

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК 616.34-002-07-052(574):378.245.2

На правах рукописи

КАПАСОВА АЙСУЛУ ТЛЕУГАЗЫЕВНА

**Особенности диагностики и клинического течения целиакии у
пациентов в РК**

8D10102 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии PhD

Научный консультант
кандидат медицинских наук,
ассоциированный профессор
Г.А. Дербисалина

Научный консультант
Доктор медицинских наук,
профессор
Б.С. Искаков

Зарубежный консультант
доктор PhD,
professor
Dilip Mahapatra
(Ireland)

Республика Казахстан
Астана, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ | 3 |
| ОПРЕДЕЛЕНИЯ | 4 |
| ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ | 8 |
| ВВЕДЕНИЕ | 10 |
| 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 17 |
| 1.1 История и эпидемиология целиакии..... | 17 |
| 1.2 Проблемные вопросы этиологии и патогенеза целиакии..... | 21 |
| 1.3 Классификация, клинические варианты целиакии, ассоциированные с целиакией заболевания..... | 28 |
| 1.4 Серологическое исследование (исследования сывороточных антител) при целиакии..... | 31 |
| 1.5 Генетические исследования целиакии..... | 32 |
| 1.6 Инструментальная диагностика целиакии..... | 34 |
| 1.7 Медикаментозное лечение целиакии..... | 35 |
| 1.8 Осложнения целиакии и ассоциированных с ним заболеваний..... | 37 |
| 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 39 |
| 2.1 Характеристика материалов и методов исследования..... | 39 |
| 2.2 Изучение клинико-лабораторных и эндоскопических проявлений целиакии/нецелиакийной чувствительности к глютену у детской и у взрослой популяции РК..... | 39 |
| 2.2.1 Клиническое обследование пациентов с подозрением на целиакию..... | 40 |
| 2.2.2 Методы лабораторных исследований..... | 40 |
| 2.2.3 Методы инструментального исследования..... | 42 |
| 2.2.4 Методы генетических исследований..... | 43 |
| 2.2.5 Методы социологического исследования..... | 44 |
| 2.3 Статистический анализ..... | 45 |
| 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 47 |
| 3.1 Клинико-лабораторные и эндоскопические проявления целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену у детей и у взрослых..... | 47 |
| 3.1.1 Особенности диагностического поиска и клинических проявлений целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену у детей..... | 47 |
| 3.1.2 Особенности диагностического поиска и клинических проявлений целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену у взрослых..... | 57 |
| 3.2 Уровень осведомленности врачей о целиакии..... | 63 |
| 3.3 Разработка алгоритма диагностического тестирования целиакии..... | 74 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 76 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ | 82 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А – Клинический протокол диагностики и лечения целиакии (глютеновой энтеропатии) у взрослых..... | 95 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Свидетельство об авторском праве..... | 96 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ В – Акты внедрения..... | 98 |

| | |
|--|------------|
| ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Заключение этической комиссии НАО МУА..... | 100 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Д – Анкета для пациентов по изучению наличия симптомов целиакии..... | 101 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Е – Анкета для врачей..... | 104 |

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят 7 июля 2020 года, №360-VI ЗРК.

Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программа развития образования Республики Казахстан на 2011-2020 годы: утв. 1 марта 2016 года, №205.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Стратегического плана Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 годы: утв. 10 марта 2017 года, №61.

Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан "Денсаулық" на 2016 - 2019 годы и внесении дополнения в Указ Президента Республики Казахстан от 19 марта 2010 года № 957 "Об утверждении Перечня государственных программ": утв. от 15 января 2016 г, №176.

Этические принципы проведения исследований в медицине с участием человека: Хельсинская декларация Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА): утв. на 18-й Генеральной Ассамблее ВМА (06.1964 г., Хельсинки, Финляндия; крайние изменения внесены 10.2013 г. Форталеза, Бразилия на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА.

ГОСТ 7.1-2003 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ГОСТ 7.12-93 (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

Руководство по проведению добросовестных клинических исследований (ICH EWG E6. Good Clinical Practice Guideline for Good Clinical Practice draft 9, step 2 27/04/96).

Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины: конвенция о правах человека и биомедицине (ETS N 164.4.04.97).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Аллергия на глютен – обратимая реакция иммунной системы на белки клейковины без генетической предрасположенности. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела – аутоантитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов.

Антинуклеарные антитела (АНА) – это группа аутоантител (антител к своим собственным тканям), которые реагируют с компонентами ядер клеток. Известно более 100 видов этих антиядерных антител, по структуре они относятся к белкам класса иммуноглобулинов: IgG, IgM, IgA.

Антимитохондриальные антитела – специфические антитела, вырабатываемые в организме к компонентам собственных клеток (митохондриям).

Антитела к эндомиозию (Anti-EMA) – аутоантитела, взаимодействующие с соединительнотканной оболочкой мышечного волокна (эндомиозием). Основной антиген для них – фермент тканевая транслугтаминаза.

Безглютеновая диета – диета, которая предполагает полное исключение пищи, содержащей клейковину (глютен).

Болезнь Крона – хроническое неспецифическое гранулематозное воспаление желудочно-кишечного тракта, локализуемое почти во всех его отделах (от полости рта и заканчивая прямой кишкой), с преимущественным поражением терминального отдела подвздошной кишки.

Воспалительные заболевания кишечника – это группа патологий, характеризующихся хроническим, длительно текущим воспалением с соответствующей симптоматикой. На данный момент сюда входит два заболевания: болезнь Крона и неспецифический язвенный колит.

Внутрикапсульная эндоскопия – исследование тонкой кишки, позволяющее выяснить причину кровотечения, исключить или подтвердить заболевания тонкой кишки.

Гамма-глутамилтрансфераза (гамма-глутамилтранспептидаза) – фермент, участвующий в обмене аминокислот. Катализирует перенос гамма-глутамилового остатка с гамма-глутамилового пептида на аминокислоту, другой пептид или, при гидролизе, на воду.

Герпетиформный дерматит (dermatitis herpetiformis Duhring; болезнь Дюринга) – воспалительное заболевание кожи, ассоциированное с глютеновой энтеропатией и характеризующееся полиморфными зудящими высыпаниями, хроническим рецидивирующим течением, гранулярным отложением IgA в сосочках дермы.

Гетеродимер – белковый димер, состоящий из 2 полипептидных цепей, различающихся по последовательности аминокислот, часто кодируемых разными генами.

Глютенная провокация – процесс, при котором пациент с подозрением, но недоказанной целиакией и уже пролеченный безглютеновой диетой возвращается к нормальной, богатой глютенной диете под наблюдением врача, чтобы провести диагностическое тестирование. В прошлом провокация глютенной была рутинной для диагностики целиакии, но в настоящее время она используется редко из-за специфического серологического тестирования целиакии.

Дезаминированные пептиды глиадина – пептиды глиадина, формирующиеся при повышенной активности фермента – тканевой трансглутаминазы в стенке патологически измененной тонкой кишки. Глиадин является фракцией глютена – компонента глютенсодержащих веществ, злаковых.

Глютен – клейковина и особый растительный белок, содержащийся во всех сортах ячменя, ржи и пшеницы, состоит из двух видов белка: глютенина и глиадина. У предрасположенных людей употребление глютена и образование измененной формы глиадина сопровождается реакцией воспаления с последующей атрофией слизистой оболочки кишки.

Заболеваемость – медико-статистический показатель, определяющий число заболеваний, впервые зарегистрированных за календарный год среди населения, проживающего на какой-то конкретной территории.

Иммуноглобулины класса А (IgA) – гликопротеины, которые синтезируются плазматическими клетками слизистых оболочек в ответ на местное воздействие антигена. Уровни сывороточного иммуноглобулина (Ig)A против тканевой трансглутаминазы (или TG2) являются первым выбором при скрининге целиакии, демонстрируя самые высокие уровни чувствительности (до 98%) и специфичности (около 96%).

Иммуноглобулины класса G (IgG) – класс антител. IgG составляют около 75% антител плазмы крови у человека и являются наиболее часто встречаемыми в кровотоке антителами^[1]. IgG продуцируются плазматическими В-клетками, и каждая молекула IgG имеет два сайта связывания антигена.

Иммуноглобулины класса E (IgE) – класс антител, имеющийся только у млекопитающих. Молекула IgE состоит из двух тяжёлых цепей (ε-цепи) и двух лёгких цепей κ- или λ-типов. Содержание IgE в плазме крови очень мало, а их основная роль заключается в развитии аллергических реакций, кроме того, они участвуют в иммунном ответе на паразитов, таких как гельминты.

Мальабсорбция (от лат. malus – плохой и absorbtio – поглощение) – потеря одного или многих питательных веществ, поступающих в пищеварительный тракт, обусловленная недостаточностью их всасывания в тонкой кишке. Мальабсорбция может затрагивать нарушение усвоения основных питательных веществ (белков, углеводов, жиров) и/или микронутриентов (витаминов, минералов); это сопровождается увеличением объема каловых масс, признаками дефицита отдельных нутриентов и симптомы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Мальабсорбция может быть тотальной, с нарушением усвоения практически всех пищевых веществ, либо

парциальной (изолированной) – с нарушением усвоения лишь отдельных компонентов.

Модифицированная классификация М. Marsh – в 1992 г. M.N. Marsh предложил патоморфологическую классификацию целиакии. В классификации описаны стадии изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии.

Наследование – передача генетической информации (генетических признаков) от одного поколения организмов к другому. В основе наследования лежат процессы удвоения, объединения и распределения генетического материала, поэтому закономерности наследования у разных организмов зависят от особенностей этих процессов.

Непрямая реакция иммунофлюоресценции – выявлении комплекса антиген - антитело с помощью антиглобулиновой (против антитела) сыворотки, меченной флюорохромом.

Рандомизированное контролируемое испытание – вид научного исследования, целью которого является уменьшение определённых источников систематической ошибки (например, при проверке эффективности новых методов лечения).

Синдром Дауна – врожденная хромосомная аномалия, заключающаяся в наличии лишней хромосомы в 21-й паре (трисомия по 21-й паре хромосом).

Синдром раздраженной кишки – комплекс функциональных (обусловленных нарушениями функций кишки при отсутствии структурных повреждений ее ткани) кишечных нарушений, который характеризуется болью и/или дискомфортом в животе, облегчающимся после дефекации (опорожнения прямой кишки).

Статистика – одна из общественных наук, которая занимается сбором, упорядочиванием, анализом числового представления фактов, относящихся к самым разнообразным массовым явлениям.

Тканевая трансглутаминаза – фермент, катализирующий образование связей между различными белковыми молекулами, богатыми глутамином и лизином. Глиадин, поступающий с пищей в составе глютена, на 40 % состоит из аминокислоты глутамина и может выступать в качестве субстрата для тканевой трансглутаминазы. Под действием этого фермента глиадин преобразуется в иммуногенный пептид.

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – системное аутоиммунное заболевание, вызванное пищевыми пептидами глютена, обнаруженными в пшенице, ржи, ячмене и родственных зернах у генетически предрасположенных людей и обусловленное непереносимостью глютена, что приводит к воспалению слизистой оболочки, атрофии ворсинок, что, в свою очередь, вызывает мальабсорбцию.

Язвенный колит, или неспецифический язвенный колит – хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки, возникающее в результате взаимодействия между

генетическими факторами и факторами внешней среды, характеризующееся обострениями.

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген (с англ. Human Leukocyte Antigen), или антиген тканевой совместимости, находящиеся на поверхности клеток организма человека.

ROC-кривая (англ. receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника) – график, позволяющий оценить качество бинарной классификации, отображает соотношение между долей объектов от общего количества носителей признака, верно классифицированных как несущие признак (англ. true positive rate, TPR, называемой чувствительностью алгоритма классификации), и долей объектов от общего количества объектов, не несущих признака, ошибочно классифицированных как несущие признак (англ. false positive rate, FPR, величина $1 - \text{FPR}$ называется специфичностью алгоритма классификации) при варьировании порога решающего правила. Также известна как кривая ошибок.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

| | |
|-------|---|
| АГА | – антиглиадиновые антитела |
| АЛАТ | – аланинаминотрансфераза |
| АСАТ | – аспартатаминотрансфераза |
| АТ | – антитела |
| БГД | – безглютеновая диета |
| БК | – болезнь Крона |
| БХА | – биохимический анализ крови |
| ВГО | – Всемирная Гастроэнтерологическая Организация |
| ВОЗ | – Всемирная Организация Здравоохранения |
| ВИЧ | – вирус иммунодефицита человека |
| ВЗК | – воспалительные заболевания кишечника |
| ВКЭ | – внутрикапсульная эндоскопия |
| ГТПП | – гаммаглутамилтранспептидаза |
| ГД | – герпетиформный дерматит |
| ДПК | – двенадцатиперстная кишка |
| ЖКТ | – желудочно-кишечный тракт |
| ИЭЛ | – интраэпителиальный лимфоцит |
| ИЗСД | – инсулинозависимый сахарный диабет |
| ИФА | – иммуноферментный анализ |
| МЭЛ | – межэпителиальные лимфоциты |
| ОАК | – общий анализ крови |
| ОБП | – органы брюшной полости |
| РКИ | – рандомизированные клинические исследования |
| РЦ | – резистентная целиакия |
| РНИФ | – непрямая реакция иммунофлюоресценции |
| СРБ | – С-реактивный белок |
| СРК | – Синдром раздраженной кишки |
| СО | – слизистая оболочка |
| СОЭ | – скорость оседания эритроцитов |
| СРК | – синдром раздраженного кишечника |
| ТК | – тонкая кишка |
| УД | – уровень доказательности |
| УЗИ | – ультразвуковое исследование |
| ЭГДС | – эзофагогастродуоденоскопия |
| ЦНС | – центральная нервная система; |
| ЯК | – язвенный колит |
| АМА | – антимитохондриальные антитела |
| ANA | – антинуклеарные антитела |
| pANCA | – антинеитрофильные цитоплазматические антитела |
| ASCA | – антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> |
| anti | – антитела |
| DGP | – дезамидированные пептиды глиадина |

| | |
|----------|--|
| DQ2, DQ8 | – гетеродимеры |
| ELISA | – иммуноферментный метод |
| EMA | – эндомизимальные антитела |
| ESPGHAN | – Европейское Общество Педиатрической Гастроэнтерологии, Гепатологии и Питания |
| HLA | – human leucocyte antigens – человеческие лейкоцитарные антигены |
| HLA-DQ | – класс антигенов комплекса гистосовместимости |
| Ig A | – иммуноглобулины А |
| Ig G | – иммуноглобулины G |
| Ig E | – иммуноглобулины E |
| tTG | – тканевая трансглутаминаза |
| OMGE | – Всемирная гастроэнтерологическая организация |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Увеличение в Казахстане, как и во всем мире, количества больных с недиагностированными заболеваниями кишечника, протекающие с синдромом мальабсорбции, диареей, или сочетающиеся с аутоиммунными процессами, остеопорозом, могут быть проявлениями целиакии. По оценкам Всемирной организации гастроэнтерологии, распространённость целиакии в мире составляет около 1%, однако в Казахстане официальные данные крайне ограничены [1]. В ряде научных работ, выполненных в 2000-х годах, была установлена высокая частота целиакии среди детского населения г. Алматы, частота целиакии у детей достигала 1:260, что сопоставимо с международными данными. Однако при этом остаётся значительное число недиагностированных случаев. В тех случаях, когда целиакия остается нераспознанной, увеличивается риск возникновения опасных для жизни осложнений, которые трудны для лечения, например - интестинальной лимфомы, аденокарциномы толстой кишки, необъяснимой бесплодности, остеопороза (повышенный риск для пациентов с классическими симптомами), низкорослости, аутоиммунных заболеваний. Высокая летальность, сопряженная с осложнениями, прогрессирующее ухудшение качества жизни, необходимость постоянно придерживаться безглютеновой диеты (БГД) являются весомым аргументом для скрининга целиакии среди детей и взрослых. Даже при том, что точная и рациональная верификация теперь возможна, целиакия остается плохо диагностируемым заболеванием, вероятно из-за его широкого клинического спектра и недостаточного применения серологического скрининга. Согласно зарубежным исследованиям, до 40–50% случаев целиакии у взрослых пациентов могут маскироваться под другие гастроэнтерологические заболевания, включая синдром раздражённого кишечника, лактазную недостаточность, хронический гастрит и железодефицитную анемию, что приводит к многолетним задержкам в постановке диагноза [2, 3].

Исследование распространенности, особенностей клинического течения и диагностики, а также вопросы лечения целиакии среди жителей Казахстана ранее не проводились. Поскольку все больше и больше стран признают целиакию как новую проблему национального значения, изучение высокоспецифичных неинвазивных скрининговых тестов, основанных на определении специфических серологических маркеров глютеновой энтеропатии – аутоантител IgA или IgG к tTG, EmA, DGP позволит своевременно верифицировать диагноз и выбрать рациональную программу профилактики и лечения пациентов целиакии. Разработка алгоритмов скрининга с использованием неинвазивных серологических тестов позволит своевременно выявлять целиакию у взрослых и проводить её вторичную профилактику, улучшая качество жизни пациентов. В этой связи вопросы диагностики целиакии у взрослых жителей представляют собой нерешенную актуальную проблему современной гастроэнтерологии Республики.

Цель исследования: повышение эффективности лечебно-диагностической тактики ведения пациентов с целиакией путем изучения клинических особенностей его течения у детей и взрослых с последующей разработкой протокола диагностики и ведения в Республике Казахстан.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинические проявления целиакии у детей и взрослых пациентов, уделив внимание возрастным и гендерным особенностям, а также различным формам течения заболевания.
2. Оценить значимость современных серологических, эндоскопических и гистоморфологических методов диагностики целиакии у пациентов разного возраста, выявив наиболее информативные подходы для детей и взрослых.
3. Исследовать особенности минерального обмена и генетического полиморфизма у пациентов с целиакией в разных возрастных группах для оценки его прогностической значимости.
4. Изучить уровень осведомленности и знаний о целиакии среди практикующих врачей в Казахстане, определить основные пробелы в их понимании этиологии, клинических проявлений, методов диагностики и лечения заболевания, а также выявить факторы, влияющие на уровень их осведомленности.
5. Разработать клинический протокол диагностики и ведения пациентов с целиакией, учитывающий возрастные особенности и клинические проявления как у детей, так и у взрослых, с применением современных диагностических и терапевтических подходов.

Участники исследования:

Пациенты (взрослые и дети) с подозрением на целиакию.

Критерии отбора пациентов основаны на группах риска, выделенных Всемирной гастроэнтерологической организацией (OMGE), в которые входят люди, имеющие более высокую вероятность развития целиакии. Заболевание возникает чаще при наличии некоторых заболеваний и факторов:

- близкие родственники больного целиакией;
- синдром Дауна;
- аутоиммунные тиреоидит;
- сахарный диабет 1-го типа – повреждение поджелудочной железы, приводящее к повышению уровня сахара в крови;
- лимфоцитарный колит – воспалительное заболевание толстой кишки с повышенным скоплением в стенке кишечника специфических клеток иммунитета – лимфоцитов;
- синдром раздраженной кишки – комплекс функциональных (обусловленных нарушениями функций кишки при отсутствии структурных повреждений ее ткани) кишечных нарушений, который характеризуется болью и/или дискомфортом в животе, облегчающимся после дефекации (опорожнения прямой кишки).
- хронический активный гепатит – длительно (более 6 месяцев) протекающее воспаление печени;

– поражения кожи и слизистых оболочек

Методы исследования пациентов:

1. Общеклиническое обследование: сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективное обследование.

2. Лабораторные исследования: общий анализ крови; глюкоза, общий белок и белковые фракции, холестерин, амилаза, липаза, кальций, натрия, калий, фосфор, ферритин, билирубиновые фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза; серологические маркеры: антитела к дезамидированным пептидам глиаина IgA, антитела к дезамидированным пептидам глиаина Ig G, антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG, антитела к эндомизию IgA, IgG.

3. Генетическое исследование крови HLA –типирование с выявлением гетеродимеров HLA-DQ2, HLA-DQ8.

4. Фиброгастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки с (гистоморфологическим и морфометрическим исследованием) прицельных биоптатов в соответствии с классификацией Marsh M.

5. По показаниям фиброколоноскопия с гистологическим исследованием биоптатов.

6. Статистический метод обработки полученных данных

Научная новизна результатов исследования:

Впервые в Казахстане с помощью комплексных исследований (иммунологическое исследование крови с определением специфических антител, генетическое исследование крови, морфологическое исследование тонкой кишки) изучены клинические особенности течения целиакии во взрослой и детской популяциях РК.

Практическая значимость:

Совместно с ведущими гастроэнтерологами и смежными специалистами РК разработан и утвержден клинический протокол «Целиакия (глютеновая энтеропатия) у взрослых. Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «16» июля 2020 года. Протокол №107.

Этапы исследования:

1 этап – скрининг группы риска путем анкетирования с целью формирования выборки пациентов с подозрением на целиакию – одномоментное поперечное исследование.

2 этап – комплексное диагностическое обследование с целью верификации диагноза:

– серологические исследования (антитела к дезамидированным пептидам глиаина IgA, антитела к дезамидированным пептидам глиаина Ig G, антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG, антитела к эндомизию IgA, IgG);

– определение HLA-DQ2, HLA-DQ8;

– ЭГДС с биопсией слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки с (гистоморфологическим и морфометрическим

исследованием) прицельных биоптатов в соответствии с классификацией Marsh M.

3 этап – назначение аглютеновой диеты с контролем эффективности лечения серологическими исследованиями и ЭГДС в динамике.

4 этап – создание регистра больных с целиакией, мониторинг.

5 этап – создание Республиканского протокола диагностики и лечения целиакии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявлены клинические, серологические, генетические особенности течения целиакии и ассоциированных с ним заболеваний в детской и взрослой популяциях пациентов, которые следует принять во внимание при диагностике и контроле эффективности лечения пациентов с целиакией в разных возрастных группах.

2. Комплексное исследование группы риска с оценкой общего анализа крови, функции печеночной ткани, показателей минерального обмена, серологических проб, гистоморфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки в комплексе и HLA - генотипирования является необходимыми методами дифференциальной диагностики энтеропатий.

3. Уровень знаний и осведомленности о целиакии среди практикующих врачей в Казахстане является недостаточным, что проявляется в низких показателях правильных ответов на ключевые вопросы об этиологии, диагностике и лечении заболевания. Это свидетельствует о необходимости внедрения целевых образовательных программ и повышения квалификации медицинских специалистов для улучшения диагностики и ведения пациентов с целиакией.

4. Необходимы дальнейшие исследования по изучению эпидемиологии целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену в Казахстане для выявления возможных социокультурных, популяционных и организационных предикторов, а также для оптимального внедрения программ по ранней диагностике и лечению данной патологии.

Апробация диссертации.

Основные результаты исследования и положения диссертации доложены и обсуждены на республиканских и международных конференциях:

– 7-м международном конгрессе КАМЛД по лабораторной медицине. Актуальные вопросы целиакии. Разбор клинического случая: доклад (Алматы – 19-20 апреля 2019);

– 1-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Хронические воспалительные процессы кожи. Междисциплинарные проблемы». Кожные проявления целиакии. Клинический случай: доклад (15 апреля 2022);

– 1-й международной конференции Almaty Gastro "Заболевания органов пищеварения - междисциплинарные вопросы". Целиакия у взрослых в Казахстане - современное состояние проблемы (Алматы);

– республиканской научно-практической конференции с международным участием, приуроченная 60-летию юбилею НАО «Медицинский университет Астана» и Международному Дню семейного врача «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи: современные тенденции, проблемы и пути их решения». Тактика диагностики и ведения пациентов с целиакией врачом общей практики: доклад (Астана, 2024 – 16-17 мая);

– 4-й международной конференции «Гастроэнтерология-2023». Распространенность и генетическая диагностика целиакии у детей в РК: доклад (Диплом I степени);

– For actively attending the International Student Conference. “Fundamental and clinical aspects of orphan diseases” dedicated to the International Day of Rare Diseases, and 90-anniversary of Al-Farabi KazNU (February 29, 2024);

– 5-м международном гастроэнтерологическом конгрессе «Гастроэнтерология-2024». Клинические особенности и диагностика целиакии среди детского населения Казахстана: постерный доклад (Астана, 1-2 марта 2024);

– 5-м международном гастроэнтерологическом конгрессе «Гастроэнтерология-2024» Клинический случай поздно диагностированной целиакии: постерный доклад (Астана – 1-2 марта 2024);

– международном конгрессе «Теоретические аспекты и практические рекомендации в современной гастроэнтерологии и гепатологии». «Клинико-эпидемиологические особенности целиакии в Казахстане» (Алматы – 23-24 января).

Публикации по теме диссертации

Согласно полученным результатам диссертационного исследования были опубликованы 15 научных работ, из них 4 в периодических изданиях, рекомендуемых Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан, 3 полнотекстовых статьи в рецензируемых международных журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus:

1. Целиакия: распространённость, клиника, современные диагностические аспекты (обзор литературы) // Валеология: Денсаулық - ауру – сауықтыр. – 2019. – №1. – С. 77-82.

2. Celiac disease: features of clinical manifestations, topical issues of diagnosis // Астана медициналық журналы. – 2019. – №1(99). – С. 92-98.

3. Modern diagnosis of celiac disease in adults // Вестник Медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан. – 2020. – №1(78). – С. 109-112.

