

Целиакия: нерешенные проблемы патогенеза, диагностики и лечения

Е.А.Рославцева¹, Ю.А.Лысиков², Т.Э.Боровик¹, Т.Е.Лаврова¹, Н.А.Аверкина¹, Е.В.Яцык¹

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва;

²НИИ питания РАМН, Москва

В обзоре рассмотрены нерешенные и спорные вопросы патогенеза, серологической и морфологической диагностики, а также клиническая картина и лечение целиакии у детей. Обсуждаются вопросы токсичности различных злаков при целиакии, возможные патогенетические механизмы, определяющие чрезвычайно полиморфную клиническую картину, причины увеличения распространенности и изменения клинической симптоматики в последние десятилетия, современные подходы к диагностике этого заболевания. Подчеркнуто значение своевременного морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки для объективного диагноза. Подробно рассмотрены вопросы диетотерапии как основного метода лечения целиакии, медицинские и социально-экономические проблемы соблюдения безглютеновой диеты.

Ключевые слова: целиакия, дети, глютен, глиадин, слизистая оболочка тонкой кишки, безглютеновая диета

Celiac disease: unsolved problems of pathogenesis, diagnosis and treatment

E.A.Roslavtseva¹, Yu.A.Lysikov², T.E.Borovik¹, T.E.Lavrova¹, N.A.Averkina¹, E.V.Yatsyk¹

¹Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

²Research Institute of Nutrition, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The authors review some unsolved and controversial problems of pathogenesis, serologic and morphologic diagnosis, and also the clinical features and therapy of the celiac disease in children. The problems of toxicity of various cereals in celiac disease, possible pathogenetic mechanisms that determine its extremely polymorphous clinical features, causes of the increasing spread and changes of clinical symptoms in the past decades, modern approaches to diagnosing this disease are discussed. The importance of early morphological investigation of the mucous membrane of the small intestine for objective diagnosis is stressed. The issues of diet therapy as the basic method of treating the celiac disease are discussed in detail, medical and socioeconomic problems of keeping gluten-free diet are pointed out.

Key words: celiac disease, children, gluten, gliadin, mucous membrane of the small intestine, gluten-free diet

В последние годы во всем мире среди врачей различных специальностей (гастроэнтерологов, диетологов, педиатров, иммунологов, генетиков) наблюдается рост интереса к целиакии как к своеобразному иммунологическому феномену, патогенез которого остается до настоящего времени окончательно нерасшифрованным [1–3].

Синонимы целиакии: глютенотропная энтеропатия, нетропическая спру, идиопатическая стеаторея, болезнь Жи–Гертера–Гейбнера, кишечный инфантилизм; англ. – celiac disease, gluten-sensitive enteropathy; код по МКБ X – K 90.0 [4].

Целиакию можно определить как аутоиммунное заболевание, для которого характерно поражение слизистой оболочки тонкой кишки. Это – Т-клеточно-опосредованная обратимая атрофическая энтеропатия, которая возникает у генетически предрасположенных индивидуумов под влиянием

глютена – специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур – пшеницы, ржи, ячменя, (овса?) [5].

Краткая историческая справка

Клинические проявления типичной целиакии описали в I веке н.э. греческие врачи Aretaeus и Aurelianus под названием «Morbus coeliacus» («чревная болезнь»). Классическое изложение клинической картины целиакии у детей (диарея, истощение, анемия, задержка развития) дал в 1888 г. S.J.Gee. Он считал, что эти симптомы вызывает какой-то компонент диеты. В 1908 г. C.A.Herter обратил внимание на нарушение полового созревания у детей с целиакией и назвал ее «интестинальным инфантилизмом». В 1909 г. O.J.L.Heubner связал причину целиакии с тяжелой недостаточностью пищеварения. С тех пор целиакию у детей стали называть болезнью Жи–Гертера–Гейбнера. В 1932 г. T.E.N.Thaysen предложил объединить тропическую спру, целиакию и болезнь Жи–Гертера–Гейбнера в единое заболевание («идиопатическая стеаторея»), а также описал целиакию взрослых. Происхождения слова «спру» («sprue») связано с голландским словом spruw (пузырек, пена), которое

Для корреспонденции:

Рославцева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2/62
Телефон: (095) 132-2600
E-mail: nutrborovik@rambler.ru

Статья поступила 06.05.2004 г., принята к печати 01.12.2004 г.

применялось для характеристики афтозных поражений слизистых оболочек либо «пенистого» стула – типичных клинических проявлений целиакии.

В 1950 г. голландский педиатр W.K.Dicke связал возникновение целиакии у детей с фракцией пшеничного белка – глиадином. Это предположение подтвердили в 1952 г. McIver и French, успешно применив аглиадиновую диету для лечения больных. В 1954 г. J.W.Paulley обнаружил характерные атрофические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, используя биопсийный материал, полученный во время оперативных вмешательств. В 1960-е гг. C.Rubin высказал предположение о целиакии как едином заболевании детей и взрослых и установил типичную для целиакии, так называемую «гиперрегенераторную» атрофию слизистой оболочки [6].

1980-е годы ознаменовались разработкой иммунологических методов диагностики и скрининга целиакии с помощью выявления специфических антител: к токсичным фракциям глютена (глиадина) и повреждаемым тканям слизистой оболочки тонкой кишки (эндомиозиуму, ретикулину, тканевой трансглутаминазе) [7–9].

Токсичность злаковых при целиакии

В семействе злаковых (*Gramineae*) наиболее тесным родством обладают пшеница, рожь и ячмень, принадлежащие к роду *Triticum* (*Hordeae*). К другим, однако генетически близким, родам относятся овес (*Avenae*) и рис (*Oryzae*). Кукуруза, сорго, пшено, греча принадлежат к достаточно отдаленной группе (*Panicoideae*).

Слово «глютен» происходит от английского «glue» – клей. Белки злаков имеют в своем составе 4 фракции: альбумины, глобулины, проламины и глюteniны. Две последние носят название «глютен». Это нерастворимый в воде комплекс белков с малым содержанием липидов, сахаров и минералов. Термин «глютен» (клейковина) в пищевой промышленности обозначает белковые фракции зерна, растворимые в этаноле, получаемые из любого вида муки. Однако именно пшеничный глютен обладает свойствами, придающими хлебу из пшеничной муки его особые свойства – «эластичность» и пышность.

