вздутие в животе, синдром избыточного бактериального роста, должны быть обследованы для выявления целиакии (Степень достоверности рекомендаций 1А).**



Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 93,6%; А 4,2%.

Целиакия в группах риска

Неврологические проявления при целиакии

Среди неврологических нарушений, которые могут возникнуть у этой категории больных, наиболее часто упоминаются глютеновая атаксия (по некоторым данным, отмечается уменьшение количества клеток Пуркинье в мозжечке в сочетании с атрофией и глиозом мозжечка) и сенсомоторная аксональная полиневропатия [22–27]. Среди всех больных целиакией признаки аксональной полиневропатии отмечаются почти в 40–50% случаев, иногда сопровождаясь изменениями ликвора (пооявление олигоклональных антител) [25, 28].

Имеются наблюдения, свидетельствующие о связи целиакии с лимфомой центральной нервной системы, миопатией, миастенией, миелопатией, деменцией, синдромом ригидного человека, рассеянным склерозом, а также с эпилепсией (в последнем случае нередко визуализируются внутрикраниальные кальцификаты, а заболевание все же в большей мере присуще детям) и некоторыми психическими расстройствами (аутизм, депрессия, шизофрения) [24–26, 29, 30].

Высказывается мнение, что аглютеновая диета (АГД) помогает 90% больных [28].

Заключение: больные с мозжечковой атаксией и дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатией неясного генеза должны быть обследованы для исключения целиакии (Степень достоверности рекомендаций 2В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 4,2%; D- 6,4%. Итого 93,5% положительных ответов.

Гематологические проявления целиакии

Анемия является одним из наиболее частых симптомов целиакии и ее единственным клиническим проявлением [31–36]. У большинства больных отмечается железодефицитная анемия, которая обусловлена снижением содержания железа и ферритина в сыворотке крови. Причиной железодефицитной анемии является нарушение всасывания железа, которое происходит в двенадцатиперстной и проксимальных отделах тонкой кишки, в наибольшей степени страдающих при целиакии. У нелеченых больных целиакией возможны осложнения в виде эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки, которые могут привести к оккультным, а в некоторых случаях

Таблица 1. Клинические проявления целиакии

Клинические проявления со стороны различных органов и систем	Признак
Клинические симптомы	Хроническая усталость Слабость, утомляемость Раздражительность
Гастроинтестинальные симптомы	Рецидивирующие боли в животе Вздутие живота Диарея Тошнота Запоры Повышение печеночных трансаминаз
Изменения со стороны кожи и слизистых	Герпетиформный дерматит Алопеция Витилиго Атопический дерматит Афтозный стоматит, хейлиты
Изменения со стороны костной системы	Боли в костях Остеопороз, остеомалация, повторные переломы Артриты, боли в суставах Множественный кариес, дефект зубной эмали Низкий рост
Гематологические проявления	Рефрактерная к терапии железодефицитная или В ₁₂ -дефицитная анемия Кровотечения
Неврологические проявления	Головные боли Нарушения сна Депрессия Мозжечковая атаксия Сенсомоторная аксональная полиневропатия
Нарушения репродуктивной функции	Задержка полового развития Бесплодие Привычное невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения

массивным кровотечениям, что также приводит к анемии [37]. Применение препаратов железа оказывается неэффективным у больных с неустановленным диагнозом целиакии и, следовательно, не соблюдающих АГД [36]. Фолиевая кислота является одним из необходимых компонентов для нормального гемопозеза. Всасывание фолиевой кислоты также осуществляется в проксимальных отделах тонкой кишки. У многих больных отмечается дефицит фолатов. Отсутствие фолиевой кислоты приводит к мегалобластической анемии. Витамин В₁₂ в двенадцатиперстной кишке связывается с внутренним фактором и в дальнейшем всасывается в дистальном отделе подвздошной кишки. Точная причина дефицита витамина В₁₂ при целиакии неизвестна. Предполагают, что В₁₂-дефицитная анемия может развиваться при снижении желудочной секреции

или при тотальном поражении всей тонкой кишки при тяжелой целиакии [38]. Таким образом, можно считать, что у больных целиакией в подавляющем большинстве случаев развивается железодефицитная анемия. При строгом соблюдении АГД уровни гемоглобина и сывороточного железа в крови приходят к норме.

Заключение: больные с железодефицитной анемией неустановленной этиологии должны быть обследованы для выявления целиакии (Степень достоверности рекомендаций 2А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 95,7%; А 2,1%; D- 2,1%. Итого 97,8% положительных ответов.

Гипертрансаминаземия и целиакия

Печень играет центральную роль в обеспечении химического гомеостаза организма. В литературе имеются сообщения о повышении активности трансаминаз у части больных целиакией [39, 40, 41, 42]. У большинства больных в результате соблюдения АГД происходит нормализация уровня печеночных аминотрансаминаз [40, 43]. Реже целиакия может быть ассоциирована с более тяжелыми поражениями печени – первичным билиарным циррозом (3–7%), аутоиммунным гепатитом (3–6%), первичным склерозирующим холангитом (2–3%) [44, 45].

Заключение: повышение печеночных трансаминаз является показанием к обследованию на целиакию, если нет других причин, вызывающих повышение цитолитических ферментов, связанных с заболеванием печени (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%; А 4,2%; А- 4,25%.

Нарушение репродуктивной функции у женщин и целиакия

Репродуктивные нарушения у больных целиакией проявляются в виде задержки полового развития, нерегулярного менструального цикла, невынашивания беременности, бесплодия, ранней менопаузы. Некоторые исследователи [46, 47] считают, что связывание антител к тТГ (анти-тТГ) с трофобластом может представлять ключевой механизм в нарушении имплантации эмбриона и развитии плаценты, от которого зависит исход беременности у женщин с целиакией. Дефицит витаминов и микронутриентов, развивающийся вследствие нарушенного всасывания, также может иметь определенное значение в развитии

нарушений репродуктивной функции у больных целиакией [48]. По мнению К. Rostami и соавт., репродуктивные нарушения могут быть следствием эндокринных расстройств, обусловленных селективной мальабсорбцией нутриентов [49]. Накопленные в последние годы данные свидетельствуют о том, что строгое следование АГД способствует постепенному восстановлению детородной функции [50, 51, 52].

Заключение: женщинам с репродуктивными нарушениями (задержка полового развития, аменорея, бесплодие, невынашивание беременности), особенно при наличии гастроэнтерологических жалоб, в план обследования необходимо включать диагностику на целиакию (Степень достоверности рекомендаций 2В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 97,9%; D+ 2,1%. Итого 97,9% положительных ответов.

Аутоиммунные заболевания (сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, герпетиформный дерматит Дюринга) и целиакия
Сахарный диабет 1-го типа и целиакия
По мнению некоторых ученых [53, 54, 55], целиакия существенно чаще встречается у больных с сахарным диабетом 1-го типа, чем в общей популяции. Частота целиакии варьируется от 3 до 10% [55, 56]. Больным с сахарным диабетом 1-го типа при наличии гастроэнтерологических симптомов при направлении на эндоскопическое исследование необходимо проводить биопсию СОТК для исключения целиакии. Необходимость скрининга бессимптомных больных с сахарным диабетом 1-го типа является спорной. Исследователи из Швеции показали повышенный риск развития диабетической ретинопатии у больных целиакией с сахарным диабетом 1-го типа. Пациенты с сахарным диабетом 1-го типа и недиагностируемой целиакией имели более высокую распространенность ретинопатии (58% против 25%) и нефропатии (42% против 4%). В этих случаях больным назначается АГД [57, 58].

Заключение: пациенты с сахарным диабетом 1-го типа должны обследоваться на целиакию, в особенности при наличии каких-либо гастроэнтерологических жалоб или лабораторных изменений, позволяющих заподозрить наличие целиакии (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 85%;



A 10,6%; D- 2,1%; D+ 2,1%. Итого 95,6% положительных ответов.

Болезни щитовидной железы и целиакия

Связь болезней щитовидной железы с целиакией в среднем выявляется у 10–15% больных [59, 60]. Четкая связь целиакии с аутоиммунным тиреоидитом подтверждена D. Larizza и соавт. [61], которые нашли целиакию у 7,8% детей с аутоиммунным тиреоидитом и гипертиреозом. При целиакии очень часто развивается субклиническая форма гипотиреозидизма. С.Л. Ching и соавт. выявили целиакию у 3,4% больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, что было существенно чаще, чем в контрольных группах (0,6 и 0,25%) [62]. Исследователи обнаружили, что органые аутоантитела (например, антитела к ткани щитовидной железы) при аутоиммунном тиреоидите, ассоциированном с целиакией, исчезают уже от 3 до 6 месяцев соблюдения АГД. Соблюдение АГД позволило этой группе больных аутоиммунным тиреоидитом устранить симптомы и ограничить риск развития других аутоиммунных заболеваний [63].

Заключение: больных с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы необходимо обследовать для исключения целиакии, в особенности при наличии гастроэнтерологических жалоб или лабораторных отклонений, позволяющих заподозрить целиакию (Степень достоверности рекомендаций 2В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 95,7%; А 4,2%.

Дерматологические проявления (дерматит Дюринга)

Дерматит Дюринга часто отождествляют с кожей целиакией [64]. Такое тождество весьма оправдано, поскольку, так же как и целиакия, дерматит Дюринга характеризуется четко определенной генетической предрасположенностью, оба заболевания более чем у 90% пациентов имеют ассоциацию с HLA-класса II-антигенами DR3/DQ2; более чем у 70% пациентов имеется гаплотип HLA-AI, B8, DR3. Частота сочетания целиакии и герпетического дерматита составляет 7,8% [65, 66].

Заключение: больные с герпетическим дерматитом должны быть обследованы для исключения целиакии (Степень достоверности рекомендаций 2В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%; А 8,5%.

Целиакия у родственников первой линии

Частота целиакии существенно увеличивается у родственников первой линии [67, 68, 69]. Самый высокий риск заболевания у однояйцевых близнецов, ниже – у родителей и детей пациентов с целиакией [67, 70].

В некоторых странах Европы рекомендуется проводить генетическое обследование и динамическое наблюдение родственников первой линии, не имеющих гастроэнтерологических симптомов. Отмечено, что при тщательном расспросе удается выявить некоторые неспецифические жалобы, на которые обследуемые не обращали внимания. Однако при диагностике и соблюдении АГД больные отмечали существенное улучшение качества жизни [71].

Заключение: родственники первой линии родства больных целиакией должны обследоваться на целиакию, особенно если они имеют гастроэнтерологические жалобы или лабораторные отклонения, позволяющие заподозрить целиакию (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 93,6%; А 4,2%; А- 2,1%.

При диагностике целиакии необходимо помнить о высокой частоте ее ассоциации с рядом аутоиммунных и генетических заболеваний (табл. 2).

Пациенты с аутоиммунными и эндокринными болезнями могут быть отнесены в группу риска по развитию целиакии и нуждаются в проведении скрининговых серологических исследований.

Своевременное выявление целиакии и назначение безглютеновой диеты может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая Т-клеточную лимфому и другие виды злокачественных новообразований.

Диагностика целиакии

Диагностика заболевания должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического и морфологического исследований и присутствия в генотипе типичных аллелей.

Серологическая диагностика

Наиболее информативными неинвазивными методами в диагностике целиакии являются исследования специфических серологических маркеров.

**Таблица 2.** Болезни, ассоциированные с целиакией

Заболевания различных органов и систем	Болезнь/синдром
Эндокринной системы	Сахарный диабет 1-го типа Аутоиммунные заболевания щитовидной железы Болезнь Аддисона Нарушения репродуктивной функции
Неврологические	Мозжечковая атаксия Нейропатия Эпилепсия
Сердечно-сосудистой системы	Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия Аутоиммунный миокардит
Гепатобилиарной системы	Первичный билиарный цирроз Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный холангит Синдром Шегрена
Хромосомные	Синдром Дауна Синдром Шерешевского – Тернера Синдром Вильямса
Другие	Ревматоидный артрит Болезнь Крона Язвенный колит Селективный дефицит IgA

В сыворотке крови пациентов, употребляющих глютен, выявляются 4 вида специфических антител: анти-тТГ, антитела к деамидированным пептидам глиадина (анти-ДПП) [2, 72], антитела к эндомизию (анти-ЕМА). Наиболее значимыми в диагностике являются антитела класса А (иммуноглобулин класса А – IgA), так как образуются В-лимфоцитами собственной пластинки СОТК. При низком содержании общего IgA диагностическое значение имеют антитела класса G (иммуноглобулин класса G – IgG) [2, 73, 74, 75].