4. Клинический разбор пациента с поздно диагностированной целиакией // Вестник Медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан. – 2020. – №1(78). – С. 52-55.

5. Epidemiology, clinical features and diagnosis of celiac disease among pediatric population in Kazakhstan // Georgian medical news. – 2020. -№4(361). P. 43-48.

6. Case resort. Late -diagnosed celiac disease as a trigger of family history of gluten related disorders // Systematic reviews in pharmacy. – 2020. – №11(12). – P. 385-387.

7. The frequency of Celiac Disease and hypersensitivity to gluten in children with gastroenterological pathology in Nur-Sultan// Сборник тезисов Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицинская наука и образование: молодость и стремление - 2019» (P. 401-402).

8. Modern methods of Celiac Disease diagnosis in adults and children // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицинская наука и образование: молодость и стремление - 2019» (P. 414-415).

9. Атипичная форма целиакии: клинический случай пациентки // Сборник материалов республиканской научно-практической конференции, приуроченной ко дню семейного врача «Актуальные вопросы терапии с позиции доказательной медицины» (С. 143-144).

10. Особенности диагностики и течения целиакии у детей в Республике Казахстан // Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Наука и здоровье» (С. 50-51).

11. Нарушения биохимических показателей у детей с целиакией Республике Казахстан // Республиканская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Наука и здоровье» (С. 51-52).

12. Current knowledge and myths about celiac disease among physicians in the republic of Kazakhstan: first country – wide cross-sectional study // A Frontiers in Public Health. – №10. – P. 956135.

13. Атипичная форма целиакии. Клинический случай // Международная студенческая конференция «Фундаментальные и клинические аспекты орфанных заболеваний» (С. 169-170).

14. Целиакия и сахарный диабет 1 типа: взаимосвязь диагнозов // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, приуроченной ко дню семейного врача «Актуальные вопросы терапии с позиции доказательной медицины» (С. 142).

15. Клинический случай поздней диагностики целиакии // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, приуроченной ко дню семейного врача «Актуальные вопросы терапии с позиции доказательной медицины» (С. 155-156).

Результаты работы апробированы и внедрены

1. Клинический протокол «Целиакия (глютеновая энтеропатия) у взрослых. Одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «16» июля 2019 года ((Приложение А).

2. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК» (Приложение Б).

3. Свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права «Определение мутации в генах HLA II класса DQ2, DQ8» (Приложение Б).

4. Акт внедрения «Центр традиционной и народной медицины» Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК» внедрены в виде лекции и семинарское занятия для врачей, а также в форме подготовки на рабочем месте: лекции, семинары, подготовка на рабочем месте (Приложение В).

5. Был создан чат для поддержки больных целиакией, на данный момент численность больных в чате составляет 470 человек со всей Республики Казахстан.

6. В г. Астана полностью налажена диагностика целиакии (введен ген тест Hla DQ2, DQ8 в больнице Медицинского Центра Управления делами Президента Республики Казахстан (Приложения Б, В).

7. Налажена морфологическая диагностика целиакии по Marsh

8. В рамках Управления здравоохранения г. Астана пациентам выдано питание и ферменты, пациенты получают ежегодно годовой запас продуктов (по г. Астана питание получают 66 ребенка и 34 пациентов взрослые по г. Алматы 25 взрослых и 66 детей.)

Вклад автора в проведение исследования

В течение всего исследования диссертант принимала участие в формулировании тематики, цели, задач исследования, разработала методологию исследования, проводила рекрутинг пациентов с подозрением на целиакию, самостоятельно провела поиск литературных данных по теме диссертационной работы, писала главы диссертации, провела сбор и обобщение полученных результатов работы. Также автор провела интерпретацию клинико-лабораторных, морфологических, инструментальных данных пациентов. Автором подготовлены и опубликованы результаты исследований в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, на международных научно-практических конференциях и зарубежных изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 94 страницах, включает введение, обзор литературы, характеристику обследованных больных и описание методов исследования, 3 раздела собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 11 отечественных и 169 иностранных источника литературы, иллюстрирована 23 таблицами, 19 рисунками.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 История и эпидемиология целиакии

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – системное аутоиммунное заболевание, вызванное пищевыми пептидами глютена, обнаруженными в пшенице, ржи, ячмене и родственных зернах у генетически предрасположенных людей и обусловленное непереносимостью глютена, что приводит к воспалению слизистой оболочки, атрофии ворсинок, что, в свою очередь, вызывает мальабсорбцию.

Целиакия – наследственное заболевание, развивающееся вследствие сенсibilизации к глиадиновой фракции глютена – белка пшеницы; сходные белки входят в состав ржи и ячменя. При наличии наследственной предрасположенности в ответ на представление пептидных антигенов в составе глютена происходит активация Т-клеточного звена. В ходе воспалительного процесса развивается характерная атрофия ворсин тонкой кишки. Имунная активация в тонком кишечнике приводит к атрофии ворсинок, гипертрофии кишечных складок и увеличению числа лимфоцитов в эпителии. Локально эти изменения приводят к желудочно-кишечным симптомам и мальабсорбции. Системные проявления разнообразны, потенциально затрагивают почти все системы органов. Глютеновая болезнь была впервые описана в 1888 г. Самуэлем Джи, но только в 1953 г. стало ясно, что глютен является причиной возникновения этой патологии [4-7]. У пациентов с глютеновой непереносимостью прием глютена приводит к энтеропатии с повреждением поверхности слизистой оболочки и, как следствие, нарушением всасыванием питательных веществ [8-11]. Целиакию можно рассматривать как аутоиммунное системное заболевание из-за широкого спектра клинических проявлений и вовлеченности различных систем. По сравнению с другими аутоиммунными заболеваниями, глютеновая болезнь проявляет особенности, включая полное восстановление поврежденной слизистой оболочки, а также обратимость его прогрессирования при полном отказе от глютена. Напротив, в настоящее время установлено, что недиагностированная целиакия может иметь серьезные последствия как для детей, так и для взрослых [12-14].

В последние десятилетия появилось большое количество эпидемиологических данных. В настоящее время целиакия является одним из наиболее частых генетических заболеваний у людей, хотя считалось, что некоторые страны, в том числе США, не страдают от этого заболевания [15]. Исторически Европа считается географическим регионом с высокой частотой встречаемости, с распространенностью 1-2%, хотя недавно была показана аналогичная распространенность в Соединенных Штатах [16, 17]. Согласно недавно опубликованным данным, серологические и гистологические показатели распространенности целиакии в мире составляют 1,4 и 0,7% соответственно [18, 19]. Распространенность выше у женщин по сравнению с мужчинами и у детей по сравнению со взрослыми. Не только

распространенность, но и заболеваемость целиакией также увеличилась во всем западном мире. Суммарная среднегодовая заболеваемость целиакии росла на 7,5% (95% ДИ, 5,8–9,3) в год за последние несколько десятилетий. В недавнем систематическом обзоре сообщается, что совокупная заболеваемость целиакией у женщин и мужчин составляет 17,4 (95% ДИ, 13,7–21,1) и 7,8 (95% ДИ, 6,3–9,2) на 100 000 человеко-лет соответственно [20]. Клинический спектр данного заболевания сильно варьируется от бессимптомной до тяжелой формы мальабсорбции [21]. Несмотря на успехи в диагностике, общая распространенность этого заболевания все еще остается неясной [22–24]. Между европейскими странами сообщается о разной частоте, хотя до сих пор неясно, зависит ли она от различных инструментов скрининга, размера выборки или реальной изменчивости распространенности целиакии [25]. Что известно, так это то, что многие случаи остаются невыявленными, как идеализированные с помощью «модели айсберга» (рисунок 1) [26].

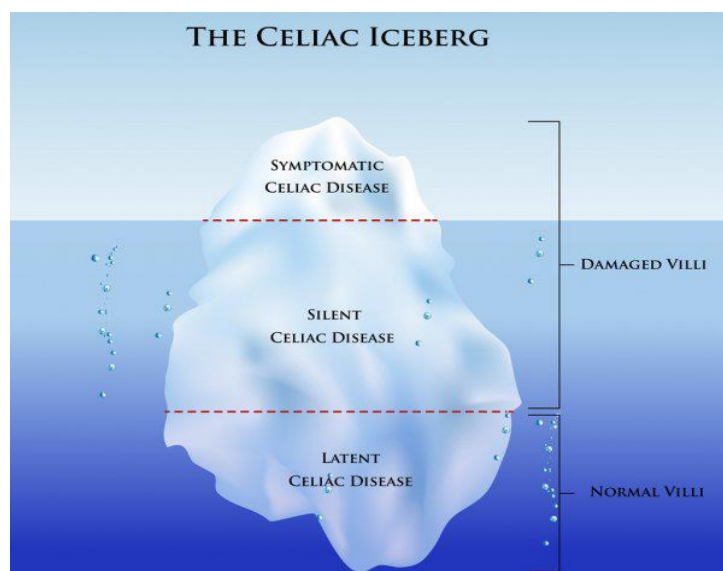


Рисунок 1 – «Модель айсберга», идеализирующая взаимодействие между генетической структурой целиакии и воздействием глютена, триггера болезни окружающей среды

Примечание – Составлено по источнику [26, р. 30]

Типичные случаи глютенной болезни диагностируются на основании симптомов, вызывающих подозрения. Затопленная часть айсберга представляет все недиагностированные случаи, которые обычно проявляются атипичными, минимальными или даже отсутствующими симптомами [27–32]. Многоцентровое исследование показало распространенность 1 из 133 (0,75%) среди здоровых людей в Соединенных Штатах, и аналогичная частота подтверждена исследованиями среди европейского и австралийского населения. Общая распространенность целиакии колеблется от 4,5% среди лиц из группы высокого риска до 0,75% среди лиц, не входящих в группу риска [15, р. 3115–3117]. Субъекты высокого риска включают родственников пациентов с

глютеновой болезнью, детей или взрослых с симптомами, связанными с глютеновой болезнью (например, диареей, абдоминальной болью и запором), а также детей или взрослых с расстройствами, связанными с глютеновой болезнью (например, сахарный диабет 1 типа, синдром Дауна, анемия, бесплодие, остеопороз) [33, 34]. Распространенность целиакии варьируется в зависимости от пола, возраста и географического положения с частотой предрасполагающих гаплотипов HLA в общей популяции и потреблением пшеницы на душу населения – двумя основными детерминантами распространенности. Существует умеренная гендерная предвзятость в пользу женщин. Семейная кластеризация при целиакии характерна для 10% родственников первой степени родства больного целиакией. Высокая частота конкордантности монозиготных близнецов (~ 80%) по сравнению с HLA-идентичными братьями и сестрами (~ 30%) и дизиготными близнецами (~ 10%) подчеркивает важность как генетических факторов (гены HLA и не-HLA), так и окружающей среды в риск целиакии [33, р. 527-535; 35]. Было показано, что глютеновая болезнь распространяется не только на промышленно развитые страны, но и на Северную Африку, Ближний Восток и Индию, с частотой, совпадающей с заболеваемостью европейских стран [36, 37]. Однако, учитывая всемирное распространение причинных факторов, такое неоднородное распространение неудивительно. Было показано, что сахарцы, алжирское население, имеют самый высокий уровень распространенности целиакии (почти 6%) среди всего населения мира [38, 39].

В недавнем исследовании, в соавторстве с Дэвидом Брански, серологический скрининг целиакии был проведен в репрезентативной выборке молодого взрослого населения в Израиле. Распространенность явной целиакии, диагностированной до приема на работу, составила 0,12% (0,1% у мужчин и 0,14% у женщин). Общая распространенность, основанная на положительной серологии, составила 1,1%. Шесть из 9 субъектов с положительной серологией прошли эндоскопию, показав гистологические изменения, совместимые с целиакией. Отношение явной целиакии к скрытой было 1:8. Эти данные свидетельствуют о том, что целиакия широко распространена среди молодого взрослого населения Израиля [40].

Знания об эпидемиологии целиакии в Азиатско-Тихоокеанском регионе все еще ограничены и в основном ограничиваются Индией, где целиакия чаще распознается как у детей, так и у взрослых. Однако, как эффективно описала индийская группа, частота целиакии, по-видимому, выше в северной части страны, в так называемом «чревном поясе», что, по крайней мере, частично объясняется распределением доли пшеницы и риса в рационе населения с севера на юг. Распространенность целиакии среди практически здоровых доноров крови (n=1610) составила 1: 179 (0,56%). Этот вывод совпадает с данными из западных стран. По данным некоторых индийских ученых которые обнаружили в большой выборке населения (n = 2879, что распространенность целиакии составляет 1,04% (1 из 96), а распространенность положительных серологических тестов (антитела к транслугтаминазе) - 1,44%

(1 из 69). Основываясь на этих данных, предполагается, что от 5 до 8 миллионов человек в Индии будут иметь целиакию. Из такого большого количества пациентов на данный момент диагностировано лишь несколько тысяч пациентов. Если есть реальная разница в распространенности целиакии в северной и южной частях Индии, Индия может оказаться моделью для понимания взаимодействия между генетикой и экологическими причинами целиакии [41].

Китай с населением более 1,3 миллиарда человек является самой густонаселенной страной и второй по величине суши в мире. Оба фактора, вызывающие целиакию - потребление глютена (особенно в северной части страны) и предрасполагающие к HLA генотипы DQ2 и DQ8 (хотя и с меньшей распространенностью, чем в западных странах) – широко распространены в Китае. В современной литературе у китайских пациентов описано 18 случаев подтвержденной биопсией целиакии [42]. Наконец, целиакия, вероятно, будет редкостью в Японии, Индонезии, Корее, на Филиппинах и на многих небольших островах Тихого океана из-за низкого потребления пшеницы и низкой частоты HLA-DQ2.

Эпидемиология целиакии различается в разных частях Азии из-за неоднородности населения, генетики, экономического положения и диетических привычек [43]. Недавний систематический обзор и метаанализ показали, что объединенная распространенность, основанная на серологических тестах (IgA-антитела к тканевой трансглутаминазе (tTG) [Ab] и/или анти-эндомизиальные антитела [EMA]) целиакии в азиатских странах составляли 1,6% среди 47 873 участников. Суммарная распространенность доказанной биопсией составила 0,5% у 43 955 человек [44].

Исследование целиакии в Казахстане проводилось только среди детей. Проведенные в республике эпидемиологические исследования выявили распространенность целиакии среди детского населения с частотой 1:262. Результаты исследований позволили установить клинико-лабораторные критерии типичной, атипичной и латентной форм целиакии у детей. При типичной форме наблюдается преобладание энтеропатического синдрома (полифекалия, стеаторея, нарушение роста, выраженные нарушения обмена веществ). Диагноз устанавливается, как правило, в возрасте от 2 до 14 лет. Атипичная форма заболевания протекает без явных признаков синдрома мальабсорбции, скрываясь под различными клиническими «масками», с преобладанием какого-либо симптомокомплекса: гипокальциемического, судорожного, анемического, низкорослости и т.д. Атипичная форма в соотношении с типичной встречается с частотой 6:1 [45]. В работах Т.К. Исабековой (2008), Л.М. Карсыбековой и соавторами (2006) была установлена высокая частота целиакии среди детей г. Алматы (Казахстан). В группах риска наблюдались рефрактерная анемия, низкорослость, дисфункция кишечника, причем указанные заболевания нередко сочетались друг с другом. Проведенное скрининговое обследование 400 детей из группы риска выявило повышение титра антиглиадиновых антител в 21,5% случаев [46, 47].

Изучение распространенности, особенностей клинического течения и диагностики, а также вопросов лечения целиакии среди взрослых жителей Казахстана не проводилось.

1.2 Проблемные вопросы этиологии и патогенеза целиакии

Целиакия – это системная иммуноопосредованная энтеропатия тонкого кишечника, которая запускается и поддерживается белком глютена, присутствующим в злаках, таких как пшеница, ячмень и рожь. Глютен – это гетерологичная полиморфная смесь белков, называемых проламинами. Проламины пшеницы называются глиадинами и глютеинами. Проламины придают пищевым продуктам особые функциональные свойства, такие как эластичность и растяжимость, и характеризуются высоким содержанием пролина и глутамина, что позволяет более эффективно упаковывать белки, но также усложняет ферментно-опосредованный гидролиз их плотных структур [48]. В связи с чем многие из этих белков недостаточно расщепляются желудочными и панкреатическими ферментами в желудочно-кишечном тракте. Следовательно, после приема продуктов, содержащих глютен, некоторые пептиды глютена могут проникать в эпителий кишечника и вызывать иммунный ответ у генетически предрасположенных людей [49]. Более того, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что глютен может пересекать кишечный барьер через трансцеллюлярный путь, поддерживая воспалительный процесс в кишечнике при непереносимости глютена [50].

Почти все люди с целиакией являются переносчиками одной из двух основных молекул класса II гистосовместимости (HLA-DQ2 или -DQ8), которые необходимы для представления пептидов глютена таким образом, что активируется антигенспецифический ответ Т-клеток. Наличие DQ2 или DQ8 является основным фактором генетической предрасположенности к целиакии. Тем не менее, у большинства DQ2- или DQ8 положительных пациентов никогда не развивается целиакия, несмотря на ежедневное воздействие диетического глютена. Дополнительные экологические или генетические факторы, которые необходимы для потери иммунной толерантности к диетическому глютену, неизвестны. Факторы, которые предположительно должны играть роль, включают: время первоначального воздействия глютена; желудочно-кишечную инфекцию, приводящую к мимикрии антигена глютена; или прямое повреждение кишечного-эпителиального барьера, приводящее к аномальному воздействию слизистой оболочки на пептиды глютена. Ротавирусная инфекция также способствует воспалительному иммунному ответу и повышает толерантность к глютену [26, p. 27-37].

Наше понимание целиакии и того, как она развивается, значительно изменилось за последнее десятилетие. Хотя традиционно это заболевание рассматривается как педиатрическое заболевание, характеризующееся мальабсорбцией, сейчас его лучше рассматривать как иммунное заболевание с системными проявлениями, поражающими все возрасты. Последние исследования показывают, что это глобальное заболевание является обычным

явлением и во многих странах становится все более распространенным. Эти исследования подчеркивают важность конкретных генов восприимчивости к HLA и потребления глютена в развитии болезни и предполагают, что другие генетические факторы и факторы окружающей среды также могут играть роль. Новые данные о взаимодействиях вирусных и бактериальных микробов с хозяевами и их изменениях при глютеновой болезни предоставляют вероятный механизм, связывающий риск развития болезни. Хотя воспалительное поражение целиакии является сложным, сильная ассоциация HLA подчеркивает центральную роль патогенных Т-клеток, отвечающих на выбранные пептиды глютена, которые в настоящее время определены для наиболее распространенной генетической формы целиакии. Что остается менее понятным, так это то, как происходит потеря толерантности к глютену [51].

Целиакия связана с повышенным риском аутоиммунных заболеваний, включая тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса и сахарный диабет 1 типа (СД1) [52-55]. Крупное датское популяционное исследование показало, что распространенность аутоиммунных заболеваний среди пациентов с целиакией составила 16,4% по сравнению с 5,3% среди населения в целом в 2016 году [53, р. 1681-1-1681-7]. Приблизительно 5% пациентов с целиакией имеют СД1 и ~6% пациентов СД1 болеют целиакией [56]. В Северной Сардинии, в популяции с высокой распространенностью целиакии [57] пациенты с аутоиммунным тиреоидитом имели в 4 раза большую распространенность целиакии, чем население в целом, и хотя дефицит железа присутствовал почти у половины, ни у одного из них не было желудочно-кишечных симптомов [58]. Совместное возникновение аутоиммунных заболеваний поддерживает концепцию общих генетических и иммунных путей, способствующих иммунной дисрегуляции и потере само толерантности, однако остается неясным, приводит ли целиакия напрямую к другим аутоиммунным заболеваниям и изменяет ли это ранняя диагностика и лечение риск развития аутоиммунного заболевания [59, 60].

Роль различных факторов риска в развитии целиакии. Несколько исследований показали, что дети, у которых позже развивается целиакия, чаще страдали от инфекций в раннем возрасте [59, р. 1475-1483; 61, 62]. Одним из ограничений является то, что эти исследования основаны на анкетах, заполняемых родителями, и не указываются тип и место заражения. В многоцентровом проспективном когортном исследовании при рождении родители, которые сообщили о желудочно-кишечной инфекции за 3 месяца до сероконверсии tTGA, имели повышенный риск аутоиммунитета к целиакии в более позднем возрасте [61, р. 557-565]. Существует также влияние сезонности на риск развития целиакии, который, как предполагается, вызван вирусными инфекциями, возникающими в уязвимый период иммунного развития. Это подтверждается ассоциацией с частыми ротавирусными инфекциями и повышенным риском аутоиммунитета к целиакии, полученными в ходе длительных проспективных исследований [62, р. 76-84], а также защитным эффектом вакцинации против ротавируса [61, р. 557-565].

Остается невыясненным, как инфекции вызывают развитие целиакии. Желудочно-кишечные инфекции могут увеличивать проницаемость желудочно-кишечного тракта (синдром дырявого кишечника) для увеличения прохождения глютена через слизистую оболочку или повышать экспрессию tTG, что может увеличить образование иммуногенных пептидов глютена. Молекулярная проницаемость может возникнуть, если чужеродный антиген (например, вирус или бактерия) имеет общую последовательность или структурное сходство с самим глютеном, а затем инициирует антиглютеновый ответ. Несколько исследований показали, что антитела к аденовирусу [63, 64] и пептидам ротавируса [65] циркулируют в сыворотке крови при целиакии, но необходимы дальнейшие исследования для определения значимости этих ассоциаций с патогенезом заболевания. В недавних исследованиях на мышах вирусная инфекция привела к нарушению пероральной толерантности к пищевым белкам [66]. Некоторые реовирусы могут способствовать провоспалительному фенотипу в дендритных клетках мыши (ДК), которые теряют свою способность способствовать толерантности к пищевым антигенам и вместо этого вызывают ответ патогенных Т-клеток. Реовирусная инфекция вызывает усиление передачи сигналов интерферонами 1 типа и повышенную экспрессию фактора транскрипции, регулирующего фактор интерферона 1 (IRF1), который может блокировать превращение Т-клеток в регуляторные Т-клетки (Treg) и способствовать провоспалительному ответу TH1 на пищевые антигены, соответственно. Подтверждая актуальность для людей, пациенты с целиакией, как правило, имели более высокие титры антиреовирусных антител. Важно отметить, что реовирусные инфекции у людей часто протекают бессимптомно и значительная часть населения подвержена самоограничивающимся желудочно-кишечным инфекциям в детстве. Полученные данные дают механическое объяснение, которое связывает явно безобидный вирус с потерей толерантности к общему пищевому антигену. Требуются дополнительные исследования, чтобы выяснить значение вирусных, бактериальных или других микробных взаимодействий с хозяином или инфекций в развитии целиакии [26, p. 27-37].

Ранние исследования случай-контроль показали связь между предшествующим применением антибиотиков и последующим развитием целиакии как у взрослых [67], так и у детей [68]. Не было обнаружено связи между повышенным риском целиакии и применением антибиотиков в течение первых 6 месяцев жизни [54, p. 557-565], или использованием антибиотиков во время беременности [52, p. 1475-1483]. Исследование экологических детерминант диабета у молодых (TEDDY) – это многоцентровое наблюдательное когортное исследование, целью которого является выявление факторов окружающей среды, связанных с СД1 типа и целиакией у детей с риском HLA, наблюдаемых с рождения [69]. Не было обнаружено связи между применением антибиотиков и аутоиммунитетом к целиакии в течение первых 4 лет жизни [70].

Связь микробиома и целиакии. Микробная колонизация происходит при рождении и формирует развитие слизистой оболочки и системной иммунной системы, а также кишечного барьера. Эти взаимодействия хозяин-микроб продолжаются на протяжении всей жизни, и было выдвинуто предположение, что нарушение этих взаимодействий из-за изменения бактериального состава или функций увеличивает риск ряда аутоиммунных или воспалительных заболеваний, таких как целиакия. Измененный состав микробиоты у пациентов с целиакией может представлять собой предпосылку для развития болезни.

В одном из исследований было описано присутствие палочковидных бактерий в биопсиях двенадцатиперстной кишки у шведских детей с целиакией, родившихся во время эпидемии, которые не наблюдались в биопсиях контрольных детей [71] или у детей, рожденных после эпидемии [72]. Впоследствии бактерии были идентифицированы как *Clostridium* spp, *Prevotella* spp и *Actinomyces* spp, и их присутствие было предложено как фактор риска целиакии, который способствовал увеличению заболеваемости в Швеции в 1985-1995 годах [72, p. 3369-3389]. Последующие клинические исследования описали различия в микробном составе фекалий и двенадцатиперстной кишки у детей и взрослых с активной формой целиакии по сравнению с лицами, которые только начали соблюдать диету [73]. Многие группы описали увеличение доли *Bacteroides* и членов *Proteobacteria* и уменьшение количества *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [74, 75]. Кроме того, было показано, что пациенты с целиакией, страдающие стойкими симптомами, имеют повышенное количество протеобактерий по сравнению с пациентами, у которых не было симптомов [76]. Хотя эти исследования предполагают связь между измененным микробным составом и развитием целиакии, исследования механизмов и причинно-следственной связи отсутствуют. Более того, до конца не выяснено, являются ли изменения в микробном составе причиной или следствием воспаления тонкого кишечника.

Роль CD4 и Т-хелперов в развитии целиакии была подтверждена выделением провоспалительных глютен-специфических CD4 + Т-клеток из кишечной ткани пациентов с целиакией (рисунок 2) [77].