Токсичными для больных целиакией являются проламины (спирторастворимые протеины, богатые глутамином и пролином), а именно: **глиадин пшеницы** (α -, γ - и ω -фракции), **секалин ржи** и **хордеин ячменя**. В медицинской литературе, в отличие от технологической, термином «глютен» для краткости принято обозначать все токсичные для больных целиакией белки злаковых. Токсическими фракциями этих проламинов считаются последовательности аминокислот Про-Сер-Глю-Глю и Глю-Глю-Глю-Про. По крайней мере одна из этих последовательностей присутствует в каждом из этих белков [3, 10, 11].

В настоящее время появились работы, в которых показано, что употребление умеренных количеств овса пациентами с целиакией не приводит к каким-либо побочным последствиям. Мнение о токсичности овса для больных целиакией базировалось на работах 1950–60-х гг., основанных на небольшом количестве наблюдений и диагностических методиках, которые в настоящее время признаны неспецифичными для установления диагноза целиакии (стеаторея, тест

с Д-ксилозой). Британские исследователи Rubin [12] и Dissanayake [13] в 1960–70 гг. включали овес и ячмень в диету взрослых больных и не наблюдали клинического ухудшения и изменений в биоптатах, однако эти авторы пользовались субъективными критериями оценки. В 1990-е гг. показано, что у взрослых больных целиакией, как в остром периоде, так и находящихся в ремиссии, не наблюдается клинического ухудшения, изменений в слизистой оболочке тонкой кишки и повышения специфических сывороточных антител при включении в рацион блюд из овса в течение 6–12 мес [14, 15]. Однако дебют целиакии у 12% детей британские авторы связывают именно с употреблением овса [16]. Это совпадает с нашими данными: проявление первых симптомов заболевания провоцировалось введением каши «Геркулес» (овес) в 11,5% случаев, еще в 7,7% случаев манная и геркулесовая каши вводились одновременно [17].

В немногочисленных работах, включавших небольшое число детей, показано улучшение морфо-гистологических параметров слизистой оболочки тонкой кишки и снижение титров антител к тканевой трансглутаминазе через 6 мес аглиадиновой диеты, включавшей овсяную кашу [18]. Безопасность включения овса в диету детей с острой (нелеченной) целиакией показана также Хогберг в рандомизированном исследовании [19]. Однако необходимо отметить, что в указанных работах из статистической обработки исключалось около 10% детей, у которых появились симптомы непереносимости (рвота, диарея, отсутствие прибавки в массе тела) при приеме овса. С другой стороны, обнаружение сывороточных антител к авеину у детей при диагностике целиакии по чувствительности и специфичности приближается к антиглиадиновым и антиэндомизальным антителам [20].

Таким образом, в настоящее время получило широкое распространение мнение, что овес не является токсичным, по крайней мере, для взрослых больных целиакией, и может употребляться ими в составе аглиадиновой диеты. Вопрос о токсичности овса для детей с целиакией, особенно раннего возраста, нуждается в дальнейшем изучении.

Этиология и патогенез

Целиакия относится к заболеваниям, этиология которых, в целом, известна. Механизм же токсического действия глиадина продолжает изучаться до сих пор. Исследования проводят в направлении изучения самого глютена (глиадина) и его фракций, иммунологического и морфологического ответа на его введение и генетических особенностей больных целиакией.

Патогенез целиакии включает сложные взаимоотношения между генетическими и внешними факторами.

В 60–70-е гг. XX в. активно проводились семейные исследования целиакии, позволившие уже тогда отказаться от первоначально выдвинутых предположений о моногенном аутосомно-доминантном типе наследования с неполной пенетрантностью. Анализ родословных позволил лишь подтвердить семейный характер заболевания, однако свидетельствовал о неменделевском типе наследования. Кроме того, в те же годы начали проводиться и близнецовые исследования, в ходе которых выяснилось, что довольно часто

встречаются дискордантные монозиготные близнецы, у одного из которых имеются клинические проявления заболевания, а у другого они отсутствуют. Все эти данные заставляли искать дополнительный, кроме глютена, фактор внешней среды или подозревать наличие второго гена. В 1972 г. удалось показать, что антиген HLA-B8, относящийся к молекулам I класса главного комплекса гистосовместимости, чаще встречается среди больных целиакией, в 1976 г. была найдена ассоциация антигена II класса HLA-DR3 (HLA-Dw3) с целиакией. При этом относительный риск превосходил таковой для носителей HLA-B8. HLA-DR7, являющийся аллелем HLA-DR3, также обнаруживается у больных целиакией. По-видимому, HLA-DR7 является маркером, определяющим не сам факт появления целиакии, а то, как она будет протекать. Перечисленные и многие другие факты привели к выводу о том, что существует два разных гена, обуславливающих развитие целиакии, с одним из которых сцеплен аллель HLA-A1-B8-DR3, а с другим – HLA-B44-DR7. На сегодняшний день целиакия считается первым заболеванием, для которого было доказано существование более одного гена, его вызывающего. В то же время известны случаи, когда при наличии HLA-маркеров целиакия отсутствует и, наоборот, при отсутствии данных маркеров можно наблюдать клиническую манифестацию заболевания с атрофией ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки [21].

Клиническая картина целиакии может определяться не только наследственной предрасположенностью, которая кодируется определенными генами. Большое значение имеет состояние пищеварительной функции желудка и тонкой кишки, от которых зависит нейтрализация пептидов токсичной глютенной фракции в результате гидролиза. Различия в клинических проявлениях целиакии во многом определяются также состоянием иммунной функции и иммунорегуляции. Все эти функции формируются в эмбриональный и постэмбриональный периоды развития ребенка [22].

Общепризнанным следует считать, что глиадин, попадая в пищеварительный тракт, проникает в Пейеровы бляшки и тем или иным способом вызывает у предрасположенных к этому лиц активацию Т- и В-клеточных звеньев иммунной системы, в результате чего разворачивается иммунная реакция, завершающаяся миграцией лимфоцитов в собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки и ее специфическим повреждением. Белковые молекулы и, тем более, мелкие пептиды способны проникать через слизистую оболочку кишки, помимо Пейеровых бляшек, в самых различных ее участках с помощью механизма пиноцитоза. Показано, что у больных целиакией повышено общее количество межэпителиальных Т-лимфоцитов, при этом соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры нарушено в пользу Т-хелперов. Центральным событием является связывание глиадина HLA-DQ-молекулой для презентации антигена Т-клеткам. На протяжении всей слизистой оболочки желудка и тонкой кишки имеется значительное число небольших лимфоидных фолликулов, выходящих на ее поверхность.