Анти-тТГ (IgA или IgG) образуются к кальцийзависимому ферменту, катализирующему реакцию деамидирования глиадина; формируются отрицательные эпитопы, образуются иммунные комплексы, активируются Т-лимфоциты и формируется иммуновоспалительный процесс в СОТК. Когортные исследования с использованием тестирования анти-тТГ IgA, направленные на диагностику целиакии, позволили определить чувствительность анти-тТГ-IgA для нелеченой целиакии, которая составляет 89–95% [2, 72], специфичность – ниже 85% [2, 76]. Меньшая специфичность метода связана с выявлением этих антител (класса IgG) при аутоиммунных, генетических и эндокринных заболеваниях [77]. Аутоиммунный ответ за пределами кишечника осуществляется при взаимодействии тТГ

с деамидированными пептидами глиадина, которые имеются в структурах различных органов и тканей. В результате неоантигены и тканевые аутоантигены распознаются естественными киллерами и Т-лимфоцитами, а также стимулируют В-лимфоциты и провоцируют выработку специфических антител [74, 78].

Анти-ДПП образуются к эпитопам (фрагментам) глиадина, деамидированного тканевой транслугтаминазой, и могут быть дополнительными специфическими маркерами к анти-тТГ. Высокие титры в тесте указывают на большую вероятность истинного положительного результата [78]. Исследования анти-ДПП многочисленны, метаанализ показал, что анти-ДПП не отличаются по чувствительности и специфичности от анти-тТГ и анти-ЕМА [12, 79, 80]. При сравнении лабораторных характеристик анти-ДПП в разных возрастных категориях показано, что у детей чувствительность метода анти-ДПП (IgG) составляет 80–98,6%, анти-ДПП (IgA) – более 80,7–95,1%, специфичность анти-ДПП (IgG) – 86–96,9%, анти-ДПП (IgA) – 86,3–93,1%. У взрослых чувствительность анти-ДПП (IgG) составляет 56–94%, анти-ДПП (IgA) – 84,3%, а специфичность составляет для анти-ДПП (IgG) 90–99,3%, а для анти-ДПП (IgA) – 79,8% [81].

Анти-ЕМА в качестве антигена имеют тТГ межклеточного матрикса, окружающую гладкомышечные клетки собственной пластинки СОТК. В тест-системах используется субстрат тканей пищевода зеленых мартышек или пуповины человека. Метод непрямой иммунофлюоресценции позволяет выявлять специфические антитела в 100% случаев целиакии, но анти-ЕМА реже используются в диагностике, так как применение биологических субстратов в настоящее время резко ограничено. В недавних исследованиях Национальной службы внешней оценки качества Великобритании (United Kingdom National External Quality Assessment Service) установлено, что не все тесты для целиакии, включая IgA-тТГ, надежны, поэтому предлагается сохранять руководящие принципы Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN). У взрослых эта стратегия проводится, однако имеются очень веские доводы для того, чтобы сохранить биопсию как «золотой стандарт» для диагноза целиакии [82, 83].

В настоящее время антитела к глиадину (АГА) для диагностики целиакии не используются, так как они выявляются не только при целиакии, но



и у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и при пищевой аллергии. Однако АГА IgA значительно снижаются при соблюдении диеты без глютена в течение 4–6 недель, что позволяет их рекомендовать для оценки эффективности лечения.

В связи с тем, что все известные на сегодня сывороточные маркеры имеют недостатки, трудно выделить из них наиболее информативные. Известна зависимость чувствительности сывороточных маркеров (тТГ) от степени поражения СОТК (табл. 3) [81].

Отсутствие или незначительность воспалительных (иммунных) процессов в СОТК, которые могут наблюдаться при латентных формах целиакии, протекающих с незначительным поражением СОТК, снижают выработку антител за счет низкой активности тТГ 2-го типа, что является причиной ложноотрицательных результатов при обследовании пациента на сывороточные маркеры. При этом количество ложноотрицательных результатов может варьировать от 6 до 22%.

Серологические маркеры целиакии у детей

У детей часто возможен дефицит IgA, поэтому в данной ситуации необходимо определение общего IgA. Альтернативный подход при основном тестировании пациентов с низким IgA или селективным дефицитом IgA должен включать и IgA-, и IgG-анти-тТГ. В обследовании детей моложе двух лет для диагностики целиакии должны быть использованы тесты: IgA тТГ с анти-ДПП (IgA и IgG) [84].

Официальный протокол диагностики целиакии у детей, предложенный в 2012 г. ESPGHAN, включил новые руководящие принципы. У симптоматических педиатрических пациентов, у которых уровень анти-тТГ IgA превышает в 10 раз верхний предел нормы, а также при наличии повышенного титра антител к эндомизию и положительных HLA-DQ2 или HLA-DQ8 маркерах предлагается диагностировать заболевание без проведения биопсии. Данный протокол до настоящего времени проходит клиническое тестирование в ходе крупного многоцентрового исследования в Европе.

Серологические маркеры в группах риска

Для группы риска в отсутствие клинических проявлений экспертами ESPGHAN разработан отдельный протокол диагностики, включающий генетическое исследование с определением маркеров HLA-DQ2/DQ8 [77]. Пациенты, имеющие

Таблица 3. Чувствительность сывороточных маркеров в зависимости от степени поражения слизистой оболочки тонкой кишки

Степень атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки	Чувствительность сывороточных маркеров, %	95% доверительный интервал
Частичная	42,9	27,7–59
Полная	70,1	60,8–79,2
Тотальная	90	79,5–96,2

типичные аллели, обследуются на наличие анти-тТГ с параллельной оценкой уровня общего IgA. При нормальном уровне IgA и отсутствии антител целиакии нет, но заболевание может проявиться позднее, поэтому серологическое исследование целесообразно повторять каждые 2–3 года. В случае положительного повышения анти-тТГ IgA более 3 норм необходимо эндоскопическое и морфологическое исследование биоптатов из нисходящей части двенадцатиперстной кишки. В случае умеренного повышения анти-тТГ IgA менее 3 норм и отрицательных анти-ЕМА пациент подлежит наблюдению и контролю уровня анти-тТГ IgA каждые 3–6 месяцев до превышения 3 норм.

Для первичного скрининга целиакии в группах риска большинство экспертов предлагают использовать анти-тТГ IgA в качестве первого шага диагностики целиакии ввиду относительной простоты метода и невысокой стоимости.

Диагностическая ценность «быстрых тестов» для первичного скрининга

Использование нового субстрата – эндогенной тТГ, полученной при лизисе собственных эритроцитов пациента, определяло конкурентное преимущество экспресс-метода, связанное с использованием доступного, удобного и специфичного субстрата, который впервые решил проблему быстрой постановки диагноза и мог бы использоваться как скринирующий тест. Однако проведенные клинические испытания иммунохроматографического экспресс-метода выявили субъективность в оценке результатов, неизбежную при их качественной характеристике, особенно при пограничных или незначительных превышениях тТГ, а также недостаточную чувствительность теста, приводящую к пропуску положительных результатов. В настоящий момент этот тест может использоваться после предварительного обучения для правильной интерпретации полученных результатов. Тест не исключает

дополнительного обследования при неопределенном результате и возможность получения ложноположительных результатов, что создает необходимость расширения диагностической панели с целью их исключения.

Селективный дефицит IgA при первичной диагностике

Данное состояние встречается с частотой 1 на 400–800 человек в общей популяции и у 2–3% пациентов, страдающих целиакией [82]. При выявлении селективного дефицита IgA рекомендуется использовать антитела класса IgG. Так, в рекомендациях Американского общества гастроэнтерологов предлагается определять уровень анти-ЕМА IgG и/или анти-тТГ IgG, при этом отмечается более низкая чувствительность этих тестов по сравнению с IgA-тестами [82]. Британское общество гастроэнтерологов рекомендует использование только анти-тТГ IgG. В своем отчете авторы ссылаются на публикации, в которых чувствительность этих антител в диагностике целиакии не превышала 30% [12, 84]. Американская коллегия гастроэнтерологов, напротив, рассматривает выявление анти-тТГ IgG как метод, чувствительность которого достигает 75–95%, и рекомендует использовать эти антитела вместе с ДПП IgG (чувствительность – 80–88%) [75]. Вместе с тем эксперты Американского общества гастроэнтерологов отмечают ограниченную доступность тестов для определения ЕМА IgG, несмотря на удовлетворительную чувствительность метода (75%).

Серонегативная целиакия. Механизмы возникновения ложноположительных и ложноотрицательных иммунологических тестов

Диагноз серонегативной целиакии может быть установлен по результатам тщательного дообследования. Так, при гипогаммаглобулинемии анти-тТГ могут не образовываться даже при наличии клинических и морфологических изменений, характерных для целиакии. Серонегативная целиакия встречается в 6–22% случаев [12, 85, 86]. В случаях серонегативных тестов анти-тТГ, анти-ЕМА и анти-ДПП могут быть не выявлены, но при наличии явных клинических симптомов и подозрении на целиакию рекомендуется выполнять биопсию тонкой кишки и генетический тест на HLA-DQ.

Два процента пациентов с целиакией имеют дефицит IgA (0,2% от общей популяции), и при определении IgA-тТГ и ЕМА IgA можно получить ложноотрицательные результаты. Если

известно, что у данного пациента имеется дефицит IgA, нужно определять иммуноглобулины класса G (IgG-тТГ или IgG-ДПП) или проводить биопсию тонкой кишки. Комбинация определения IgA-тТГ и IgG-ДПП практически полезна у пациентов с IgA-дефицитом, так как определение только IgA-тТГ было бы ложноотрицательным [12]. У серонегативных пациентов при наличии симптомов мальабсорбции (таких как анемия или диарея) и семейной предрасположенности необходимо выполнять биопсию СОТК [83].

Следует отметить, что анти-тТГ могут присутствовать в ткани тонкой кишки или других тканях у серонегативных пациентов [87]. Отрицательные результаты определения антител в крови могут наблюдаться у лиц с герпетическим дерматитом, после уменьшения количества глютена в диете, в течение и после приема иммуносупрессивных препаратов.

Если анти-тТГ IgA отрицательные при нормальном уровне общего IgA (или анти-ДПП IgG негативные), то целиакия как причина симптомов маловероятна. Ряд состояний могут давать ложноотрицательные результаты определения анти-тТГ: низкое содержание глютена в диете, экссудативная энтеропатия с потерей белка, прием иммуносупрессивных препаратов [80].

Заключение

1. Ввиду относительной простоты метода и невысокой стоимости в качестве первого шага при проведении скрининговых исследований в группах риска рекомендуется использовать определение анти-тТГ с целью отбора пациентов для дальнейшего эндоскопического обследования (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 2,1%; А- 8,5%. Итого 100% положительных ответов.

2. У детей моложе 2 лет определение анти-тТГ IgA должно сочетаться с определением анти-ДПП IgA и IgG (Степень достоверности рекомендаций 1В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 87,2%; А 10,6%; А- 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

3. Ввиду недостаточной специфичности метода, а также низкой прогностической ценности положительных и отрицательных результатов определение уровня АГА в настоящее время не рекомендуется в комплексе



диагностических мероприятий при подозрении на целиакию (Степень достоверности рекомендаций 1A).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 83%; А 14,9%; D- 2,1%. Итого 98% положительных ответов.

4. При выявлении селективного дефицита IgA рекомендуется определение анти-тТГ IgG в сочетании с анти-ДПГ IgG (Степень достоверности рекомендаций 1B).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%; А 8,5%. Итого 100% положительных ответов.

5. «Экспресс-тесты» могут быть использованы для первичной диагностики целиакии в случае недоступности остальных серологических методов и обязательно подтверждены гистологическим исследованием (Степень достоверности рекомендаций 1B).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 96%; А 2,1%; D+ 2,1%. Итого 98,1% положительных ответов.

6. Обязательным требованием является проведение серологической диагностики до назначения лечебной диеты на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов. Ограничение или исключение глютена в рационе может привести к быстрому снижению титра специфических антител, что делает дальнейший диагностический поиск затруднительным, а иногда и невозможным (Степень достоверности рекомендаций 1A).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 100%. Итого 100% положительных ответов.