Пептиды глютена, содержащие эпитопы Т-клеток, противостоят желудочно-кишечной деградации. tTG катализирует дезамидирование пептидов глютена, которые затем могут более эффективно связываться с соответствующими заболеваниями молекулами HLA-DQ на APC. Активированные глютен-специфические CD4 + Т-клетки секретируют множество провоспалительных цитокинов, таких как IFN- γ и IL-21, которые способствуют поражению кишечника, способствуют активации IEL и стимулируют В-клеточные ответы. Активированные IELs трансформируются в цитолитические NK-подобные клетки, которые опосредуют разрушение энтероцитов, экспрессирующих сигналы стресса. IL-15 делает эффекторные Т-клетки устойчивыми к подавляющему действию Treg и, в собственной пластинке, наделяет DC слизистой оболочки воспалительными свойствами,

способствуя провоспалительным ответам и предотвращая дифференцировку Treg (рисунок 2).

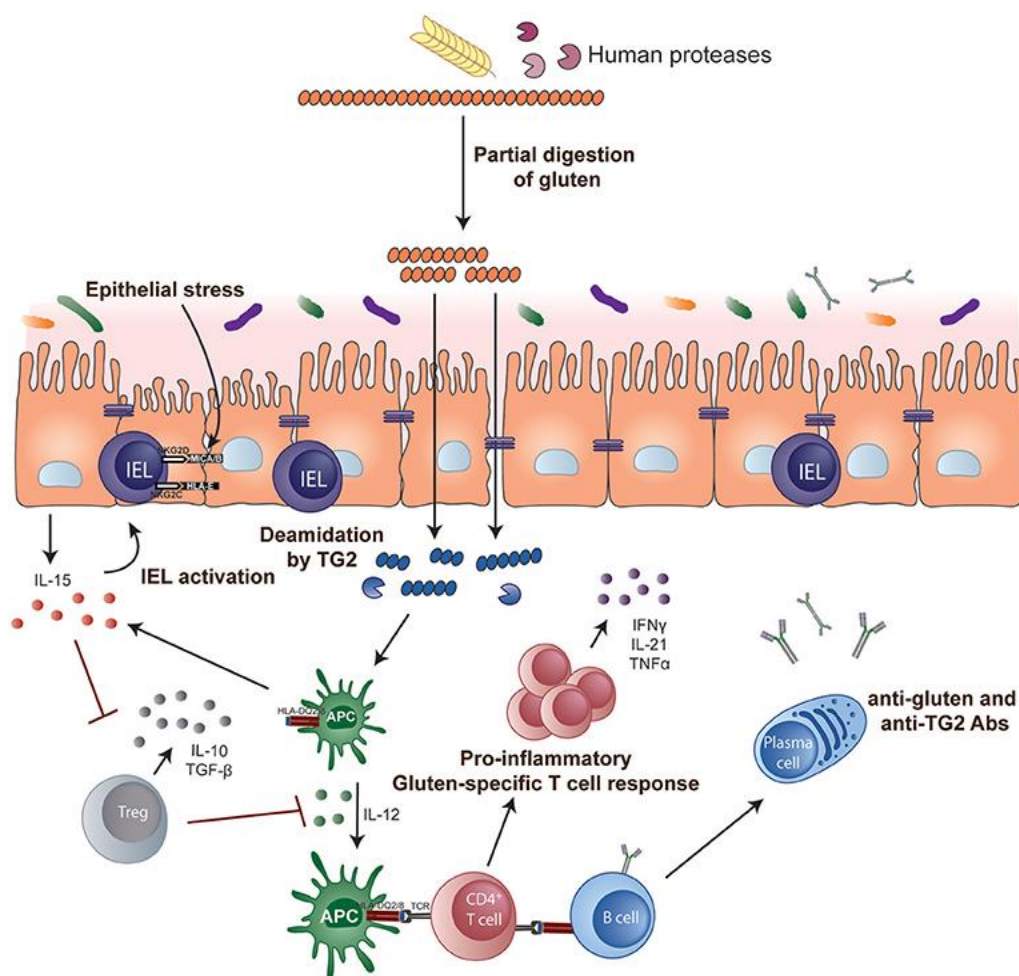


Рисунок 2 – Ключевые этапы патогенеза целиакии

Эти патогенные Т-клетки имеют фенотип Th1, характеризующийся продуцированием IFN- γ и TNF- α [78, 79], и почти все они ограничены HLA-DQ2 и/или DQ8 [77, p. 564-571; 79, p. 101619; 80]. Пептиды глютена, которые были посттрансляционно модифицированы ферментом tTG в процессе, называемом деамидированием, могут эффективно активировать эти Т-клетки [81, 82]. Деамидирование превращает специфические остатки глутамина в глутамат, и эта модификация увеличивает связывания глютенного пептида с димерами HLA, ассоциированными с заболеванием [83-85]. Деамидирование имеет решающее значение для превращения слабоиммуногенных пептидов глютена в высокоиммуногенные антигены для CD4 + Т-клеток. Структурные требования, которые создают эффективное связывание пептидов глютена с HLA-DQ2 или DQ8 и Т-клетками через Т-клеточный рецептор (TCR), были дополнительно выяснены в структурных исследованиях [86, 87] и оценке предвзятого использования генов TCR [88, 89].

Исследования Т-клеток, выделенных из кишечника пациентов с целиакией, или из их крови после кратковременного перорального введения

глютена, были использованы для определения пептидов глютена (в частности, эпитопов Т-клеток), иммуногенных при целиакии. Большинство исследований было сосредоточено на 90% пациентов с CD, которые имеют HLA-DQ2.5, и был определен ряд иммунодоминантных Т-клеточных эпитопов [90]. Меньше известно о природе ответа Т-клеток на глютен у пациентов с целиакией без HLA-DQ2.5. Наиболее иммуногенные эпитопы глютена у пациентов с целиакией с HLA-DQ2.5 после употребления пшеницы находятся в α -глиадине и ω -глиадине [91]. Большая часть области была сосредоточена на иммуногенности Т-клеточных эпитопов в α -глиадине, особенно тех, которые заключены в устойчивом к протеазе 33-мере [92]. Однако исследования с заражением глютенем показывают, что большинство иммуногенных пептидов, индуцируемых приемом глютена, зависит от того, куда попадает пшеница, рожь или ячмень, и что последовательность из ω -глиадина (включающая эпитопы Т-клеток DQ2.5-глиа- ω 1 и DQ2.5-глиа- ω 2) доминирует независимо от того, какое зерно потребляется [93]. Несмотря на множество иммуногенных пептидов, всего три пептида из пшеницы и ячменя, по-видимому, воспроизводят большую часть ответа на глютен у пациентов с целиакией с HLA-DQ2.5. Интересно, что после приема овса около 8% пациентов с целиакией обнаруживают Т-клетки, специфичные для пептидов авенина, которые имеют близкую гомологию последовательности с гордеином ячменя, что позволяет предположить, что перекрестно-реактивные Т-клетки могут опосредовать иммунные ответы после приема овса у некоторых пациентов с целиакией [93, р. 56-64].

Развитие атрофии ворсинок кишечника. Причины, которые приводят к гистологическим изменениям целиакии, до конца не изучены. Эпитопы Т-клеток глютена группируются в областях с высоким уровнем пролина, что делает их устойчивыми к действию протеаз желудочно-кишечного тракта [94]. Эти пептиды могут проходить через эпителий через трансклеточные [95-97] и параклеточные (опосредованные рецепторами или антителами) [98]. Повышенная проницаемость эпителия, характеристика активной целиакии, может быть опосредована прямым действием глиадина, действующего через хемокиновый рецептор CXCR3 в эпителиальных клетках кишечника на плотных контактах [98, р. 194-203]. Предполагается, что DC играют основную роль в выработке глютенных пептидов CD4 + Т-клеткам [99], однако мало известно об их идентичности, где это представление происходит и в какой степени эта роль выполняется глютен-специфическими В-клетками. Активированные CD4 + Т-клетки продуцируют большое количество IFN- γ , который может вызывать цитотоксичность интраэпителиальных лимфоцитов (IEL), а также IL-21, который играет роль в Т-клеточно-зависимых ответах В-клеток [100]. Сообщалось, что IL-17 продуцирует CD4 + Т-клетки [101], но их роль и роль продукции IL-17A в патогенезе целиакии менее ясна [100, р. 594-600; 102]. IL-15 и IFN- α заметно проявляются в воспаленных тканях у пациентов с целиакией [103, 104]. Считается, что IEL играют важную эффекторную роль в опосредовании разрушения энтероцитов в CeD

независимым от TCR образом. При активации стрессовыми сигналами на кишечных эпителиальных клетках, таких как HLA-E и MIC-A [105], IELs экспрессируют высокие уровни активирующих NK рецепторов, таких как NKG2D и CD94/NKG2C, и принимают цитолитический фенотип, способный разрушать энтероциты [106]. IL-15 играет ключевую роль, регулируя активирующий рецептор NKG2D и действуя как костимуляторная молекула. Эффект заключается в «лицензировании» цитотоксических IEL со способностью убивать эпителиальные клетки кишечника, экспрессирующие вызванные стрессом молекулы MIC. Адаптивный иммунитет к глютену и эпителиальному стрессу, когда цитотоксические IELs приобрели фенотип активированных NK-клеток, могут быть необходимы для развития атрофии ворсинок при целиакии [107].

Причины эпителиального стресса, запускающего активацию и трансформацию IEL при целиакии, неизвестны. Некоторые предполагают, что это вызвано самой глютен или другими стимулами, например, в результате взаимодействия микробиоты с хозяином (рисунок 2). Врожденная иммунная система - это заранее запрограммированная форма защиты хозяина, которая быстро реагирует на раздражители. Ответы запускаются, когда рецепторы распознавания образов, например toll-подобные рецепторы на макрофагах, связывают молекулы с консервативными структурами. Сообщалось о стимулирующем врожденном иммуностимулирующем эффекте последовательности глиаина (А-глиадин р31-43), но эта работа не была воспроизведена [108]. Никаких других пептидов глютена, активирующих врожденный иммунитет у людей, не определено. Глиадин может действовать как стрессовый сигнал для активации экспрессии MICA только на начальных стадиях заболевания и снижаться до исходного уровня после того, как воспалительное поражение установлено. В отличие от критической роли HLA-ограниченных, глютен-специфических CD4 + Т-клеток в патогенезе CeD, относительный вклад врожденного иммунитета в заболевание не был установлен в генетических или функциональных исследованиях, и требуются дальнейшие исследования в этой области (рисунок 3).

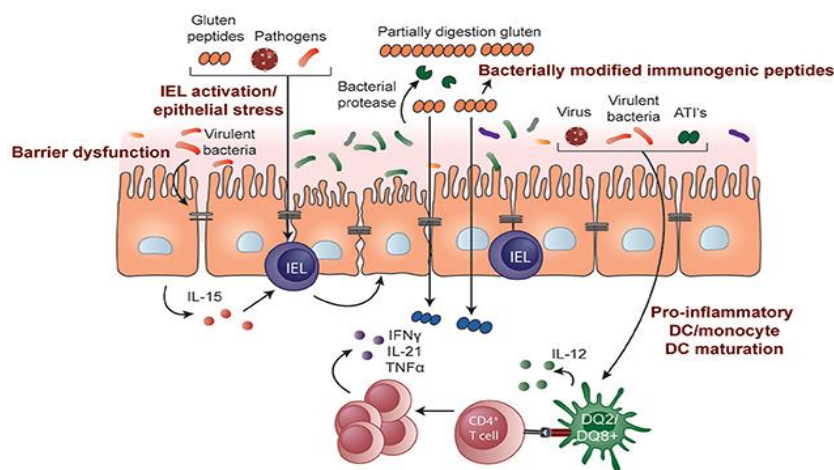


Рисунок 3 – Потенциальная роль микробов и триггеров окружающей среды в патогенезе ЦБ

Микробы, которые включают как комменсалы, так и условно-патогенные микроорганизмы, могут способствовать развитию CeD, влияя на переваривание пептида глютена, функцию кишечного барьера, стресс эпителиальных клеток или активацию/усиление IEL посредством регуляции IL-15. Патогенные бактерии, вирусы и неглютеновые компоненты пшеницы, такие как ингибиторы амилазы-трипсина (АТІ), также могут вызывать созревание DC и продукцию провоспалительных цитокинов, модулируя индукцию CD4 + Т-клеточных ответов.

1.3 Классификация, клинические варианты целиакии, ассоциированные с целиакией заболевания

В зависимости от клинических, иммунологических и гистопатологических характеристик выделены несколько типов целиакии [109, 110] (таблица 1).

Таблица 1 – Клинические варианты целиакии

| Тип | Характеристика клинических проявлений |
|---------------|--|
| Классическая | синдром мальабсорбции с диареей + внекишечные симптомы (анемия, нейропатия, остеопороз, повышенный риск переломов) |
| Атипичная | анемия, повышение трансаминаз, артрит, дефекты зубной эмали, остеопороз, бесплодие, неврологические симптомы |
| Бессимптомная | положительные серологические и генетические маркеры+ характерная гистологическая картина целиакии, отсутствуют клинические симптомы целиакии |
| Латентная | положительные генетические маркеры HLA-DQ2 или HLA-DQ8, клинические симптомы глютен-зависимой энтеропатии отсутствуют. Специфические антитела целиакии могут быть как положительными, так и могут быть отрицательными. |
| Потенциальная | положительные серологические и генетические маркеры, но без гистологических нарушений слизистой оболочки (CO) тонкой кишки (ТК). Клинические симптомы могут быть или не быть. |
| Рефрактерная | имеются клинические, серологические и гистологические признаки целиакии, но у пациентов нет ответа на безглютеновую диету (БГД). Этот тип связан с осложнениями целиакии: коллагенозной спру, язвенный еуюноилеит, интестинальная лимфома) |

Течение целиакии характеризуется определенными периодами [107, р. 681-91.e-1-681-91.e-2]:

- латентный;
- активный;
- неполной ремиссии;
- полной ремиссии:

а) клиническая ремиссия наблюдается при отсутствии субъективных и объективных признаков заболевания на фоне патогенетической диеты;

б) морфологическая ремиссия характеризуется нормализацией толщины, увеличением соотношения высота ворсинки/глубина крипты, снижением лимфоплазмоцитарной инфильтрации СО ТК.

Целиакия у взрослых может проявляться разными клиническими симптомами и синдромами [111-113]. Характеристики симптомов целиакии и их патогенетические механизмы представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Клинические симптомы целиакии у взрослых больных

| Характеристика симптомов | Патогенетические механизмы |
|--|---|
| 1 | 2 |
| <i>Синдром мальабсорбции</i> | |
| Диарея - частота стула - от 2 до 10 раз в сутки. - стул обильный (полифекалия), жирный, пенистый, со зловонным запахом | Диарея обусловлена нарушением всасывания и метаболизма углеводов до жирных кислот, что в результате их осмотической активности способствует выходу воды в просвет ТК. |
| Потеря массы тела - от 5 до 30 кг, - не редко кахексия | Анорексия, рвота вызывают отрицательный баланс между поступлением и потреблением калорий, что приводит к истощению организма. |
| Белковая недостаточность - снижение синтеза белков, альбуминов приводит к появлению периферических отеков и асцита. | Нарушения гидролиза и всасывания аминокислот, снижение синтеза альбуминов в печени, нарушение пристеночного пищеварения в ТК способствуют белковой недостаточности. |
| Гипо – авитаминоз проявляются: - сухостью и шелушением, снижением тургора, пигментацией кожи. - трещины в углах рта, за ушами. - истончение, истерченность ногтей, - концевые фаланги пальцев в форме «барабанных палочек». - Язык малиново-красного цвета, полированный за счет сглаженных сосочков, афтозные язвочки во рту | Недостаток витаминов А, D, Е и К развивается в результате нарушения метаболизма в энтероцитах, уменьшения образования мицелл, отсутствия щелочной среды и снижения оттока лимфы в просвете кишечника. Гиповитаминоз В12 обусловлен нарушением синтеза и всасывания витамина в двенадцати перстной кишке (ДПК), обусловленное панкреатической недостаточностью, низким рН в просвете кишки. |
| <i>Гастроинтестинальные симптомы</i> | |
| Боли в животе: - непостоянные, «тупого» характера с локализацией в околопупочной области. | Боль и вздутие живота связаны с воспалением, растяжением и утолщением проксимальной стенки ТК. |
| Диспепсические симптомы: - нарушение аппетита, - анорексия, - тошнота / рвота | Гастродуоденит с развитием атрофических процессов в СО желудка, гипохлоргидрия, нарушение синтеза витаминов являются причинами диспепсии |
| Гепатомегалия, повышение трансаминаз печени | Целиакия может быть ассоциирована: - с первичным билиарным циррозом (3–7%), - аутоиммунным гепатитом (3–6%), - первичным склерозирующим холангитом (2-3%) |
| <i>Внекишечные симптомы</i> | |
| Нарушения минерального обмена: – судороги, – парестезии, боли в мышцах, костях и/или артралгии, – дефекты зубной эмали | Нарушение кальциевого обмена и витамина D остеопороз и остеопения (потеря костной массы), остеомалацию |

Продолжение таблицы 2

| 1 | 2 |
|--|--|
| Железодефицитная анемия: - бледность кожных покровов, - слабость, головокружение, - ломкость ногтей, - выпадение волос, - «сидеропенический синдром» (нарушение вкуса и обоняния) | У взрослых больных анемия нередко остается единственным симптомом заболевания. Нарушение перевода железа из трехвалентного в двухвалентное, вызванное снижением кислотности желудочного сока или развитием дуоденита, а также быстрым сбросом химуса, может приводить к дефициту железа в организме. |
| Герпетиформный дерматит Дюринга – это герпетиформные скопления зудящих иссушенных папул и везикул на коже. | Поражение кожи характеризуется гранулированными отложениями IgA в сосочках дермы. При выводе глютена у больных на БГД кожные покровы очищаются. |

У подростков и взрослых пациентов в клинической картине часто доминируют внекишечные проявления [114, 115] (таблица 3). Современной особенностью клинической манифестации целиакии является преобладание малосимптомных или атипичных форм болезни с минимальными и неспецифичными гастроинтестинальными проявлениями. Но в прогностическом плане малосимптомность целиакии не делает эти варианты течения более благоприятными, так как риск серьезных осложнений и формирование аутоиммунной и онкологической патологии при их поздней диагностике и отсутствии адекватной диетотерапии остается высоким.

Таблица 3 – Клинические проявления целиакии у взрослых

| | |
|---------------------------------------|--|
| Неспецифические симптомы | хроническая усталость, слабость, утомляемость, раздражительность |
| Гастроинтестинальные симптомы | рецидивирующие боли в животе, вздутие живота, тошнота, запоры, повышение печеночных трансаминаз |
| Изменения со стороны кожи и слизистых | герпетиформный дерматит, алопеция, витилиго, афтозный стоматит, хейлиты |
| Изменения со стороны костной системы | боли в костях, остеопороз, остеомалация, повторные переломы, артриты, боли в суставах, множественный кариес, дефект зубной эмали низкий рост |
| Гематологические проявления | рефрактерная к терапии железодефицитная или В ₁₂ дефицитная анемия, кровотечения |
| Неврологические проявления | головные боли, нарушения сна, депрессия, атаксия, полинейропатия |
| Нарушения репродуктивной функции | задержка полового развития, женское и мужское бесплодие, привычное невынашивание беременности, спонтанные аборты, мертворождения |

При диагностике целиакии необходимо помнить о высокой частоте ее ассоциации с рядом аутоиммунных и генетических заболеваний [114, с. 661-687] (таблица 4).

Таблица 4 – Ассоциированные с целиакией заболевания

| | |
|---|--|
| Заболевания эндокринной системы | Сахарный диабет I типа Аутоиммунные заболевания щитовидной железы Болезнь Аддисона Нарушения репродуктивной функции |
| Неврологические заболевания | Мозжечковая атаксия; Нейропатия; Эпилепсия |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы | Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия; Аутоиммунный миокардит |
| Заболевания гепатобилиарной системы | Первичный билиарный цирроз Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный холангит Синдром Шегрена |
| Хромосомные аномалии | Синдром Дауна Синдром Шерешевского-Тернера Синдром Вильямса |
| Другие заболевания | Ревматоидный артрит Болезнь Крона Язвенный колит Селективный дефицит IgA |

1.4 Серологическое исследование (исследования сывороточных антител) при целиакии

Современным тестированием на наличие целиакии является серологическое исследование. В настоящее время серологическое тестирование на целиакию рекомендуется пациентам с хронической/перемежающейся диареей, неожиданной потерей веса, повторяющимися болями в животе или постоянными желудочно-кишечными симптомами. Серологический скрининг на целиакию также предлагается пациентам с сопутствующими заболеваниями, такими как аутоиммунное заболевание щитовидной железы, синдром раздраженного кишечника или СД1 [116]. Титры трех основных типов антител оцениваются при скрининге на целиакию; антитела на основе IgA к ферменту тканевой трансглутаминазы (TTG), антитела на основе IgA и IgG к дезамидированным пептидам глиаина (DGP) и антитела на основе IgA к эндомизину (ЕМА). Из этих тестов высокие титры IgA-TTG и IgA-ЕМА обеспечивают почти 95 %-ную надежность при серологическом скрининге [117]. IgG/IgA-анти-дезамидированный пептид глиаина (IgG/IgA-DGP) используется в качестве сопутствующего теста для повышения точности за счет очень специфичного обнаружения антител, направленных против иммуногенных пептидов глютена у пациентов с подозрением на целиакию [118]. Серологическое тестирование также может быть использовано в качестве менее инвазивного метода мониторинга прогрессирования лечения и соблюдения безглютеновой диеты после постановки диагноза [119].

Следует оценить титр трансглутаминазы А-ткани иммуноглобулина (IgA-тТГ) [56, р. 1295-1302; 57, р. 403-408]. Хотя не подтверждается доказательствами, для количественного IgA часто требуется оценка дефицита

IgA. Эндомизимальное антитело (ЕМА) является более дорогой альтернативой IgA-тТГ с большей специфичностью, но более низкой чувствительностью, которую можно использовать, если IgA-тТГ недоступен [58, р. 1304-1314]. В отличие от тТГ, который является иммуноферментным анализом, ЕМА основан на иммунофлуоресценции и, следовательно, зависит от лаборанта. Для пациентов с дефицитом IgA назначьте серологическое исследование IgG деамидированного глиадинового пептида (ДГП), хотя диагностическая точность этого теста несколько меньше, чем у IgA-тТГ [57, р. 403-408; 59, р. 1475-1483]. Пациентам с повышенным уровнем IgA-тТГ следует рекомендовать оставаться на диете, содержащей глютен, и направить на биопсию двенадцатиперстной кишки. Также разумно перейти к биопсии двенадцатиперстной кишки у пациентов с дефицитом IgA. IgG-тТГ ранее был одним из распространенных серологических тестов для диагностики целиакии у лиц с известным или подозреваемым дефицитом IgA. Однако этот тест был в значительной степени заменен более новым и более точным IgG ДГП или IgA/IgG ДГП. Нормальный IgA-тТГ и общий результат теста IgA достаточны, чтобы исключить диагноз у пациентов с низким клиническим показателем подозрения на целиакию [26, р. 27-37].

1.5 Генетические исследования целиакии

В настоящее время пациентам с отрицательной серологией (но подозреваемым в наличии целиакии), пациентам с семейным анамнезом целиакии или пациентам, которые придерживаются безглютеновой диеты на момент постановки диагноза (и не желают проходить тест на глютен), предлагается генетическое тестирование в форме генотипирования HLA [7, р. e39004; 120]. Девяносто девять процентов пациентов с целиакией экспрессируют либо один из антигенов МНС класса II HLA-DQ2, либо HLA-DQ8, варианты рецепторов антигена лейкоцитов человека класса II [121, 122]. Поскольку молекулы МНС II являются гетеродимерами, на генетическом уровне эти варианты являются результатом наследования нескольких ключевых аллелей. HLA-DQ2 является результатом экспрессии двух аллелей, HLA-DQA1*0501 и HLA-DQB1*02, продукты генов которых объединяются, образуя измененный рецептор МНС II. HLA-DQ8 является результатом экспрессии аллелей варианта HLA-DQB1*0302 и HLA-DQB1*03 [123].

Поэтому HLA-генотипирование полезно для исключения диагноза целиакии в тех случаях, когда серологические или гистологические результаты трудно интерпретировать или определить распространенность целиакии среди родственников [49, р. 6-1-6-25; 124]. Тест может быть выполнен либо с образцами крови, либо с образцами слизистой ротовой полости, и отрицательный результат фактически полностью исключает наличие целиакии. Генетический тест также не зависит от потребления глютена, поэтому его можно вводить без необходимости для пациента начинать диету, содержащую глютен [120, р. 656-676].

Однако есть доказательства того, что гены, отличные от HLA, связаны с восприимчивостью к целиакии. van Heel и соавт. утверждают, что гены HLA вносят вклад в 30% в развитие болезни, а не-HLA – до 70% у идентичных близнецов [124].

Генетическое тестирование рекомендуется пациентам, у которых есть обоснованные клинические подозрения и имеются аномалии в результатах гистологического исследования двенадцатиперстной кишки. Индивидуум считается генетически предрасположенным к целиакии, если DQ2 и/или DQ8 являются положительными [125].