Фермент тканевая трансглутаминаза, по-видимому, модифицирует (деамидирует) молекулу глиадина таким образом, что увеличивается ее сродство (аффинность) к соответствующему эпитопу молекул DQ2 и DQ8. Деамидированные глиадины в контакте с DQ2- и DQ8-молекулами более эффек-

тивно презентуются межэпителиальными лимфоцитами и лимфоцитами собственной пластинки. У предрасположенных пациентов генетически измененные (рестриктированные) по DQ2- и DQ8-локусам Т-клетки активируются преимущественно не нативными белками злаковых, а деамидированными эпитопами глиадина, которые формируются непосредственно в слизистой при участии тканевой трансглутаминазы. Активация Т-лимфоцитов приводит к выработке цитокинов, повреждающих слизистую. Деамидированный глиадин также сильно связывается с тканевой трансглутаминазой, что приводит к выработке антител к последней. Антитела к ней ингибируют трансформирующий фактор роста- β , в результате чего подавляется дифференциация эпителиальных клеток. Считают, что этот процесс у больных целиакией происходит только в слизистой оболочке тонкой кишки [23–27].

Несколько уникальных наблюдений свидетельствуют о том, что слизистая оболочка тонкой кишки может оставаться интактной в течение нескольких лет употребления глютена, после чего развитие атрофии происходит под влиянием некоего провоцирующего фактора [28, 29]. Теория о таком дополнительном «пусковом» факторе, необходимом для старта патологического процесса, представляет очень привлекательную возможность для объяснения выраженных различий в возрасте пациентов, начале заболевания, полиморфности его клинических проявлений, дискордантности однойцевых близнецов. Было обнаружено, что белок аденовируса-12 обладает определенной гомологией с глиадином, что могло бы приводить к перекрестной реактивности иммунной системы. Однако целиакия развивается далеко не всегда, когда в крови обнаруживаются антитела к антигенам этого вируса [30]. Высказано подобное предположение и в отношении *Candida albicans* [31].

Таким образом, за 40 лет активного изучения молекулярных основ целиакии не удалось окончательно проникнуть в тайну ее патогенеза. До сих пор не ясно, является ли целиакия заболеванием иммунной системы или же это гиперреактивность, возникающая только в ответ на действие глиадина? Какое звено иммунной системы поражено в большей степени – механизмы узнавания антигена и формирования дальнейшего клеточного и гуморального ответа, или механизмы удаления чужеродного антигена, при которых возникает аутоиммунная реакция? При этом на любом этапе иммунного ответа могут происходить сбои как за счет излишней активации, так и за счет нарушения торможения пролиферации иммунокомпетентных клеток.

Клиническая картина и классификация

Как правило, клинические проявления целиакии начинаются не сразу после введения злаковых в прикорм ребенка, а спустя некоторое время – так называемый латентный период, который может составлять от нескольких дней до нескольких месяцев и даже лет. При **типичном течении** у ребенка второго полугодия жизни, иногда и более старшего, получающего злаковый прикорм, развивается длительная диарея – частый, обильный, зловонный, «жирный» стул. Изменяется настроение ребенка, он становится вялым или раздражительным, агрессивным; нарушается аппетит, воз-

никает беспричинная рвота. Ребенок перестает прибавлять в массе и длине тела, зачастую быстро, «катастрофически» худеет, появляется характерная атрофия проксимальных групп мышц конечностей при увеличении живота (вид паука). Развиваются так называемые «дефицитные синдромы» – безбелковые отеки, гипокальциемические судороги, спонтанные переломы костей, тяжелая анемия, полигиповитаминозы – то есть, формируется клиническая картина синдрома нарушенного кишечного всасывания. Характерно отсутствие стойкого эффекта от применения антидиарейных, антибактериальных, ферментных средств и биопрепаратов [4, 32, 33].

В последние два десятилетия наблюдается изменение как возраста появления первых симптомов заболевания, так и спектра его клинических проявлений. Целиакия стала реже регистрироваться у детей раннего возраста и чаще у подростков и взрослых. Наряду с гастро-интестинальными симптомами, выраженными гораздо мягче или имеющими преходящий характер, стали встречаться внекишечные проявления заболевания – наиболее часто это анемия, остеопороз, низкорослость, нарушения полового развития (табл. 1).

Показано, что при ряде заболеваний, в основном аутоиммунного генеза, целиакия обнаруживается существенно чаще, чем в популяции – у 10–30% больных (так называемые «ассоциированные» с целиакией заболевания (см. табл. 1)) [4, 36]. В ряде случаев положительный эффект оказывает безглютеновая диета.

У взрослых клиническая картина болезни чаще малосимптомна и может длительное время ограничиваться неопределенными болями в животе, эпизодической диареей, повышенной утомляемостью. Около 30% плохо поддающегося лечению синдрома раздраженного кишечника у взрослых связано с недиагностированной целиакией [35]. Провоцирующими факторами обострения заболевания или появления его первых клинических симптомов являются чаще всего беременность и роды, нервно-психические травмы, интеркуррентные заболевания, кишечные инфекции. В типичных слу-

чаях, также как и у детей, клиническая картина характеризуется длительной диареей со стеатореей и полифекацией с формированием синдрома мальабсорбции разной степени тяжести [6].

Увеличение возраста первых проявлений заболевания и кажущееся изменение его клинической картины могут объясняться двумя причинами. Во-первых, это изменение стереотипов питания, увеличение продолжительности грудного вскармливания в европейских странах, пересмотр рекомендаций по срокам введения глютен-содержащих продуктов прикорма, изменение количества и качества потребляемого глютена. Надо отметить, что в странах, где целиакия является распространенным заболеванием, потребление пшеницы составляет более 100 кг на душу населения в год [36, 37]. Продолжительное грудное вскармливание, а также введение глютен-содержащих продуктов прикорма на фоне грудного вскармливания, по-видимому, приводит к более позднему возникновению и «мягкому» течению целиакии [38]. Во-вторых, внедрение и широкое использование серологических методов для скрининга различных групп населения принципиально изменило представление как о частоте встречаемости этого заболевания, так и о чрезвычайном разнообразии (полиморфизме) его клинических проявлений. Для скрининга применяют в основном определение в сыворотке крови антител к эндомизиуму, к тканевой трансглутаминазе, и, реже – антител к глиадину, так как они менее специфичны. Обследуют большие группы населения в несколько тысяч человек – например, образцы крови доноров или школьников. У выявленных серопозитивных лиц проводят морфологическое исследование. В странах, где используют скрининговые методы диагностики (Италия, Швеция, Финляндия и др.), частота целиакии выросла на порядок – с 1 : 3000–120 000 до 1 : 90–1 : 300 населения [39, 40, 41].

