

Ю.А. Дмитриева^{1,2}, И.Н. Захарова¹, И.М. Османов², Л.Н. Самсонова¹, Г.Ф. Окминян¹, А.С. Воробьева²,
Е.Р. Радченко², И.Г. Коломина², И.В. Стрункина², С.С. Букин², Е.А. Евсюкова², Л.С. Абдурахманова¹

ЦЕЛИАКИЯ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ключевые слова: целиакия, сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона, HLA-гены, не-HLA-гены, аутоантитела, цитокины, безглютеновая диета

Keywords: celiac disease, type 1 diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, Addison's disease, HLA genes, non-HLA genes, autoantibodies, cytokines, gluten-free diet

Резюме. В настоящее время целиакию рассматривают как иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных лиц. Детальное изучение патогенеза глютеновой энтеропатии создало основу для исследования возможных причин частого сочетания целиакии с рядом эндокринологических заболеваний. В качестве возможных причин ассоциации рассматриваются наличие у пациентов общих генетических маркеров, перекрестная реакция образующихся при целиакии аутоантител и активированных Т-лимфоцитов с собственными антигенами организма, системное воздействие провоспалительных цитокинов. Несмотря на то что многие вопросы патофизиологии остаются предметом дискуссии, в настоящее время не вызывает сомнения, что пациенты с аутоиммунными эндокринопатиями формируют группу риска по развитию целиакии и требуют тщательного наблюдения и обследования для своевременной постановки диагноза и назначения безглютеновой диеты.

Summary. Currently, celiac disease is considered as an immuno-mediated systemic disease caused by gluten and related prolamins in genetically predisposed individuals. A detailed study of the pathogenesis of gluten enteropathy has created the basis for investigating the possible causes of the frequent combination of celiac disease with a number of endocrinological diseases. The possible causes of the association are the presence of common genetic markers in patients, the cross-reaction of auto-antibodies and activated T-lymphocytes formed in celiac disease with the body's own antigens, the systemic effect of proinflammatory cytokines. Despite the fact that many issues of pathophysiology remain the subject of discussion, currently there is no doubt that patients with autoimmune endocrinopathies form a risk group for the development of celiac disease and require careful monitoring and examination for timely diagnosis and the appointment of a gluten-free diet.

Для цитирования: Целиакия и ассоциированные эндокринные заболевания / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Практика педиатра. 2022. № 2. С. 23–31.

For citation: Dmitrieva Yu.A. et al. Celiac disease and associated endocrine diseases. Pediatrician's Practice. 2022;(2):23–31. (In Russ.)

Целиакия представляет собой иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном и соответствующими проламинами у генетически предрасположенных лиц, которое характеризуется наличием глютензависимых симптомов, повышением в сыворотке крови уровня специфических антител, присутствием в генотипе гаплотипов HLA-DQ2 или HLA-DQ8 и энтеропатией [1, 2]. При употреблении глютенсодержащих продуктов у больных целиакией в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК) развивается иммуновоспалительный процесс, реализуемый за счет механизмов как врожденного, так

и приобретенного иммунного ответа [3, 4]. Приобретенный (адаптивный) иммунный ответ при целиакии включает активацию глютенспецифических CD4+ Т-лимфоцитов и выработку антител к глиадину и ферменту тканевой трансглутаминазе, выступающей в качестве основного аутоантигена в патогенезе заболевания. Тканевая трансглутаминаза играет важную роль в преобразовании пептидов глиадина на уровне СОТК, катализируя реакцию деамидирования глутамина с образованием глутаминовой кислоты. В результате в молекуле глиадина формируются отрицательно заряженные участки, повышающие

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва

² ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»

Таблица 1. Заболевания, ассоциированные с целиакией

Заболевания эндокринной системы	<ul style="list-style-type: none"> Сахарный диабет I типа Аутоиммунные заболевания щитовидной железы Первичная надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) Аутоиммунный полигландулярный синдром
Заболевания сердечно-сосудистой системы	<ul style="list-style-type: none"> Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия Аутоиммунный миокардит
Заболевания гепатобилиарной системы	<ul style="list-style-type: none"> Первичный билиарный цирроз Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный холангит
Другие заболевания	<ul style="list-style-type: none"> Ревматоидный артрит Болезнь Крона Селективный дефицит IgA
Генетические синдромы	<ul style="list-style-type: none"> Синдром Дауна Синдром Шерешевского-Тернера Синдром Шегрена

аффинность (сродство) пептидов к связывающим участкам молекул HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Данные молекулы кодируются соответствующими генами главного комплекса гистосовместимости человека и располагаются на поверхности антигенпрезентирующих клеток, принимая непосредственное участие в процессе презентации антигенов иммунным клеткам [4]. Связанные с HLA-молекулами пептиды глиадина представляются глютенспецифическим CD4+ Т-лимфоцитам, которые в процессе активации начинают продуцировать провоспалительные цитокины (в частности, IFN γ и IL21), формирующие «воспалительную среду» на уровне собственной пластинки СОТК [5]. Наряду с образованием провоспалительных цитокинов CD4+ лимфоциты активируют В-клетки, специфичные в отношении как глиадина, так и тканевой трансглутаминазы. Последующая дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки приводит к синтезу комплекса антител (к глидину, деамидированным пептидам глиадина и ТТГ), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены лабораторными методами [6]. Антитела к тканевой трансглутаминазе могут быть также