7. При сильном подозрении на целиакию должна быть выполнена биопсия тонкой кишки даже при отрицательных серологических тестах (Степень достоверности рекомендаций 1B).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%; А 6,4% А- 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

Эндоскопическая диагностика

Стандартная эзофагогастродуоденоскопия является оптимальным методом эндоскопии. Для выполнения качественного морфологического исследования в ходе эзофагогастродуоденоскопии необходимо произвести забор не менее 4 биоптатов (2 из средней, 2 из дистальной части двенадцатиперстной кишки), а лучше пяти.

Эндоскопические признаки целиакии весьма неспецифичны. Заподозрить целиакию при проведении эндоскопического исследования можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой оболочки.

Однако макроскопическая картина слизистой оболочки может оставаться нормальной, что не позволяет использовать эндоскопическое исследование в качестве основного диагностического метода [88]. Повысить диагностическую ценность эндоскопии у пациентов с целиакией стало возможным с использованием современных эндоскопов, имеющих высокую разрешающую способность, а также путем применения иммерсионной техники визуализации ворсинок слизистой – конфокальной эндоскопии.

В соответствии с официальным протоколом диагностики целиакии у детей, предложенным в 2012 г. ESPGHAN, у симптоматических пациентов, у которых уровень анти-тТГ IgA превышает в 10 раз верхний предел нормы, при наличии повышенного титра антител к эндомизию и положительных HLA DQ2/DQ8 маркерах диагностировать заболевание возможно без проведения биопсии [80].

Глубокая инструментально-ассистированная энтероскопия или видеокапсульная эндоскопия проводятся только с целью дифференциальной диагностики целиакии с другими заболеваниями, характеризующимися сходной клинической симптоматикой в отсутствие каких-либо эндоскопических и гистологических изменений в двенадцатиперстной кишке (например, при подозрении на болезнь Крона тонкой кишки, локальную лимфангиоэктазию, опухоль и т.д.).

Заключение: взятие не менее 5 биоптатов, в том числе из луковицы двенадцатиперстной кишки, повышает точность морфологической диагностики целиакии (Степень достоверности рекомендаций 1A).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 10,6%.

Морфологическая диагностика

Комплекс морфологических изменений СОТК, свойственных целиакии, включает увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов, различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт [18, 80, 83].

**Таблица 4.** Гистологическая классификация целиакии

Параметр	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3А	Тип 3В	Тип 3С
Межэпителиальные лимфоциты	< 25	> 25	> 25	> 25	> 25	> 25
Крипты	Норма	Норма	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия
Ворсинки	Норма	Норма	Норма	Умеренная атрофия	Выраженная атрофия	Отсутствуют

В настоящее время для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по M.N. Marsh (1992), в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений СОТК: 1-й тип (Marsh 1) – «инfiltrативный», 2-й тип (Marsh 2) – «гиперпластический» и 3-й тип (Marsh 3) – «деструктивный» [89].

В 1999 г. G. Oberhuber предложил модификацию классификации Marsh, указав на необходимость определения количества межэпителиальных лимфоцитов (в пересчете на 100 эпителиальных клеток), а также выделения трех степеней атрофических изменений [90]. Однако последние рекомендации и накопленный опыт свидетельствуют о необходимости использовать критерии, приведенные в современных руководствах, исходя из границ нормы 1:25 (табл. 4).

Выявление при микроскопическом исследовании типов повреждения 2, 3А–С является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов, даже в отсутствие у них клинических проявлений заболевания.

При первичной диагностике уменьшение высоты ворсин, углубление крипт и увеличение содержания межэпителиальных лимфоцитов представляют собой равные по значимости критерии. В условиях соблюдения АГД соотношение ворсина/крипта характеризуется более выраженной положительной динамикой, тогда как количество межэпителиальных лимфоцитов достаточно долго остается повышенным. Точный количественный учет межэпителиальных лимфоцитов с выведением среднего значения повышает эффективность диагностики, тогда как точные цифры глубины крипт и высоты ворсин не имеют клинической значимости (достаточно указывать примерное соотношение размеров этих структур). Выявление при световой микроскопии только повышенного

количества межэпителиальных лимфоцитов (тип 1 по Marsh – Oberhuber) не может служить основанием для диагностики целиакии. Это связано с тем, что повышение количества межэпителиальных лимфоцитов может отмечаться при различных патологических состояниях, в частности при пищевой аллергии, вирусных кишечных инфекциях, лямблиозе, аутоиммунных заболеваниях, воспалительных заболеваниях кишечника и др. [91].

Отличительной особенностью лимфоцитоза при целиакии является то, что большинство клеток несут на своей поверхности специфический Т-клеточный рецептор ($\gamma\delta$ -TCR). Эта особенность используется при проведении иммуногистохимического исследования, позволяющего определить преобладающий тип лимфоцитов в СОТК [92].

Кроме этого, атрофия ворсин также может наблюдаться при целом ряде заболеваний: пищевой аллергии (к белкам мяса, молока, яиц, рыбы, риса, сои), аутоиммунной энтеропатии, коллагенозной спру, общем вариабельном иммунодефиците, гипогаммаглобулинемической спру, ишемической энтеропатии, лучевой терапии, энтеропатии, ассоциированной с Т-клеточной лимфомой и синдроме Золлингера – Эллисона [91].

Заключение

1. Для постановки диагноза целиакии положительные результаты серологического исследования должны подкрепляться результатами гистологического исследования биоптатов СОТК (с подсчетом количества межэпителиальных лимфоцитов (25 на 100) (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 10,6%. Итого 100% положительных ответов.

2. Выявление при микроскопическом исследовании 2, 3А–С типов повреждения является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов,



даже в отсутствие у них клинических проявлений заболевания.

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 78,7%; А 10,6%; А- 6,4%; D- 4,25%. Итого 95,7% положительных ответов.

3. Изменения гистологической структуры СОТК, соответствующие типу 1 по Marsh – Oberhuber, не могут служить основанием для установления диагноза целиакии без проведения иммуногистохимического анализа и должны оцениваться только в совокупности с серологическими, генетическими и клиническими данными (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 100%. Итого 100% положительных ответов.

4. Проведение морфологического исследования должно происходить на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов. Исключение глютена из рациона может привести к быстрому восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки, что сделает морфологическое подтверждение целиакии затруднительным, а иногда и невозможным (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 95,7%; А 4,3%. Итого 100% положительных ответов.

Генетическая диагностика

Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. Гетеродимер HLA-DQ2 кодируется в цис-конфигурации HLA-DR3-DQA1*0501 DQB1*0201, в транс-конфигурации HLA-DR11-DQA1*505 DQB1*0301; DR7 – DQA1*0201 DQB1*0202; гетеродимер DQ8 кодируется DQA1*0301 DQB1*0302 [80, 93, 94, 95].

Существует мнение ряда экспертов, что прогностическое значение HLA-генотипирования пациентов для постановки диагноза целиакии настолько велико, что отсутствие необходимых аллельных вариантов DQ свидетельствует о невозможности развития заболевания. Например, отсутствие гетеродимера DQ2 у китайцев или японцев исключает диагноз целиакии. Однако результаты популяционных исследований, проведенных в ряде стран, указывают на то, что большая часть здорового населения может нести HLA-DQ2 либо HLA-DQ8. Распространенность

DQ2 в популяции колеблется от 0 до 40%, DQ8 – от 0 до 20% [83], в то время как распространенность целиакии колеблется в пределах 1%. В отчете Европейской ассоциации гастроэнтерологов отмечается, что сочетание в генотипе HLA-DQ2 и HLA-DQ8 повышает риск развития целиакии до 94,6–99,8% [80]. Частота выявления целиакии существенно увеличивается у людей, имеющих первую степень родства с пациентами с установленным диагнозом [18].

В результате исследования группы взрослых пациентов с клиническими проявлениями целиакии не было выявлено ни одного случая заболевания среди HLA-DQ2- и HLA-DQ8-отрицательных пациентов. Особенно важно генетическое типирование HLA-генов в случаях выявления заболевания среди людей, принадлежащих к группам риска (родственники первой степени) или имеющих признаки атипичной формы целиакии и сопутствующих заболеваний [80].

Напротив, американские исследователи не отмечают HLA-типирование как основной метод диагностики целиакии. В исследованиях Американской коллегии гастроэнтерологов гетеродимеры DQ2 (95%) и DQ8 (5%) были выявлены практически у всех пациентов с целиакией, что позволило сделать вывод о малой вероятности ее развития у людей с отсутствием аллелей, кодирующих данные гетеродимеры. Несмотря на это, HLA-типирование является дополнительным методом диагностики и не должно использоваться регулярно при стартовом обследовании. Для подтверждения или опровержения диагноза необходимо проведение биопсии и исследования крови на антитела. Типирование генов HLA предлагается использовать в дополнение к гистологическому исследованию для исключения или подтверждения диагноза целиакии у пациентов с отрицательными серологическими тестами или с сомнительными результатами гистологического исследования. Помимо этого генетическое типирование возможно использовать при рефрактерной форме целиакии.

Заключение

1. Отрицательные результаты генетического типирования позволяют исключить целиакию. Наличие данных гаплотипов у 30% здорового населения не позволяет использовать данное исследование в качестве скринингового метода и не является основанием для постановки диагноза целиакии (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 78,7%; А 14,9%; D- 4,2%; D+ 2,1%. Итого 93,6% положительных ответов.

2. Генетическое типирование может быть использовано для исключения диагноза целиакии в сложных диагностических случаях. Ценность генетических маркеров при этом определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на АГД или нет (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 83%; А 12,8%; А- 4,2%. Итого 100% положительных ответов.

Провокационный тест (нагрузка глютенем)

Современные протоколы диагностики целиакии не включают в себя проведение повторных морфологических исследований, а также выполнение нагрузки глютенем. Российские Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией (2015) предлагают выполнять нагрузочную пробу, если АГД была начата больными в отсутствие серологического и морфологического подтверждения или если результаты первичного обследования позволяют усомниться в правильности диагноза. В таких случаях выполнение нагрузки глютенем предлагается в качестве единственного способа верифицировать диагноз. Перед проведением нагрузки рекомендуется провести генетическое исследование, которое в случае получения отрицательных результатов позволит избежать проведения провокации.

При проведении провокационного теста рекомендуется проведение двух эндоскопических исследований с забором биопсий: первое – на фоне АГД, второе – при появлении клинических симптомов заболевания на фоне употребления в пищу глютенсодержащих продуктов или через 6 месяцев в отсутствие признаков рецидива заболевания.

Нагрузку глютенем детям рекомендуют проводить, подсыпая глютенный порошок в пищу, при этом пациенту не дают пшеничного хлеба (печенья, выпечки), так как в случае подтверждения диагноза целиакии повторно запретить употребление этих продуктов ребенку будет очень трудно. Ежедневная доза при проведении провокации должна быть не менее 10 г глютена, что соответствует 150 г муки или 200 г пшеничного

хлеба. Порошок глютена в российских условиях недоступен, поэтому мы рекомендуем давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или вермишели.

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

Рефрактерная целиакия

Рефрактерная целиакия диагностируется на основании сохранения или повторного появления клинических симптомов целиакии при строгом соблюдении АГД в течение 6–12 месяцев в отсутствие других причин возникновения клинических симптомов, в том числе онкологических заболеваний [18, 83, 96, 97].

Диагноз основывается на убедительных доказательствах наличия целиакии в отсутствие способности реагировать на АГД. В первую очередь следует убедиться в точном соблюдении АГД [98]. Необходимо исключить другие причины манифестации симптомов, такие как нестрогое соблюдение АГД, синдром избыточного бактериального роста, микроскопический колит и т.д. [96, 97, 99, 100].

Клинические проявления характеризуются сохранением или появлением симптомов целиакии. Как правило, это диарейный синдром и тяжелый синдром нарушенного всасывания [101–103].

Лабораторные показатели включают в себя низкий уровень гемоглобина, общего белка и альбумина, а также повышение уровня печеночных ферментов. Отрицательные прогностические факторы: альбумин $\leq 3,2$ г/дл, гемоглобин ≤ 11 г/дл, возраст ≥ 65 лет, тотальная атрофия ворсин, межэпителиальные лимфоциты с измененным иммунофенотипом [104].

Несмотря на тщательное соблюдение АГД, от 19 до 30% пациентов с рефрактерной целиакией имеют положительные специфические серологические пробы (ЕМА, анти-тТГ) [105, 106].