Galatola и соавт. заявили, что целиакию можно предсказать с помощью небольших панелей генов, включая KIAA, TAGAP и SH2B3, за 9 месяцев до клинических или серологических признаков [126]. Trynka и соавт. оценивают 40 известных локусов, которые связаны с развитием целиакии [127]. Кроме того, Lie и соавт. показали, что существуют гены, участвующие в патогенезе как целиакии, так и СД1, которые расположены внутри или вблизи HLA [128].

Другие гены, не связанные с комплексом HLA, имеют отношение к развитию целиакии. К ним относится миоксин IX, который увеличивает риск развития целиакии в 2,3 раза из-за ремоделирования цитоскелета и проницаемости клеток в эпителии стенки двенадцатиперстной кишки [125].

IL2-IL21 – еще одна область гена, не связанная с HLA, связанная с восприимчивостью к целиакии. Это объясняет 3-4 % наследования заболевания. Однако вблизи этого региона обнаружены родственные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), связанные с целиакией, которые демонстрируют генетическую связь данного региона [129].

Гены, кодирующие сигнальные молекулы, которые играют роль во вторичной активации Т-лимфоцитов, также были связаны с развитием целиакии в финских семьях. К ним относятся CTLA4 (ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами), CD28 и ICOS (индуцируемый ко-стимулятор). Все они расположены на хромосоме 2q33. Однако, согласно Haimila и соавт. связь с CTLA4 все еще находится в стадии изучения [130].

В исследовании с участием 12 000 пациентов, посвящённом целиакии и основанном на методе GWAS, было выявлено, что восприимчивость к заболеванию ассоциирована с 43 генетическими локусами, включая локус HLA. Более того, ОНП в локусах, отличных от HLA, составляют примерно 15% риска заболевания. Интересно, что большинство ОНП, связанных с целиакией, не подразумевают изменений белка. Иммунный ответ при целиакии также определяется SNPS SH2B3, CCR3, IL18RAP, RGS1, IL12A и TAGAP. rs3184504 в гене SH2B3 специально показал предрасположенность к заболеваниям. Варианты аллеля IL10 связаны с развитием целиакии из-за снижения продукции противовоспалительных цитокинов, участвующих в реакции на тяжелые воспалительные поражения, вызванные на ранних стадиях заболевания [131, 132].

Кроме того, существует положительная связь между целиакией и ОНП в гене MICA. Lopez-Vazquez и соавт. продемонстрировали высокую экспрессию

этого гена в биопсиях пациентов с целиакией [133]. Аналогичным образом, аллель MICB0106 в значительной степени связан с этим заболеванием [15]. Следовательно, молекулы MICA и MICB сверхэкспрессируются в CD7. Наконец, гены HLA сильно полиморфны и содержат более 7500 общих ОНП. Таким образом, генотипирование ОНП может обеспечить эффективную диагностику групп риска целиакии [134]. Однако существуют различия между популяциями во всем мире [135, 136].

1.6. Инструментальная диагностика целиакии

Гистопатологическое исследование биопсийного материала двенадцатиперстной кишки в настоящее время является наиболее убедительным тестом на наличие целиакии. Используя улучшение изображения на современных эндоскопах, в настоящее время рекомендуется, чтобы при подозрении на атрофию ворсинок во время обследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта было взято 2-3 биопсии из луковицы двенадцатиперстной кишки и 4-6 биопсий вдоль дистальной части двенадцатиперстной кишки [137]. Гистопатологические результаты, связанные с активной целиакией, хорошо документированы и включают три основных результата; притупленные или атрофические ворсинки (включая полное разрушение поверхности эпителия), гиперплазию крипт и мононуклеарную/лимфоцитарную инфильтрацию в проприю пластинки [138].

Атрофия ворсинок и гиперплазия крипт обычно оцениваются путем расчета соотношения крипт и ворсинок, показателя высоты ворсинок по сравнению с глубиной прилегающей кишечной крипты. При использовании этого метода нормальное соотношение высоты ворсинок:крипты у взрослых составляет от 3:1 до 5:1, в то время как у детей этот показатель составляет около 2:1. Значения, значительно меньшие, чем эти, указывают на степень присутствующей атрофии ворсинок [139, 140]. Лимфоцитарную инфильтрацию можно оценить путем непосредственного изучения количества лимфоцитов, присутствующих в собственной пластинке на поздних стадиях заболевания (обычно Т- и В-лимфоциты), и путем оценки количества интраэпителиальных лимфоцитов (IEL) [140, р. 1133-1149]. IELS являются специализированной, важной частью лимфоидной ткани, связанной с кишечником, и не нуждаются в подпитке другими иммунными клетками для высвобождения цитокинов [141]. Поскольку популяция этих клеток увеличивается при целиакии, текущее диагностическое ограничение составляет 25 IELS на 100 энтероцитов, чтобы продемонстрировать интраэпителиальный лимфоцитоз в этом состоянии [142].

Морфологические изменения в слизистой оболочке затем могут быть оценены по шкале Marsh [143, 144], где “0” указывает на отсутствие обнаруживаемых изменений, а “3a/3b/3c” указывает на сильно воспаленную ткань, пораженную аутоиммунным разрушением. Следует отметить, что некоторые патологоанатомы предпочитают использовать описательные термины вместо балла по Marsh при рутинной оценке целиакии. Однако велись значительные споры относительно точности системы оценок Marsh, поскольку

она основана на субъективных наблюдениях за гистологическими срезами кишечника, которые должны быть сделаны опытным патологоанатомом. Было высказано предположение, что субъективная интерпретация биопсийного материала потенциально может привести к значительным разногласиям между наблюдателями и, следовательно, к негативным или отсроченным исходам у пациентов [145]. Еще одним осложнением гистологического диагноза целиакии является неоднородное представление состояния и тот факт, что поражения, которые появляются во время активной фазы, могут быть не совсем специфичными и часто могут наблюдаться при других энтеропатиях, таких как лямблиоз или гастроэнтерит [146]. Однако в настоящее время система оценки Marsh в сочетании с серологией является золотым стандартом для оценки целиакии, и подавляющее большинство патологов способны легко распознавать активные поражения (тип 3 по Marsh). Трудность возникает, когда требуется оценка более легких поражений. Таким образом, сомнительные пациенты с незначительными изменениями могут быть пропущены современными гистологическими критериями, что приводит к неоднозначности диагноза.

1.7 Медикаментозное лечение целиакии

В то время как соблюдение строгой и пожизненной безглютеновой диеты по-прежнему остается единственным проверенным и доступным методом лечения целиакии, для многих пациентов это сложно, обременительно и дорого. У взрослых с целиакией ежедневное потребление всего лишь 50 мг глютена, эквивалентного количеству, содержащемуся в 1/100 части ломтика стандартного пшеничного хлеба, в течение трех месяцев может приводить к повреждению тонкого кишечника [147]. Порог безопасной “дозы” глютена, относящийся к детям с целиакией, не был оценен в контролируемом исследовании. Несколько продольных исследований у взрослых с целиакией показывают, что неспособность достичь заживления слизистой оболочки является распространенным явлением даже у тех, кто, по-видимому, придерживается хорошей диеты в течение многих лет [148, 149]. Хотя, клинические испытания новых методов лечения целиакии значительно расширились в последние годы, но по сравнению с другими заболеваниями, такими как воспалительные заболевания кишечника, эта область все еще находится в зачаточном состоянии. Ни один терапевтический подход к целиакии еще не завершил клинические испытания фазы 3 [51, р. 350-1-350-18].

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе патогенеза целиакии, открывает несколько возможностей для разработки новых терапевтических средств, и в настоящее время в доклинических и клинических испытаниях проводится оценка ряда фармацевтических препаратов (эндопептидазы, ингибиторы транслутаминазы, блокаторы GLA-DQ2, ингибиторы воспалительных протеаз, и т.п.). Их можно в широком смысле разделить на люминальные подходы, которые направлены на количественное снижение нагрузки глютена, доступной для запуска иммунного ответа, и качественные подходы, которые направлены на то, чтобы вызвать

толерантность к глютену. Третья категория, включает иммуномодуляторы (например, будесонид, азатиоприн), биологические препараты (например, анти-IL-15, анти-CD52) и химиотерапия (например, кладрибин), используемые для лечения рефрактерной целиакии [150].

Количественные подходы включают использование (i) ферментов эндопептидазы (глутеназы), полученных из растений, бактерий или грибов, которые оказывают разрушающее действие на глютен, таких как латиглутеназа (ALV003) [151, 152] и AN-PEP [153], (ii) агентов для уменьшения парацеллюлярного прохождения глютена, т. е. ацетата ларазотида, регулятора плотного соединения в кишечнике, который может усиливать барьерную функцию [154, 155], и (iii) соединений, которые связывают глютен в просвете кишечника для уменьшения всасывания, таких как полимер BL-7010 [156]. Диетические добавки, которые делают небольшое количество диетического глютена безвредным, могут существенно улучшить качество жизни пациентов, позволяя им обедать вне дома, не опасаясь побочных эффектов, возникающих в результате загрязнения небольшим количеством глютена. Ферментативные подходы также могут быть применены в процессе выпечки для снижения иммуногенности глютена [157]. Генетическая модификация пшеницы с помощью различных целевых методов, таких как РНК-интерференция [158] и CRISPR [159], может снизить содержание эпитопов Т-клеток глютена и иммуногенность, однако ожидаются клинические испытания кормления.

РКИ 2 фазы латиглутеназы, принимаемой перорально, показало, что она может ослабить повреждение слизистой оболочки тонкой кишки у пациентов с целиакией, вызванное употреблением 2 грамм глютена. У симптоматических пациентов с целиакией латиглутеназа уменьшала симптомы в подгруппе, которая была серопозитивной [160], предполагая, что воздействие глютена было необходимо для демонстрации положительного эффекта фермента. В исследовании фазы 2 было показано, что ацетат ларазотида уменьшает симптомы у пациентов с целиакией при одновременном соблюдении безглютеновой диеты [155, р. 4-5]. Необходимы дополнительные исследования, чтобы установить эффективность этих подходов и то, как они могут безопасно использоваться пациентами.

Качественные подходы направлены на установление устойчивой иммунной толерантности к глютену. Одним из способов достижения этого, может быть, нацеливание на долгоживущую популяцию специфичных к глютену Т-клеток и удаление или превращение их в функционально невосприимчивых (анергичных) и индуцирование подавляющих Treg [161]. Поскольку целевая популяция Т-клеток стабильна в установленных случаях целиакии, ожидается, что эти подходы будут применяться аналогично детям, как и у взрослых. Фаза 1 исследования Nexvax2, терапевтической вакцины, состоящей из трех пептидов глютена, включающих иммунодоминантные HLA-DQ2.5-ограниченные эпитопы Т-клеток, первоначально вызывали желудочно-кишечные симптомы, сходные с симптомами, вызванными глютену, однако после более позднего введения Nexvax2 симптомы не отличались от таковых

после плацебо [162]. Иммунный ответ на глютен был изменен у людей с целиакией, получавших Nexvax2. Клиническое испытание фазы 2 инфекции анкилостомозом *Necator Americanus* в сочетании с проблемой микроглутена у 12 пациентов с целиакией показало иммуномодулирующие эффекты и клиническую защиту от глютена [163], и в настоящее время проводится более крупное контролируемое исследование.

1.8 Осложнения целиакии и ассоциированных с ним заболеваний

Широко доказано, что поздняя диагностика целиакии (после 50 лет) и/или несоблюдение строгой безглютеновой диеты может привести к более высокой смертности по сравнению с общей популяцией [164]. Хотя и редко (около 1% пациентов с диагнозом целиакия), осложнения включают гипоспленизм, рефрактерную форму целиакии, лимфому кишечника, аденокарциному тонкой кишки и язвенный илеит [165]. Осложнения следует подозревать у всех пациентов, которые, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты, жалуются на необъяснимое сохранение или повторное обострение симптомов (т.е. диарею, субокклюзию кишечника, боль в животе, потерю веса, лихорадку и тяжелую астению). Эти осложнения чаще возникают, когда диагноз целиакия был установлен у пожилых пациентов и/или у тех, кто гомозиготен по DQ2, не соблюдающих строгую диету [166].

Анатомический или функциональный гипоспленизм может быть выявлен примерно у 30% взрослых пациентов с целиакией, причем распространенность увеличивается до 80% у пациентов с осложнениями [167]. В свою очередь гиподисфункция селезенки тесно связана не только с развитием осложнений и других аутоиммунных заболеваний, связанных с целиакией, но и с инкапсулированными бактериальными инфекциями (например, пневмококком, гемофильным гриппом, менингококком) [168]. Из-за большого риска развития инфекций (в некоторых случаях летальных или с тяжелыми последствиями) от инкапсулированных бактерий, в этой подгруппе пациентов рекомендуются вакцинации против пневмококка и против менингококка [169].

Рефрактерная форма целиакии составляет около 10% всех случаев продолжительных активных форм целиакии [170] и примерно 1-1,5% от общего числа случаев целиакии [171]. Это состояние характеризуется симптомами мальабсорбции, потерей веса и диареей, связанными с персистирующей атрофией ворсинок, по крайней мере, после 1 года строгого соблюдения диеты, подтвержденного отрицательной серологией [3, р. 43-51].

Связь между целиакией и новообразованиями известна уже более 50 лет [172], и несвоевременная диагностика данного заболевания подвергает пациентов повышенному риску развития опухолевых заболеваний. В последние годы в нескольких исследованиях сообщалось о росте заболеваемости от 6 до 9 раз выше, чем в общей популяции, неходжкинской Т-клеточной лимфомой кишечника и, в меньшей степени, также В-клеточной лимфомой [173]. В большинстве случаев развитию лимфомы кишечника предшествует

рефрактерная форма целиакии, которая в 33-52% случаев перерастает в злокачественное заболевание в течение 5 лет с момента постановки диагноза.

Аденокарцинома тонкой кишки является чрезвычайно редким раком в общей популяции (5,7 случая на 1 000 000 человек в год), но она гораздо чаще встречается у пациентов с целиакией (соотношение шансов, о котором сообщается в литературе, колеблется от 4,3 до 60,0), обычно обнаруживаемая в тощей кишке [174]. По сравнению с лимфомами аденокарцинома тонкой кишки встречается редко, хотя все чаще выявляется в клинике. В настоящее время, однако, диагностика этого рака происходит вместе с целиакией. Возникновение внезапной кишечной (суб)/окклюзии и/или анемии, особенно у пациентов с поздней диагностикой целиакией и пациентов, которые в течение короткого периода времени следовали безглютеновой диеты, являются клиническими признаками, указывающими на лежащую в основе аденокарциному тонкой кишки [175].

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика материалов и методов исследования

Научно-исследовательская работа была проведена в амбулаторных условиях, на базе городских поликлиник г. Астана и Алматы. Структура исследовательской работы соответствует современным этическим нормам и требованиям. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией, Кодексом РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 года и Приказом министра здравоохранения РК №ҚР ДСМ-310/2020 «Об утверждении правил проведения биомедицинских исследований и требований к исследовательским центрам» от 21 декабря 2020 г., Приказом министра здравоохранения РК №ҚР ДСМ-248/2020 «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (*in vitro*) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий» от 11 декабря 2020 года. Исследование и применение анкеты для участников исследования «Анкета для выявления латентных и атипичных форм целикии у пациентов с хронической диареей» были одобрены Локальным Биоэтическим Комитетом НАО «Медицинский университет Астана», выписка из Протокола №4 от 20.12.2018 г. (Приложение Г). Все пациенты получили исчерпывающую информацию об исследовании и принятии решения об участии в нем, и подписали добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Информированное согласие для участия детей было получено у родителей ребенка или его законного представителя/опекуна. Цель, задачи, методология исследования были детально разъяснены каждому пациенту.

Проводилось проспективное, обсервационное, аналитическое когортное исследование по изучению особенностей клинико-лабораторных и эндоскопических проявлений целиакии/нецелиакийной чувствительности к глютену как у детской, так и у взрослой популяции РК.

2.2 Изучение клинико-лабораторных и эндоскопических проявлений целиакии/нецелиакийной чувствительности к глютену у детской и у взрослой популяции РК

Набор пациентов производился на базе городских поликлиник г. Астана и г. Алматы. Всего было обследовано 3000 первичных пациентов с подозрением на целиакию. Положительные серологические маркеры, подтверждающие диагноз целиакии, были получены у 180 человек (6%), из них 59 (32,8%) взрослых и 121 (67,2%) пациентов детского возраста. Диагноз целиакия был подтвержден у 62 участников исследования, у 105 был выставлен диагноз «нецелиакийная чувствительность к глютену», 13 участников были здоровы (таблица 5).

Таблица 5 – Половозрастная характеристика выборки 2 этапа исследования

| | |
|------------------------|------------|
| <i>Взрослые (n=59)</i> | |
| Мужчины | 12 (20,3%) |
| Женщины | 47 (79,7%) |
| <i>Дети (n=121)</i> | |
| Мальчики | 53 (43,8%) |
| Девочки | 68 (56,2%) |

Таким образом, в исследуемой группе пациентов с положительной серологией преобладали дети (67,2%). И во взрослой, и в детской популяциях преобладали пациенты женского пола - 56,2 и 79,7%, соответственно, причем, во взрослой популяции женщин было подавляющее большинство.

2.2.1 Клиническое обследование пациентов с подозрением на целиакию

Пациенты на первичном этапе проходили физикальное обследование и анкетирование на наличие симптомов целиакии. При клиническом обследовании проводился сбор подробного анамнеза. Особое внимание уделялось сбору различных кишечных (нарушение аппетита, тошнота/рвота, боли в животе, характер стула и т.п.) и внекишечных симптомов (наличие и характер высыпаний на коже, боли в суставах, симптомы аутоиммунных заболеваний). Анкета была разработана на основе рекомендаций Американской коллегии гастроэнтерологов по диагностике целиакии и глютен-ассоциированных энтеропатий, заполнялась самим исследователем во время опроса и была направлена на детальный поиск симптомов типичной и атипичной целиакии. Анкета состояла из вопросов, объединенных в разделы по выявлению кишечных, внекишечных симптомов, симптомов поражения кожи и слизистых, системы кроветворения, эндокринной системы, неврологической симптоматики и т.д. (Приложение Д). Пациенты, у которых было выявлено пять и более симптомов, далее направлялись на серологическое обследование. При объективном физикальном исследовании органов пищеварения отмечали характер изменений языка, проводили глубокую топографическую скользящую пальпацию живота по методу Образцова-Стражеско, выявляли зоны локальной болезненности, наличие метеоризма.

2.2.2 Методы лабораторных исследований

Общелабораторные методы исследования включали общий анализ крови (уровень гемоглобина, MCV (средний объем эритроцитов), тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), активности/концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), амилазы, ферритина, С-реактивного белка (СРБ), витамина Д и кальция.

Методы иммунологического исследования. Непрямая реакция иммунофлуоресценции (РНИФ) применялась для верификации целиакии в случае малосимптомного или атипичного течения, и для дифференциальной диагностики целиакии с другими аутоиммунными заболеваниями пищеварительного тракта. Для выявления аутоантител при целиакии используют два основных метода: непрямую реакцию иммунофлуоресценции (РНИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА). РНИФ помогает выявить аутоантитела к глиадину путем взаимодействия с одним из основных компонентов глютена (глиадином). В сыворотке крови пациентов, страдающих целиакией или энтеропатией, выявляются четыре типа специфических антител: АТТГ, антитела к деамидированным пептидам глиадина (АДПГ), антитела к эндомизию (ЕМА) и глиадину (АГА). Наиболее диагностически значимыми являются антитела класса IgA. А уже при низком содержании общего IgA диагностическое значение имеют антитела класса IgG. У пациентов с целиакией, особенно детей, часто возникает дефицит IgA, поэтому при серологическом тестировании пациентов с низким IgA или селективным дефицитом IgA определяли и IgA, и Anti-tTG IgA. Иммунологические исследования в нашем исследовании включали в себя определение титра антител к эндомизию (ЕМА), уровней антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA и (Anti-tTG IgA) и IgG (Anti-tTG IgG), антител к дезаминированным пептидам глиадина класса IgA и (Anti-DGP IgA) и IgG (Anti-DGPIgG), антител к глиадину класса IgA и IgG, суммарного количества IgA и активности трансглутаминазы.

Если продолжительность безглютеновой диеты была короткой (менее 1 месяца), серологические и гистологические исследования остаются ненормальными и использовались для диагностики целиакии у пациентов, уже получающих безглютеновую диету. Поэтому, нормальные серологические и гистологические данные при безглютеновой диете не могут быть использованы для окончательного исключения целиакии.

Помимо этого, по показаниям проводился иммуноферментный анализ (ИФА) анализа по определению лямблиоза, описторхоза, аскаридоза и *Helicobacter pylori* (HP) среди взрослых пациентов с диагнозом целиакия/нецелиакийная чувствительность к глютену.

Определение витамина Д в сыворотке крови

Для определения концентрации витамина Д в сыворотке крови использовались специальные наборы 25-ОН VitaminDELISA (EUROIMMUNAG, Германия). Анализ проводили с использованием автоматического вошера DELFIA 1296-026. Так как витамин Д в организме человека присутствует в двух формах – витамина Д₂(эргокальциферола) и витамина Д₃(колекальциферола), то в нашем исследовании определялось содержание общего витамина Д – 25-гидроксикальциферола (25 (ОН) D) в сыворотке крови. Для диагностики забирают венозную кровь. Значения микронутриента в 30–100 нг/мл считаются нормой. Показатели в 20–30 нг/мл уже свидетельствуют о недостаточности витамина, а если в крови содержится

менее 10 нг/мл элемента, то говорят о выраженном дефиците витамин Д. Если уровень витамина превышал 100 нг/мл, диагностируют гипervитаминоз.

Определение кальция в сыворотке крови.

Кальций является одним из важнейших макроэлементов человеческого организма. В плазме крови концентрация общего кальция относительно постоянна и составляет 2,15-2,5 ммоль/л (диапазон нормальных значений может несколько варьировать в зависимости от метода определения в разных лабораториях). Кальций в плазме содержится в трех формах, биологически активной формой является только ионизированный кальций. На эту фракцию направлено действие гормонов, регулирующих обмен кальция, и активной формы витамина Д. Референтный интервал ионизированного кальция 1,10-1,29 ммоль/л.

2.2.3 Методы инструментального исследования

Эндоскопическая и морфологическая диагностика целиакии. Стандартная эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) является оптимальным методом эндоскопии при подозрении на целиакию. Для выполнения качественного морфологического исследования в ходе ЭГДС рекомендуется проводить забор не менее 5 биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки - один из луковицы, по два из средней и из дистальной части двенадцатиперстной кишки. Прицельная биопсия луковицы двенадцатиперстной кишки в положении на 9 или 12 часов в дополнение к биопсии дистального отдела двенадцатиперстной кишки имеет чувствительность 96% для диагностики целиакии. Морфогистологическое исследование проводилось на фоне обычного рациона питания, содержащего глютен, так как его исключение могло привести к быстрому восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, что затрудняет гистологическое подтверждение целиакии (степень достоверности рекомендаций 1А). Взятие не менее 5 биоптатов, в том числе из луковицы двенадцатиперстной кишки, повышает точность морфологической диагностики целиакии (степень достоверности рекомендаций 1А) и проводится для классификации глютенной болезни с использованием критериев Marsh (таблица 6). Для патоморфологической диагностики используется классификация степеней энтеропатии по М. Marsh (1992), в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений СОТК: 1-й тип (Marsh 1) – «инфильтративный», 2-й тип (Marsh 2) – «гиперпластический» и 3-й тип (Marsh 3) – «деструктивный». Эндоскопические признаки целиакии неспецифичны. Следует соблюдать осторожность при интерпретации биопсии луковицы двенадцатиперстной кишки, чтобы учесть нормальные поверхностные архитектурные изменения, которые покрывают железы Бруннера, и острые воспалительные изменения пептического дуоденита. Диагноз целиакии предполагается как по макроскопическим признакам, таким как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой оболочки

двенадцатиперстной кишки, так и микроскопически признакам. Диагноз целиакии подтверждался результатами гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, которое считается «золотым стандартом». У пациентов, имеющих I-IV стадии по классификации Marsh, была диагностирована целиакия.