обнаружены непосредственно в слизистой оболочке тонкой кишки в области субэпителиальной базальной мембраны или вокруг кровеносных сосудов [7]. Аутоантителам, вырабатываемым в процессе иммунновоспалительного ответа, отводится важная роль в патогенезе целиакии. В частности, они могут влиять на проницаемость кишечника, облегчая проникновение глиадина через эпителиальный барьер. Кроме того, перекрестная реакция антител, вырабатываемых в слизистой оболочке кишечника, с тканевой трансглутаминазой в коже (тканевая трансглутаминаза 3-го типа) и центральной нервной системе (тканевая трансглутаминаза 6-го типа) лежит в основе патогенеза герпетического дерматита и глютенотаксии, являющихся, по сути, кожной и неврологической формами целиакии соответственно [8].

Цитокины, вырабатываемые глютенспецифическими Т-лимфоцитами (IFN γ и IL-21), выступают в роли посредников между адаптивным и врожденным иммунным ответом [9]. Основными компонентами врожденного иммунного ответа в патогенезе целиакии являются IL-15, IL-18 и интерфероны I типа, которые продуцируются энтероцитами и дендритными клетками в собственной пластинке слизистой оболочки [10]. Интерлейкин-15 при этом способен нивелировать эффекты Т-регуляторных лимфоцитов, что ведет к потере оральной толерантности и нарушению иммунологического баланса, а также стимулирует межэпителиальные лимфоциты к разрушению клеток кишечного эпителия [11]. Межэпителиальные лимфоциты представляют собой популяцию Т-клеток, в норме регулирующих состояние кишечного барьера. Взаимодействуя с энтероцитами, они способны индуцировать процесс апоптоза последних под воздействием определенных стимулов. Инфильтрация межэпителиальными лимфоцитами является характерным гистологическим проявлением целиакии, при этом их количество напрямую коррелирует с выраженностью атрофии [12]. Провоспалительные цитокины и аутоантитела, образующиеся в СОТК, с током крови могут распространяться далеко за пределы кишечника, оказывая непосредственное повреждающее действие или формируя иммунные комплексы в различных органах и тканях, включая печень, головной мозг и периферические нервные волокна, почки, кожу, что в совокупности определяет многообразие (системность) клинических проявлений целиакии [4, 13].

Понимание целиакии не только как энтеропатии, но и как системной аутоиммунной патологии стало платформой для изучения ее ассоциации с различными аутоиммунными и генетическими заболеваниями. В группу ассоциированных с целиакией заболеваний можно отнести следующие (табл. 1) [13, 14].

В течение более чем 30 лет исследователи отмечают частую ассоциацию целиакии с сахарным диабетом I типа. Изучение распространенности глютенной энтеропатии у пациентов с сахарным диабетом I типа стало возможным с внедрением в практику серологических тестов. В ходе скрининговых исследований установлено, что распространенность целиакии в данной группе пациентов варьируется в диапазоне от 3 до 16% [15, 16]. При регулярном проведении серологического исследования в большинстве случаев целиакия может быть диагностирована в течение года с момента дебюта сахарного диабета [17]. При этом у пациентов с отрицательным результатом серологического теста при первичном обследовании не исключается появление характерных антител и выявление атрофической энтеропатии при последующем наблюдении [18]. Австралийские ученые провели анализ частоты целиакии среди 4379 детей с сахарным диабетом, которые находились под наблюдением в течение 20 лет с 1990 по 2009 г. Серологический скрининг на целиакию (исследование уровня антител к тканевой трансглутаминазе и/или эндомизию) проводился в момент выявления сахарного диабета и затем с периодичностью 1–2 раза в год; у пациентов с положительным результатом теста окончательное подтверждение диагноза осуществлялось на основании результатов гистологического исследования. Средняя заболеваемость целиакией за 20 лет составила 7,7 случая на 1 тыс. человек. Заболеваемость целиакией среди детей с ранним дебютом диабета (в возрасте до 5 лет) была статистически значимо выше, чем среди детей с более поздним дебютом диабета (10,4 и 6,4 случая на 1 тыс. человек соответственно, $p < 0,01$). В этой же группе детей средний период с момента дебюта диабета до момента обнаружения целиакии был более продолжительным (в среднем 3,3 года), чем у пациентов с более поздним стартом диабета (0,7 года, $p < 0,001$) [19]. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что отрицательные результаты скрининга на целиакию в дебюте диабета не исключают возможности развития глютенной энтеропатии в дальнейшем и определяют необходимость дальнейшего тщательного наблюдения за пациентом с регулярным ежегодным исследованием уровня специфических антител к тканевой трансглутаминазе, особенно в группе детей с ранним стартом сахарного диабета I типа.