При стандартной и видеокапсульной эндоскопии часто обнаруживаются макроскопические признаки атрофии ворсинок («мозаичность» слизистой оболочки, зазубренность складок) или язвы. Язвенный еунит или язвы



более 1 см чаще встречаются у пациентов с рефрактерной целиакией 2-го типа [107, 108].

Для диагностики язвенных еунитов и их дифференциальной диагностики с Т-клеточной лимфомой может применяться глубокая инструментально-ассистированная энтероскопия или компьютерная томография (КТ) брюшной полости с энтерографией [109].

Малый объем селезенки (< 122 см³), кишечная непроходимость, утолщение стенки кишки и увеличение лимфатических узлов чаще обнаруживаются при КТ брюшной полости у больных с рефрактерной целиакией 2-го типа или Т-клеточной лимфоме, ассоциированной с целиакией [110, 111]. Однако более чувствительным и специфичным методом исследования, чем традиционная КТ, является позитронно-эмиссионная томография [112].

Дифференциально-диагностические критерии рефрактерной целиакии 1-го и 2-го типов

Обнаружение аномального фенотипа интраэпителиальных лимфоцитов является основой для деления рефрактерной целиакии на два типа, а также может иметь прогностическое значение.

При 1-м типе рефрактерной целиакии инфильтрация лимфоцитами СОТК подобна нелеченой целиакии. При 2-м типе CD3-положительные интраэпителиальные Т-клетки демонстрируют аномальный иммунофенотип лимфоцитов с потерей экспрессии маркеров дифференциации нормальной клеточной поверхности, таких как CD8. Обнаружение CD3/CD8 и aberrантного Т-клеточного рецептора

происходит с помощью иммуногистохимического исследования на фиксированных срезах или в свежемороженых срезах ткани с помощью проточной цитометрии. Аномальный фенотип характеризуется уменьшением нормальных поверхностных маркеров CD3, CD4, CD8 с появлением интрацитоплазматической экспрессии CD3 (CD3ε) в более чем 50% интраэпителиальных лимфоцитов (при иммуногистохимическом исследовании) с сохранением экспрессии TCR (γ или δ) в более чем 20–25% (с помощью проточной цитометрии). Определение CD3/CD8 методом иммуногистохимии важно для первичной оценки потенциального развития рефрактерной целиакии. Кроме того, анализ рецепторов Т-клеток может выявить олигоклональную экспансию Т-клеток в пределах СОТК [105, 113–115].

Основные дифференциально-диагностические критерии рефрактерной целиакии 1-го и 2-го типов представлены в табл. 5.

Медикаментозная терапия больных рефрактерной целиакией

Необходимо продолжать строгое соблюдение АГД, особенно у пациентов с рефрактерной целиакией 1-го типа. Полное парентеральное питание необходимо у 28–60% пациентов с рефрактерной целиакией из-за тяжелой потери веса, а также вследствие метаболических дефицитов, развивающихся при синдроме мальабсорбции (в том числе тяжелой гипопропротеинемии) [116, 117].

Преднизолон (0,5–1 мг/кг/сут), будесонид (9 мг/сут) или сочетание преднизолона и азатиоприна (2 мг/кг/сут) являются клинически

Таблица 5. Дифференциально-диагностические критерии рефрактерной целиакии 1-го и 2-го типов

Диагностический критерий	Рефрактерная целиакия	
	1-й тип	2-й тип
Аномальный иммунофенотип интраэпителиальных лимфоцитов с потерей более 50% нормальных поверхностных маркеров CD3, CD8 и Т-клеточного рецептора, определенный с помощью иммуногистохимии, или более 20–25%, выявленный при проточной цитометрии	Нет	Да
Пятилетняя выживаемость	80–96%	44–58%
Осложнения	–	Язвенный энтерит
Вероятность развития лимфомы (особенно Т-клеточной лимфомы, ассоциированной с целиакией)	Редко	Часто (через 5 лет у 60–80%)
Клинический или гистологический ответ на стероиды, иммунодепрессанты или биологические препараты	Да	Не всегда

эффективными для индукции ремиссии и клинического восстановления слизистой оболочки у большинства пациентов с рефрактерной целиакией 1-го типа. Однако у большинства пациентов развивается гормональная зависимость [118, 119].

Клинический ответ на стероиды наблюдается у большинства пациентов (около 75%) с рефрактерной целиакией 2-го типа, однако слизистая оболочка не восстанавливается и не происходит предотвращения прогрессирования в Т-клеточную лимфому [104–106]. Клиническое и гистологическое улучшение наблюдалось у 61% пациентов с рефрактерной целиакией после лечения их циклоспорином (5 мг/кг/сут) [120].

Применение препаратов биологической терапии при рефрактерной целиакии

Может применяться биологическая терапия инфликсимабом (5 мг/кг/сут) и алемтузумабом (анти-CD52 моноклональное антитело) (30 мг 2 раза в неделю на 12 недель) с клиническими улучшениями [121–123]. Есть исследования, показавшие, что алемтузумаб или сочетание его с пентостатином (4 мг/м² каждые 2 недели в течение 24 недель) и будесонидом вызывает клиническое и гистологическое улучшение, но не исчезновение клональных интраэпителиальных лимфоцитов [122, 123].

Внутривенное введение кладрибина (0,1 мг/кг/сут в течение 5 дней) у больных с рефрактерной целиакией 2-го типа, ранее получавших преднизолон и/или азатиоприн, может вызывать клиническое (36%) и гистологическое (59%) улучшение, а также значительное уменьшение количества клональных интраэпителиальных лимфоцитов (35%). Однако количество положительных наблюдений недостаточно [124]. Кроме этого, проблемой применения кладрибина и алемтузумаба является развитие лимфомы у части больных [105].

Проведенное пилотное исследование высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при рефрактерной целиакии 2-го типа оказалось неэффективным [125]. В перспективе блокада ИЛ-15 может представлять собой новый вариант лечения рефрактерной целиакии 2-го типа [126].

Таким образом, при рефрактерной целиакии 1-го типа эффективными средствами являются глюкокортикостероиды в комбинации с цитостатиками и парентеральным питанием, при рефрактерной целиакии 2-го типа нет достаточно эффективного способа лечения.

Заключение

1. Каждый пациент с подозрением на рефрактерную целиакию должен быть тщательно обследован для исключения других причин манифестации симптомов (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 98%; А 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

2. На первом этапе диагностики рефрактерной целиакии необходимо определить серологические маркеры и проанализировать тщательность соблюдения АГД (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 100%.

3. Для дальнейшего ведения пациентов и оценки прогноза важно провести дифференциальную диагностику между рефрактерной целиакией 1-го и 2-го типов (Степень достоверности рекомендаций 1В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 98,4%; А 10,6%. Итого 100% положительных ответов.

4. Применение медикаментозного лечения является необходимым условием лечения больных с рефрактерной целиакией в дополнение к АГД (Степень достоверности рекомендаций 1В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 93,6%; А 6,4%. Итого 100% положительных ответов.

5. Пациенты с рефрактерной целиакией должны находиться под тщательным диспансерным наблюдением и получать необходимую нутритивную поддержку, включая парентеральное питание (Степень достоверности рекомендаций 1А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 97,8%; А 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

Диетотерапия и медикаментозное лечение

В настоящее время основным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений является строгая пожизненная АГД.

Соблюдение диеты предполагает полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая



крупы, булгур, кус-кус, полба, спельта, тритикале, камут), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, то есть используемый в качестве пищевой добавки в процессе производства.

Нетоксичными злаками при целиакии являются рис, гречиха, кукуруза, пшено, амарант, киноа, монтина, чумиза, саго, сорго, тефф. Безопасными являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов: картофеля, маниоки, тапиоки, батата, бобовых (бобов, фасоли, гороха, сои), различных орехов.

Для питания больных с целиакией рекомендуются специализированные безглютеновые продукты – заменители хлебобулочных, макаронных и кондитерских изделий. Рекомендованные приемлемые уровни глютена составляют < 20 ppm (20 мг/кг готового продукта).

Спорным остается вопрос о токсичности овса для больных целиакией. Большинство исследователей считают, что авенины овса не токсичны, однако овсяная крупа часто контаминирована примесями других злаков, особенно пшеницы, в связи с чем в России не рекомендуется употребление овса при целиакии [127].

Состав рациона больного целиакией зависит от возраста, тяжести состояния и периода заболевания [128].

Необходимо учитывать наличие вторичных нарушений со стороны органов и систем и дефицитных состояний, которые могут потребовать специализированного питания.

Для течения активного периода целиакии в раннем детском возрасте характерны выраженные диспепсические расстройства и нарушения в состоянии питания, вплоть до развития тяжелой недостаточности питания. Состояние и проведение диетотерапии у таких больных осложняется также частое развитие множественной пищевой непереносимости. Наиболее часто это вторичная лактазная недостаточность (75%), сенсibilизация к белкам коровьего молока (72%), нередко сенсibilизация к другим пищевым протеинам – рису, банану, белкам куриного яйца и пр. [129].

Непищевые продукты, содержащие глютен. Ряд непищевых продуктов, которые могут попадать в организм человека, могут также содержать глютен, что следует учитывать в повседневной жизни. К таким продуктам относятся клей на почтовых марках и конвертах, некоторые сорта косметики, в том числе губной помады, некоторые сорта зубной пасты и др.

Лекарственные препараты также могут содержать глютен, например, таблетки, покрытые оболочкой [127].

Медикаментозная терапия при целиакии носит вспомогательный характер, но в ряде случаев может быть жизненно необходимой. В основном она направлена на коррекцию метаболических нарушений, развившихся на фоне синдрома мальабсорбции.

Коррекция процессов переваривания проводится назначением препаратов высокоактивных микрокапсулированных панкреатических ферментов. Взрослым, как правило, не назначают ферменты, содержащие большое количество желчных кислот, такие как Фестал, поскольку они могут усилить диарею. Больным целиакией ферментные препараты необходимо назначать длительными повторными курсами и обязательно в периоды обострения диареи.

При *обострении диареи* широко применяются адсорбенты, нейтрализующие органические кислоты, вяжущие и обволакивающие препараты: белая глина, карбонат кальция, Дерматол, Смекта до еды в виде болтушки. Применение лоперамида (Имодиум) противопоказано.

С целью *восстановления зубиоза* кишечника применяются последовательные курсы антибактериальных препаратов и пробиотиков. Наряду с нормализацией стула отмечается положительная динамика в составе микрофлоры толстой кишки: у $\frac{2}{3}$ больных исчезают нарушения аэробной флоры, в половине случаев появляется вновь или повышается титр бифидобактерий. В связи с этим целесообразно при рецидивах диареи проведение повторных курсов лечения пробиотиками и пребиотиками.

Коррекция нарушений белкового обмена: при тяжелой белковой недостаточности с целью восстановления коллоидно-осмотического давления и ликвидации гемодинамических нарушений применяют препараты цельного белка – плазму, альбумин. Для лучшего усвоения белка применяются анаболические гормоны [130].

Лечение *водно-электролитных нарушений* должно быть дифференцированным в зависимости от степени тяжести клинических и лабораторных признаков водно-электролитных расстройств, состояния кислотно-основного баланса. При нарушениях обмена кальция (рахитоподобный синдром, гипокальциемические судороги, остеопения и остеопороз) назначают препараты кальция и витамина D.

Для *лечения гиповитаминозов* назначают комплекс витаминов группы В, витамин С, никотиновую кислоту и витамины из группы жирорастворимых витаминов – А, D, К и Е. При синдроме пеллагры применяются никотиновая кислота или

никотинамид. Парентеральное введение витаминов проводят 2–3 раза в год, обязательно в весенне-осенний период. В остальное время больные получают витаминные препараты внутрь.

При выраженной анемии применяют препараты железа парентерально. В дальнейшем препараты железа пролонгированного действия принимают внутрь до полной нормализации гемоглобина и содержания ферритина сыворотки крови.

Применение глюкокортикоидных препаратов при целиакии показано в случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью и в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности [4].

Заключение

1. Строгая АГД рекомендуется как симптомным (Степень достоверности рекомендаций 1А), так и бессимптомным пациентам (Степень достоверности рекомендаций 2С).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 95,7%; А 4,2%. Итого 100% положительных ответов.

2. Овес не рекомендуется включать в диету больным целиакией (Степень достоверности рекомендаций 2С).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 6,4%; А- 2,1%; D- 2,1%. Итого 97,9% положительных ответов.