С целью классификации введены термины, которые, однако, не всегда разными авторами интерпретируются однозначно:

1. «Атипичной» называют целиакию, проявляющуюся внекишечными симптомами, преимущественно у подростков и взрослых. Однако многие исследователи справедливо

Таблица 1. Клинический полиморфизм целиакии [4]

«Внекишечные проявления» целиакии и заболевания, «ассоциированные» с нею	Осложнения
• Герпетический дерматит Дюринга • Рецидивирующий язвенный стоматит • Витилиго, алопеция • Дефекты зубной эмали • Инсулин-зависимый сахарный диабет (I типа) • Аутоиммунный тиреоидит • Аутоиммунный склерозирующий холангит • Первичный билиарный цирроз печени • Эпилепсия с кальцификациями мозга • IgA-гломерулонефрит (нефрит Берже) • Ревматоидный артрит, коллагеновые болезни • Кардиомиопатии	Связанные с нарушением кишечного всасывания («дефицитные синдромы»): • Полигиповитаминозы • Железо- и фолиевые дефицитная анемия • Задержка физического развития, гипотрофия • Нарушения обмена белка, синдром экссудативной энтеропатии • Нарушения кальциевого обмена (судорожный синдром, остеопороз, остеопения, спонтанные переломы) • Геморрагический синдром • Низкорослость • Задержка полового развития, бесплодие, аменорея Иммунного и неясного генеза: • Поливалентная сенсибилизация к пищевым антигенам • Эндокринные нарушения (полиурия и полидипсия, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение в период ремиссии) • Артриты, миопатии • Язвенный негранулематозный энтероилеит • Микроскопический и «коллагенозный» колит • Психопатии (апатия, негативизм, депрессия, гиперактивность, нарушения сна, ухудшение памяти) • Идиопатическая мозжечковая атрофия Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта: • Т-клеточная лимфома тонкой кишки • Аденокарцинома тонкой кишки • Опухоли полости рта, глотки, пищевода, толстой кишки

полагают, что термин «атипичная» не вполне корректен, так как такое течение заболевания в настоящее время выявляется чаще, чем «классическая» целиакия детей раннего возраста.

2. При скрытой (молчащей – *silent*) целиакии нет отчетливых клинических проявлений, однако обнаруживаются высокие антитела к глиадину, эндомиозиуму, тканевой трансглутаминазе и типичные морфологические изменения слизистой оболочки. При тщательном клиническом обследовании у пациентов, как правило, выявляются те или иные жалобы или симптомы.

3. «Потенциальная» целиакия обозначает состояние, при котором положительные серологические тесты выявляются при «нормальной» морфологической картине слизистой, то есть отсутствует атрофия ворсинок. Некоторые авторы отмечают у таких пациентов существенное увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов с преобладанием γ/δ -Т-клеток. Аглиядиновая диета этим больным не назначается. Показано, что у некоторых из них в дальнейшем в слизистой оболочке развиваются атрофические изменения, характерные для целиакии; судьба остальных неизвестна.

4. «Латентная» целиакия характерна для пациентов, которые имели в прошлом атрофию ворсинок. После курса безглютеновой диеты происходило восстановление ворсинок, а при проведении нагрузок глютенем или возвращении к обычному питанию состояние слизистой оболочки у них «не нарушалось». Известно, что у части таких пациентов спустя много лет после введения обычного рациона (содержащего глютен) вновь может развиться атрофия ворсинок и клиническое обострение [42, 43].

Критерии ESPGAN 1968 г. предусматривали диагноз «транзиторная непереносимость глютена» (*transient gluten intolerance*) при отсутствии клинических, серологических и морфологических изменений у больного через 2 года нагрузки глютенем [10]. Однако в литературе описаны случаи клинического, серологического и морфологического обострения заболевания через 14 лет нарушения диеты [44].

Некоторые авторы выделяют «торпидную» целиакию, при которой лечение аглиядиновой диетой не приводит к клиническому и морфологическому улучшению [6]. Однако продолжительное сохранение атрофических изменений в слизистой оболочке и высокой иммунологической ее инфильтрации обычно связано с нарушениями строгой безглютеновой диеты. В случаях сохранения симптоматики и/или атрофических изменений в слизистой необходимы: тщательный контроль над соблюдением больным диеты, учет развившейся вторично пищевой непереносимости (например, лактазной недостаточности, сенсibilизации к другим пищевым протеинам); исключение сопутствующей патологии (гастроэнтерита, ассоциированного с *H. pylori*, лямблиоза, псевдотуберкулеза) [45–47]. При сохранении диареи и мальабсорбции несмотря на все меры заболевание обозначают термином «рефрактерная спру». Она бывает обусловлена преимущественно двумя причинами: аутоиммунным энтеритом и лимфомой тонкой кишки. Известный эффект в таких случаях дает иммуносупрессивная терапия [48–50].

Чем же объясняется такая разнообразная картина целиакии? Почему у одних больных она манифестирует спустя месяц, а у других – спустя 30 лет от начала употребления глю-

тена; у одних проявляется тяжелым синдромом мальабсорбции, у других – аутоиммунными заболеваниями, а у третьих – протекает бессимптомно? На эти вопросы пока не существует убедительных ответов. Несомненно, что целиакия принадлежит к так называемым мультифакторным заболеваниям, которые характеризуются полигенным характером наследования и чрезвычайно разнообразными и сложными взаимоотношениями с внутренними (пищеварительная, иммунная функции, регуляция) и внешними (питание) факторами. Возможно, под названием «целиакия» мы объединяем несколько различных заболеваний, каждое из которых характеризуется своим типом и интенсивностью иммунопатологического ответа на введение глютена.