Частота целиакии среди пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, по данным скрининговых исследований, составляет около 2–4%. Аутоиммунный тиреоидит в настоящее время является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием и часто сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями, в частности с сахарным диабетом I типа. Исследования последних 20 лет продемонстрировали, что антитела к тиреопероксидазе вы-

являются у 15–30% взрослых и у 5–22% детей с сахарным диабетом (у здоровых взрослых и детей – 2–10% и 1–4% соответственно). Частота субклинического гипотиреоза при ассоциации аутоиммунного тиреоидита с сахарным диабетом I типа достигает 15–30%, что превышает долю больных с гипопункцией щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите в общей популяции (3–6%) [20, 21]. В проспективном контролируемом исследовании, проведенном скандинавскими учеными, было показано, что пациенты с целиакией имеют повышенный риск аутоиммунных заболеваний щитовидной железы по сравнению с контрольной группой без целиакии на обычной глютенсодержащей диете [22]. Аналогично в относительно недавно проведенном исследовании R. Valentino и соавт. было продемонстрировано, что у 43% больных тиреоидитом Хашимото при морфологическом исследовании было выявлено увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов в СОТК, что соответствует I степени энтеропатии по классификации Марша [23].

Имеются данные, указывающие на сочетание целиакии и первичной надпочечниковой недостаточности. В исследовании С. O'Leary и соавт. частота целиакии среди этих пациентов составила 12,5% [24]. Несмотря на отсутствие эпидемиологических данных об ассоциации целиакии и аутоиммунного полигландулярного синдрома, не вызывает сомнений, что глютенная энтеропатия является предиктором формирования ассоциации аутоиммунных заболеваний [25].

Патогенетические механизмы ассоциации целиакии с аутоиммунными эндокринными заболеваниями включают в себя общие генетические маркеры, феномен повышенной кишечной проницаемости, сходные средовые провоцирующие факторы и системное воздействие компонентов иммунно-воспалительного ответа, стартового в слизистой оболочке кишечника.

Целиакия является генетически детерминированным заболеванием, ассоциированным с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA-DQ2 и HLA-DQ8), расположенными на хромосоме 6 (в локусе 6p21) [26]. Гетеродимер DQ2 обнаруживается примерно у 90–95% больных, DQ8 – у оставшихся 5–10%. В зависимости от количества и сочетания аллелей, представленных у конкретного больного, может варьироваться риск возникновения и тяжесть клинических проявлений заболевания. Наибольший риск развития целиакии имеют гомозиготы DQ2 [27]. В то же время HLA-гены играют важную роль в развитии и других аутоиммунных заболеваний и генетических синдромов. В частности, сочетание гаплотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 определяет наибольший риск развития сахарного диабета [28]. Аналогичное сочетание аллелей, как правило, имеют пациенты с ассоциацией целиакии и сахарного диабета [29].

Таблица 2. Не-HLA-гены, выявляемые при целиакии и сахарном диабете

Локус	Ген	Функции белков, кодируемых данными генами
2q33	<i>CTLA4</i>	Рецептор на Т-лимфоцитах CD80 и CD86, регулятор Т-клеточной активации
4q27	<i>IL2</i>	Фактор роста Т-лимфоцитов
	<i>IL21</i>	Активация функции Т-, В-клеток и естественных киллеров
2q12	<i>IL1R1</i> , <i>IL18R1</i> , <i>IL18RAP</i>	Кодируют α - и β -цепи рецептора IL18, который стимулирует продукцию IFN γ

Стоит отметить, что гетеродимеры HLA-DQ2 / DQ8 встречаются в популяции с частотой 30%, при этом распространенность целиакии, в соответствии с современными эпидемиологическими исследованиями, составляет 1%. Принято считать, что HLA-гены определяют риск развития заболевания лишь на 36–53% [30], являясь обязательным, но недостаточным компонентом патогенеза. Поиск других возможных генетических факторов, ответственных за развитие болезни, продолжается до настоящего времени. Генетические исследования, проведенные в последние годы, позволили установить возможную связь развития целиакии с не-HLA-генами, расположенными на хромосомах 5 (5q31-33), 2 (2q33), 19 (19p13), 4 (4q27). Из 39 типичных не-HLA-генов, определяемых у пациентов с целиакией, 64% могут быть выявлены еще хотя бы при одном аутоиммунном заболевании [31]. Крупное исследование, включившее более 8 тыс. человек, продемонстрировало, что пациенты с сахарным диабетом и целиакией имеют в генотипе 26 однотипных не-HLA-генов [32], участвующих в осуществлении регуляции продукции цитокинов (TNF α , IFN γ , IL2, IL21, IL10), активации естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, а также в поддержании барьерной функции СОТК (табл. 2).