Таблица 6 – Модифицированная классификация Marsh повреждений слизистой оболочки тонкой кишки

| Стадия | Описание |
|----------|--|
| Стадия 0 | Преинфильтративная слизистая; до 30% пациентов с герпетиформным дерматитом или глютеновой атаксией имеют внешне неизмененные образцы биопсии СО ТК. |
| Стадия 1 | Повышение количества ИЭЛ до более чем 25 на 100 энтероцитов с нормальным соотношением крипт/ворсинок. |
| Стадия 2 | Криптовая гиперплазия. В дополнение к повышенному количеству ИЭЛ, наблюдается увеличение глубины крипт без снижения высоты ворсинок. |
| Стадия 3 | Стирание ворсинок. Это – классическое повреждение при целиакии. Несмотря на выраженные изменения СО ТК, у многих пациентов симптомы отсутствуют, и, следовательно, они классифицируются как имеющие субклиническую целиакию. |

2.2.4 Методы генетических исследований

Генетическое исследование пациентов с целиакией направлено на определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Тестирование HLA-DQ2 и -DQ8 было полезно для исключения целиакии у пациентов с сомнительными гистологическими данными тонкой кишки или у пациентов после безглютеновой диеты. Генетическая предположенность подтверждается частотой выявления целиакии у родственников первой линии родства с этими больными. Предрасположенность к целиакии несут в себе гены HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Поэтому, если анализ показывает, что у обследуемого нет этих генов - он не может болеть целиакией и нет никакой необходимости дальнейшего обследования. И в то же время наличие указанных генов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 не верифицирует окончательный диагноз целиакии, т.к. их наличие означает лишь предрасположенность к ее развитию. Анализ обладает высокой чувствительностью, хотя и не имеет 100-процентную специфичность. Исследование представляет собой удобный способ диагностики, т.к. не требует, в отличие от гистологии, сложного получения биоматериала. Этот метод особенно полезен, если имеются основания подозревать непереносимость глютена, но тесты крови на антитела отрицательны, а биопсия нежелательна (ввиду неудобства или непереносимости процедуры). Особенно актуально генетическое типирование генов HLA в случаях выявления целиакии у лиц из группы риска или имеющих признаки атипичной, рефрактерной, малосимптомной или стертой форм заболевания. Отрицательный результат тестирования как на HLA-DQ2, так и на -DQ8 исключает у детей с синдромом Дауна генетический риск развития целиакии. Полезность тестирования HLA в

других группах риска (таких как сахарный диабет типа I или члены их семей) более ограничена, поскольку большая часть этих субъектов является носителями аллелей предрасположенности к CD (например, 73% членов семьи первой степени являются носителями HLA- DQ2). Типирование HLA является дополнительным методом диагностики к гистологическому исследованию и не используется на регулярной основе, особенно при первичном обследовании. Таким образом, исследование генетических маркеров используется для исключения целиакии в сложных диагностических случаях. Ценность генотипирования заключается в том, что, в отличие от морфологических методов диагностики целиакии, оно не зависит от того, находится ли пациент в момент исследования на БГД (степень достоверности рекомендаций 1A). Генетические исследования в нашем исследовании включали лабораторное определение наличия в крови пациентов аллелей генов: HLA-(DQA1*501 DQB1*201) и HLA-(DQA1*301 DQB1*302) методом ПЦР и генетических маркеров HLA-DQ2 и/или DQ8. Отрицательный результат теста на HLA-DQ2/DQ8 был принят для исключения целиакии, перед решением проведения глютенной нагрузки. Требуемые генотипы, кодирующие HLA-DQ2 или -DQ8, не зависели от диеты и могут использоваться для оценки вероятности CD у пациентов как в норме, так и у пациентов с безглютеновой диетой. Референсные значения: гаплотип риска целиакии HLA-DQ2/DQ8 обнаружен/не обнаружен.

2.2.5 Методы социологического исследования

Онлайн-опрос среди врачей, работающих на различных уровнях государственных (первичных, вторичных и третичных) и частных медицинских организаций Казахстана по всей стране направлено на оценку текущих знаний о целиакии среди врачей. Объем выборки рассчитывается на основе общего числа врачей в Казахстане (примерно 67 000), доверительного интервала (6,5%) и уровня достоверности (95%), что позволяет получить достаточную статистическую достоверность исследования (более 80%). Анкетирование проводится на основе различных онлайн платформах, в том числе Google-формы, с приглашением принять участие в этом исследовании и рассылается по электронной почте высшим руководителям амбулаторных и стационарных больниц, представленных в базе данных Национального центра общественного здравоохранения (во всех 14 областях Казахстана), которые распространяют ссылку всем своим врачам, независимо от специальности, возраста, опыта или любых других факторов. Особое внимание уделяется анонимности и добровольному участию в исследовании. Ответы тех участников исследования, которые подписали онлайн-форму согласия, автоматически заносятся в таблицу Google Excel.

Структурированная анкета включает форму согласия, 5 общих вопросов (вопросы 1-5: о возрасте, поле, продолжительности опыта работы, специальности, месте работы и местонахождении в стране) и 10 конкретных вопросов (вопросы 6-15), касающихся целиакии (Приложение E).

В вопросах 6 (Что такое целиакия?), 7 (Что вызывает целиакию?), 12 (Какое обследование необходимо для подтверждения диагноза целиакия в качестве золотого стандарта?), 13 (Советуете ли вы близким родственникам пациентов с целиакией пройти обследование на целиакию?) и 14 (Какое лечение является основным при целиакии?) допускается один правильный ответ, за который давался один балл.

В вопросе 8 (По каким симптомам и признакам вы можете заподозрить наличие целиакии у взрослого человека?) за каждый правильный вариант ответа начислялся один балл, максимум 10 баллов), вопросе 9 (По каким симптомам и признакам вы можете заподозрить наличие целиакии у ребенка?) за каждый правильный вариант ответа начислялся один балл, максимум 11 баллов) и в вопросе 10 (Какое из следующих заболеваний может быть связано с целиакией?) за каждый правильный вариант ответа давался один балл, максимум 12 баллов, что позволяло выбрать несколько вариантов ответа из списка симптомов или состояний, которые все были связаны с целиакией. Варианты ответов составляются таким образом, что респонденты могут получать баллы, даже если они знали о наиболее часто встречающихся заболеваниях и были менее осведомлены о более редких. За ответы “Я не знаю” или “Это детское заболевание” начисляется 0 баллов. За ответы “Я не знаю, так как я педиатр” или “Я не знаю, так как лечу только взрослых” начисляется 0 баллов.

Вопрос 11 (Какое обследование вы назначаете при подозрении на целиакию у пациента?) не содержит баллов и предназначен для анализа стратегий врачей, которые могут варьироваться в зависимости от наличия и доступности диагностических тестов или медицинских специалистов в конкретном учреждении или районе.

Вопрос 15 (Хотели бы вы узнать больше о целиакии? Если да, то какую информацию вы хотели бы получить?) допускает выбор нескольких вариантов ответа и за него не начисляются баллы.

2.3 Статистический анализ

Выбор статистического критерия для анализа данных зависел от типа анализируемых переменных. Для количественных переменных использовались параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Проверка нормальности распределения значений оценивалась тестом Шапиро-Уилка; при этом, если значение p было больше выбранного уровня значимости (0,05), то распределение считалось нормальным. Степень статистической значимости различий, нормально распределённых данных определялась с использованием t -критерия Стьюдента или ANOVA с post-hoc анализом (Tukey/Bonferroni), при аномальном распределении применялись U -критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона. Для качественных данных: хи-квадрат Пирсона, хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Полученные количественные результаты были представлены в виде $M \pm SD$, где

М – среднее арифметическое, SD–стандартное отклонение. Качественные показатели выражались в виде относительных и абсолютных чисел.

С целью определения корреляционной зависимости между показателями были использованы коэффициенты парной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Кендалла. Для оценки независимого друг от друга влияния различных клинических и лабораторных показателей на степень активности заболевания был применён линейный регрессионный анализ с указанием коэффициента регрессии (β) и детерминации (R^2). Коэффициент регрессии представляет силу и тип взаимосвязи независимой переменной по отношению к зависимой, а коэффициент детерминации указывает на степень, в которой модель объясняет зависимость и изменения изучаемого параметра.

Для оценки клинической информативности диагностических и клинических тестов использовался ROC-анализ (receiver operating characteristic analysis) с расчетом чувствительности, специфичности метода и AUC (площадь под кривой, приемлимым уровнем было принято 0,5-1). Чувствительность и специфичность: Чувствительность – это доля действительно болеющих людей в обследованной популяции, которые по результатам теста выявляются как больные. Чувствительность является мерой вероятности того, что любой случай болезни (состояния) будет идентифицирован с помощью теста. В клинике тест с высокой чувствительностью полезен для исключения диагноза, если результат отрицателен. Специфичность – это доля тех, у которых тест отрицателен, среди всех людей, не имеющих болезни (состояния). Это мера вероятности правильной идентификации людей, не имеющих болезни, с помощью теста. В клинике тест с высокой специфичностью полезен для включения диагноза в число возможных в случае положительного результата.

Для оценки результатов социологического исследования рассчитывается часта выбранных ответов, а для каждой категориальной группы респондентов – средние значения \pm SD для общего количества баллов и проведено сравнение с использованием t-критерия и дисперсионного анализа (ANOVA). Наряду с частотой выбранных ответов, рассчитывается общий балл для каждого респондента следующим образом:

Общий балл = Сумма баллов за вопросы 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, и 14 (максимум 38 баллов)

На основе общего количества баллов оценивается уровень осведомленности респондента:

Уровень осведомленности = (общий балл/38) * 100%.

Значение $p < 0,05$ было принято за статистически значимое.

Статистический анализ проводился при помощи программ Microsoft Excel 2016, SPSS версии 20.0 и Jamovi версии 1.6.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-лабораторные и эндоскопические проявления целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену у детей и у взрослых

3.1.1 Особенности диагностического поиска и клинических проявлений целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену у детей

В исследовании приняли участие 121 пациента детского возраста, среди которых мужского пола – 53 (43,8%), женского пола – 68 (56,2%). Среднее количество лет заболевания составило 8,18 (SD=4,62) лет. Комплексное диагностическое обследование детской выборки позволило верифицировать следующие заключительные диагнозы: здоров (другая патология) – 13 (10,75%), нецелиакийная чувствительность к глютену – 80 (66,1%), целиакия – 28 (23,15%). Распределение демографических характеристик в зависимости от заключительного диагноза представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Демографические характеристики детей (N=121)

| Показатель | Заключительный диагноз | | | Р-значение |
|---|------------------------|--|-------------|--|
| | здоров | нецелиакийная чувствительность к глютену | целиакия | |
| n (%) | 13 (10,75%) | 80 (66,1%) | 28 (23,15%) | - |
| Пол (n, %) | | | | 0,119 (используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона) |
| мужской | 3 (23,1%) | 40 (50%) | 10 (35,7%) | |
| женский | 10 (76,9%) | 40 (50%) | 18 (64,3%) | |
| Среднее количество лет заболевания M (SD) | 7,92 (3,40) | 8,09 (5,08) | 8,57 (3,72) | 0,821 (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни) |

Как указано в таблице 7, в гендерном распределении и среднем количестве лет заболевания статистически достоверных различий выявлено не было, 3 группы сравнения сопоставимы по указанным признакам. Среди здоровых лиц и пациентов с целиакией преобладали дети мужского пола, тогда как среди пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену гендерная принадлежность была распределена одинаково.

Среди исследуемых пациентов симптомы ЖКТ были отмечены у 109 (90,1%) детей. Распределение отдельных симптомов ЖКТ относительно заключительного диагноза представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение симптомов ЖКТ среди детей (N=121)
(используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона)

| Симптомы ЖКТ | Заключительный диагноз | | | Р-значение |
|--------------------------------------|------------------------|---|------------------|------------|
| | здоров n=13 | нецелиакийная чувствительность к глютену n=80 | целиакия n=28 | |
| Симптомы ЖКТ (n, %) | 11 (84,6) | 71 (88,8) | 27 (96,4) | 0,395 |
| Нерегулярный стул (n, %) | 3 (23,1) | 21 (26,3) | 12 (42,9) | 0,218 |
| Неустойчивый стул (n, %) | 1 (7,7) | 19 (23,8) | 3 (10,7) | 0,174 |
| Болезненная дефекация (n, %) | 0 | 0 | 1 (3,6) | 0,187 |
| Потеря аппетита (n, %) | 3 (23,1) | 18 (22,5) | 1 (3,6) | 0,083 |
| Отрыжка (n, %) | 1 (7,7) | 14 (17,5) | 6 (21,4) | 0,557 |
| Тошнота (n, %) | 1 (7,7) | 9 (11,3) | 9 (32,1) | 0,023* |
| Абдоминальные боли (n, %) | 8 (61,5) | 27 (33,8) | 21 (75,0) | < 0,001** |
| Резкий запах изо рта (n, %) | 1 (7,7) | 3 (3,8) | 1 (3,6) | 0,792 |
| Рвота (n, %) | 1 (7,7) | 8 (10,0) | 4 (14,3) | 0,764 |
| Плохая прибавка в весе (n, %) | 4 (30,8) | 33 (41,3) | 12 (42,9) | 0,743 |
| Вздутие живота (n, %) | 3 (23,1) | 20 (25,0) | 6 (21,4) | 0,927 |
| Каломазание (n, %) | 1 (7,7) | 0 | 0 | 0,015* |
| Жажда (n, %) | 0 | 1 (1,3) | 1 (3,6) | 0,627 |
| Прожилки крови | 1 (7,7) | 2 (2,5) | 3 (10,7) | 0,202 |
| Резкий запах стула (n, %) | 0 | 4 (5,0) | 0 | 0,346 |
| Белый налет на языке (n, %) | 1 (7,7) | 0 | 1 (3,6) | 0,086 |
| Недержание кала (n, %) | 0 | 1 (1,3) | 0 | 0,772 |
| Диарея (n, %) | 0 | 6 (7,5) | 1 (3,6) | 0,447 |
| * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ | | | | |

При сравнении отдельных симптомов ЖКТ в 3 группах исследования достоверные различия были определены по следующим симптомам: абдоминальные боли ($p < 0,001$), каломазание и тошнота ($p < 0,05$). Абдоминальные боли чаще встречались среди лиц с диагнозом целиакия, и в меньшей доле среди пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену. Каломазание было обнаружено только у одного здорового пациента. Тошнота была чаще определена среди лиц с диагнозом целиакия, и в меньшей части среди здоровых пациентов.

Внекишечные проявления были отмечены у 105 (86,8%) исследуемых пациентов. Наиболее часто внекишечные проявления встречались среди лиц с нецелиакийной чувствительностью к глютену (95,0%), в меньшей степени среди пациентов с диагнозом целиакия (71,4%), и среди здоровых (69,2%), $p < 0,001$.

Титр ЕМА был исследован у 65 (53,7) пациентов, в том числе 5 (38,5%) среди здоровых, 35 (43,75%) среди детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену, и 25 (89,3%) среди пациентов с диагнозом целиакия. Результаты анализа на титр ЕМА в зависимости от диагноза представлены в таблице 9. Положительный титр ЕМА был определен у 84% детей с целиакией, и 14,3% пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену. По результатам ROC-анализа чувствительность теста на титр ЕМА для диагностики целиакии у

детей в данном исследовании составил 84%, специфичность – 87,5% (AUC=0,857).

Таблица 9 – Результаты лабораторных анализов среди детей (N=121) (используемые методы: χ^2 -критерий Пирсона, точный критерий Фишера)

| Результаты лабораторных анализов | Заключительный диагноз | | | Р-значение |
|---|------------------------|--|-----------|------------|
| | здоров | нецелиакийная чувствительность к глютену | целиакия | |
| Титр ЕМА положительный (n, %) | 0 | 5 (14,3) | 21 (84,0) | < 0,001** |
| Anti-tTG IgA положительный (n, %) | 0 | 7 (8,8) | 16 (57,1) | < 0,001** |
| Anti-DGP IgA положительный (n, %) | 0 | 9 (11,3) | 10 (37,0) | 0,002* |
| Суммарное количество IgA положительное (n, %) | 0 | 0 | 1 (8,3) | 0,373 |
| Anti-tTG IgG положительный (n, %) | 0 | 4 (5,0) | 16 (57,1) | <0,001** |
| Anti-DGP IgG положительный (n, %) | 0 | 69 (89,6) | 21 (77,8) | <0,001** |
| * – p < 0,05; ** – p < 0,001 | | | | |

Таким образом, как видно из таблицы, антитела класса IgA anti-tTG и anti-DGP были исследованы у 118 (97,5%) и 117 (96,7%) пациентов, соответственно. Среди здоровых детей anti-tTG IgA и anti-DGP IgA были исследованы у 10 (76,9%) пациентов. Данные результатов анализов на anti-tTG IgA и anti-DGP IgA были получены у всех детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену. Среди пациентов с диагнозом целиакия результаты anti-tTG IgA были у всех исследуемых, в то же время anti-DGP IgA у 27 (96,4%) исследуемых. Результаты анализа на anti-tTG IgA и anti-DGP IgA в зависимости от диагноза представлены в таблице 3. Различия в результатах anti-tTG IgA и anti-DGP IgA в трех исследуемых группах были достоверны (p<0,001 и p<0,05, соответственно). Чувствительность анализа по определению IgA anti-tTG имел чувствительность 57,15%, специфичность 92,22% (AUC = 0,747). Аналогичные показатели теста на anti-DGP IgA были следующими: чувствительность – 37,04%, специфичность – 90% (AUC = 0,635).

Суммарное количество антител класса IgA было исследовано у 35 (28,9%) пациентов, в том числе у 1 (7,7%) здорового пациента, 22 (27,5%) среди детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену, и 12 (42,9%) среди пациентов с диагнозом целиакия. Как видно из Таблицы 9, данный анализ по причине малой выборки не выявил достоверных отличий среди трех групп сравнения (p>0,05).

Антитела класса IgG anti-tTG и anti-DGP были исследованы у 118 (97,5%) и 114 (94,2%) пациентов, соответственно. Среди здоровых детей anti-tTG IgG и anti-DGP IgG были исследованы у 10 (76,9%) пациентов. Среди детей с

нецелиакийной чувствительностью к глютену anti-tTG IgG и anti-DGP IgG были исследованы у 80 (100%) и 77 (96,25%) пациентов, соответственно. Среди пациентов с диагнозом целиакия результаты anti-tTG IgG были у всех исследуемых, в то же время anti-DGP IgG у 27 (96,4%) исследуемых. Результаты анализа на anti-tTG IgG и anti-DGP IgG в зависимости от диагноза представлены в таблице 9. Anti-tTG IgG был положительным у 5% исследуемых с нецелиакийной чувствительностью к глютену, и 57% пациентов с диагнозом целиакия ($p<0,001$). В то же время анализ на anti-DGP IgG показал положительный результат у 90% пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену, и 78% исследуемых с целиакией ($p<0,001$). ROC-анализ теста на IgG anti-tTG показал чувствительность 57,14%, специфичность 95,56% ($AUC=0,763$). В то же время ROC-анализ теста на anti-DGP IgG для определения целиакии имел чувствительность 77,78%, специфичность 20,69%, при значении $AUC=0,492$. ROC-кривая различных серологических методов диагностики целиакии представлена на рисунке 5.

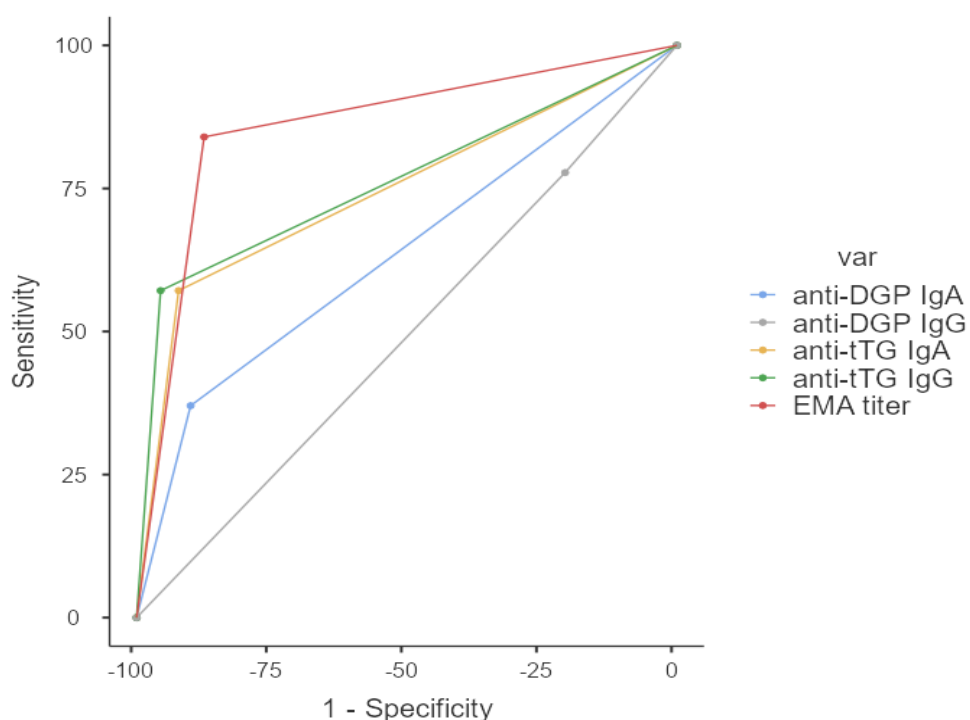


Рисунок 5 – Анализ ROC-кривой для оценки диагностической ценности различных серологических анализов в диагностике целиакии

Биопсия была получена у 33 (27,3%) исследуемых, в том числе у 13 (16,25%) детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену, и 21 (75,0%) у детей с диагнозом целиакия. Результаты биопсии у детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакии представлены в таблице 10. Среди пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену у 12 (92,3%) был поставлен MARSH 0. У одного пациента с нецелиакийной чувствительностью к глютену по заключению биопсии был поставлен MARSH 2, у данного пациента также был положительный анализ на титр EMA (1:20) и anti-DGP IgG, однако,

результат генетического исследования был отрицательный. Среди исследуемых с диагнозом целиакия результат биопсии был следующим: MARSH 1 у 8, MARSH 2 у 11 и MARSH 3 у 2 пациентов.

Таблица 10 – Результаты биопсии у детей (n=33) (используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона)

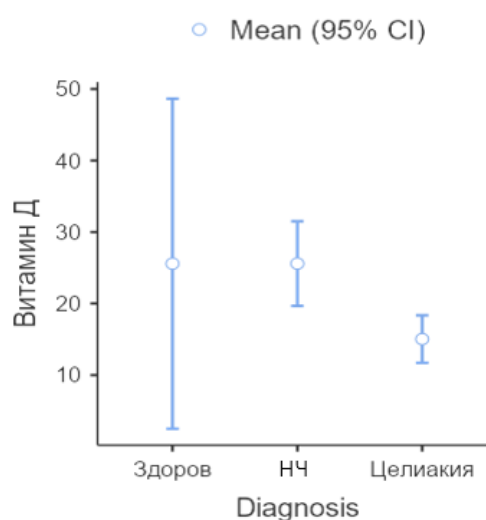
| Результаты биопсии | Заключительный диагноз | |
|--------------------|---|-----------------|
| | Нецелиакийная чувствительность к глютену (n=13) | Целиакия (n=21) |
| MARSH 0 | 12 (92,3) | 0 |
| MARSH 1 | 0 | 8 (38,1) |
| MARSH 2 | 1 (7,7) | 11 (52,4) |
| MARSH 3 | 0 | 2 (9,5) |

Генетический анализ был определен у 94 (77,7%) пациентов, в том числе у 8 (61,5%) здоровых, детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену – 75 (93,75%), и у пациентов с целиакией – 11 (39,3%). Положительный генетический анализ был выявлен у 1 (12,5%) здорового пациента, у 1 (1,33%) пациента с нецелиакийной чувствительностью к глютену, и у 9 (81,8%) детей с целиакией ($\chi^2 = 60,1$, $p < 0,001$) (используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона). Чувствительность генетического анализа в данном исследовании составило 81,82%, а специфичность 97,59%, ROC-анализ выявил достоверных результат (AUC=0,897). Мутации в гене DQ2.5 HLA II класса были обнаружены у 5 (45,4%) обследованных детей, DQ8 у 4 (36,4%) обследованных, и в гене DQ2 мутации были выявлены у 2 (18,2%) участников исследования детского возраста. Положительный генетический анализ, выявленный у двух участников исследования, представлялся мутацией в гене DQ8 у пациента с нецелиакийной чувствительностью к глютену, и в гене DQ2.5 у здорового участника.

Уровень витамина Д был определен у 82 (67,8%) пациентов, в том числе у 6 (46,2%) здоровых, детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену – 58 (72,5%), и у пациентов с целиакией – 18 (64,3%). Средние значения уровня витамина Д в трех группах сравнения представлен в таблице 11 и рисунке 6. При попарном сравнении с помощью Post-Hoc test достоверные различия в уровне витамина Д было при сравнении детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену и детьми с целиакией ($p=0,007$). Таким образом, уровень витамина Д был достоверно ниже у пациентов с целиакией по сравнению с пациентами с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p > 0,05$).

Таблица 11 – Уровень витамина Д и кальция у детей (n=82) (используемый метод: критерий Краскела - Уоллиса)

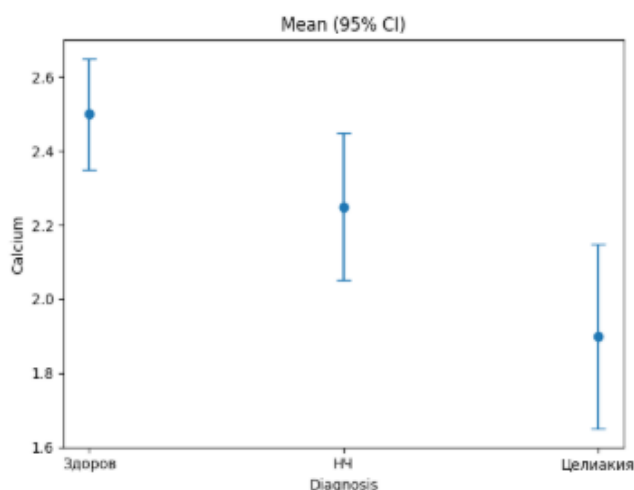
| Показатель | Заключительный диагноз | | | Р-значение |
|--------------------------------------|------------------------|--|-------------|------------|
| | здоров | нецелиакийная чувствительность к глютену | целиакия | |
| Уровень витамина Д, М (SD), нг/мл | 25,6 (21,98) | 25,6 (22,51) | 15,0 (6,67) | 0,023* |
| Кальций, М (SD), ммоль/л | 2,50 (0,15) | 2,25 (0,20) | 1,90 (0,25) | < 0,001** |
| * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ | | | | |



НЧ – нецелиакийная чувствительность к глютену

Рисунок 6 – Среднее значения уровня витамина Д у детей (n=82)

Уровень кальция в крови был определен у 97 (80,2%) пациентов, в том числе у 8 (61,5%) здоровых, детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену – 68 (85,0%), и у пациентов с целиакией – 21 (75,0%). Средние значения уровня кальция в крови в трех группах сравнения представлен в таблице 11 и рисунке 7. При попарном сравнении с помощью Post-Hoc test достоверные различия в уровне кальция было при сравнении детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену и детьми с целиакией по сравнению с здоровыми исследуемыми ($p < 0,001$ и $p = 0,05$, соответственно).