3. В случае тяжелого течения заболевания с выраженной белково-энергетической недостаточностью и в качестве заместительной терапии рекомендовано назначение глюкокортикоидов (Степень достоверности рекомендаций 1В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 76,6%; А 14,9%; А- 6,4%; D- 2,1%. Итого 97,9% положительных ответов.

4. Больные с впервые установленным диагнозом целиакии должны быть обследованы и получать симптоматическое лечение дефицитов микронутриентов (железа, кальция, фолиевой кислоты, витамина D, витамина В₁₂) (Степень достоверности рекомендаций 2С).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 89,4%; А 6,4%; А- 4,2%. Итого 100% положительных ответов.

Профилактика

Профилактика целиакии не разработана. Существовавшие до последнего времени

представления, что продолжительное грудное вскармливание, введение глютенсодержащего прикорма в малых дозах на фоне грудного вскармливания в возрасте «окна толерантности» (4–6 месяцев) или отсроченное введение глютена снижают частоту возникновения целиакии, опровергнуты в ходе ряда многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, в частности проекта PreventCD (Степень достоверности рекомендаций 2А).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 93,6%; А 2,1%; D+ 4,2%.

Критерии динамического наблюдения

Диспансерное наблюдение при установленном диагнозе целиакии. Срок наблюдения: пожизненно.

Ведение больного ребенка осуществляют детский гастроэнтеролог и сертифицированный диетолог. Кратность наблюдения: после установки диагноза в течение первых 2 лет – 1 раз в 6 месяцев, с 3-го года наблюдения при условии установления стойкой ремиссии и регулярных достаточных весоростовых прибавок – 1 раз в год. Обследование в ходе диспансерного наблюдения включает опрос, осмотр, измерение роста и массы, копрограмму, клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок, печеночные пробы, глюкоза, кальций, фосфор, железо, холестерин, триглицериды); ультразвуковое исследование органов пищеварения и щитовидной железы, у девочек старше 12 лет ультразвуковое исследование органов малого таза, денситометрию поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование [127].

Наблюдение за взрослыми больными с целиакией осуществляет гастроэнтеролог. Кратность наблюдения: 1 раз в 6 месяцев в первый год наблюдения. В последующем 1 раз в год [4].

Серологическая диагностика в динамическом наблюдении за больными целиакией проводится как метод контроля за соблюдением АГД, приверженности к диете. Частота контрольных исследований на первом году наблюдения и в последующем не регламентируется. Однако существует мнение, что разумная периодичность у взрослых – 1 раз в год [18].

Необходимость и показание к повторному эндоскопическому/морфологическому исследованию,



сроки проведения. Повторное эндоскопическое исследование с морфологическим исследованием биопсийного материала из двенадцатиперстной кишки в процессе мониторинга больного с целиакией рекомендуется проводить в случае недостаточного клинического ответа или возврата симптомов болезни, несмотря на указания больного о соблюдении АГД в сроки от 6 до 12 месяцев данной диеты [96, 97, 99, 131]. При этом считается, что полугодовые исследования неоптимальны (главным образом из экономических соображений), чаще рекомендуются ежегодные осмотры с биопсией [83, 132, 133, 134, 135]. У взрослых пациентов повторные биопсии необходимы для снижения риска развития лимфомы. Вместе с тем если на фоне АГД симптомов нет, от ежегодной биопсии можно воздержаться.

Повторная биопсия для оценки восстановления СОТК на фоне лечения и положительного клинического ответа на терапию (нет клинических проявлений на фоне АГД) считается оптимальной по прошествии двух лет, однако четкие сроки проведения не регламентируются и варьируются от 2 до 5 лет [136, 137, 138].

Если уровни антител не уменьшаются в пределах 12 месяцев, следует убедиться в тщательности соблюдения диеты больным, в частности, надо исключить возможность неосознанного ее нарушения за счет употребления продуктов, которые могут содержать глютен [139]. В этом случае надо убедить больного в необходимости повторной биопсии спустя несколько месяцев после коррекции АГД.

Противорецидивное лечение: пожизненная строгая безглютеновая диета является залогом нормализации строения и функций тонкой кишки, устранения обменных нарушений. Дополнительное медикаментозное лечение проводится по индивидуальным показаниям.

Профилактические прививки у детей проводятся в период ремиссии. Подчеркивается необходимость противопневмококковой вакцинации в связи с повышенным риском пневмококковых инфекций (Степень достоверности рекомендаций 2С).

Заключение

1. Контрольное серологическое обследование в первый год наблюдения за больным рекомендуется проводить через 6 месяцев соблюдения АГД, в дальнейшем с периодичностью 1 раз в год (Степень достоверности рекомендаций 1В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 91,5%;

А 6,4%; А- 2,1%. Итого 100% положительных ответов.

2. Повторное эндоскопическое исследование с биопсией рекомендуется проводить у больных с сохраняющимися клиническими симптомами 1 раз в год (Степень достоверности рекомендаций 1С).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 83%; А 6,4%; А- 6,4%; D- 4,25%. Итого 95,8% положительных ответов.

3. В отсутствие клинических симптомов от проведения ежегодной эзофагогастродуоденоскопии с биопсией можно воздержаться (Степень достоверности рекомендаций 1С).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 78,7%; А 10,6%; D- 8,5%; D+ 2,1%. Итого 89,3% положительных ответов.

4. Повторную биопсию для оценки восстановления СОТК на фоне лечения рекомендуется проводить в сроки от 2 до 5 лет (Степень достоверности рекомендаций 1В).

Уровень достигнутого соглашения по результатам голосования 47 экспертов: А+ 80,9%; А 19,1%. Итого 100% положительных ответов.

Исходы и прогноз

Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как онкологические заболевания (в частности, Т-клеточной лимфомы тонкой кишки), бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения.

При строгом пожизненном соблюдении АГД прогноз благоприятный.

При строгом соблюдении АГД более 5 лет риск онкологических заболеваний приближается к популяционному. Риск возникновения аутоиммунных заболеваний (в особенности аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 1-го типа) и остеопороза остается повышенным, что необходимо учитывать при диспансерном наблюдении.

Эффект от проводимой диетотерапии у больных целиакией зависит от тщательности соблюдения диеты, поэтому крайне важно правильно информировать пациентов о категории безглютеновых продуктов. Важна социальная адаптация больных детей в садах, школах, в местах общественного питания. Только совместная работа врача, диетолога и общества больных целиакией позволяет получить хорошие результаты лечения и улучшить качество жизни больных. ©

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки и/или конфликта интересов.



Литература

- Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Pirali F, Amato M, Indelicato A, Scarcella C, Donato F. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(8):950–7. doi: 10.1080/00365520510023107.
- Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, Brown AR, Proccaccini NJ, Wonderly BA, Hartley P, Moreci J, Bennett N, Horvath K, Burk M, Fasano A. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1454–60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01173.x.
- Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A. Prevalence of CD in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:136–40. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815ce5d1.
- Парфенов АИ. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис; 2007. 376 с.
- Стройкова МВ. Скрининг населения центрального региона России на антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе и применение данного метода обследования для диагностики целиакии у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2007.
- Кондратьева ЕИ, Щербаков ПЛ, Бельмер СВ, Янкина ГН. О регистре больных целиакией. *Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.* 2007;(20):67–8.
- Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(9):516–25. doi: 10.1038/ncpgasthep0582.
- Owens SR, Greenston JK. The pathology of malabsorption: current concepts. *Histopathology.* 2007;50(1):64–82. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02547.x.
- Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):695–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05471.x.
- Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):190–5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x.
- Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.
- Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):805–13.
- Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavala P, Partanen J, Laurila K, Huhtala H, Paasikivi K, Maki M, Kaukinen K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology.* 2009;136(3):816–23. doi: 10.1053/j.gastro.2008.11.040.
- Захарова ИН, Боровик ТЭ, Рославцева ЕА, Андрюхина ЕН, Дмитриева ЮА, Дзевисова ФС. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;10(4):30–5.
- Парфенов АИ, Крумс ЛМ, Сабельникова ЕА. Классификация целиакии. *Медицинская кафедра.* 2005;(4):65–70.
- Парфенов АИ. *Энтерология: руководство для врачей.* 2-е изд. М.: МИА; 2009. 880 с.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43–52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
- Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
- Захарова ИН, Боровик ТЭ, Рославцева ЕА, Андрюхина ЕН, Дмитриева ЮА. Клинические варианты целиакии в практике педиатра. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2011;3(6):52–8.
- Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2004;2(1):92–9.
- Ревнова МО. Целиакия у детей – новый взгляд на старую проблему. *Русский медицинский журнал.* 2008;16(18):1209–12.
- Копишинская СВ, Светозарский СН, Густов АВ. Глютеновая атакия: патогенез, клиника, диагностика и лечение. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева.* 2015;67(1):39–45.
- Парфенов АИ. Неврологические и психические нарушения у больных глютенчувствительной целиакией. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2009;(1):46–50.
- Cross AH, Golumbek PT. Neurologic manifestations of celiac disease: Proven, or just a gut feeling? *Neurology.* 2003;60(10):1566–8.
- Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):560–3. doi: 10.1136/jnnp.72.5.560.
- Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q.* 2012;83(1):91–102. doi: 10.1007/s1126-011-9186-y.
- Pengiran Tengah DS, Wills AJ, Holmes GK. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2002;78(921):393–8.
- Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol.* 2012;11(2):59–64.
- Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S92–7. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.018.
- Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(11):909–11.
- Сабельникова ЕА, Парфенов АИ, Крумс ЛМ, Гудкова РБ. Целиакия как причина железодефицитной анемии. *Терапевтический архив.* 2006;78(2):45–8.
- Сабельникова ЕА, Полева НИ, Гудкова РБ. Железодефицитная анемия – типичный симптом целиакии. В: Тезисы VI съезда научного общества гастроэнтерологов России. М.: Анахарсис; 2006. с. 170.
- Филатов ЛБ, Берман ВБ. Железодефицитная анемия как следствие нарушения всасывания при целиакии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика.* 2010;3(3):284–8.
- Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(2):169–72.
- Javid G, Lone SN, Shoukat A, Khan BA, Yattoo GN, Shah A, Sodi JS, Khan MA, Zarger SA. Prevalence of celiac disease in adult patients with iron-deficiency anemia of obscure origin in Kashmir (India). *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(4):314–9. doi: 10.1007/s12664-015-0586-z.
- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007;109(2):412–21. doi: 10.1182/blood-2006-07-031104.
- Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, Murland K, Yacyshyn BR. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(4):451–4. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.010.
- Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, Verkarre V, Fodil N, Bahram S, Cerf-Bensussan N, Caillaud-Zucman S. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity.* 2004;21(3):367–77. doi: 10.1016/j.immuni.2004.06.018.
- Сабельникова ЕА, Парфенов АИ, Царегородцева ТМ, Ткачев ВД, Топорков АС, Чикунова БЗ, Шелеева СД. Изменения печени при глютенотропной энтеропатии. *Терапевтический архив.* 2003;75(2):31–4.



40. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;34(1):33–40. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04685.x.
41. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala AM, Holm P, Laurila K, Kurppa K, Saavalaainen P, Haimila K, Partanen J, Maki M, Lahdeaho ML. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(9):1689–96. doi: 10.1038/ajg.2011.134.
42. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(5):515–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02361.x.
43. Emami MH, Hashemi M, Kouhestani S, Taheri H, Karimi S. Should we look for celiac disease among all patients with liver function test abnormalities? *Int J Prev Med.* 2012;3(3):167–72.
44. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Hockerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122(4):881–8.
45. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Moore SB, Krause PK, Murray JA. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int.* 2008;28(4):467–76. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01681.x.
46. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, Tritarelli A, Leone AM, Tersigni C, Gasbarrini G, Silveri NG, Caruso A, Gasbarrini A. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2254–61. doi: 10.1038/ajg.2010.233.
47. Hadziselimovic F, Geneto R, Buser M. Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extravillous trophoblast. *Fetal Pediatr Pathol.* 2007;26(3):125–34. doi: 10.1080/15513810701563637.
48. Bona G, Martinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in celiac disease. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 2:63–5. doi: 58103.
49. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(2):146–9.
50. Быкова СВ, Сабельникова ЕА, Парфенов АИ, Гудкова РБ, Крумс ЛМ, Чикунова БЗ. Репродуктивные расстройства у женщин с целиакией. Влияние этиотропной терапии. Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. 2011;(3):12–8.
51. Быкова СВ, Парфенов АИ, Тетрашвили НК, Сабельникова ЕА, Гудкова РБ, Крумс ЛМ, Воробьева НН, Репина ЕА, Витязева ИН, Петухова ГС. Распространенность глютенчувствительной целиакии у женщин с нарушением репродуктивной функции. Терапевтический архив. 2012;83(2):31–5.
52. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11):2925–8. doi: 10.1007/s10620-008-0242-x.
53. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, Freeman HJ. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol.* 2001;15(5):297–301.
54. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child.* 2002;87(6):495–8.
55. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care.* 2013;36(2):316–21. doi: 10.2337/dc12-0766.
56. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2158–63. doi: 10.2337/dc11-0149.
57. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Current diabetes reports.* 2014;14(8):517. doi: 10.1007/s11892-014-0517-x.
58. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(10):1123–32. doi: 10.1111/apt.12973.
59. Kuitinen P, Maenpää J, Krohn K, Viskorpi JK. Gastrointestinal findings in autoimmune thyroiditis and non-goitrous juvenile hypothyroidism in children. *Scand J Gastroenterol.* 1971;6(4):336–41.
60. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr.* 2008;55:349–65.
61. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr.* 2001;139(5):738–40. doi: 10.1067/mpd.2001.118189.
62. Ching CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res.* 2007;5(3):184–92. doi: 10.3121/cmr.2007.738.
63. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgiç B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2009;54(4):830–2. doi: 10.1007/s10620-008-0437-1.
64. Парфенов АИ. Болезни кожи и целиакия. Дерматология. Приложение к журналу *Consilium Medicum.* 2009;(1):51–6.
65. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I. Autoantibodies against epidermal transglutaminase are sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Amer Acad Dermatol.* 2009;61(1):39–43. doi: 10.1016/j.jaad.2008.
66. Stamaes J, Dorum S, Fleckenstein B, Aeschlimann D, Sollid LM. Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids.* 2010;39(5):1183–91. doi: 10.1007/s00726-010-0554-y.
67. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, Bowman M, Burgart LJ, Melton LJ 3rd, Murray JA. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(9):983–7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.008.
68. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, 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;163(3):286–92.
69. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):377–81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07238.x.
70. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S52–6.
71. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lahdeaho ML, 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;55(4):412–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825f18ff.
72. Van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA.* 2010;303(17):1738–46. doi: 10.1001/jama.2010.549.
73. McNeish AS, Harms HK, Rey J, Shmerling DH, Viskorpi JK, Walker-Smith JA. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child.* 1979;54(10):783–6.
74. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Norén O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjöström H, Sollid LM. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized



- by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4(6):713–7.
75. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, Bossuyt X, Stern M, Laass MW, Ellis JH, Ciclitira PJ, Richter T, Daehrich C, Schlumberger W, Mothes T. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem*. 2010;56(3):464–8. doi: 10.1373/clinchem.2009.128132.
76. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, Murray JA, Rewers MJ, Hoffenberg EJ, Agardh D, Mueller P, Stern M, Bonifacio E, Liu E. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):154–63. doi: 10.1038/ajg.2008.8.
77. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(9):843–51.
78. Van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Peña SA, Mearin LM, Molberg O, Lundin KE, Sollid LM, Mutis T, Benckhuijsen WE, Drijfhout JW, Konings F. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(17):10050–4.
79. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):73–81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04110.x.
80. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
81. Вохмянина НВ. Алгоритм лабораторного мониторинга больных целиакией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб.; 2002.
82. AGA Institute. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977–80. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.003.
83. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Lefler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–28. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578.
84. Dahlbom I, Olsson M, Foroos NK, Sjöholm AG, Truedsson L, Hansson T. Immunoglobulin G (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies used as markers for IgA-deficient celiac disease patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(2):254–8. doi: 10.1128/CDLI.12.2.254-258.2005.
85. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, Schreier E, Volta U, Granito A, Veronesi L, Mascart F, Ocmant A, Ivarsson A, Lagerqvist C, Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F, Furlano RI, Sidler MA, Mulder CJ, Goerres MS, Mearin ML, Ninaber MK, Gudmand-Høyer E, Fabiani E, Catassi C, Tidlund H, Alaintalo L, Mäki M. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):85–91.
86. Giorgio F, Principi M, Losurdo G, Piscitelli D, Iannone A, Barone M, Amoroso A, Ierardi E, Di Leo A. Seronegative Celiac Disease and Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? *Nutrients*. 2015;7(9):7486–504. doi: 10.3390/nu7095350. Доступно на: <http://www.researchgate.net/publication/281813695>.
87. Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(12):858–70. doi: 10.1038/nri2670.
88. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373(9673):1480–93. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60254-3.
89. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Michael N Marsh, editor. *Coeliac Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 136–91.
90. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–94.
91. Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, Abraham SC. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1282–90. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.013.
92. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyrönpaalo S, Mäki M, Partanen J, Reunala T, Kaukinen K. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(5):428–33.
93. Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, Catassi C, Greco L, Cohen H, Krabshuis JH. WGO Practice Guideline – Celiac Disease. Доступно на: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/coeliac-disease-english-2005.pdf>.
94. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63(6):562–7. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00237.x.
95. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol*. 1992;35(3):188–92.
96. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):445–50. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.006.
97. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2016–21. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x.
98. Van Gils T, Nijeboer P, van Wanrooij RL, Bouma G, Mulder CJ. Mechanisms and management of refractory coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):572–9. doi: 10.1038/nrgastro.2015.155.
99. O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Review article: management of patients with nonresponsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(5):671–80.
100. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1830–8.
101. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):413–24. doi: 10.1016/j.bpg.2005.02.001.
102. Daum S, Ipczynski R, Schumann M, Wahnschaffe U, Zeitz M, Ullrich R. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):66–70. doi: 10.1097/MEG.0b013e328307c20c.
103. Al-Toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated celiac disease. *Dig Dis*. 2007;25(3):230–6. doi: 10.1159/000103891.
104. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007;56(10):1373–8. doi: 10.1136/gut.2006.114512.
105. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, Bouhnik Y, Colombel JF, Delchier JC, Allez M, Cosnes J, Lavergne-Slove A, Meresse B, Trinquart L, Macintyre E, Radford-Weiss I, Hermine O, Brousse N, Cerf-Bennusson N, Cellier C. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac



- disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009;136(1):81–90. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.069.
106. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009;136(1):99–107. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.013.
107. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):55–61.
108. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, Borchert M, Ullrich R, Zeitz M, Faiss S. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy*. 2007;39(5):455–8. doi: 10.1055/s-2007-966239.
109. Hadithi M, Al-Toma A, Oudejans J, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Jacobs M. The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):987–96. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01122.x.
110. Brar P, Lee S, Lewis S, Egbuna I, Bhagat G, Green PH. Budesonide in the treatment of refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2265–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01380.x.
111. Mallant M, Hadithi M, Al-Toma AB, Kater M, Jacobs M, Manoliu R, Mulder C, van Waesberghe JH. Abdominal computed tomography in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13(11):1696–700.
112. Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, van Waesberghe JH, Mulder CJ, Comans EF. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory celiac disease. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1622–7.
113. Cellier C, Delabesse E, Helmer E, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *French Coeliac Disease Study Group. Lancet*. 2000;356(9225):203–8.
114. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, Burtin ML, Guy-Grand D, Bouhnik Y, Modigliani R, Barbier JP, Macintyre E, Brousse N, Cerf-Bensussan N. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*. 1998;114(3):471–81.
115. Daum S, Weiss D, Hummel M, Ullrich R, Heise W, Stein H, Riecken EO, Foss HD; Intestinal Lymphoma Study Group. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue. *Gut*. 2001;49(6):804–12.
116. Maurino E, Niveloni S, Chernavsky AC, Sugai E, Vazquez H, Pedreira S, Periolo N, Mazure R, Smecquel E, Moreno ML, Litwin N, Nachman F, Kogan Z, Bai JC. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with refractory sprue diagnosed at a single institution. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2006;36(1):10–22.
117. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of celiac disease. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(1):1–15.
118. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, Mulder CJ. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(5):487–94.
119. Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion*. 2006;73(1):60–8. doi: 10.1159/000092639.
120. Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Uil JJ, Mulder CJ. Cyclosporin in the treatment of adults with refractory coeliac disease—an open pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):767–74.
121. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, Jackson R, Ghosh S. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology*. 2002;122(3):800–5.
122. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suarez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2514–5. doi: 10.1056/NEJM053129.
123. Verbeek WH, Mulder CJ, Zweegman S. Alemtuzumab for refractory celiac disease. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1396–7. doi: 10.1056/NEJM061784.
124. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, von Blomberg BM, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Mulder CJ. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1322–7. doi: 10.1016/j.cgh.2006.07.007.
125. Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC, Mulder CJ. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood*. 2007;109(5):2243–9. doi: 10.1182/blood-2006-08-042820.
126. Cellier C, Cerf-Bensussan N. Treatment of clonal refractory celiac disease or cryptic intraepithelial lymphoma: A long road from bench to bedside. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1320–1. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.011.
127. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. М.; 2015. Доступно на: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_celik.pdf.
128. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.; 2011. с. 46–7.
129. Рославцева ЕА. Дифференцирование диететики при синдроме мальабсорбции у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
130. Крумс ЛМ, Сабельникова ЕА. Хронические болезни тонкой кишки (клиника, диагностика, лечение). М.; 2014. 95 с.
131. Leibold V, Granath F, Ekblom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, Green PH, Ludvigsson JF. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;159(3):169–75. doi: 10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00006.
132. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, Giunta AM, Baldassarri AR, Morganti D, Bianchi PA. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1994;70(3):211–3.
133. Hutchinson JM, West NP, Robins GG, Howdle PD. Long-term histological follow-up of people with coeliac disease in a UK teaching hospital. *QJM*. 2010;103(7):511–7. doi: 10.1093/qjmed/hcq076.
134. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Carella G, Malagoli A, Ferrante G, Cesana BM, Ricci C. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(12):1299–308. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x.
135. Парфенов АИ. Глютенчувствительная целиакия – от диагноза к лечению. *Русский медицинский журнал*. 2007;15(6):458–64.
136. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a glutenfree diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol*. 2002;118(3):459–63. doi: 10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9.
137. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1412–20. doi: 10.1038/ajg.2010.10.
138. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, Kabbani T, Dennis M, Kelly CP. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013;62(7):996–1004. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302196.
139. Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, Karvonen AL, Laasänen T, Sievänen H, Mäki M, Collin P. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1237–45. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03311.x.