Быстрый рост частоты аутоиммунных заболеваний в настоящее время не может быть объяснен исключительно генетическими факторами. Поиск средовых факторов, способствующих реализации генетического риска целиакии и аутоиммун-

ных эндокринопатий, продолжается. Ряд исследований свидетельствует о потенциальной роли вирусной инфекции как триггера развития и целиакии, и, например, сахарного диабета 1 типа. Американской группой исследователей была продемонстрирована ассоциация перенесенной реовирусной инфекции и целиакии [33]. В качестве вероятных патогенетических механизмов формирования ассоциации может рассматриваться нарушение иммунологического баланса на уровне слизистой оболочки тонкой кишки под воздействием вирусной инфекции с последующей потерей толерантности к пищевым антигенам, в частности к глютену. Аналогичные данные имеются об ассоциации вирусной инфекции и дебюта сахарного диабета 1 типа. Исследователи показали, что перенесенная энтеровирусная инфекция повышает относительный риск развития инсулинзависимого сахарного диабета более чем в 9 раз [34]. К другим возможным средовым факторам, потенциально играющим роль в ассоциации целиакии и аутоиммунных эндокринопатий, можно отнести тип родоразрешения, нарушения в составе кишечной микробиоты, характер вскармливания на первом году жизни, обеспеченность организма витамином D и др. Исследования в этом отношении активно продолжают до настоящего времени [35].

Другим возможным механизмом взаимосвязи целиакии с аутоиммунными заболеваниями может являться перекрестная реакция антител к тканевой трансглутаминазе и активированных Т-лимфоцитов с аутоантигенами организма. В частности, под действием тканевой трансглутаминазы может происходить деамидирование пептидов в структуре различных органов и тканей, что ведет к образованию неоантигенов и провоцирует развитие реакций иммунного ответа за пределами кишечника. Образующиеся иммунные комплексы антител к тканевой трансглутаминазе с самим ферментом могут быть выявлены как в СОТК, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг, лимфатические узлы, почки, кожу. В патогенезе сахарного диабета у пациентов с целиакией определенную роль может играть связывание аутоантител с трансглутаминазой поджелудочной железы, участвующей в процессе секреции инсулина островковыми клетками [36].

Наконец, ряд авторов полагает, что в стимуляции аутоиммунных реакций при нелеченой целиакии большое значение может иметь повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки для пищевых и бактериальных антигенов [37].

Пациенты с аутоиммунными эндокринными заболеваниями подлежат регулярному скринингу на целиакию. В соответствии с рекомендациями Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) пациентам

данной группы при отсутствии у них клинических проявлений, свойственных целиакии, целесообразно исходно провести генетическое исследование с определением маркеров HLA-DQ2 / DQ8 [2]. В случае выявления типичных аллелей пациенты должны быть обследованы на наличие антител к тканевой трансглутаминазе (анти-ТТГ IgA) в сочетании с первичной оценкой уровня общего IgA в сыворотке. При отрицательных значениях анти-ТТГ IgA и нормальном уровне общего IgA на момент обследования наличие целиакии маловероятно. Однако с учетом того, что заболевание может дебютировать позднее, серологическое исследование целесообразно повторять ежегодно. В случае исходно положительного результата серологического исследования и уровня анти-ТТГ IgA более чем в 3 раза выше нормы рекомендовано углубленное обследование пациента с целью окончательного подтверждения целиакии на основании результатов гистологического исследования или критериев ESPGHAN 2019 г. (наличие у пациента с характерными симптомами целиакии высокого уровня антител к тканевой трансглутаминазе (более 10 норм) и положительного титра антител к эндомизию позволяет подтвердить диагноз в отсутствие выполнения гистологического исследования) [2, 38]. При выявлении уровня анти-ТТГ IgA ниже 3 норм для исключения ложноположительных результатов исследования целесообразно определение антител к эндомизию (анти-ЕМА IgA). В случае положительного титра анти-ЕМА, пациенты должны быть направлены на эндоскопическое исследование с забором достаточного количества биоптатов для морфологического исследования (не менее 4 из нисходящей части двенадцатиперстной кишки + 1 из луковицы). При умеренно повышенном титре анти-ТТГ (менее 3 норм) и отрицательных результатах анти-ЕМА пациент подлежит наблюдению, находясь на обычной диете с контролем уровня анти-ТТГ каждые 3–6 мес. до того, как уровень антител либо не придет в норму, либо превысит 3 нормы, что станет показанием к эндоскопическому исследованию [2]. В соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению сахарного диабета 1 типа у детей пациентам рекомендовано исследование уровня антител к тканевой трансглутаминазе или/и антител к эндомизию (IgA или IgG при дефиците IgA) при диагностике диабета, затем через 2–5 лет с целью скрининга на целиакию. Более частый контроль специфических для целиакии антител может быть рекомендован ребенку с сахарным диабетом 1-го типа при наличии клинических проявлений целиакии или в случае диагностированного заболевания у родителей или сибса [39].