НЧ – нецелиакийная чувствительность к глютену

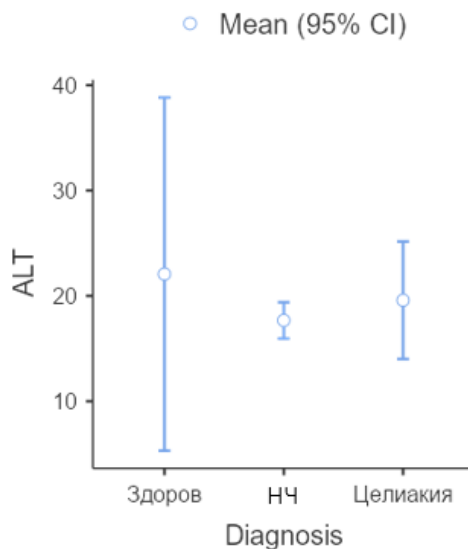
Рисунок 7 – Среднее значения уровня кальция в крови у детей (n=97)

Таблица 12 – Биохимический анализ крови у детей (используемые методы: критерий Краскела — Уоллиса, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA)

| Показатели биохимического анализа крови | Заключительный диагноз | | | Р-значение |
|---|------------------------|--|----------------------|------------|
| | здоров | нецелиакийная чувствительность к глютену | целиакия | |
| АЛТ (n=89) n, M (SD) | 8 22,08 (20,04) | 60 17,7 (6,67) | 21 19,59 (12,26) | 0,021* |
| АСТ (n=90) n, M (SD) | 9 31,47 (10,76) | 60 20,58 (12,94) | 21 18,37 (11,51) | 0,685 |
| ГГТП (n=51) n, M (SD) | 3 8,41 (1,92) | 34 53,51 (82,28) | 14 46,40 (42,56) | <0,001** |
| Амилаза (n=97) n, M (SD) | 8 12,14 (5,09) | 67 24,17 (21,38) | 22 46,98 (41,99) | <0,001** |
| Ферритин (n=92) n, M (SD) | 8 32,10 (15,82) | 61 42,89 (45,17) | 23 76,55 (144,72) | 0,196 |
| СРБ (n=67) n, M (SD) | 5 1,840 (2,45) | 46 0,757 (1,42) | 16 0,597 (1,44) | 0,595 |
| * – p<0,05; ** – p < 0,001 | | | | |

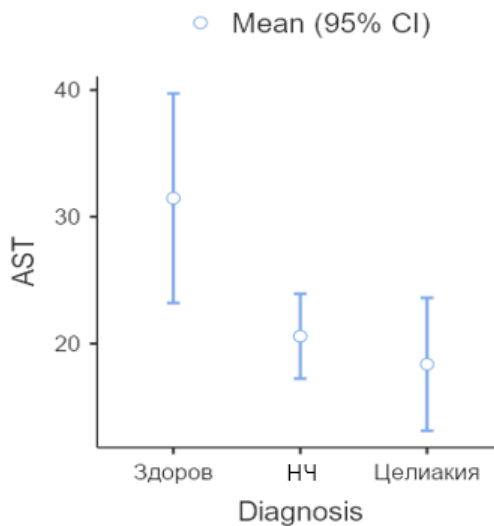
В соответствии с таблицей 12 и рисунками 8, 9, 10, 11, 12, 13 представлены результаты биохимического анализа крови, включающий такие показатели как АЛТ, АСТ, GGP, амилаза, ферритин и СРБ [176]. Анализ сравнения средних не выявил достоверных отличий в сравниваемых группах по следующим показателям: АСТ, ферритин и СРБ. При попарном сравнении с помощью Post-Hoc test достоверные различия в активности GGP было при сравнении здоровых детей с детьми с нецелиакийной чувствительностью к

глютену и целиакией ($p=0,009$ и $0,014$, соответственно). Попарное сравнение также показало достоверное отличие активности амилазы при сравнении здоровых детей с детьми с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией ($p=0,001$ и $0,003$, соответственно).



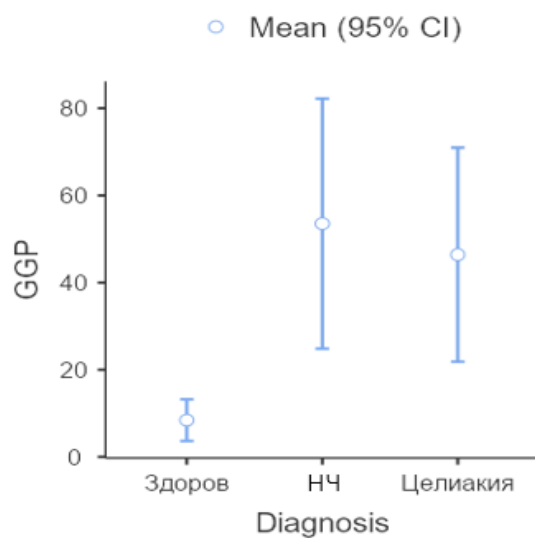
НЧ – нецелиакийная чувствительность к глютену

Рисунок 8 – Среднее значения активности АЛТ в крови у детей (n=89)



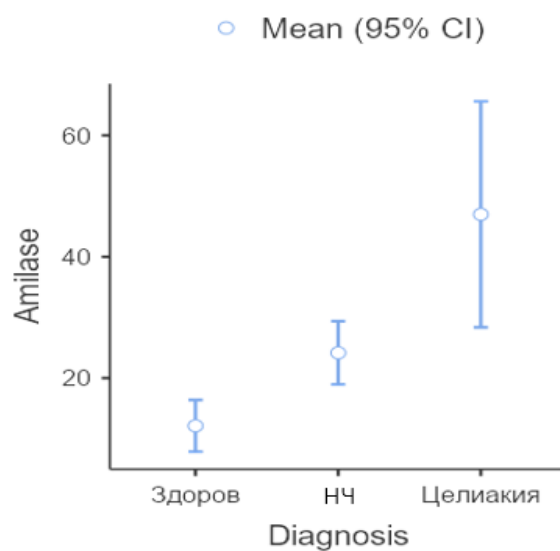
НЧ – нецелиакийная чувствительность к глютену

Рисунок 9 – Среднее значения активности АСТ в крови у детей (n=90)



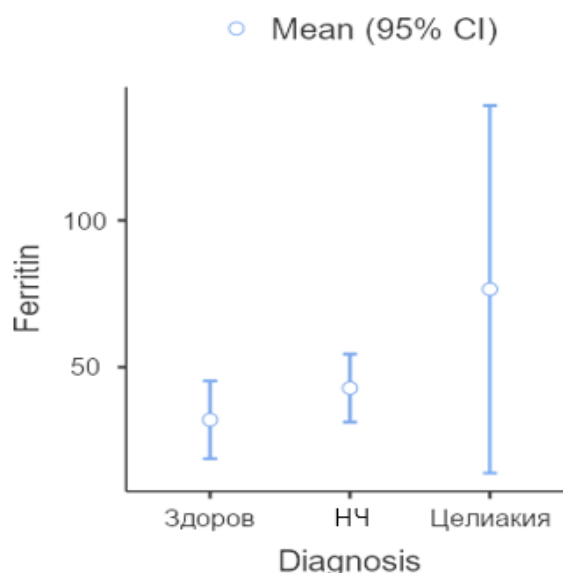
НЧ – нецелиакийная чувствительность к глютену

Рисунок 10 – Среднее значения GGP в крови у детей (n=51)



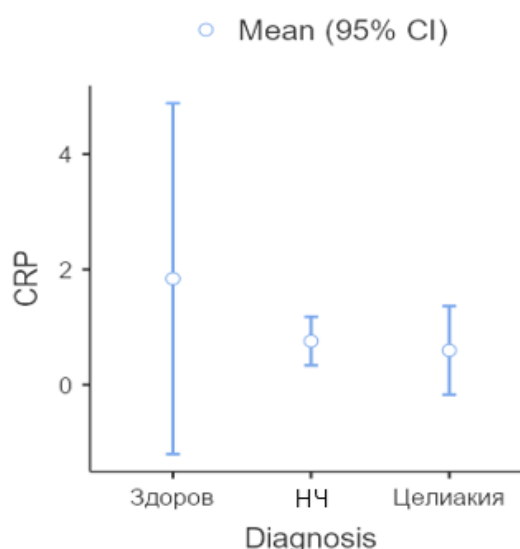
НЧ – нецелиакийная чувствительность к глютену

Рисунок 11 – Среднее значения активности амилазы в крови у детей (n=97)



НЧ – нецелиакийная чувствительность к глютену

Рисунок 12 – Среднее значения уровня ферритина в крови у детей (n=97)



НЧ – нецелиакийная чувствительность к глютену

Рисунок 13 – Среднее значения СРБ в крови у детей (n=97)

Показатели уровня Hb, MCV, тромбоцитов и СОЭ в ОАК представлены в таблице 13. Сравнительный анализ по данным показателям в трех группах не имел достоверных различий ($p > 0,05$).

Анализ на маркеры аутоиммунных заболеваний были получены от 23 (19,0%) пациентов, в том числе у 1 (7,7%) здоровых, детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену – 16 (20,0%), и у пациентов с целиакией – 6 (21,4%). Положительные результаты по данному показателю были у 6 (37,5%) пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену, однако, статистически достоверных различий в распространенности маркеров

аутоиммунных заболеваний выявлено не было ($p=0,169$) (используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона).

Таблица 13 – Общий анализ крови у детей (используемые методы: критерий Краскела - Уоллиса, однофакторный дисперсионный анализ ANOVA)

| Показатели ОАК | Заключительный диагноз | | | Р-значение |
|-----------------------------------|------------------------|--|----------------------|------------|
| | здоров | нецелиакийная чувствительность к глютену | целиакия | |
| Hb (n=92) n, M (SD) | 7 120,7 (12,5) | 63 117,9 (15,15) | 22 120,0 (17,76) | 0,808 |
| MCV (n=83) n, M (SD) | 7 79,4 (5,83) | 55 78,5 (8,05) | 21 76,5 (18,7) | 0,830 |
| Тромбоциты (n=90) n, M (SD) | 7 346,4 (107,31) | 63 314,2 (104,27) | 20 308,0 (177,33) | 0,749 |
| СОЭ (n=64) n, M (SD) | 4 8,0 (4,55) | 44 11,23 (8,50) | 16 8,31 (6,35) | 0,319 |

Более того была определена достоверная корреляция между активностью заболевания по MARSH и уровнем Anti-tTG IgG ($r=0,542$, $p<0,001$) и титром ЕМА ($r=0,666$, $p<0,001$) (используемый метод: коэффициент корреляции Пирсона). Наличие тошноты ($\beta=0,889$, $R^2=0,118$, $p=0,046$) и жажды ($\beta=1,980$, $R^2=0,116$, $p=0,049$) были независимыми предикторами активности заболевания по MARSH (используемый метод: множественная линейная регрессия).

Таким образом, сравнения средних биохимического анализа крови, включающий такие показатели как АЛТ, АСТ, GGP, амилаза, ферритин и СРБ, не выявил достоверных отличий в сравниваемых группах по таким показателям, как АСТ, ферритин и СРБ. При попарном сравнении с помощью Post-Hoc test достоверные различия в активности GGP было при сравнении здоровых детей с детьми с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией ($p=0,009$ и $0,014$, соответственно). Попарное сравнение также показало достоверное отличие активности амилазы при сравнении здоровых детей с детьми с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией ($p=0,001$ и $0,003$ соответственно). По результатам данной задачи опубликована статья в международном рецензируемом журнале Georgian Medical News [177].

3.1.2 Особенности диагностического поиска и клинических проявлений целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену у взрослых

В исследовании приняли участие 59 взрослых пациентов со средним возрастом 36,7 (SD=11,5), среди них 12 (20,3%) мужчин и 47 (79,7%) женщин. По результатам исследования было выявлено две группы пациентов: 1 – пациенты с заключительным диагнозом нецелиакийной чувствительности к глютену ($n=25$, 42,4%), и 2 – целиакия ($n=34$, 57,6%). В таблице 14 представлены основные демографические показатели участников исследования.

Таблица 14 – Демографические показатели исследуемых пациентов (n=59)

| Показатель | Нецелиакийная чувствительность к глютену M±SD / n (%) | Целиакия M±SD / n (%) | р-значение |
|-------------------------------|--|--------------------------|--|
| Пол – мужской – женский | 6 (24.0%) 19 (76.0%) | 6 (17,6%) 28 (82,4) | 0,549 (используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона) |
| Возраст | 38,1±10,9 | 35,6±11,7 | 0,416 (используемый метод: U-критерий Манна–Уитни) |

Распространенность симптомов ЖКТ в зависимости от заключительного диагноза представлена в таблице 15. Такие симптомы как тяжесть после приема пищи, отрыжка, рвота ($p < 0,05$), и абдоминальные боли ($p < 0,001$) чаще встречались среди пациентов с диагнозом целиакия. В то же время вздутие живота чаще наблюдалось у лиц с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p < 0,05$).

Таблица 15 – Распространенность симптомов ЖКТ у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией (n=59) (используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона)

| Симптом | Нецелиакийная чувствительность к глютену n (%) | Целиакия n (%) | χ^2 , р-значение |
|--------------------------------------|--|----------------|-----------------------|
| Тяжесть после приема пищи | 3 (12,0%) | 14 (41,2%) | 6,98, 0,014* |
| Отрыжка | 2 (8,0%) | 10 (29,4%) | 4,08, 0,043* |
| Изжога | 0 | 2 (5,9%) | 1,52, 0,217 |
| Абдоминальные боли | 5 (20,0%) | 24 (70,6%) | 14,8, <0,001** |
| Урчание | 1 (4,0%) | 3 (8,8%) | 0,530, 0,466 |
| Метеоризм | 2 (8,0%) | 4 (11,8%) | 0,224, 0,636 |
| Запоры | 2 (8,0%) | 4 (11,8%) | 0,224, 0,636 |
| Потеря аппетита | 4 (16,0%) | 8 (23,5%) | 0,504, 0,478 |
| Потеря веса | 3 (12,0%) | 9 (26,5%) | 1,86, 0,172 |
| Вздутие живота | 18 (72,0%) | 12 (35,3%) | 7,77, 0,005* |
| Диарея | 14 (56,0%) | 19 (55,9%) | 0,008, 0,993 |
| Рвота | 0 | 11 (32,4%) | 9,94, 0,002* |
| * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ | | | |

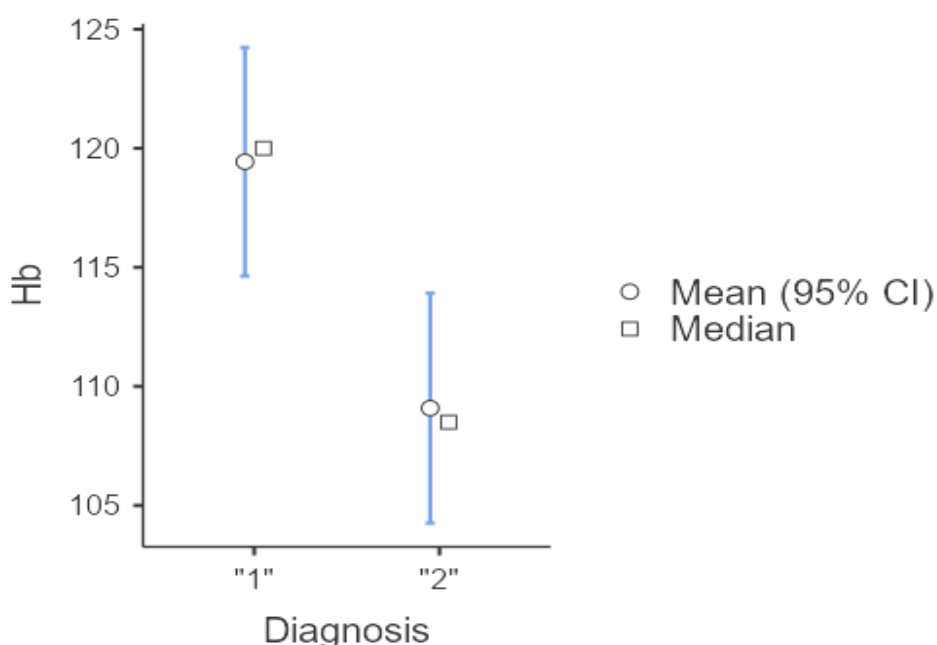
В целом внекишечные проявления были отмечены у 15 (60,%) пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену, и у 24 (70,6%) пациентов с целиакией ($p = 0,396$). Распространенность отдельных внекишечных симптомов представлена в таблице 16. Симптомы депрессии, тревожности и головные боли достоверно чаще встречались среди пациентов с целиакией в сравнении с лицами, у которых была диагностирована нецелиакийная чувствительность к глютену. В то же время, распространенность кожных проявлений, болей в

суставах и выпадении волос не имела достоверных отличий в сравниваемых группах.

Таблица 16 – Распространенность внекишечных симптомов у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией (n=59) (используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона)

| Симптом | Нецелиакийная чувствительность к глютену n (%) | Целиакия n (%) | χ^2 , p-значение |
|-------------------|--|----------------|-----------------------|
| Депрессия | 2 (8,0%) | 11 (32,4%) | 4,97, 0,026* |
| Тревожность | 1 (4,0%) | 8 (23,5%) | 4,25, 0,039* |
| Кожные проявления | 9 (36,0%) | 8 (24,2%) | 0,949, 0,330 |
| Боли в суставах | 4 (16,0%) | 3 (8,8%) | 0,710, 0,400 |
| Выпадение волос | 2 (8,0%) | 1 (2,9%) | 0,764, 0,382 |
| Головные боли | 1 (4,0%) | 8 (23,5%) | 4,25, 0,039* |
| * p < 0,05 | | | |

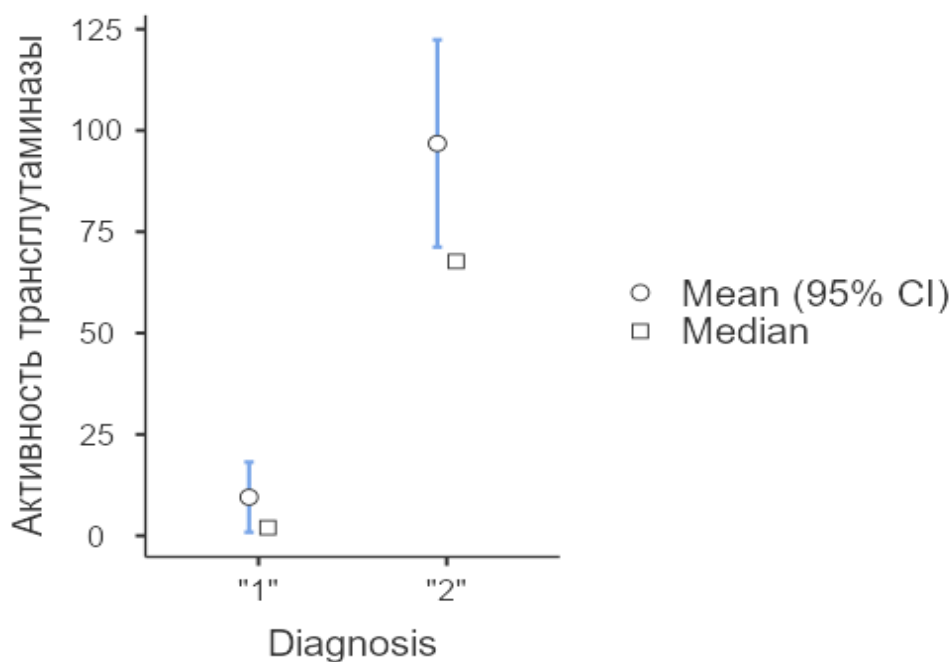
У 57 пациентов был анализирован уровень Hb (рисунок 14). Уровень гемоглобина у пациентов с целиакией ($109 \pm 14,4$) был достоверно ниже, чем у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($119 \pm 11,7$), $t = 2,87$, $p < 0,05$ (используемый метод: t -критерий Стьюдента). Биохимический анализ крови был проанализирован у 58 пациентов. Отклонение от нормы в биохимическом анализе крови были отмечены у 13 (54,2%) пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и 11 (32,4%) пациентов с целиакией ($\chi^2=2,76$, $p = 0,097$).



1 – нецелиакийная чувствительность к глютену; 2 – целиакия

Рисунок 14 – Уровень гемоглобина у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией

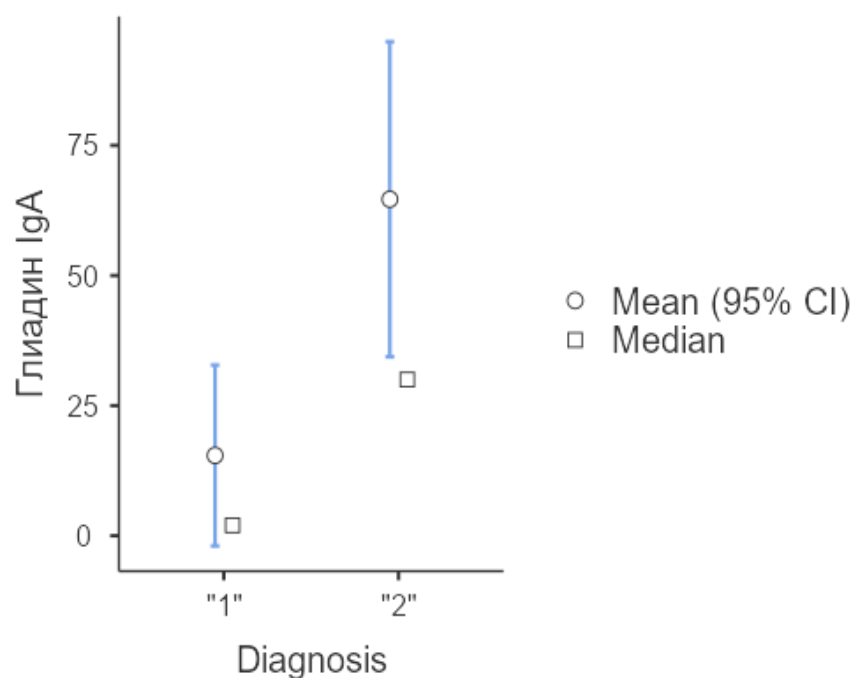
Активность транслугтаминазы была оценена у 58 пациентов: у 24 пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену – $9,51 \pm 21,6$, что достоверно ниже, чем у 34 пациентов с целиакией – $96,8 \pm 76,1$, $t = 5,45$, $p < 0,001$ (используемый метод: *t*-критерий Стьюдента) (рисунок 15). Чувствительность данного теста в дифференциальной диагностике целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену при значении отсечения равной 18 составила 91,18%, а специфичность – 91,67% ($AUC = 0,903$).



1 – нецелиакийная чувствительность к глютену; 2 – целиакия

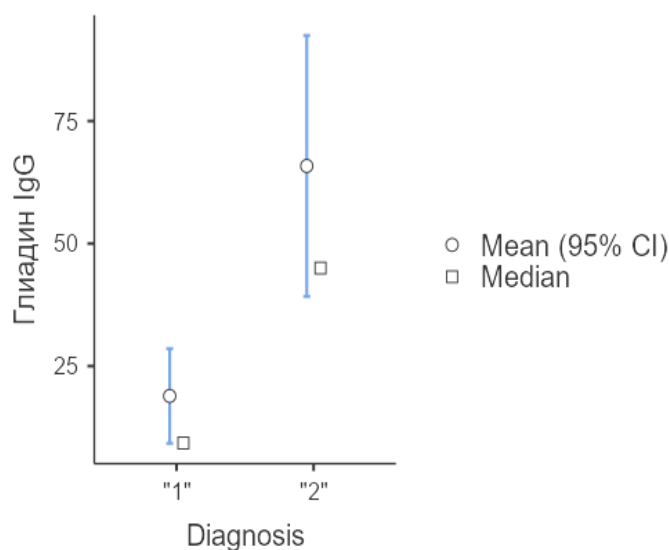
Рисунок 15 – Активность транслугтаминазы у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией

Уровень антител класса IgA к глиадину был проанализирован у 28 пациентов: $15,42 \pm 19,8$ у 5 пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену, что достоверно ниже, чем у 23 пациентов с целиакией ($64,7 \pm 74,1$), $t = 1,46$, $p < 0,05$ (используемый метод: *t*-критерий Стьюдента) (рисунок 16). Уровень антител класса IgG к глиадину был проанализирован у 51 пациента: $65,8 \pm 71,9$ у 28 пациентов с целиакией, что достоверно выше, чем у 23 пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($18,9 \pm 23,6$), $t = 3,00$, $p = 0,004$ (используемый метод: *t*-критерий Стьюдента) (рисунок 17). Чувствительность данных тестов в дифференциальной диагностике целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену при значении отсечения равной 26 составила 60,71%, а специфичность – 82,61% ($AUC = 0,695$) для IgA к глиадину и при значении отсечения равной 3 составила 100%, а специфичность – 60% ($AUC = 0,791$) для IgG к глиадину. Рисунок 18 демонстрирует анализ ROC-кривой для активности транслугтаминазы и антител класса IgA и IgG к глиадину.