Диагностика

В настоящее время диагноз целиакии основывается на:

- выявлении специфических **морфологических** изменений в биоптате слизистой оболочки тонкой кишки (табл. 2);
- серологических методах: определении в сыворотке крови **специфических антител** к глиадину (классов IgA и IgG), и аутоантител – к ретикулину, эндомиозиуму (соединительнотканым и гладкомышечным элементам собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки) и антител к ключевому ферменту патогенеза – тканевой трансглутаминазе [4].

Классический алгоритм диагностики целиакии («критерии ESPGAN», 1968), предполагает проведение серии повторных энтеробиопсий до и после длительных (до 2-х лет) нагрузок глютенем [10].

В соответствии с обновленными критериями ESPGHAN (1989), для постановки диагноза целиакии достаточно однократного обнаружения специфических изменений в слизистой оболочке и повышенных титров специфических антител, что сокращает необходимость проведения повторных биопсий и нагрузок глютенем [51].

Однако обследование необходимо провести до назначения аглиядиновой диеты, либо, в крайнем случае, не позже, чем через 2–3 мес от ее начала, иначе полученные данные невозможно интерпретировать.

Важными диагностическими критериями целиакии являются: улучшение состояния больного, морфогистологических параметров слизистой оболочки и снижение титров антиглиядиновых и аутоантител под влиянием аглиядиновой диеты.

Самым ранним морфологическим проявлением целиакии считается увеличение количества межэпителиальных лим-

Таблица 2. **Морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки, характерные для нелеченной целиакии [4]**

Основные

- Частичная (значительное снижение высоты – ниже 200–250 мкм) или полная атрофия ворсинок
- Удлинение крипт (более 250 мкм)
- Снижение коэффициента высота ворсинки/глубина крипты ниже 0,8
- Увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов – более 40% от числа эпителиоцитов
- Массивная инфильтрация собственной пластинки плазмодитами, лимфоцитами

Дополнительные

- Уплотнение эпителиального пласта
- Уменьшение высоты микроворсинок энтероцитов

НЕ ДЛЯ

Низкоаллергенные первые каши для

Не содержат

- ✗ Молока
- ✗ Сахара
- ✗ Глютена

Обогащены

- ✓ Витамины А, С, Р
- ✓ Минеральные соли

дуге отметить, что имеющиеся морфологические критерии «атрофии слизистой оболочки тонкой кишки» не являются количественными и не позволяют установить диагноз в случае атипичной морфологической картины целиакии, а также других заболеваний, сопровождающихся гипотрофией слизистой или укорочением ворсинок [54, 55]. Современные системы автоматической обработки гистологических образцов, исключая возможность ориентации препаратов, также усложняют морфологическую диагностику целиакии.

Морфологическое исследование должно включать обязательную правильную ориентацию препарата и проведение точной количественной морфометрической оценки: толщины слизистой оболочки, высоты ворсинок и глубины крипт, а также подсчет числа межэпителиальных лимфоцитов и плазмочитарных клеток в собственной пластинке. Результаты морфологического исследования должны интерпретироваться прежде всего с учетом диетологического анамнеза (длительность и интенсивность глютенной нагрузки). Общим правилом диагностики целиакии должна стать недопустимость назначения безглютеновой диеты до того момента, пока диагноз не будет установлен и подтвержден объективным морфологическим исследованием [22].

Дифференциальная диагностика

У детей до 2-х лет синдром мальабсорбции с гипотрофией слизистой оболочки тонкой кишки и субатрофией ворсинок кишки возможен и при ряде других энтеропатий: непереносимости белков коровьего молока, других пищевых протеинов (сои, риса, куриного яйца, рыбы), лямблиозе, постинфекционной энтеропатии, белково-калорийной недостаточности питания. При гипотрофии слизистой (снижении ее толщины до 300–450 мкм), даже при нормальной глубине крипт 170–190 мкм, высота ворсинок часто не может быть выше 150–250 мкм, что соответствует субатрофии. Это приводит к частой гипердиагностике целиакии в этой возрастной группе [22, 56].

Наиболее сложную задачу представляет дифференциальная диагностика целиакии и аллергической энтеропатии. Она становится практически неразрешимой в случае, когда безглютеновая диета назначается при обнаружении повышенных титров антигладинарных антител, без проведения

патогенеза, диагностики и лечения

териев, которые соответствовали бы различным периодам заболевания для разных возрастных групп [57].

Таким образом, можно признать, что в проблемах патогенеза, диагностики и диетического лечения целиакии, в том числе и у детей, до настоящего времени сохраняется множество вопросов, решение которых будет способствовать улучшению качества жизни и прогноза больных, а также профилактике широкого спектра хронических аутоиммунных и онкологических заболеваний у взрослых. Проведение эпидемиологических (скрининговых) программ для установления истинной распространенности целиакии в России может иметь большое значение в отношении профилактики широкого спектра алиментарно-зависимых состояний, а также хронических инвалидирующих аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Литература

крайней мере, некоторые случаи так называемой «потенциальной» и «латентной» целиакии представляют собой не что иное, как транзиторную интолерантность, или аллергическую энтеропатию, индуцированную глютеном.

Таким образом, еще раз следует подчеркнуть, что **недопустимо** установление диагноза целиакии только при обнаружении повышенных титров антител к глиадину (эндомизиуму, тканевой трансглутаминазе), без проведения своевременного морфологического исследования.

Лечение

В настоящее время остаются нерешенными многие вопросы диетического лечения целиакии, причем относящиеся в значительной мере к социальной и психологической сферам.

По единодушному мнению исследователей, занимающихся проблемой целиакии, единственным методом лечения данного заболевания и профилактики его осложнений является **строгая и пожизненная** безглютеновая диета [1, 2, 4, 6, 10, 17, 19, 34, 35, 58]. Из рациона исключаются все продукты и блюда, имеющие в составе пшеницу, рожь, ячмень и овес. Это мука и хлеб из соответствующих злаков, хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия, крупы – пшеничная, манная, овсяная, «Геркулес», перловая, ячневая, «Артек», «Полтавская», «7 злаков», «4 злака», отруби, «Мюсли», детские каши, молочные смеси, мясные, рыбные овощные консервы и полуфабрикаты с добавлением соответствующих круп или муки, кофейные суррогаты, квас, пиво и т.п.