References

1. Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Piralì F, Amato M, Indelicato A, Scarcella C, Donato F. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40(8):950–7. doi: 10.1080/00365520510023107.
2. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, Brown AR, Proccaccini NJ, Wonderly BA, Hartley P, Moreci J, Bennett N, Horvath K, Burk M, Fasano A. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1454–60. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01173.x.
3. Abu-Zekry M, Kryszak D, Diab M, Catassi C, Fasano A. Prevalence of CD in Egyptian children disputes the east-west agriculture-dependent spread of the disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:136–40. doi: 10.1097/MPG.0b013e31815ce5d1.
4. Parfenov AI. Tseliakiya. Evolyutsiya predstavleniy o rasprostranennosti, klinicheskikh proyavleniyakh i znachimosti etiotropnoy terapii [The evolution of understanding of prevalence, clinical manifestations and value of causal therapy]. Moscow: Anakharsis; 2007. 376 p. (in Russian).
5. Stroykova MV. Skринing naseleniya tsentral'nogo regiona Rossii na antitela klassa IgA k tkanevoy transglutaminaze i primeneniye dannogo metoda obsledovaniya dlya diagnostiki tseliakii u detey [Population screening for IgA anti-transglutaminase antibodies in the central region of Russia and the use of this assessment method for diagnosis of coeliac disease in children. Thesis for Doctoral Degree in Medicine]. Moscow; 2007 (in Russian).
6. Kondrat'eva EI, Shcherbakov PL, Bel'mer SV, Yankina GN. O registre bol'nykh tseliakiey [On the Registry of patients with coeliac disease]. *Sibirskiy vestnik gepatologii i gastroenterologii.* 2007;(20):67–8 (in Russian).
7. Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(9):516–25. doi: 10.1038/ncpgasthep0582.
8. Owens SR, Greenson JK. The pathology of malabsorption: current concepts. *Histopathology.* 2007;50(1):64–82. doi: 10.1111/j.1365-2559.2006.02547.x.
9. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):695–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05471.x.
10. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):190–5. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01471.x.
11. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Mamaladze V, Pan I, MacNeil J, Mack D, Patel D, Moher D. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S38–46.
12. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):805–13.
13. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavainen P, Partanen J, Laurila K, Huhtala H, Paasikivi K, Maki M, Kaukinen K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology.* 2009;136(3):816–23. doi: 10.1053/j.gastro.2008.11.040.
14. Zakharova IN, Borovik TE, Roslavtseva EA, Andryukhina EN, Dmitrieva YuA, Dzebisova FS. Tseliakiya u detey: reshennyye i nereshennyye voprosy etiopatogeneza [Coeliac disease in children: the resolved and unresolved issues of etiopathogenesis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2011;10(4):30–5 (in Russian).
15. Parfenov AI, Krums LM, Sabel'nikova EA. Klassifikatsiya tseliakii [Classification of the coeliac disease]. *Meditinskaya kafedra.* 2005;(4):65–70 (in Russian).
16. Parfenov AI. Enterologiya: Rukovodstvo dlya vrachey [Enterology: a physician's manual]. 2nd edition. Moscow: MIA; 2009. 880 p. (in Russian).
17. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43–52. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301346.
18. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656–76. doi: 10.1038/ajg.2013.79.
19. Zakharova IN, Borovik TE, Roslavtseva EA, Andryukhina EN, Dmitrieva YuA. Klinicheskie varianty tseliakii v praktike pediatri [Clinical forms of coeliac disease in pediatric practice]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2011;3(6):52–8 (in Russian).
20. Proekt rabocheho protokola diagnostiki i lecheniya tseliakii u detey [The draft of the working protocol for diagnosis and treatment of coeliac disease in children]. *Voprosy detskoy dietologii.* 2004;2(1):92–9 (in Russian).
21. Revnova MO. Tseliakiya u detey – novyy vzglyad na staruyu problemu [Coeliac disease in children: a new take on an old problem]. *Russian Medical Journal.* 2008;16(18):1209–12 (in Russian).
22. Kopishinskaya SV, Svetozarskiy SN, Gustov AV. Glyutenovaya ataksiya: patogenez, klinika, diagnostika i lechenie [Gluten ataxia: pathophysiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment]. *Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva.* 2015;67(1):39–45 (in Russian).
23. Parfenov AI. Nevrologicheskie i psikhicheskie narusheniya u bol'nykh glyutenchuvstvitel'noy tseliakiey [Neurologic and mental disorders in patients with gluten-sensitive coeliac disease]. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya.* 2009;(1):46–50 (in Russian).
24. Cross AH, Golumbek PT. Neurologic manifestations of celiac disease: Proven, or just a gut feeling? *Neurology.* 2003;60(10):1566–8.
25. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):560–3. doi: 10.1136/jnnp.72.5.560.
26. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q.* 2012;83(1):91–102. doi: 10.1007/s1126-011-9186-y.
27. Pengiran Tengah DS, Wills AJ, Holmes GK. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2002;78(921):393–8.
28. Nikpour S. Neurological manifestations, diagnosis, and treatment of celiac disease: A comprehensive review. *Iran J Neurol.* 2012;11(2):59–64.
29. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S92–7. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.018.
30. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can J Gastroenterol.* 2008;22(11):909–11.
31. Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Krums LM, Gudkova RB. Tseliakiya kak prichina zhelezodefitsitnoy anemii [Coeliac disease as a cause of iron deficiency anemia]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2006;78(2):45–8 (in Russian).
32. Sabel'nikova EA, Poleva NI, Gudkova RB. Zhelezodefitsitnaya anemiya – tipichnyy simptom tseliakii [Iron deficiency anemia – a typical symptom of coeliac disease]. In: *Tezisy VI s'ezda nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii [Abstracts of the 6th Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia].* Moscow: Anakharsis; 2006. p 170. (in Russian).
33. Filatov LB, Berman VB. Zhelezodefitsitnaya anemiya kak sledstvie narusheniya vsasyvani-



- ya pri tseliakii [Iron deficiency anemia as a consequence of malabsorption in coeliac disease]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. 2010;3(3):284–8 (in Russian).
34. Mody RJ, Brown PI, Wechsler DS. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(2):169–72.
 35. Javid G, Lone SN, Shoukat A, Khan BA, Yattoo GN, Shah A, Sodi JS, Khan MA, Zarger SA. Prevalence of celiac disease in adult patients with iron-deficiency anemia of obscure origin in Kashmir (India). *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(4):314–9. doi: 10.1007/s12664-015-0586-z.
 36. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412–21. doi: 10.1182/blood-2006-07-031104.
 37. Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, Murland K, Yacyshyn BR. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol hepatol*. 2006;4(4):451–4. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.010.
 38. Hüe S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, Verkarre V, Fodil N, Bahram S, Cerf-Bensussan N, Caillat-Zucman S. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004;21(3):367–77. doi: 10.1016/j.immuni.2004.06.018
 39. Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Tsaregorodtseva TM, Tkachev VD, Toporkov AS, Chikunova BZ, Shepeeva SD. Izmeneniya pecheni pri glyutenovoy enteropatii [Liver abnormalities in gluten enteropathy]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2003;75(2):31–4 (in Russian).
 40. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;34(1):33–40. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04685.x.
 41. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala AM, Holm P, Laurila K, Kurppa K, Saavala P, Haimila K, Partanen J, Maki M, Lahdeaho ML. Gluten-sensitive hypertransaminasaemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1689–96. doi: 10.1038/ajg.2011.134.
 42. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(5):515–8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02361.x.
 43. Emami MH, Hashemi M, Kouhestani S, Taheri H, Karimi S. Should we look for celiac disease among all patients with liver function test abnormalities? *Int J Prev Med*. 2012;3(3):167–72.
 44. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Hockerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122(4):881–8.
 45. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Moore SB, Krause PK, Murray JA. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int*. 2008;28(4):467–76. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01681.x.
 46. Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, Tritarelli A, Leone AM, Tersigni C, Gasbarrini G, Silveri NG, Caruso A, Gasbarrini A. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2254–61. doi: 10.1038/ajg.2010.233.
 47. Hadziselimovic F, Geneto R, Buser M. Celiac disease, pregnancy, small for gestational age: role of extravillous trophoblast. *Fetal Pediatr Pathol*. 2007;26(3):125–34. doi: 10.1080/15513810701563637.
 48. Bona G, Martinello D, Oderda G. Mechanisms of abnormal puberty in celiac disease. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 2:63–5. doi: 58103.
 49. Rostami K, Steegers EA, Wong WY, Braat DD, Steegers-Theunissen RP. Coeliac disease and reproductive disorders: a neglected association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96(2):146–9.
 50. Bykova SV, Sabel'nikova EA, Parfenov AI, Gudkova RB, Krums LM, Chikunova BZ. Reproktivnye rasstroystva u zhenshchin s tseliakiey. Vliyaniye etiotropnoy terapii [Reproduction disorders in women with coeliac disease. The impact of causal therapy]. *Ekspiermental'naya klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011;(3):12–8 (in Russian).
 51. Bykova SV, Parfenov AI, Tetrushvili NK, Sabel'nikova EA, Gudkova RB, Krums LM, Vorob'eva NN, Repina EA, Vityazeva IN, Petukhova GS. Rasprostranennost' glyutenchuvstvitel'noy tseliakii u zhenshchin s narusheniem reproduktivnoy funktsii [Prevalence of gluten-sensitive coeliac disease in women with reproduction dysfunction]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012;83(2):31–5 (in Russian).
 52. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci*. 2008;53(11):2925–8. doi: 10.1007/s10620-008-0242-x.
 53. Gillett PM, Gillett HR, Israel DM, Metzger DL, Stewart L, Chanoine JP, Freeman HJ. High prevalence of celiac disease in patients with type 1 diabetes detected by antibodies to endomysium and tissue transglutaminase. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(5):297–301.
 54. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2002;87(6):495–8.
 55. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*. 2013;36(2):316–21. doi: 10.2337/dc12-0766.
 56. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M, Tesfaye S, Sanders DS. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2158–63. doi: 10.2337/dc11-0149.
 57. Cohn A, Sofia AM, Kupfer SS. Type 1 diabetes and celiac disease: clinical overlap and new insights into disease pathogenesis. *Current diabetes reports*. 2014;14(8):517. doi: 10.1007/s11892-014-0517-x.
 58. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1123–32. doi: 10.1111/apt.12973.
 59. Kuitinen P, Maenpää J, Krohn K, Viskorpi JK. Gastrointestinal findings in autoimmune thyroiditis and non-goitrous juvenile hypothyroidism in children. *Scand J Gastroenterol*. 1971;6(4):336–41.
 60. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr*. 2008;55:349–65.
 61. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, Autelli M, Coslovich E, Martinetti M. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *J Pediatr*. 2001;139(5):738–40. doi: 10.1067/mpd.2001.118189.
 62. Ching CL, Jones MK, Kingham JG. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res*. 2007;5(3):184–92. doi: 10.3121/cm.2007.738.
 63. Sari S, Yesilkaya E, Egritas O, Bideci A, Dalgic B. Prevalence of celiac disease in Turkish children with autoimmune thyroiditis. *Dig Dis Sci*. 2009;54(4):830–2. doi: 10.1007/s10620-008-0437-1.
 64. Parfenov AI. Bolezni kozhi i tseliakiya [Skin disorders and coeliac disease]. *Consilium Medicum. Dermatologiya*. 2009;(1):51–6 (in Russian).
 65. Rose C, Armbruster FP, Ruppert J, Igl BW, Zillikens D, Shimanovich I. Autoantibodies against epidermal transglutaminase are sensitive diagnostic marker in patients with dermatitis herpetiformis on a normal or gluten-free diet. *J Amer Acad Dermatol*. 2009;61(1):39–43. doi: 10.1016/j.jaad.2008.



66. Stammaes J, Dorum S, Fleckenstein B, Aeschlimann D, Sollid LM. Gluten T cell epitope targeting by TG3 and TG6; implications for dermatitis herpetiformis and gluten ataxia. *Amino Acids*. 2010;39(5):1183–91. doi: 10.1007/s00726-010-0554-y.
67. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, Zinsmeister AR, El-Youssef M, Moore SB, Bowman M, Burgart LJ, Melton LJ 3rd, Murray JA. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(9):983–7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.04.008.
68. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Fornaroli F, Wasserman SS, Murray JA, 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;163(3):286–92.
69. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(2):377–81. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07238.x.
70. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S52–6.
71. Kinos S, Kurppa K, Ukkola A, Collin P, Lahdeaho ML, Huhtala H, Kekkonen L, Mäki M, Kaukinen K. Burden of illness in screen-detected children with celiac disease and their families. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(4):412–6. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825f18ff.
72. Van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010;303(17):1738–46. doi: 10.1001/jama.2010.549.
73. McNeish AS, Harms HK, Rey J, Shmerling DH, Visakorpi JK, Walker-Smith JA. The diagnosis of celiac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child*. 1979;54(10):783–6.
74. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Norén O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjöström H, Sollid LM. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med*. 1998;4(6):713–7.
75. Villalta D, Tonutti E, Prause C, Koletzko S, Uhlig HH, Vermeersch P, Bossuyt X, Stern M, Laass MW, Ellis JH, Ciclitira PJ, Richter T, Daehrich C, Schlumberger W, Mothes T. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem*. 2010;56(3):464–8. doi: 10.1373/clinchem.2009.128132.
76. Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, Murray JA, Rewers MJ, Hoffenberg EJ, Agardh D, Mueller P, Stern M, Bonifacio E, Liu E. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(1):154–63. doi: 10.1038/ajg.2008.8.
77. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(9):843–51.
78. Van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, Peña SA, Mearin LM, Molberg O, Lundin KE, Sollid LM, Mutis T, Benckhuijsen WE, Drijfhout JW, Konings F. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(17):10050–4.
79. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(1):73–81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04110.x.
80. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
81. Vokhmyanina NV. Algoritm laboratornogo monitoringa bol'nykh tseliakiey: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Algorithm for laboratory monitoring of coeliac disease patients. Thesis for Doctoral Degree in Medicine]. Saint Petersburg; 2002 (in Russian).
82. AGA Institute. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1977–80. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.003.
83. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, Green PH, Hadjivassiliou M, Holdaway A, van Heel DA, Kaukinen K, Lefler DA, Leonard JN, Lundin KE, McGough N, Davidson M, Murray JA, Swift GL, Walker MM, Zingone F, Sanders DS, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210–28. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306578.
84. Dahlbom I, Olsson M, Forooz NK, Sjöholm AG, Truedsson L, Hansson T. Immunoglobulin G (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies used as markers for IgA-deficient celiac disease patients. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(2):254–8. doi: 10.1128/CDLI.12.2.254-258.2005.
85. Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, Korponay-Szabó I, Sommer R, Schreier E, Volta U, Granito A, Veronesi L, Mascart F, Ocmant A, Ivarsson A, Lagerqvist C, Bürgin-Wolff A, Hadziselimovic F, Furlano RI, Sidler MA, Mulder CJ, Goerres MS, Mearin ML, Ninaber MK, Gudmand-Hoyer E, Fabiani E, Catassi C, Tidlund H, Alaintalo L, Mäki M. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17(1):85–91.
86. Giorgio F, Principi M, Losurdo G, Piscitelli D, Iannone A, Barone M, Amoroso A, Ierardi E, Di Leo A. Seronegative Celiac Disease and Immunoglobulin Deficiency: Where to Look in the Submerged Iceberg? *Nutrients*. 2015;7(9):7486–504. doi: 10.3390/nu7095350. Available from: <http://www.researchgate.net/publication/281813695>.
87. Jabri B, Sollid LM. Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(12):858–70. doi: 10.1038/nri2670.
88. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *Lancet*. 2009;373(9673):1480–93. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60254-3.
89. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Michael N Marsh, editor. *Coeliac Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 136–91.
90. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185–94.
91. Akram S, Murray JA, Pardi DS, Alexander GL, Schaffner JA, Russo PA, Abraham SC. Adult autoimmune enteropathy: Mayo Clinic Rochester experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1282–90. doi: 10.1016/j.cgh.2007.05.013.
92. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, Kyrönpaalo S, Mäki M, Partanen J, Reunala T, Kaukinen K. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(5):428–33.
93. Bai J, Zeballos E, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing MJG, Catassi C, Greco L, Cohen H, Crabshuis J.H. WGO Practice Guideline – Celiac Disease. Available from: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/coeliac-disease-english-2005.pdf>.



94. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens*. 2004;63(6):562–7. doi: 10.1111/j.0001-2815.2004.00237.x.
95. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, Vartdal F, Thorsby E. HLA-DR and -DQ genotypes of coeliac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol*. 1992;35(3):188–92.
96. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive coeliac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(4):445–50. doi: 10.1016/j.cgh.2006.12.006.
97. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive coeliac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2016–21. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05917.x.
98. Van Gils T, Nijeboer P, van Wanrooij RL, Bouma G, Mulder CJ. Mechanisms and management of refractory coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):572–9. doi: 10.1038/nrgastro.2015.155.
99. O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Review article: management of patients with nonresponsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(5):671–80.
100. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with coeliac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1830–8.
101. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):413–24. doi: 10.1016/j.bpg.2005.02.001.
102. Daum S, Ipczynski R, Schumann M, Wahnschaffe U, Zeitz M, Ullrich R. High rates of complications and substantial mortality in both types of refractory sprue. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):66–70. doi: 10.1097/MEG.0b013e328307c20c.
103. Al-Toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. The management of complicated coeliac disease. *Dig Dis*. 2007;25(3):230–6. doi: 10.1159/000103891.
104. Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, von Blomberg BM, Mulder CJ. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut*. 2007;56(10):1373–8. doi: 10.1136/gut.2006.114512.
105. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, Bouhnik Y, Colombel JF, Delchier JC, Allez M, Cosnes J, Lavergne-Slove A, Meresse B, Trinquart L, Macintyre E, Radford-Weiss I, Hermine O, Brousse N, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Presentation and long-term follow-up of refractory coeliac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009;136(1):81–90. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.069.
106. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory coeliac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009;136(1):99–107. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.013.
107. Culliford A, Daly J, Diamond B, Rubin M, Green PH. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated coeliac disease. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(1):55–61.
108. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, Borchert M, Ullrich R, Zeitz M, Faiss S. Capsule endoscopy in refractory coeliac disease. *Endoscopy*. 2007;39(5):455–8. doi: 10.1055/s-2007-966239.
109. Hadithi M, Al-Toma A, Oudejans J, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Jacobs M. The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory coeliac disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5):987–96. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01122.x.
110. Brar P, Lee S, Lewis S, Egbuna I, Bhagat G, Green PH. Budesonide in the treatment of refractory coeliac disease. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(10):2265–9. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01380.x.
111. Mallant M, Hadithi M, Al-Toma AB, Kater M, Jacobs M, Manoliu R, Mulder C, van Waesberghe JH. Abdominal computed tomography in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13(11):1696–700.
112. Hadithi M, Mallant M, Oudejans J, van Waesberghe JH, Mulder CJ, Comans EF. 18F-FDG PET versus CT for the detection of enteropathy-associated T-cell lymphoma in refractory coeliac disease. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1622–7.
113. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, Macintyre E, Cerf-Bensussan N, Brousse N. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *French Coeliac Disease Study Group. Lancet*. 2000;356(9225):203–8.
114. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, Burtin ML, Guy-Grand D, Bouhnik Y, Modigliani R, Barbier JP, Macintyre E, Brousse N, Cerf-Bensussan N. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology*. 1998;114(3):471–81.
115. Daum S, Weiss D, Hummel M, Ullrich R, Heise W, Stein H, Riecken EO, Foss HD; Intestinal Lymphoma Study Group. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue. *Gut*. 2001;49(6):804–12.
116. Maurino E, Niveloni S, Chernavsky AC, Sugai E, Vazquez H, Pedreira S, Periolo N, Mazure R, Smecul E, Moreno ML, Litwin N, Nachman F, Kogan Z, Bai JC. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with refractory sprue diagnosed at a single institution. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2006;36(1):10–22.
117. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of coeliac disease. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(1):1–15.
118. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, Mulder CJ. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(5):487–94.
119. Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion*. 2006;73(1):60–8. doi: 10.1159/000092639.
120. Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Uil JJ, Mulder CJ. Cyclosporin in the treatment of adults with refractory coeliac disease—an open pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):767–74.
121. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, Jackson R, Ghosh S. Successful infliximab treatment for steroid-refractory coeliac disease: a case report. *Gastroenterology*. 2002;122(3):800–5.
122. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suarez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory coeliac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2514–5. doi: 10.1056/NEJM053129.
123. Verbeek WH, Mulder CJ, Zweegman S. Alemtuzumab for refractory coeliac disease. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1396–7. doi: 10.1056/NEJM061784.
124. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, von Blomberg BM, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Mulder CJ. Cladribine therapy in refractory coeliac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1322–7. doi: 10.1016/j.cgh.2006.07.007.
125. Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, Ossenkoppele GJ, Huijgens PC, Mulder CJ. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory coeliac disease with aberrant T cells. *Blood*. 2007;109(5):2243–9. doi: 10.1182/blood-2006-08-042820.
126. Cellier C, Cerf-Bensussan N. Treatment of clonal refractory coeliac disease or cryptic intraepithelial lymphoma: A long road from bench to bedside. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1320–1. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.011.
127. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s tseliakiey [Federal clinical guidelines on



- medical care to children with coeliac disease]. Moscow; 2015. Available from: http://www-pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_celik.pdf (in Russian).
128. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii [National program for optimization of the infant feeding in the Russian Federation]. Moscow; 2011. p. 46–7 (in Russian).
 129. Roslavtseva EA. Differentsirovanie dietetiki pri sindrome mal'absorbtsii u detey rannego vozrasta: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Differentiating the nutritional medical therapy in malabsorption syndrome in infants: Thesis for Doctoral Degree in Medicine]. Moscow; 1992 (in Russian).
 130. Krums LM, Sabel'nikova EA. Khronicheskie bolezni tonkoy kishki (klinika, diagnostika, lechenie) [Chronic disorders of the small intestine (clinical manifestation, diagnosis and treatment)]. Moscow; 2014. 95 p. (in Russian).
 131. Lebowhl B, Granath F, Ekbom A, Smedby KE, Murray JA, Neugut AI, Green PH, Ludvigsson JF. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;159(3):169–75. doi: 10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00006.
 132. Bardella MT, Molteni N, Prampolini L, Giunta AM, Baldassarri AR, Morganti D, Bianchi PA. Need for follow up in coeliac disease. *Arch Dis Child.* 1994;70(3):211–3.
 133. Hutchinson JM, West NP, Robins GG, Howdle PD. Long-term histological follow-up of people with coeliac disease in a UK teaching hospital. *QJM.* 2010;103(7):511–7. doi: 10.1093/qjmed/hcq076.
 134. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Carella G, Malagoli A, Ferrante G, Cesana BM, Ricci C. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(12):1299–308. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03992.x.
 135. Parfenov AI. Glyutenchuvstvitel'naya tseliakiya – ot diagnoza k lecheniyu [Gluten-sensitive coeliac disease: from the diagnosis to treatment]. *Russian Medical Journal.* 2007;15(6):458–64 (in Russian).
 136. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a glutenfree diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol.* 2002;118(3):459–63. doi: 10.1309/EVXT-851X-WHLC-RLX9.
 137. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, Lahr BD, Wu TT, Murray JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1412–20. doi: 10.1038/ajg.2010.10.
 138. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, Kabbani T, Dennis M, Kelly CP. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut.* 2013;62(7):996–1004. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302196.
 139. Kaukinen K, Peraaho M, Lindfors K, Partanen J, Woolley N, Pikkarainen P, Karvonen AL, Laasanen T, Sievänen H, Mäki M, Collin P. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(10):1237–45. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03311.x.

The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults

(accepted at 42nd Scientific Session of the Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow, March 2–3, 2016)

The consensus has been developed by the leading experts in gastroenterology and pediatrics of Russia. It is based on the guidelines “Gluten enteropathy – an interdisciplinary disease” (2006) and “Diagnosis and treatment of coeliac disease in children” (2010), the guidelines of the Society of Pediatric Gastroenterologists of Russia “Diagnosis and treatment of coeliac disease in children” (2010), the Federal clinical guidelines on medical care for children with coeliac disease developed by the Union of Russian Pediatricians (2015), Diagnostic criteria of coeliac disease by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (revised ESPGHAN criteria, 1990),

American College of Gastroenterology Clinical Guideline: “Diagnosis and management of celiac disease” (2013), “Diagnosis and Management of Adult Coeliac Disease: Guidelines from the British Society of Gastroenterology” (2014), and approved by the 42nd Scientific session of the Central Research Institute of Gastroenterology (CRIG) “The principles of evidence-based medicine – into clinical practice” (Moscow, March 2–3, 2016). The consensus is published in its short version: the document sections on diagnosis and treatment of adult coeliac disease are presented’.

doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688

The Task Force: Parfenov A.I., Maev I.V., Baranov A.A., Bakulin I.G., Sabel'nikova E.A., Krums L.M., Bel'mer S.V., Borovik T.E., Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Roslavtseva E.A., Kornienko E.A., Khavkin A.I., Potapov A.S., Revnova M.O., Mukhina Yu.G., Shcherbakov P.L., Fedorov E.D., Belousova E.A., Khalif I.L., Khomeriki S.G., Rotin D.L., Vorob'eva N.G., Pivnik A.V., Gudkova R.B., Bykova S.V., Chernin V.V., Vokhmyanina N.V., Pukhlikova T.V., Degtyarev D.A., Damulin I.V., Mkrtyumyan A.M., Dzhulay G.S., Tetrushvili N.K., Baranovskiy A.Yu., Nazarenko L.I., Kharitonov A.G., Loranskaya I.D., Yakovenko E.P., Sayfutdinov R.G., Livzan M.A., Abramov D.A., Osipenko M.F., Oreshko L.S., Tkachenko E.I., Sitkin S.I., Efremov L.I.

Moscow Healthcare Department; 43 Oruzheynny pereulok, Moscow, 127006, Russian Federation
 Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow Healthcare Department; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation
 Central Research Institute of Gastroenterology; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russian Federation

*The sections of the Consensus on diagnostics and treatment of coeliac disease in children has been published earlier in the Supplement “Pediatrics” to the journal *Consilium medicum*: Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. Accepted at the 42nd Scientific Session of CRIG (March 2–3, 2016). *Consilium medicum. Pediatrya.* 2016;(1):6–19.