С учетом доказанных общих патогенетических механизмов развития целиакии и ряда других аутоим-

мунных состояний одним из актуальных вопросов, обсуждаемых в настоящее время, является эффективность безглютеновой диеты в плане профилактики и терапии ассоциированных заболеваний. В исследовании французских авторов в 2008 г. была проведена ретроспективная оценка частоты возникновения аутоиммунных заболеваний у больных целиакией в зависимости от соблюдения ими строгой безглютеновой диеты [40]. Было выявлено, что после установления диагноза целиакии аутоиммунные заболевания развились у 55 из 788 больных, при этом риск формирования аутоиммунной патологии в 10 летний срок после диагностики глютеноевентеропатии был достоверно ($p = 0,02$) ниже у пациентов, соблюдавших безглютеновую диету ($6 \pm 2\%$ против $15,6 \pm 5,9\%$ соответственно). Общая частота аутоиммунных заболеваний составила 5,4 на 1 тыс. пациентов в год в случае строгого соблюдения диеты по сравнению с 11,3 при ее нарушениях ($p = 0,002$). С другой стороны, вопрос о возможном превентивном эффекте безглютеновой диеты именно в отношении риска развития аутоиммунных эндокринных заболеваний остается спорным. По результатам многих исследований убедительно подтверждено того, что ранняя диагностика целиакии и строгое соблюдение безглютеновой диеты может предотвратить развитие сахарного диабета I типа, получено не было (при более обнадеживающих данных о возможном превентивном эффекте диеты в отношении аутоиммунного тиреоидита) [41, 42]. Крупное международное исследование, включившее более 8,5 тыс. детей из группы генетического риска по развитию сахарного диабета и целиакии, продемонстрировало, что при регулярном употреблении глютена появление аутоантител, характерных для сахарного диабета, предшествует появлению аутоантител к тканевой трансглутаминазе, при этом выявление маркеров эндокринной аутоиммунной настроенности статистически значимо увеличивает риск появления маркеров целиакии. Полученные данные отчасти свидетельствуют о том, что эффект безглютеновой диеты в профилактике аутоиммунных эндокринных заболеваний, вероятно, не сильно значимый [43].

Дискутабельным остается вопрос об улучшении контроля над диабетом у пациентов с целиакией, строго соблюдающих безглютеновую диету. В исследовании O.I. Saadah и соавт. было продемонстрировано, что строгое соблюдение безглютеновой диеты способствует лучшему контролю метаболических параметров при сахарном диабете и положительно влияет на рост пациентов [44]. N. Abid и соавт. установили, что среди детей с целиакией и сахарным диабетом меньшее число пациентов имело эпизоды тяжелой гипогликемии на фоне терапии инсулином в случае строгой безглютеновой диеты [45]. В то же время ряд европейских исследований не подтвердил

положительного эффекта строгой безглютеновой диеты в отношении качества контроля сахарного диабета у детей [46]. С учетом комплекса осложнений, которые могут сформироваться при несоблюдении безглютеновой диеты (глубокие дефицитные состояния, задержка физического и полового развития, репродуктивные расстройства, онкологические заболевания кишечника), наша позиция в отношении необходимости строгого пожизненного исключения глютеносодержащих продуктов из рациона ребенка с подтвержденной целиакией остается достаточно жесткой.

Мы представляем одно из наших клинических наблюдений, наглядно демонстрирующее трудности диагностики и важность соблюдения диеты у пациентов с ассоциированной патологией.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка 4 лет 8 мес. с установленным диагнозом сахарного диабета I типа поступила для планового обследования в отделение эндокринологии Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой с жалобами на лабильные показатели гликемии, увеличение в объеме живота, неустойчивый стул.

Из анамнеза известно: ребенок от повторной физиологически протекавшей беременности, срочных родов. Грудное вскармливание до 3 мес., далее перевод на вскармливание стандартными адаптированными смесями; продукты прикорма в рационе с 5 мес. Аллергических реакций, изменений характера стула в период искусственного вскармливания и на этапе введения прикорма не отмечалось. До 3 лет 6 мес. девочка росла и развивалась по возрасту, инфекционными заболеваниями болела редко, в весе прибавляла достаточно. Дебют сахарного диабета произошел в 3 года 11 мес. Несмотря на неоднократно проведенную коррекцию инсулинотерапии, в течение 8 мес. добиться стабилизации показателей гликемии не удалось. В течение полугода до госпитализации мать девочки стала отмечать увеличение в объеме живота ребенка, периодически учащенный кашицеобразный непереваренный стул. Девочка стала отставать в росте, появился множественный кариес временных зубов, извращение вкуса, в повторных анализах крови обращало на себя внимание стойкое сохранение гипохромной микроцитарной анемии.

Клинические проявления синдрома мальабсорбции (учащенный разжиженный стул, увеличение живота в объеме), отставание ребенка в физическом развитии (рост 95 см (-2,6 SDS), вес 14,7 кг (-1,3 SDS), индекс массы тела 16,3 кг/м² (0,77 SDS)), множественный кариес временных зубов, а также результаты лабораторных исследований, подтвердившие наличие у пациентки железодефицитной анемии средней степени тяжести (гемоглобин 85 г/л, RBC 4,26,

MCV 64,1 фл, MCH20 пг, железо 3 мкмоль/л, ферритин 3,03 нг/мл) и гипокальциемии (общий кальций 1,8 ммоль/л, ионизированный кальций 1,07 ммоль/л) потребовали исключения целиакии.