Рацион больного зависит от возраста, тяжести состояния и периода заболевания и строится на основании общих принципов: углеводный компонент составляют за счет круп – риса, гречки, кукурузы, овощей, картофеля, фруктов и ягод; белковый и жировой – за счет мяса, яиц, молочных продуктов, растительного и сливочного масла (табл. 3) [32].

Для течения острого периода целиакии в раннем детском возрасте свойственны выраженные диспепсические расстройства и нарушения питания, вплоть до дистрофии. Проведение диетотерапии у таких больных осложняется также частое развитие у них множественной пищевой непереносимости, прежде всего это – вторичная лактазная недостаточность (75%) и сенсибилизация к белкам коровьего молока (72%), нередко – и к другим пищевым протеинам – рису, ба-

полагают, что термин «атипичная» не вполне корректен, так как такое течение заболевания в настоящее время выявляется чаще, чем «классическая» целиакия детей раннего возраста.

2. При скрытой (молчащей – silent) целиакии нет отчетливых клинических проявлений, однако обнаруживаются высокие антитела к глиадину, эндомизиуму, тканевой трансглутаминазе и типичные морфологические изменения слизистой оболочки. При тщательном клиническом обследовании у пациентов, как правило, выявляются те или иные жалобы или симптомы.

3. «Потенциальная» целиакия обозначает состояние, при котором положительные серологические тесты выявляются при «нормальной» морфологической картине слизистой, то есть отсутствует атрофия ворсинок. Некоторые авторы отмечают у таких пациентов существенное увеличение числа

тена; у одних проявляется тяжелым синдромом мальабсорбции, у других – аутоиммунными заболеваниями, а у третьих – протекает бессимптомно? На эти вопросы пока не существует убедительных ответов. Несомненно, что целиакия принадлежит к так называемым мультифакторным заболеваниям, которые характеризуются полигенным характером наследования и чрезвычайно разнообразными и сложными взаимоотношениями с внутренними (пищеварительная, иммунная функции, регуляция) и внешними (питание) факторами. Возможно, под названием «целиакия» мы объединяем несколько различных заболеваний, каждое из которых характеризуется своим типом и интенсивностью иммунопатологического ответа на введение глютена.

Диагностика

нану, белкам куриного яйца и др. Таким образом, приблизительно у $\frac{2}{3}$ детей раннего возраста с целиакией в остром периоде наряду с глютенom требуется исключение молочных продуктов и смесей [17]. Заменой молочным продуктам могут служить смеси на основе изолята соевого белка, а у детей с резко выраженной дистрофией, высокой степенью поливалентной сенсибилизации – гипоаллергенные смеси на основе высокогидролизованного белка, с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов («Прегестимил», Mead Johnson, США; «Альфаре», Nestle, Швейцария; «Нутрилон Пепти ТСЦ», Nutricia, Голландия). Однако необходимо отметить, что гидролизаты белка при целиакии не являются «средством выбора», в особенности учитывая их высокую стоимость и неприятные вкусовые качества. При непереносимости или недоступности лечебных смесей недостающее количество белка компенсируют назначением мясного пюре; возможно использование специализированных детских мясных консервов: «Гербер», «Бич-Нат», Тихорецкого и Оршанского заводов (без примесей манной, ячменной, овсяной круп).

При тяжелой гипотрофии нужно учитывать такие факторы, как резкая анорексия, сниженная толерантность к пищевым нагрузкам. Ребенку первого года жизни назначается диета, содержащая 3–4 г белка и 130–150 ккал на 1 кг фактической массы тела.

Помимо диетического лечения, в остром периоде целиакии назначают ферменты (предпочтение отдается микрокапсулированным формам – креон), витамины (жирорастворимые – D, A, E, фолиевая кислота), по показаниям – препараты кальция, калия, железа. Крайняя степень истощения, наличие выраженных симптомов интоксикации, стойкая анорексия, синдром экссудативной энтеропатии, неэффективность диетотерапии в течение 1–2 нед являются показаниями к назначению преднизолона (до 1 мг/кг/сут на 10–14 дней с постепенной отменой) [4, 32].

При составлении рациональной диеты необходимо подобрать полноценную замену исключенным глютен-содержащим продуктам. Нетоксичными злаковыми при целиакии считаются рис, гречиха, кукуруза, пшено, сорго. Безопасными являются также мука и крахмалы, приготовленные из картофеля, тапиоки, маниоки, батата, бобов, гороха, сои, различных орехов [58].

Представления о «безглютеновых» продуктах различаются в разных странах и у разных исследователей. Одни считают таковыми продукты, в которых глютен полностью отсутствует, другие – те, в которых содержание глютена не определяется биохимическими методами, что допускает использование хорошо очищенного пшеничного крахмала и подобных ему компонентов для создания безглютеновых заменителей хлеба. Согласно Codex Alimentarius ФАО/ВОЗ безглютеновыми считаются продукты при уровне глютена в нем ниже 10 мг на 100 г продукта, или менее 0,3% белка из глютен-содержащих круп; в странах Евросоюза – 200 мг/кг продукта в пересчете на сухой образец [59]. Многие исследователи считают этот уровень слишком высоким для чувствительных пациентов. В литературе существует примерно одинаковое количество работ, доказывающих или же отрицающих возможность употребления больными целиакией продуктов на основе пшеничного крахмала, содержащего остаточные количества глиадина [60–62]. Комбинация иммуноферментного метода и иммуноблоттинга позволяет с высокой точностью идентифицировать и определять количество присутствующих проламинов в пищевых продуктах [63].

За рубежом выпускается большой ассортимент безглютеновых продуктов, имитирующих хлеб, муку, полуфабрикаты для выпечки, крупы, печенье, макаронные изделия и пр. Разработаны различные модификации таких продуктов (бессолевые, с исключением лактозы, белков молока, яйца, с обогащением пищевыми волокнами и др.). Специализированные безглютеновые продукты обычно обозначаются символом «перечеркнутый колосок», надписью «gluten-free» или «не содержит глютена». Основными производителями такой продукции в странах Европы являются фирмы dr Schäfer (Италия), Glutano (Германия), Finax (Финляндия), Semper (Швеция), Nutricia (Голландия).