1 – нецелиакийная чувствительность к глютену; 2 – целиакия

Рисунок 16 – Уровень антител класса IgA к глиадину у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией



1 – нецелиакийная чувствительность к глютену; 2 – целиакия

Рисунок 17 – Уровень антител класса IgG к глиадину у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией

Аутоиммунные маркеры были выявлены у 4 (7,0%) пациентов с диагнозом целиакия, в то же время данные маркеры не были определены у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p=0,088$). Генетический анализ был проведен у 11 пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и во всех случаях был отрицательным. Среди 15

пациентов с целиакией положительный результат генетического анализа был у 11 (73,3%). На анализе ROC кривой, чувствительность генетического теста в дифференциальной диагностике целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену среди взрослых составил 73,33%, в специфичность – 100% (AUC=0,867).

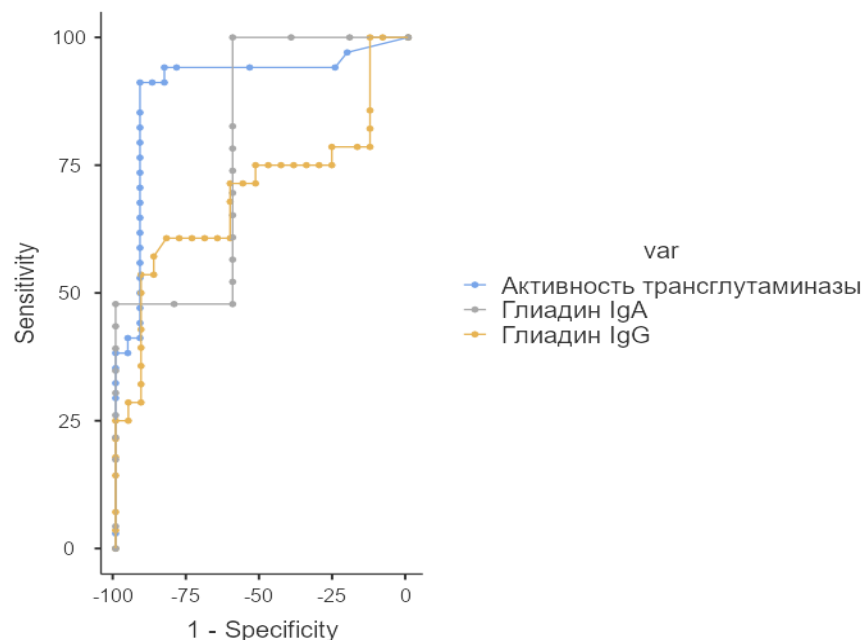


Рисунок 18 – Анализ ROC-кривой активности трансглутаминазы и уровня антител класса IgA и IgG к глиадину

Положительный титр антител класса IgA и IgG к ЕМА был получен у 5 (22,7%) пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену. Данный показатель был определен у 22 (73,3%) пациентов с целиакией ($\chi^2=13,0$, $p<0,001$). Чувствительность данных тестов в дифференциальной диагностике целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену составила 73,33%, а специфичность – 77,27% (AUC = 0,753).

Таблица 17 – Результаты ИФА анализа по определению лямблиоза, описторхоза, аскаридоза и НР у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией (n=57) (используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона)

| Результаты ИФА анализа | Заключительный диагноз | | Р-значение |
|------------------------|--|------------|------------|
| | нецелиакийная чувствительность к глютену | целиакия | |
| Лямблиоз, n (%) | 5 (21,7%) | 13 (38,2%) | 0,189 |
| Описторхоз, n (%) | 0 | 2 (5,9%) | 0,236 |
| Аскаридоз, n (%) | 0 | 4 (11,8%) | 0,088 |
| НР, n (%) | 5 (21,7) | 10 (29,4%) | 0,519 |

В таблице 17 представлены результаты ИФА анализа 57 пациентов (нецелиакийная чувствительность к глютену – 23, целиакия – 34).

Распространенность положительных результатов на ИФА по определению лямблиоза, описторхоза, аскаридоза и НР не имело достоверных различий в двух группах сравнения ($p > 0,05$).

Распространенность сниженного показателя витамина Д у пациентов с целиакией (у 28 из 34, 82,4%) был достоверно выше по сравнению с пациентами с нецелиакией чувствительностью к глютену (у 13 из 24, 54,2%), $p = 0,02$. Патологические показатели уровня общего количества антител класса IgA был отмечен у 4 из 24 (16,7%) пациентов с нецелиакией чувствительностью к глютену и у 3 из 34 (8,8%) пациентов с диагнозом целиакия, однако данный показатель не имел достоверных отличий в двух группах сравнения ($p = 0,366$). Патологические показатели уровня ТТГ был отмечен у 4 из 24 (16,7%) пациентов с нецелиакией чувствительностью к глютену и у 6 из 34 (17,6%) пациентов с диагнозом целиакия, однако данный показатель не имел достоверных отличий в двух группах сравнения ($p = 0,922$).

Гистологический анализ был проведен 22 пациентам с нецелиакией чувствительностью к глютену и 33 пациентам с целиакией. У всех пациентов с нецелиакией чувствительностью к глютену по заключении биопсии был поставлен MARSH 0. Среди исследуемых с диагнозом целиакия результат биопсии был следующим: MARSH 1 у 11 (33,3%), MARSH 2 у 8 (24,2%) и MARSH 3 у 14 (42,2%) пациентов. Более того была определена достоверная корреляция между классификацией MARSH и уровнем Hb ($r = -0,472$), активностью транслугтаминазы ($r = -0,626$), уровнем IgA ($r = 0,620$) и IgG ($r = 0,625$) к глиадину, $p < 0,001$. Также было определено, что абдоминальные боли ($\beta = 0,734$) и рвота ($\beta = 0,822$) были предикторами гистологической активности заболевания по MARSH ($R^2 = 0,328$, $p = 0,003$). Положительный результат на IgG к ЕМА был предикторов активности заболевания по MARSH ($\beta = 1,02$, $R^2 = 0,263$, $p < 0,001$). Активность транслугтаминазы ($\beta = 0,626$, $R^2 = 0,392$, $p < 0,001$), уровень антител класса IgA к глиадину ($\beta = 0,620$, $R^2 = 0,385$, $p < 0,001$) и уровень антител класса IgG к глиадину ($\beta = 0,625$, $R^2 = 0,390$, $p < 0,001$) был предикторами активности заболевания по MARSH. По результатам данной задачи опубликована статья в рецензируемом журнале Вестник Медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан [178].

3.2 Уровень осведомленности врачей о целиакии

Всего принять участие в опросе согласились 246 респондентов. Из них 232 респондента представляли целевую группу – практикующих врачей, в то время как остальные 14 (медсестры, регистраторы, специалисты по персоналу, администраторы и т.д.) этого не сделали, вероятно, им по ошибке была роздана ссылка; их ответы не были включены в анализ. Учитывая тот факт, что потенциально ссылку могли получить 6200 врачей, доля откликнувшихся составила примерно 4%.

Из 232 респондентов 154 (66,4%) были из 13 (из 14) областей страны и 74 (31,8%) из 2 республиканских городов-мегаполисов – Алматы и Астана. Четверо (1,7%) респондентов не указали свое местонахождение в стране.

Большинство (151; 65,1%) респондентов работали в стационарных условиях: городская больница (53; 22,8%), университетская больница/исследовательский центр (67; 28,9%) или республиканская/областная/районная/сельская больница (31; 13,3%). Остальные респонденты (81; 34,9%) работали в амбулаторных учреждениях: государственных (55; 23,7%) или частных (26; 11,2%).

Около половины респондентов, то есть 110 (47,4%), были врачами первичного звена: врачами общей практики, терапевтами и педиатрами; а остальные 122 (52,6%) были врачами узких специальностей, включая 10 (4,3%) гастроэнтерологов (детских/взрослых) (таблица 18). Отдельно были проанализированы ответы гастроэнтерологов. Подавляющее большинство респондентов составили женщины – 191 (82,3%). Для анализа все респонденты были разделены на 4 возрастные группы, а именно: до 30 лет, 30-40, 40-50 и старше 50 лет, и на 3 группы в зависимости от продолжительности трудового стажа, а именно: до 5 лет, 5-15 и более 15 лет трудового стажа.

Таблица 18 – Медицинская специальность, пол, возраст и опытом работы участников исследования

| Медицинская специальность | N (%) | M/F, n/n | Возрастная группа, лет (%) | | | | Опыт работы, лет (%) | | |
|----------------------------------|------------|----------|----------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|-----------|-----------|
| | | | <30 | 30-40 | 40-50 | >50 | <5 | 5-15 | >15 |
| 1. Врачи первичного звена (ПМСП) | 110 (47.4) | 16/94 | 31 (28.2) | 24 (21.8) | 20 (18.2) | 35 (31.8) | 40 (36.4) | 24 (21.8) | 46 (41.8) |
| Врачи общей практики | 52 | 10/42 | 22 | 11 | 5 | 14 | 26 | 10 | 16 |
| Терапевты | 28 | 1/26 | 4 | 7 | 7 | 9 | 5 | 8 | 14 |
| Педиатры | 28 | 3/25 | 5 | 5 | 8 | 10 | 9 | 5 | 14 |
| 2. Врачи узких специальностей | 112 (48.3) | 25/87 | 21 (18.8) | 41 (36.6) | 26 (23.2) | 24 (21.4) | 27 (24.1) | 41 (36.6) | 44 (39.3) |
| Эндокринолог | 10 | 1/9 | 2 | 4 | 4 | - | 1 | 6 | 3 |
| Невролог | 13 | 1/12 | 5 | 3 | 3 | 2 | 6 | 1 | 6 |
| Дерматолог | 7 | 0/7 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 4 |
| Стоматолог | 9 | 2/7 | 3 | 4 | 1 | 1 | 6 | 1 | 2 |
| Другие специальности | 73 | 18/55 | 9 | 29 | 16 | 19 | 12 | 32 | 29 |
| Гастроэнтеролог | 10 (4.3) | 0/10 | 3 (30) | 3 (30) | 1 (10) | 3 (30) | 2 (22.2) | 4 (44.4) | 3 (33.3) |
| Детский | 1 | 0/1 | - | - | - | 1 | - | - | 1 |
| Взрослый | 8 | 0/8 | 3 | 2 | 1 | 2 | 2 | 3 | 2 |
| Детский и взрослый | 1 | 0/1 | - | 1 | - | - | - | 1 | - |
| Итого (%) | 232 (100) | 41/191 | 55 (23.7) | 68 (29.3) | 47 (20.2) | 62 (26.7) | 69 (29.7) | 69 (29.7) | 93 (40) |

Вопросы об этиологии целиакии

Только 65 (28%) респондентов правильно ответили, что аутоиммунный процесс является основным механизмом развития целиакии, в то время как

остальные дали другие ответы: мутация гена с полной пенетрантностью (119; 51,3%), патология толстой кишки (37; 15,9%), аллергическая реакция (4; 1,7%) или не знали (5; 2%) (таблица 19). В то время как равное количество врачей первичного звена (34; 31,5%) и гастроэнтерологов (3; 30%) правильно ответили на этот вопрос, наименьшее количество правильных ответов было получено от врачей других медицинских специальностей (28; 25%).

Таблица 19 – Ответы респондентов на вопросы, касающиеся этиологии, клинических проявлений и сопутствующих состояний целиакии

| Вопросы с вариантами ответов | Итого респондентов (N=232), n (%) | Врачи ПМСП (N=110), n (%) | Гастроэнтерологи (N=10), n (%) | Другие медицинские специалисты (N=112), n (%) |
|--|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>6. Что такое целиакия?*</i> | | | | |
| Аутоиммунное заболевание | 65 (28.0) | 34 (31.5) | 3 (30) | 28 (25) |
| Генетическое заболевание, вызванное мутацией гена с полной пенетрантностью (приводит к заболеванию у 100% носителей мутации) | 119 (51.3) | 51 (47.2) | 6 (60) | 62 (55.4) |
| Расстройство толстого кишечника | 37 (15.9) | 20 (18.4) | 1 (10) | 16 (14.3) |
| Аллергическое заболевание | 4 (1.7) | 1 (0.9) | - | 3 (2.7) |
| Инфекционное заболевание | - | - | - | - |
| Я не знаю | 5 (2.2) | 2 (1.8) | - | 3 (2.7) |
| <i>7. Что вызывает целиакию?</i> | | | | |
| Реакция на глютен | 200 (86.2) | 93 (84.5) | 10 (100) | 96 (85.7) |
| Непереносимость молочных продуктов | 20 (8.6) | 12 (10.9) | - | 8 (7.1) |
| Дисбактериоз кишечника | 3 (1.3) | 2 (1.8) | - | 1 (0.9) |
| Аллергия | 2 (0.9) | 1 (0.9) | - | 1 (0.9) |
| Я не знаю | 7 (3) | 1 (0.9) | - | 6 (5.4) |
| <i>8. По каким симптомам и синдромам вы можете заподозрить целиакию у взрослых?</i> | | | | |
| Частые боли в животе и вздутие живота | 161 (69.4) | 72 (66.7) | 9 (90.0) | 80 (71.4) |
| Хроническая диарея или запор | 150 (64.7) | 74 (68.5) | 9 (90.0) | 67 (59.8) |
| Недостаточный вес | 132 (56.9) | 65 (60.2) | 8 (80.0) | 59 (52.7) |
| Наличие синдрома раздраженного кишечника | 122 (52.6) | 53 (49.1) | 5 (50.0) | 64 (57.1) |
| Железодефицитная анемия по неизвестным причинам | 110 (47.4) | 53 (49.1) | 9 (90.0) | 48 (42.9) |
| Наличие синдрома хронической усталости | 79 (34.1) | 37 (34.3) | 3 (30.0) | 39 (34.8) |
| Остеопороз | 60 (25.9) | 24 (22.2) | 5 (50.0) | 31 (27.7) |
| Низкий рост | 58 (25.0) | 28 (25.9) | 2 (20.0) | 28 (25.0) |
| Повышение уровня печеночных АЛТ и АСТ по неизвестным причинам | 40 (17.2) | 13 (12.0) | 3 (30.0) | 24 (21.4) |
| Очевидные симптомы могут отсутствовать | 27 (11.6) | 9 (8.3) | 3 (30.0) | 15 (13.4) |

Продолжение таблицы 19

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|------------|-----------|------------|-----------|
| Целиакия - это заболевание, которым болеют только дети | 29 (12.5) | 20 (18.5) | 1 (10.0) | 8 (7.1) |
| Я не знаю | 11 (4.7) | 3 (2.8) | - | 8 (7.1) |
| <i>9. По каким симптомам и синдромам вы можете заподозрить целиакию у детей?*</i> | | | | |
| Дефицит веса, снижение мышечной массы | 176 (77.5) | 86 (79.6) | 10 (100.0) | 80 (71.4) |
| Хроническая диарея или запор | 148 (65.2) | 72 (66.7) | 7 (70.0) | 69 (61.6) |
| Частые боли в животе | 143 (63.0) | 68 (63.0) | 7 (70.0) | 68 (60.7) |
| Железодефицитная анемия по неизвестным причинам | 102 (44.9) | 49 (45.4) | 9 (90.0) | 44 (39.3) |
| Плохой аппетит | 93 (41.0) | 40 (37.0) | 6 (60.0) | 47 (42.0) |
| Большой живот | 85 (37.4) | 42 (38.9) | 5 (50.0) | 38 (33.9) |
| Раздражительность, плаксивость | 81 (35.7) | 36 (33.3) | 6 (60.0) | 39 (34.8) |
| Рвота | 72 (31.7) | 38 (35.2) | 6 (60.0) | 28 (25.0) |
| Низкий рост | 71 (31.3) | 33 (30.6) | 6 (60.0) | 32 (28.6) |
| Частые простудные заболевания | 35 (15.4) | 17 (15.7) | 1 (10.0) | 17 (15.2) |
| Очевидные симптомы могут отсутствовать | 17 (7.5) | 4 (3.7) | 4 (40.0) | 9 (8.0) |
| Я не знаю | 18 (7.9) | 6 (5.6) | - | 12 (10.7) |
| <i>10. Какие из перечисленных ниже состояний часто ассоциируются с целиакией?</i> | | | | |
| Остеопения, остеопороз | 93 (40.1) | 43 (39.1) | 3 (30.0) | 47 (42.0) |
| Задержка полового созревания | 87 (37.5) | 40 (36.4) | 7 (70.0) | 40 (35.7) |
| Рецидивирующий афтозный стоматит | 83 (35.8) | 43 (39.1) | 4 (40.0) | 36 (32.1) |
| Аутоиммунный гастрит (пернициозная анемия) | 80 (34.5) | 37 (33.6) | 4 (40.0) | 39 (34.8) |
| Гипоплазия зубной эмали | 79 (34.1) | 37 (33.6) | 4 (40.0) | 38 (33.9) |
| Бесплодие | 63 (27.2) | 29 (26.4) | 5 (50.0) | 29 (25.9) |
| Аутоиммунный тиреоидит | 59 (25.4) | 24 (21.8) | 6 (60.0) | 29 (25.9) |
| Дефицит иммуноглобулина А | 52 (22.9) | 27 (24.5) | 4 (40.0) | 21 (18.8) |
| Сахарный диабет 1 типа | 46 (19.8) | 19 (17.3) | 5 (50.0) | 22 (19.6) |
| Герпетиформный дерматит, псориаз | 45 (19.4) | 20 (18.2) | 2 (20.0) | 23 (20.5) |
| Периферическая невропатия, атаксия, эпилепсия | 34 (14.7) | 15 (13.6) | 3 (30.0) | 16 (14.3) |
| Синдром Дауна, синдром Тернера | 26 (11.2) | 14 (12.7) | 1 (10.0) | 11 (9.8) |
| Я не знаю | 34 (14.7) | 12 (10.9) | - | 22 (19.6) |
| * – из 230 (99,1%) полученных ответов (2 врача первичной медико-санитарной помощи не ответили); | | | | |
| ** – из 230 представленных ответов (2 врача других медицинских специальностей не ответили) | | | | |

Большинство (200; 86,2%) респондентов знали, что глютен вызывает целиакию, однако остальные ответили, что причиной целиакии являются молочные продукты (20; 8,6%), дисбактериоз кишечника (3; 1,3%) или аллергия (2; 0,9%); 7 (3%) респондентов ответили, что они этого не знают.

Симптомы и синдромы целиакии у взрослых

Симптомы и синдромы целиакии у взрослых, о которых знало большинство респондентов: частые боли в животе/вздутие живота – 161 (69,4%), хроническая диарея/запор – 150 (64,7%) и недостаточный вес тела – 132 (56,9%) (таблица 19). Синдром раздраженного кишечника, железодефицитная анемия и хроническая усталость были признаны возможными синдромами, присутствующими при целиакии, у 122 (52,6%), 110 (47,4%), и 79 (34,1%) респондентов соответственно. Четверть респондентов признали наличие остеопороза и низкого роста; 40 (17,2%) согласились с тем, что может наблюдаться повышение уровня АЛТ и АСТ; и только 27 (11,6%) респондентов согласились с тем, что при целиакии у взрослых могут отсутствовать явные симптомы. Двадцать девять (12,5%) респондентов считают, что целиакия является заболеванием характерное только детей, в то время как 11 (4,7%) ответили, что не знают.

Симптомы и синдромы целиакии у детей

У детей с целиакией 176 (77,5%) респондентов отмечали дефицит веса и снижение мышечной массы, у 148 (65,2%) – хроническую диарею или запор, а у 143 (63%) – частые боли в животе (Таблица 19). Железодефицитная анемия, плохой аппетит, вздутие живота, раздражительность или плаксивость были отмечены у 102 (44,9%), 93 (41%), 85 (37,4%), и 81 (35,7%) респондент, соответственно. Наименьшую осведомленность имели о рвоте – ее признали 72 (31,7%) респондента, низком росте – 71 (31,3%), частых простудных заболеваниях – 35 (15,4%) и отсутствии явных симптомов – 17 (7,5%) респондентов. Восемнадцать (8%) респондентов ответили, что не знают.

Вопрос о сопутствующих состояниях и осложнениях целиакии

Наиболее часто диагностируемыми состояниями, связанными с целиакией, были остеопения/остеопороз – у 93 (40,1%), задержка полового развития – у 87 (37,5%), рецидивирующий афтозный стоматит – у 83 (35,7%), аутоиммунный гастрит (пернициозная анемия) – у 80 (34,5%) и гипоплазия зубной эмали – 79 (34,1%) респондентами (таблица 19). Меньшее число респондентов признали бесплодие – 63 (27,2%), аутоиммунный тиреоидит – 59 (25,4%) и дефицит иммуноглобулина А – 52 (22,94%). Наименьшая осведомленность была о сахарном диабете 1 типа, герпетиформном дерматите/псориазе, периферической невропатии/атаксии/эпилепсии и синдромах Дауна и Тернера – 46 (19,8%), 45 (19,4%), 34 (14,7%), и 26 (11,2%), соответственно. Тридцать четыре (14,7%) респондента ответили “я не знаю”.

Чтобы оценить осведомленность непосредственно вовлеченных узких специалистов о конкретных осложнениях и сопутствующих состояниях, был проведен стратифицированный анализ. Исследование показало, что среди эндокринологов (n = 10) только 6 (60%) признали задержку полового развития, 5 (50%) аутоиммунный тиреоидит, 3 (30%) бесплодие и 1 (10%) сахарный диабет 1 типа состояниями, часто ассоциируемыми с целиакией. Среди дерматологов (n=7) только 2 (28,6%) выявили герпетиформный дерматит; среди неврологов (n=13) только 5 (38,5) выявили периферическую невропатию,

атаксию и эпилепсию; среди стоматологов (n=9) только 2 (22,2%) выявили гипоплазию зубной эмали или рецидивирующий афтозный стоматит.

Вопросы о диагностических тестах, используемых при подозрении на целиакию, обследовании по «золотому стандарту» для подтверждения диагноза и семейной предрасположенности

Большинство респондентов (105; 45,2%) выбрали гастродуоденоскопию с биопсией тонкой кишки в качестве первого диагностического обследования при подозрении на целиакию. Анализы крови на наличие специфичных для целиакии аутоантител к тканевой трансглутаминазе (TGA), антиглиадиновых антител (AGA) и антиэндомизимальных антител (EMA) были выбраны 95 (40,9%), 71 (30,6%), и 39 (16,8%) респондентов, соответственно (таблица 20). Генотипирование генов HLA DQ2/DQ8 рекомендовали бы 83 (35,8%) врача, а анализ кала на содержание жира, обследование желудка или ультразвуковое исследование поджелудочной железы – 104 (44,8%), 52 (22,4%), и 30 (12,9%), соответственно. Только 39 (17,5%) врачей обратились бы к гастроэнтерологам; 16 (6,9%) обратились бы к эндокринологам, а некоторые врачи (18; 7,7%) посоветовали бы сразу перейти на временную безглютеновую диету. Остальные 19 (8,2%) респондентов ответили, что не знают.