При первичном серологическом скрининге у ребенка было выявлено резкое снижение уровня общего IgA (<0,01 г/л) при нормальном сывороточном уровне иммуноглобулинов класса M и G. На этом фоне уровень специфических антител к тканевой трансглутаминазе IgA (анти-ТТГ) определялся в пределах нормальных значений (анти-ТТГ IgA 9,8 Ед/мл (N 0–10)). В соответствии с рекомендациями ESPGHAN при повторном серологическом исследовании у пациентки был определен уровень специфических для целиакии антител класса IgG: антитела к тканевой трансглутаминазе IgG 280 ед/мл (норма 0–10 ед/мл), антитела к эндомизию IgG 1: 1280 (норма менее 1 : 5). При последующем исследовании биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки были выявлены морфологические признаки атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом в стадии Marsh 3B.

На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов проведенных лабораторно-инструментальных исследований был поставлен диагноз: «Сахарный диабет I типа, медикаментозная субкомпенсация. Целиакия. Первичное иммунодефицитное состояние: селективный дефицит IgA. Железодефицитная анемия средней степени тяжести».

Данный клинический пример демонстрирует наличие довольно частой ассоциации двух аутоиммунных заболеваний (сахарного диабета I типа и целиакии) с селективным дефицитом IgA, который в данном случае протекал бессимптомно. Следует отметить, что диагноз целиакии у ребенка в данном случае был установлен поздно. На основании оценки динамики физического развития пациентки (патологическая задержка роста с 3 лет – за год до развития сахарного диабета) можно предполагать, что целиакия у нее стартовала первой и стала дополнительным триггером для дебюта второго иммуноопосредованного заболевания. В то же время течение сахарного диабета на фоне сохраняющейся активности целиакии определило недостаточную эффективность инсулинотерапии и лабильные показатели гликемии.

В основе элиминационной диетотерапии представленных выше заболеваний лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кускус, полба, спельта, тритикале, камут; по-

луфабрикаты мясных, рыбных и овощных блюд в панировке, пельмени, вареники и т. п.), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, который может использоваться в качестве пищевой добавки в процессе производства:

- вареные колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы;
- многие мясные, рыбные консервы, в особенности в томатном соусе;
- многие овощные и фруктовые консервы, в том числе томатные пасты, кетчупы, баклажанная и кабачковая икра;
- некоторые сорта мороженого, йогуртов, творожные сырки и пасты, мягкие и плавленые сыры;
- маргарины с глютенсодержащими стабилизаторами;
- некоторые виды уксусов и салатных соусов, майонезов;
- соевые соусы;
- многокомпонентные сухие приправы и пряности;
- концентрированные сухие супы, бульонные кубики, картофельное пюре быстрого приготовления;
- картофельные и кукурузные чипсы;
- замороженный картофель-фри;
- некоторые виды чая, кофе и какао-смеси для быстрого приготовления (быстрорастворимые);
- кукурузные хлопья при использовании ячменного солода;
- имитации морепродуктов – «крабовые палочки», «крабовое мясо»;
- карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, восточные сладости, повидло промышленного производства;

Нетоксичными злаками при глютензависимых заболеваниях являются рис, гречка, кукуруза, пшено, амарант, киноа, монгина, чумиза, саго, сорго, тэфф при условии отсутствия загрязнения (контаминации) их глютенем в процессе сбора урожая, транспортировки, складирования и переработки. Безопасны мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов (картофеля, маниоки, тапиоки, батата), бобовых (бобов, фасоли, гороха, сои), различных орехов. Состав рациона больных зависит от возраста, тяжести состояния и периода заболевания и строится на основании общих принципов: углеводный компонент составляют за счет переносимых круп, картофеля, бобовых, овощей, фруктов, ягод; белковый и жировой – за счет мяса, яиц, рыбы, молочных продуктов, растительного и сливочного масел. В питании больных рекомендуется использование специализированных безглютеновых продуктов – заменителей хлебобулочных, макаронных и кондитерских изделий. В продуктах, маркированных как «безглютеновые» или «не содержащие глютен», примесь глютена не должна превышать 20 ppm (20 мг/кг готового продукта) [47].

Определенную сложность представляет формирование рациона у пациентов самого раннего возраста, в том числе с учетом частой ассоциации целиакии с пищевой аллергией и возможной поливалентной сенсибилизации к пищевым аллергенам. Требования к продуктам промышленного изготовления, рекомендуемым к использованию у этих детей, чрезвычайно высоки и определяют качество и безопасность первичного сырья, современные технологии производства и гарантированное отсутствие глютена.

На российском рынке детского питания особого внимания заслуживает продукция компании HiPP – это первый производитель органического детского питания, успешно прошедший сертификацию согласно российскому закону об органической продукции¹. Компания имеет более чем полувековой опыт производства органического питания без использования минеральных удобрений, пестицидов, антибиотиков и продуктов генной инженерии. Высокое качество первичного сырья (злаков, овощей, фруктов) достигается благодаря выращиванию на высококачественных почвах с учетом естественных механизмов обновления.