Сегодня такие продукты стали доступны и в России. Для детей раннего возраста широкий ассортимент безглютеновых продуктов выпускает компания «Хайнц». Это каши быстрого приготовления (молочные и безмолочные, в том числе и низкоаллергенные), пудинги, супчики, готовые фруктовые и овощные блюда прикорма.

Соблюдение безглютеновой диеты у детей первых лет жизни организовать относительно несложно, как в условиях

НЕ
ДЛЯ

Низкоаллергенные первые каши для

Не содержат

- ✗ Молока
- ✗ Сахара
- ✗ Глютена

Обогащены

- ✓ Витамины А, С, Р
- ✓ Минералы кальций, цинк

клиники, так и дома. У более старших детей закономерно возникают сложности, связанные с рядом причин психологического и социального характера. К ним относятся:

- традиционно широкое использование в нашей стране продуктов из пшеницы и других злаковых, являющихся основой рациона россиян;

- недостаточное понимание родителями, ближайшими родственниками, а зачастую и лечащими врачами, необходимости **строгого пожизненного** соблюдения диеты при **установленном** диагнозе целиакии;

- невозможностью организовать в детском учреждении – детском саду, школе, санатории – полноценное питание больному ребенку, что требует создания специализированных групп в детских садах больших городов и специализированных центров детского отдыха для школьников и подростков;

- использование в питании продуктов промышленного приготовления, на упаковке которых не перечислены полностью входящие в их состав ингредиенты, то есть в них возможны примеси «скрытого» глютена (табл. 4).

- возможно незаметное внесение примесей глютена в продукты в процессе сборки урожая, хранения, транспортировки, перемалывания, фабричной переработки и упаковки. Это относится к нетоксичным зерновым и крахмалистым культурам, которые применяются для производства безглютеновых продуктов, в случае использования общих с глютеносодержащими злаковыми хранилищ, мельниц, линий для фабричной обработки.

Еще одним важным вопросом является поиск средств объективного контроля над соблюдением больными аглиадиновой диеты. Проведение многократных биопсий у детей, особенно в российских условиях, невозможно. Поэтому внимание исследователей приковано к серологическим методам, которые предлагают использовать как в качестве скрининговых, так и диагностических, и контрольных. Однако серологическая диагностика и контроль целиакии требует разработки более четких количественных диагностических кри-

териев, которые соответствовали бы различным периодам заболевания для разных возрастных групп [57].

Таким образом, можно признать, что в проблемах патогенеза, диагностики и диетического лечения целиакии, в том числе и у детей, до настоящего времени сохраняется множество вопросов, решение которых будет способствовать улучшению качества жизни и прогноза больных, а также профилактике широкого спектра хронических аутоиммунных и онкологических заболеваний у взрослых. Проведение эпидемиологических (скрининговых) программ для установления истинной распространенности целиакии в России может иметь большое значение в отношении профилактики широкого спектра алиментарно-зависимых состояний, а также хронических инвалидирующих аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Литература

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.И., Коваленко А.А. Целиакия: состояние проблемы. Лечащий врач 2003; 6: 69–71.
2. Крумс Л.М. Целиакия – взгляд в будущее. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2004; 1: 100.
3. Mowat A.M. Celiac disease – a meeting point for genetics, immunology, and protein chemistry. Lancet 2003; 12(361(9365)): 1290–2.
4. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей (вариант 4). Вопросы детской диетологии 2004; 1(2): 92–9.
5. Tribble E., Kupper C., Pietzak M. Celiac sprue. N Engl J Med 2002; 8(347(6)): 446–8.
6. Парфенов А.И. Глютеновая энтеропатия. Глава 16. В кн.: Энтерология. М. Триада-Х, 2002: 380–99.
7. Bottaro G., Volta U., Spina M., et al. Antibody pattern in childhood celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1997; 24: 559–62.
8. Murray J.A. Serodiagnostics of celiac disease. Clin Lab Med 1997; 17(3): 445–64.
9. Rossi T.M., Tjota A. Serologic indicators of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 26: 205–10.
10. Cooke W.T., Holmes G.K.T. Coeliac Disease. Edinburgh etc.: Churchill Livingstone, 1984; 281.
11. Mamone G., Ferranti P., Chianese L., et al. Qualitative and quantitative analysis of wheat gluten proteins by liquid chromatography and electrospray mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom 2000; 14(10): 897–904.
12. Rubin C.E., Brandborg L.L., Phelps P.A., Taylor H.C. Studies on coeliac sprue. Gastroenterology 1960; 38: 28–36.
13. Dissanayake A.S., Truelove C.S., Whitehead R. Lack of harmful effect of oats on small intestinal mucosa in coeliac disease. Br Med J 1974; 4: 189–91.
14. Janatuinen E.K., Kemppainen T.A., Pikkarainen P.H., et al. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. Gut 2000; 46(3): 327–31.
15. Picarelli A., Di Tola M., Sabbatella L., et al. Immunologic evidence of no harmful effect of oats in celiac disease. Am J Clin Nutr 2001; 74(1): 137–40.
16. Walker-Smith J.A. Nutritional Management of Chronic Gastrointestinal Diseases in Children (Part II). In: Clinical Nutrition of the Young Child, v. 2. Eds.: A. Ballabriga, O. Brunser, J. Dobbing, et al. New York: Nestle Nutrition Services, Raven Press, 1991; 448–61.
17. Рославцева Е.А. Дифференцирование диететики при синдроме мальабсорбции у детей раннего возраста. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 1992; 26.
18. Hoffenberg E.J., Haas J., Drescher A., et al. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. J Pediatr 2000; 137(3): 361–6.
19. Högborg L. Childhood celiac disease. Clinical Aspects of Heredity, Diagnosis and Dietary Therapy. Medical Dissertations No. 787 of MD. Linköping, 2003; 51–8.

20. Ribes-Koninckx C., Alfonso P., Ortigosa L., et al. A beta-turn rich oats peptide as an antigen in an ELISA method for the screening of coeliac disease in a paediatric population. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(8): 702–8.
21. Greco L., Corazza G., Barbon M.C., et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 470–5.
22. Лысиков Ю.А., Рославцева Е.А., Мухина Ю.Г. и др. Современные алгоритмы диагностики целиакии. Анализ ошибок и просчетов при диагностике целиакии у детей. Материалы X юбилейного конгресса детских гастроэнтерологов России. Москва 19–21 марта 2003 г. М., 2003; 142.
23. Ellis H.J., Pollock E.L., Engel W. Investigation of the putative immunodominant T-cell epitopes in celiac disease. *Gut* 2003; 52(2): 212–7.
24. Formisano M. Celiac disease and autoimmunity: state of the art. *Clin Ter* 1997; 148(10): 451–6.
25. Natter S., Granditsch G., Reichel G.L., et al. IgA cross-reactivity between a nuclear autoantigen and wheat proteins suggests molecular mimicry as a possible pathomechanism in celiac disease. *Eur J Immunol* 2001; 31(3): 918–28.
26. Nielsen C., Husby S., Lillevang S.N. Molecular mechanisms behind the immunological reaction against gluten in patients with celiac disease. *Ugeskr Laeger* 2003; 24(165(9)): 917–20.
27. Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease. *Ann Rev Imm* 2000; 18: 53–81.
28. Egan-Mitchell B., Fottrell P.F., McNicholl B. Early of preceliac mucosa: development of gluten enteropathy. *Gut* 1981; 22(1): 65–9.
29. Maki M., Holan K., Koskimies S., et al. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1137–41.
30. Kagnoff M.F., Paterson Y.J., Kumar P.J., et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of intestinal coeliac disease. *Gut* 1987; 28: 995–1001.
31. Nieuwenhuizen W.F., Pieters R.H., Knipfels L.M., et al. Is *Candida albicans* a trigger in the onset of celiac disease? *Lancet* 2003; 21(361(9375)): 2152–4.
32. Диетотерапия при синдроме мальабсорбции у детей раннего возраста. Пособие для врачей. М.: МЗ РФ, НЦЗД РАМН, 2000; 28.
33. Ревнова М.О. Целиакия у детей. Учебно-методическое пособие. СПб., 2001; 21.
34. Catassi C. et al The spectrum of celiac disease in children. *Clin Gastroenterol* 1997; 11(3): 485–507
35. Сабельникова Е.А., Чикунова Б.З., Быкова С.В., Мельников Н.А. Атипичная целиакия – актуальная проблема энтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 1: 106.
36. Catassi C., Rossini M., Ratsch I.M., et al. Dose dependent effect of protracted ingestion of small amounts of gliadin in celiac disease children. *Gut* 1993; 4: 1515–29.
37. Mitt K., Uibo O. Low cereal intake in Estonian infants: the possible explanation for the low frequency of coeliac disease in Estonia. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(2): 85–8.
38. Sollid L.M. Breast milk against celiac disease. *Gut* 2002; 51(6): 767–8.
39. George E.K., Jansen T.L.Th., Mearin M.L., Mulder C.J.J. Epidemiology of celiac disease in Netherlands. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 7–9.
40. Giorgi P.L. High prevalence of undiagnosed celiac disease in 5280 Italian students screened by antigliadin antibodies. *Acta Paediatr* 1995; 84(6): 672–6.
41. Maki M., Mustalahti K., Kokkonen J., et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348(25): 2517–24.
42. Limbach A., Hoeffner W., Tannapel A., et al. Long term study of patients with celiac disease in childhood and adolescence: latent ant transient celiac disease. *Klin Pädiatr* 2003; 215(2): 76–81.
43. Catassi C., Fabiani E., Ratsch I.M., et al. Celiac disease in general population: should we treat asymptomatic cases? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24(5): 10–3.
44. тена; у одних проявляется тяжелым синдромом мальабсорбции, у других – аутоиммунными заболеваниями, а у третьих – протекает бессимптомно? На эти вопросы пока не существует убедительных ответов. Несомненно, что целиакия принадлежит к так называемым мультифакторным заболеваниям, которые характеризуются полигенным характером наследования и чрезвычайно разнообразными и сложными взаимоотношениями с внутренними (пищеварительная, иммунная функции, регуляция) и внешними (питание) факторами. Возможно, под названием «целиакия» мы объединяем несколько различных заболеваний, каждое из которых характеризуется своим типом и интенсивностью иммунопатологического ответа на введение глютена.

Диагностика

Представления о «безглютеновых» продуктах различаются в разных странах и у разных исследователей. Одни считают таковыми продукты, в которых глютен полностью отсутствует, другие – те, в которых содержание глютена

51. of celiac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909–11.
52. *Inflammatory Bowel Disease and Coeliac Disease in Children*. Eds.. A.Hadziselimovic, A.Herzog, A.Burgin-Wolff. Dordrecht. etc.. Kluwer Academic Publishers, 1990; 199.
53. Лабораторная диагностика целиакии (Методические рекомендации). Сост. Эммануэль В.П., Вохмянина Н.В., Ревнова М.О., Красногорский И.Н. СПб.: МЗ РФ – СПГМУ им. И.П.Павлова, 2004; 28.
54. Marsh M.N. The immunopathology of the small intestinal reaction in gluten-sensitivity. *Immunol Invest* 1989; 18(1–4): 509–31.
55. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(10): 1185–94.
56. Пирогова З.И., Александрова В.А., Антонова Е.П. Причины гипердиагностики и дифференциальный диагноз целиакии у детей. Материалы X юбилейного конгресса детских гастроэнтерологов России. Москва 19–21 марта 2003 г. М., 2003; 14.
57. Лысиков Ю.А., Рославцева Е.А. Проблемы иммунологической диагностики целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2004; 1: 101.
58. Thompson, T.J. Questionable foods and the gluten-free diet: survey of current recommendations. *J Am Diet Assoc* 2000; 100(4): 463–5.
59. Codex Alimentarius Commission. Draft revised standard for gluten-free foods (CX/NFSDU 98/4, July 1998).
60. Chartrand L.J., Russo P.A., Duhaime A.G., Seidman E.G. Wheat starch intolerance in patients with celiac disease. *J Am Diet Assoc* 1997; 97(6): 612–8.
61. Lohiniemi S., Maki M., Kaukinen K. Gastrointestinal symptoms rating scale in coeliac disease patients on wheat starch-based gluten-free diets. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35(9): 947–9.
62. Kaukinen K., Collin P., Holm K., et al. Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34(2): 163–9.
63. Sdepanian V.L., Scaletsky I.C., Fagundes-Neto U., de Moraes M.B.J. Assessment of gliadin in supposedly gluten-free foods prepared and purchased by celiac patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 65–70.