В линейке детского питания HiPP представлены:

- злаковые продукты для первого прикорма ребенка – безмолочные гречневая, рисовая и кукурузная каши, гарантированно не содержащие глютен, что позволяет безопасно использовать их в питании детей раннего возраста, страдающих различными глютензависимыми заболеваниями,
- широкий ассортимент безглютеновых фруктовых и овощных продуктов, позволяющих сформировать максимально сбалансированный и разнообразный рацион ребенка, имеющего пищевые ограничения.

С продуктами компании HiPP родители могут быть уверены в том, что питание их ребенка имеет научно обоснованную пищевую ценность, сбалансированный состав, соответствующий возрастным потребностям, и строго контролируемое органическое качество!

¹ Федеральный закон от 3 августа 2018 г. № 280-ФЗ «Об органической продукции и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации»

Таким образом, особое внимание к пациентам с аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями и регулярное проведение скрининговых серологических исследований в данной группе будут способствовать своевременному выявлению целиакии, включая малосимптомные формы заболевания. Раннее назначение безглютеновой диеты в таких случаях может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая Т-клеточную лимфому и другие виды злокачественных новообразований. ■

Литература

1. 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.) / А.И. Парфенов [и др.] // Альманах клинической медицины. 2016. Т. 44, № 6. С. 661–688. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688.
2. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease / S. Husby [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012. Vol. 54, No. 1. P. 136–160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
3. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis / V. Abadie, L.M. Sollid, L.B. Barreiro, B. Jabri // Annual Review of Immunology. 2011. Vol. 29. P. 493–525. DOI: 10.1146/annurev-immunol-040210-092915.
4. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза / И.Н. Захарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2011. № 4. С. 30–35.
5. HLA-DQ2-restricted gluten-reactive T cells produce IL-21 but not IL-17 or IL-22 / M. Bodd [et al.] // Mucosal immunology. 2010. Vol. 3, No. 6. P. 594–601. DOI: 10.1038/mi.2010.36.
6. Stammaes J., Sollid L.M. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen // Seminars in Immunology. 2015. Vol. 27, No. 5. P. 343–352. DOI: 10.1016/j.smim.2015.11.001.
7. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies / I.R. Korponay-Szabó [et al.] // Gut. 2004. Vol. 53, No. 5. P. 641–648. DOI: 10.1136/gut.2003.024836.
8. Transglutaminase 2 and transglutaminase 2 autoantibodies in celiac disease: a review / T. Rauhavirta, M. Hietikko, T. Salmi, K. Lindfors // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2019. Vol. 57, No. 1. P. 23–38. DOI: 10.1007/s12016-016-8557-4.
9. IL-15 positively regulates IL-21 production in celiac disease mucosa / M. Sarra [et al.] // Mucosal Immunology. 2013. Vol. 6, No. 2. P. 244–255. DOI: 10.1038/mi.2012.65.
10. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis / G. Malamat [et al.] // Journal of Clinical Investigation. 2010. Vol. 120, No. 6. P. 2131–2143. DOI: 10.1172/JCI41344.
11. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease / J.J. Mention [et al.] // Gastroenterology. 2003. Vol. 125, No. 3. P. 730–745. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01047-3.
12. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TCR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet / T. Kutlu [et al.] // Gut. 1993. Vol. 34, No. 2. P. 208–214. DOI: 10.1136/gut.34.2.208.
13. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Дзедисова Ф.С. Целиакия и ассоциированные заболевания // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014. Т. 59, № 3. С. 44–49.
14. Kahaly G.J., Frommer L., Schuppan D. Celiac disease and glandular autoimmunity // Nutrients. 2018. Vol. 10, No. 7. P. 814. DOI: 10.3390/nu10070814.
15. Endocrinological disorders and celiac disease / P. Collin, K. Kaukinen, M. Välimäki, J. Salmi // Endocrine Reviews. 2002. Vol. 23, No. 4. P. 464–483. DOI: 10.1210/er.2001-0035.
16. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus / O. Kordonouri [et al.] // Diabet Medicine. 2000. Vol. 17, No. 6. P. 441–444. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2000.00291.x.
17. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus / T. Saukkonen [et al.] // Diabet Medicine. 1996. Vol. 13, No. 5. P. 464–470. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199605)13:5<464::AID-DIA101>3.0.CO;2-R.
18. Late development of IgA antiendomysial antibodies and small intestinal mucosal atrophy after insulin dependent diabetes mellitus onset / E. Cacciari [et al.] // Archives of Disease in Childhood. 1997. Vol. 77, No. 5. P. 465. DOI: 10.1136/adc.77.5.463d.
19. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration / A. Pham-Short [et al.] // Diabet Medicine. 2012. Vol. 29, No. 9. P. e286-9. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03720.x.
20. Thyroid-associated orbitopathy is linked to gastrointestinal autoimmunity / K.A. Ponto [et al.] // Clinical and Experimental Immunology. 2014. Vol. 178, No. 1. P. 57–64. DOI: 10.1111/cei.12395.
21. Schuppan D., Cicciocioppo R. Coeliac disease and secondary autoimmunity // Digestive and Liver Disease. 2002. Vol. 34, No. 1. P. 13–15. DOI: 10.1016/s1590-8658(02)80053-6.
22. Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study / S. Metso [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2012. Vol. 47, No. 1. P. 43–48. DOI: 10.3109/00365521.2011.639084.
23. Markers of potential coeliac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis / R. Valentino [et al.] // European Journal of Endocrinology. 2002. Vol. 146, No. 4. P. 479–483. DOI: 10.1530/eje.0.1460479.
24. Coeliac disease and autoimmune Addison's disease: a clinical pitfall / C. O'Leary [et al.] // QJM. 2002. Vol. 95, No. 2. P. 79–82. DOI: 10.1093/qjmed/95.2.79.
25. Kahaly G.J., Frommer L., Schuppan D. Celiac disease and glandular autoimmunity // Nutrients. 2018. Vol. 10, No. 7. P. 814. DOI: 10.3390/nu10070814.
26. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией / Ю.А. Дмитриева [и др.] // Медицинский совет. 2020. № 10. С. 74–80. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.

27. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children / E. Lionetti [et al.] // The New England Journal of Medicine. 2014. Vol. 371, No. 14. P. 1295–1303. DOI: 10.1056/NEJMoa1400697.
28. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families / H. Erlich [et al.] ; Type 1 Diabetes Genetics Consortium // Diabetes. 2008. Vol. 57, No. 4. P. 1084–1092. DOI: 10.2337/db07-1331.
29. HLA class II alleles in Norwegian patients with coexisting type 1 diabetes and celiac disease / M.K. Viken [et al.] // HLA. 2017. Vol. 89, No. 5. P. 278–284. DOI: 10.1111/tan.12986.
30. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease / F. Petronzelli [et al.] // Annals of Human Genetics. 1997. Vol. 61, Pt. 4. P. 307–317. DOI: 10.1046/j.1469-1809.1997.6140307.x.
31. Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity / P. Holopainen [et al.] // Gut. 2001. Vol. 48, No. 5. P. 696–701. DOI: 10.1136/gut.48.5.696.
32. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease / D.J. Smyth [et al.] // The New England Journal of Medicine. 2008. Vol. 359, No. 26. P. 2767–2777. DOI: 10.1056/NEJMoa0807917.
33. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease / R. Bouziat [et al.] // Science. 2017. Vol. 356, No. 6333. P. 44–50. DOI: 10.1126/science.aah5298.
34. Yeung W.C., Rawlinson W.D., Craig M.E. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies // BMJ. 2011. Vol. 342. P. d35. DOI: 10.1136/bmj.d35.
35. Kurppa K., Laitinen A., Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes // The Lancet Child & Adolescent Health. 2018. Vol. 2, No. 2. P. 133–143. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30172-4.
36. Transglutaminase activity in pancreatic islets / R. Gomis, A. Sener, F. Malaisse-Lagae, W.J. Malaisse // Biochimica et Biophysica Acta. 1983. Vol. 760, No. 3. P. 384–388. DOI: 10.1016/0304-4165(83)90378-1.
37. Wood Heickman L.K., DeBoer M.D., Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2020. Vol. 36, No. 5. DOI: 10.1002/dmrr.3309.
38. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2019 / S. Husby [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Published ahead of print. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497.
39. Сахарный диабет 1 типа у детей / В.А. Петеркова [и др.] // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, прил. 1. С. 4–40.
40. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet / J. Cosnes [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2008. Vol. 6, No. 7. P. 753–758. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.022
41. Prevalence of autoimmune thyroiditis in children with celiac disease and effect of gluten withdrawal / A. Meloni, C. Mandas, R.D. Jores, M. Congia // Journal of Pediatrics. 2009. Vol. 155, No. 1. P. 51–55. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.01.013.
42. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease / A. Ventura [et al.] // Journal of Pediatrics. 2000. Vol. 137, No. 2. P. 263–265. DOI: 10.1067/mpd.2000.107160.
43. Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity / W. Hagopian [et al.] ; TEDDY Study Group // Pediatrics. 2017. Vol. 140, No. 5. DOI: 10.1542/peds.2017-1305.
44. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease / O.I. Saadah [et al.] // Archives of Disease in Childhood. 2004. Vol. 89, No. 9. P. 871–876. DOI: 10.1136/adc.2002.012799.
45. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease / N. Abid [et al.] // Pediatric Diabetes. 2011. Vol. 12, No. 4, Pt. 1. P. 322–225. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00700.x.
46. Kurppa K., Laitinen A., Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes // The Lancet Child & Adolescent Health. 2018. Vol. 2, No. 2. P. 133–143. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30172-4.
47. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / НМИЦ здоровья детей. М. : [б. и.], 2019. С. 39–41.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Все статьи, опубликованные в журнале,
также доступны на сайте о лекарствах **MEDI.RU**.

Предлагаем бесплатно подписаться
на электронную версию журнала «Практика педиатра»
с помощью QR-кода (ниже)
или на странице www.medi.ru/pp.