Таблица 20 – Ответы респондентов на вопросы, касающиеся диагностических тестов, используемых для диагностики целиакии, наблюдения за близкими родственниками и лечения целиакии

| Вопросы с вариантами ответов | Итого респондентов (N=232), n (%) | Врачи ПМСП (N=110), n (%) | Гастроэнтерологи (N=10), n (%) | Другие медицинские специалисты (N=112), n (%) |
|---|-----------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| <i>11. Какое обследование вы назначаете, если подозреваете у пациента целиакию?</i> | | | | |
| Анализ крови на антитела к тканевой трансглутаминазе | 95 (40.9) | 45 (40.9) | 9 (90.0) | 41 (36.6) |
| Анализ крови на антитела к эндомизину | 39 (16.8) | 17 (15.4) | 7 (70.0) | 15 (13.4) |
| Анализ крови на антитела к глиадину | 71 (30.6) | 31 (28.2) | 7 (70.0) | 33 (29.5) |
| Гастродуоденоскопия с биопсией тонкой кишки | 105 (45.2) | 55 (50.0) | 8 (80.0) | 42 (37.5) |
| Тест на фекальный жир | 104 (44.8) | 59 (53.6) | 4 (40.0) | 41 (26.6) |
| Генотипирование по HLA DQ2/DQ8 | 83 (35.8) | 42 (38.2) | 7 (70.0) | 34 (30.4) |
| Обследование желудка (гастродуоденоскопия) | 52 (22.4) | 30 (27.3) | 2 (20.0) | 20 (17.9) |
| УЗИ поджелудочной железы | 30 (12.9) | 15 (13.6) | 2 (20.0) | 13 (11.6) |
| Нет, я советую пациенту некоторое время придерживаться безглютеновой диеты | 18 (7.7) | 7 (6.4) | - | 11 (9.8) |
| Нет, я направляю к эндокринологу | 16 (6.9) | 9 (8.2) | - | 7 (6.3) |
| Нет, я направляю к гастроэнтерологу | 39 (17.5) | 11(10) | NA | 28 (25) |

Продолжение таблицы 20

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|------------|-----------|----------|-----------|
| Прочие (общий анализ крови, общий IgA, фиброколоноскопия) | 3 (1.3) | - | - | 3 (2.7) |
| Я не знаю | 19 (8.2) | 4 (3.6) | - | 15 (13.4) |
| <i>12. Какое обследование необходимо для подтверждения диагноза целиакии («золотой стандарт»)?*</i> | | | | |
| Гастродуоденоскопия с биопсией тонкой кишки | 59 (25.8) | 28 (26.2) | 4 (40) | 27 (24.1) |
| Антитела к тканевой трансклутаминазе | 56 (24.5) | 28 (26.2) | 3 (30) | 25 (22.3) |
| Антитела к эндомизину | 7 (3.1) | 2 (1.9) | 2 (20) | 3 (2.7) |
| Антитела к глиадину | 33 (14.4) | 14 (13.1) | - | 19 (17) |
| Генотипирование по HLA DQ2 и DQ8 | 47 (20.5) | 28 (26.2) | 1 (10) | 18 (16.1) |
| Я не знаю | 27 (11.8) | 7 (6.5) | - | 20 (17.9) |
| <i>13. Советуете ли вы близким родственникам пациентов с целиакией пройти обследование на целиакию? **</i> | | | | |
| Да | 189 (81.8) | 87 (79.8) | 8 (80) | 94 (83.9) |
| Нет | 42 (18.2) | 22 (20.2) | 2 (20) | 18 (16.1) |
| <i>14. Что является основным методом лечения целиакии? ***</i> | | | | |
| Пожизненная безглютеновая диета | 173 (75.2) | 83 (76.1) | 9 (90.0) | 81 (73.0) |
| Безмолочная диета | 11 (4.8) | 6 (5.5) | 1 (10) | 4 (3.6) |
| Антигистаминные препараты | - | - | - | - |
| Безглютеновая диета на 1 месяц | 32 (13.9) | 16 (14.7) | - | 16 (14.4) |
| Эрадикация <i>H. pylori</i> | 4 (1.7) | 2 (1.8) | - | 2 (1.8) |
| Я не знаю | 10 (4.3) | 2 (1.8) | - | 8 (7.2) |
| * – из 229 полученных ответов (3 врача первичного звена не ответили); ** – из 231 полученного ответа (1 врач первичного звена не ответил); *** – из 230 полученных ответов (1 врач первичного звена и 1 врач другой медицинской специальности не ответили) | | | | |

В качестве «золотого стандарта» обследования для подтверждения диагноза целиакии 59 (25,8%) респондентов рекомендовали бы гастродуоденоскопию с биопсией тонкой кишки, 56 (24,5%) анализ крови на TGA и 47 (20,5%) генотипирование по генам HLA DQ2/DQ8. Тесты AGA и ЕМА рекомендовали бы 33 (14,4%) и 7 (3,1%) респондентов соответственно. Остальные 227 (11,8%) респондентов ответили, что не знают.

Большинство респондентов, 81,8%, положительно ответили на вопрос, нуждаются ли близкие родственники пациентов с целиакией в обследовании на целиакию.

Вопрос о лечении целиакии

В качестве основного метода лечения целиакии 205 (89,1%) респондентов предложили соблюдение безглютеновую диету (75,2% - пожизненную диету и 13,9% - диету только на 1 месяц), в то время как 11 (4,8%) предложили соблюдение безмолочной диеты, 4 (1,7%) – эрадикацию *Helicobacter pylori* и 10 (4,3%) респондентов выбрали ответ “Я не знаю”.

Стратифицированный анализ ответов в разных медицинских группах показал, что из 10 гастроэнтерологов 9 (90%) рекомендовали бы пожизненную безглютеновую диету, а 1 (10%) - безмолочную диету. Из 110 врачей первичной медико-санитарной помощи 83 (76,1%) назначили бы пожизненную безглютеновую диету, 16 (14,7%) – безглютеновую диету продолжительностью в 1 месяц, 6 (5,5%) – безмолочную диету и 2 (1,8%) – эрадикационную терапию *H. pylori*, в то время как остальные 2 (1,8%) ответили, что они не знают. Из 112 других медицинских специалистов 81 (73%) посоветовал бы пожизненную безглютеновую диету, 16 (14,4%) – безглютеновую диету продолжительностью в 1 месяц, 4 (3,6%) – безмолочную диету, 2 (1,8%) – эрадикационную терапию *H. pylori*, и 8 (7,2%) человек не знали ответа.

Общее количество баллов, набранных респондентами

Общий средний балл респондентов составил $14,7 \pm 6,9$ (из максимальных 38 баллов): врачи первичного звена и узкие медицинские специалисты набрали одинаковое количество баллов - $14,4 \pm 6,7$ и $14,4 \pm 6,8$ соответственно, а гастроэнтерологи набрали более высокие баллы - $20,8 \pm 7,8$ (таблица 21).

Таблица 21 – Средние баллы за ответы на вопросы и общее количество баллов, набранных респондентами из разных групп (*используемый метод: однофакторный дисперсионный анализ ANOVA*)

| Вопросы | Итого респондентов (n=232) | Врачи ПМСП (n=108) | Гастроэнтерологи (n=10) | Другие медицинские специалисты (n=112) | p |
|--|----------------------------|---------------------------|---------------------------|--|-------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| <i>6. Что такое целиакия? (максимум 1 балл)</i> | | | | | |
| Оценка респондентов: среднее значение \pm SD (SEM) | 0.28 ± 0.45 (0.03) | 0.31 ± 0.47 (0.04) | 0.30 ± 0.48 (0.15) | 0.25 ± 0.43 (0.04) | 0.339 |
| <i>7. Что вызывает целиакию? (максимум 1 балл)</i> | | | | | |
| Оценка респондентов: среднее значение \pm SD (SEM) | 0.86 ± 0.35 (0.02) | 0.85 ± 0.35 (0.03) | 1.00 ± 0 (0) | 0.86 ± 0.35 (0.03) | 0.436 |
| <i>8. По каким симптомам и синдромам вы можете заподозрить целиакию у взрослых? (максимум 10 баллов)</i> | | | | | |
| Оценка респондентов: среднее значение \pm SD (SEM) | 4.05 ± 2.42 (0.16) | 3.89 ± 2.44 (0.23) | 5.7 ± 2.91 (0.92) | 4.05 ± 2.32 (0.22) | 0.077 |
| <i>9. По каким симптомам и синдромам вы можете заподозрить целиакию у детей? (максимум 11 баллов)</i> | | | | | |
| Оценка респондентов: среднее значение \pm SD (SEM) | 4.42 ± 2.56 (0.17) | 4.35 ± 2.43 (0.23) | 6.9 ± 2.64 (0.84) | 4.27 ± 2.57 (0.25) | 0.007 |
| <i>10. Какие из перечисленных ниже состояний часто ассоциируются с целиакией? (максимум 12 баллов)</i> | | | | | |
| Оценка респондентов: среднее значение \pm SD (SEM) | 3.28 ± 2.53 (0.24) | 3.25 ± 2.51 (0.24) | 4.8 ± 2.97 (0.94) | 3.16 ± 2.51 (0.24) | 0.147 |
| <i>12. Какое обследование необходимо для подтверждения диагноза целиакии (“золотой стандарт”)? (максимум 1 балл)</i> | | | | | |

Продолжение таблицы 21

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|---|----------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| Оценка респондентов: среднее значение \pm SD (SEM) | 0.26 \pm 0.44 (0.03) | 0.26 \pm 0.44 (0.04) | 0.40 \pm 0.52 (0.16) | 0.24 \pm 0.43 (0.04) | 0.544 |
| <i>13. Советуете ли вы близким родственникам пациентов с целиакией пройти обследование на целиакию? (максимум 1 балл)</i> | | | | | |
| Оценка респондентов: среднее значение \pm SD (SEM) | 0.82 \pm 0.39 (0.02) | 0.80 \pm 0.40 (0.04) | 0.80 \pm 0.42 (0.13) | 0.84 \pm 0.37 (0.03) | 0.725 |
| <i>14. Что является основным методом лечения целиакии? (максимум 1 балл)</i> | | | | | |
| Оценка респондентов: среднее значение \pm SD (SEM) | 0.75 \pm 0.43 (0.029) | 0.76 \pm 0.43 (0.041) | 0.90 \pm 0.32 (0.10) | 0.73 \pm 0.45 (0.04) | 0.471 |
| Общий балл (максимум 38 баллов) среднее значение \pm SD (SEM) | 14.7 \pm 6.9 (0.46) | 14.4 \pm 6.7 (0.65) | 20.8 \pm 7.8 (2.45) | 14.4 \pm 6.8 (0.65) | 0.016 |

Стратификация врачей первичного звена по регионам страны показала, что самые высокие суммарные баллы в Западно-Казахстанской области - 26,0 \pm 6,37 балла, а самые низкие - в Северо-Казахстанской области - 6,25 \pm 6,44 балла ($p < 0,05$) (используемый метод: однофакторный дисперсионный анализ ANOVA). Средние суммарные баллы в других областях варьировались от 10,5 до 20,3. Города Астана и Алматы набрали 14,18 \pm 3,91 и 13,33 \pm 5,24 балла, соответственно (рисунок 19).

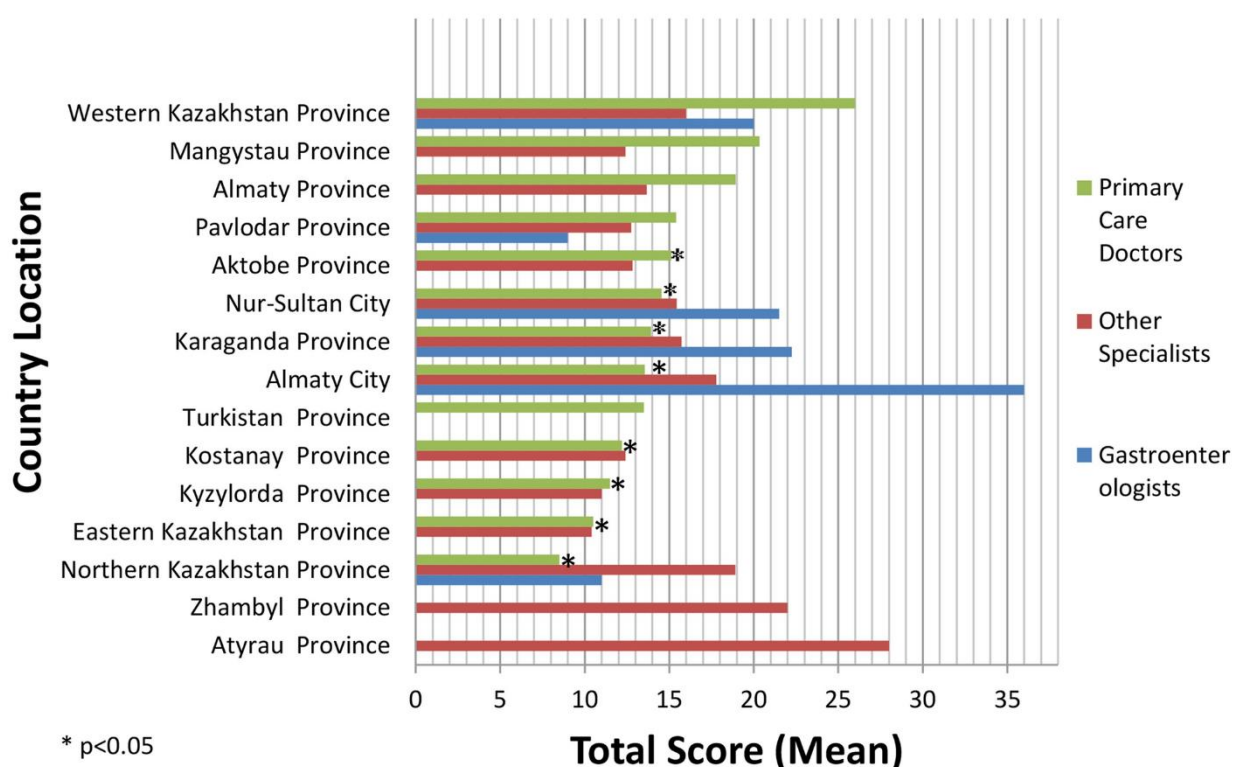


Рисунок 19 – Общее количество баллов, набранных респондентами из разных областей Казахстана

Узкие медицинские специалисты (за исключением гастроэнтерологов) набрали самые высокие суммарные баллы в Атырауской области ($28,0 \pm 0$), а самые низкие – в Восточном Казахстане ($9,6 \pm 3,78$) ($p < 0,05$). Другие регионы набрали от 10,57 до 22 баллов. Города Астана и Алматы набрали $17,78 \pm 5,29$ и $15,0 \pm 7,08$ баллов соответственно. Однако очень небольшое число представителей от каждой области не позволяет нам использовать эти данные для выводов.

Уровень осведомленности респондентов и его связь с местом работы, возрастом и полом

Распределение общего числа респондентов по трем группам осведомленности (плохая, удовлетворительная и хорошая) показало, что более половины врачей первичного звена (63; 58,9%) имели плохие знания о целиакии, каждый третий (35; 32,7%) имел удовлетворительные знания и только 9 (8,4%) имели хорошие знания о целиакии (таблица 22). Чуть больше узких медицинских специалистов (не считая гастроэнтерологов) продемонстрировали хорошие знания – 15 (13,4%) респондентов, однако большинство – 71 (63,4%) были плохо осведомлены.

Таблица 22 – Уровень осведомленности респондентов

| Уровень осведомленности | Итого респондентов n (%) | Врачи ПМСП n (%) | Гастро энтерологи n (%) | Другие медицинские специалисты n (%) |
|--|-----------------------------|---------------------|-------------------------------|---|
| Плохой | 136 (59.4) | 63 (58.9) | 2 (20) | 71 (63.4) |
| Удовлетворительный | 65 (28.4) | 35 (32.7) | 4 (40) | 26 (23.2) |
| Хороший | 28 (12.2) | 9 (8.4) | 4 (40) | 15 (13.4) |
| Итого | 229 | 107 | 10 | 112 |
| Примечание – Используемый метод: χ^2 -критерий Пирсона) $p=0.012$ | | | | |

Среди стационарных медицинских специалистов респонденты, работающие в городских больницах, университетских клиниках или исследовательских центрах, продемонстрировали более высокий уровень осведомленности ($40,74 \pm 18,81\%$, 95% ДИ 3,93–20,01), чем те, кто работает в республиканских/областных/районных/сельских больницах ($28,76 \pm 17,63\%$, 95% ДИ 3,91–20,03) ($p=0,004$).

Респонденты из старшей возрастной группы 4 (старше 50 лет) имели самый высокий уровень осведомленности ($42,32 \pm 19,88\%$, 95% ДИ 1,41–16,18) по сравнению с респондентами из возрастной группы 1 (до 30 лет) ($36,94 \pm 18,6\%$, 95% ДИ 3,8–10,6, $p=0,138$), возрастной группы 2 (в возрасте 30–40 лет) ($38,0 \pm 17,9\%$, 95% ДИ 2,3–11,2, $p=0,197$) и возрастной группы 3 (в возрасте 40–50 лет) ($33,52 \pm 16,48\%$, 95% ДИ 0,74–17,94) ($p=0,02$).

Респонденты женского пола продемонстрировали более высокий уровень осведомленности ($39,86 \pm 18,51\%$, 95% ДИ 19,18–3,91) по сравнению с респондентами мужского пола ($28,31 \pm 16,14\%$, 95% ДИ 19,65–3,44) ($p=0,006$).

Респонденты выразили заинтересованность в получении дополнительной информации о целиакии. Подавляющее большинство респондентов (n=217; 93,53%) выразили намерение узнать больше о целиакии в одном или нескольких аспектах: методах диагностики (63,36%), лечении (61,21%), причинах заболевания (50,86%) и симптомах заболевания (37,93%) (таблица 23). Общий средний уровень осведомленности этих респондентов был низким – 37,8%. Остальные респонденты (n=15; 6,47%) ответили, что знают достаточно и не нуждаются в дополнительном обучении, хотя средний уровень осведомленности среди них (n=15) также был низким – 39,8%.

Таблица 23 – Ответы респондентов на вопрос о заинтересованности в получении дополнительной информации о целиакии

| Вопрос 15 с вариантами ответов | Итого респондентов n (%) | Врачи ПМСП n (%) | Гастроэнтерологи n (%) | Другие медицинские специалисты n (%) |
|---|-----------------------------|---------------------|---------------------------|---|
| О каких аспектах CD вы хотели бы узнать больше? | | | | |
| О причинах возникновения заболевания | 118 (50.86) | 62 (57.41) | 3(30) | 53 (47.32) |
| О симптомах | 88 (37.93) | 43 (39.81) | 5 (50) | 40 (35.71) |
| О методах диагностики | 147 (63.36) | 72 (66.67) | 6 (60) | 69 (61.61) |
| О методах лечения | 142 (61.21) | 68 (62.96) | 6 (60) | 68 (60.71) |
| Мне это не нужно, я знаю достаточно | 15 (6.47) | 7 (6.48) | 2 (20) | 6 (5.36) |

Таким образом, проведенный опрос показал низкий уровень осведомленности о целиакии. Лишь 28% респондентов правильно идентифицировали целиакию как аутоиммунное заболевание. Только 25,8% указали гастродуоденоскопию с биопсией тонкой кишки как "золотой стандарт" диагностики целиакии. Основной метод лечения – пожизненная безглютеновая диета – был правильно назван 75,2% врачей, однако 13,9% считали, что достаточно соблюдать диету лишь месяц. Средний общий балл знаний составил $14,7 \pm 6,9$ из возможных 38 баллов. Более половины респондентов (59,4%) имели низкий уровень осведомленности, 28,4% – удовлетворительный, и только 12,2% продемонстрировали хороший уровень знаний. Гастроэнтерологи показали лучшие результаты (средний балл $20,8 \pm 7,8$), тогда как врачи первичного звена и другие специалисты набрали в среднем по 14,4 балла.

Были выявлены значимые различия в уровне знаний в зависимости от региона: самые высокие показатели у врачей Западно-Казахстанской области ($26,0 \pm 6,37$ балла), самые низкие – в Северо-Казахстанской области ($6,25 \pm 6,44$ балла). Респонденты старше 50 лет и женщины показали более высокий уровень осведомленности.

Подавляющее большинство врачей (93,5%) выразили желание повысить свои знания о целиакии, особенно в аспектах диагностики (63,4%) и лечения (61,2%). Данные результаты подчеркивают необходимость разработки и

внедрения образовательных программ для медицинских работников Казахстана с целью улучшения диагностики, лечения и ведения пациентов с целиакией. По результатам данной задачи опубликована статья в международном рецензируемом журнале *Frontiers in Public Health* [179].

3.3 Алгоритм диагностического тестирования целиакии

Схема (рисунок 20) иллюстрирует современный алгоритм диагностики целиакии у пациентов с клиническими подозрениями, в зависимости от соблюдаемой диеты (глютеносодержащей или безглютеновой). При наличии глютена в рационе первым этапом является определение TTG-IgA и total IgA. При положительном результате проводится биопсия: наличие Marsh 1-3 подтверждает целиакию. В случае дефицита IgA дополнительно проводится TTG/DGP-IgG. При наличии атрофии слизистой диагностируется целиакия, при отсутствии - рассматриваются другие энтеропатии (например, CVID, СПРУ, энтеропатия и др.) или серонегативная форма целиакии.

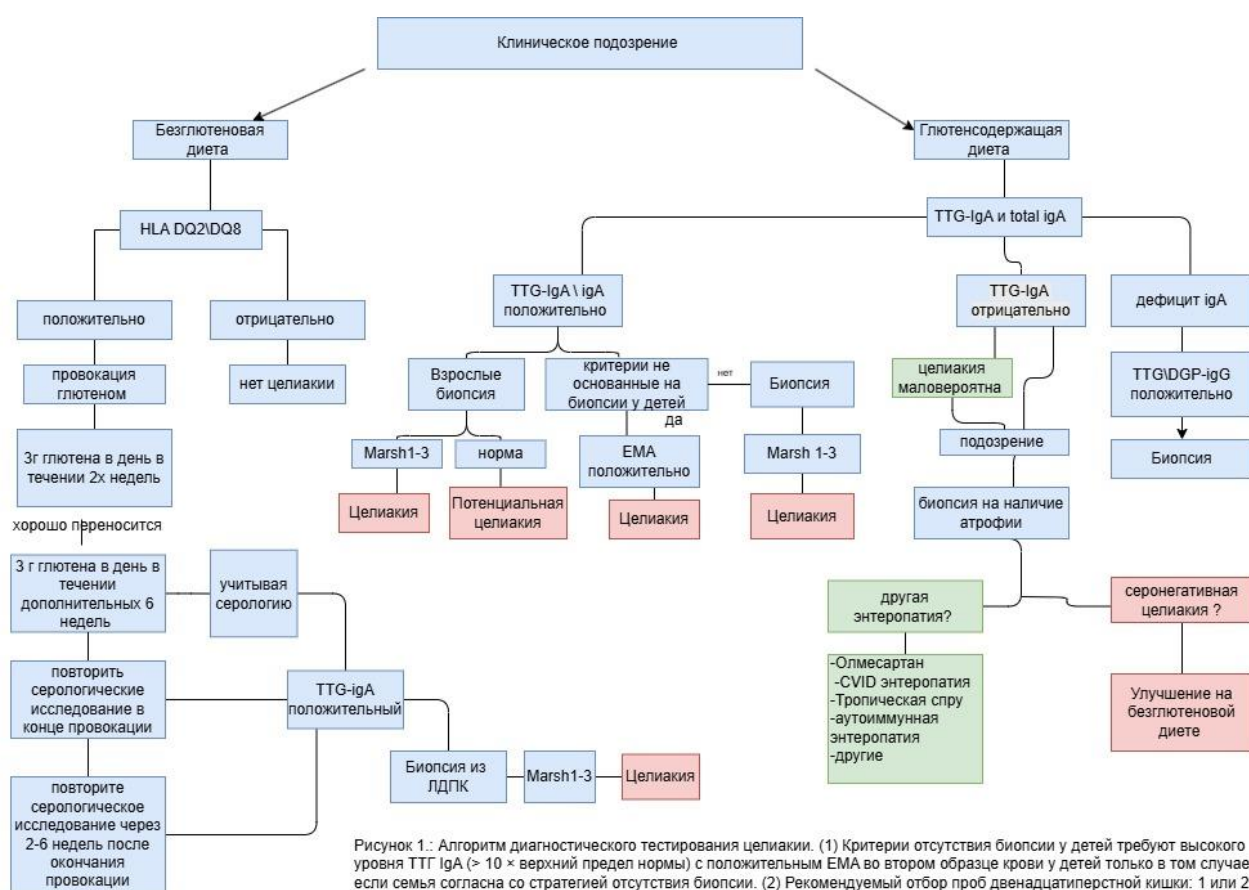


Рисунок 20 – Современный алгоритм диагностики целиакии у пациентов с клиническими подозрениями, в зависимости от соблюдаемой диеты (глютеносодержащей или безглютеновой)

У пациентов на безглютеновой диете диагностический путь начинается с определения HLA DQ2/DQ8. При положительном результате проводится провокация глютеном с последующим серологическим исследованием (TTG-IgA). При положительном результате показана биопсия. Наличие изменений Marsh 1-3 подтверждает диагноз целиакии. Если серология и/или гистология в норме, возможно наличие потенциальной целиакии. Отрицательный HLA исключает целиакию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование посвящено изучению клинической особенности течения целиакии у детей и взрослых с целью усовершенствования лечебно-диагностических подходов ведения пациентов с целиакией в Республике Казахстан. Впервые на территории Республики был проведен скрининг лиц с подозрением на целиакию, в котором приняло участие 3000 пациента. Среди данного контингента 180 пациентов имели положительные результаты серологического анализа; были включены в данное исследование. В ходе исследования данные пациенты прошли комплексную диагностику, включающую дополнительные серологические и морфологические методы диагностики, и различные лабораторные и молекулярно-генетические анализы. Диагноз целиакия был выставлен у 62 участников исследования, у 105 был выставлен диагноз «нецелиакийная чувствительность к глютену», 13 участников были здоровы. Учитывая тяжелое социально-экономическое и психологическое бремя данного заболевания, как для больных, так и для системы здравоохранения, своевременная и точная диагностика целиакии остается актуальной проблемой в Казахстане.

Первым шагом диагностики заболевания является изучение ее жалоб и симптомов. В связи, с чем для усовершенствования диагностических подходов было изучено клиническое проявление целиакии у детей и взрослых и сравнении с теми, у кого была диагностирована нецелиакийная чувствительность к глютену или отсутствие целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену.

В исследовании приняли участие 121 детей, среди которых 13 были здоровы, у 80 диагностировали нецелиакийную чувствительность к глютену, и у 28 был подтвержден диагноз целиакия. Три группы были сопоставимы по половому распределению и по количеству лет с момента первичного обращения.

Проявление различных нарушений со стороны органов ЖКТ были отмечены у 90% детей, однако, их общая распространенность среди здоровых детей, детей с диагнозом нецелиакийная чувствительность к глютену и целиакия не имела статистически достоверных различий. Также, следующие кишечные проявления не имели достоверных различий между группами сравнения: нерегулярный и неустойчивый стул, болезненная дефекация, потеря аппетита, частые отрыжки, резкий запах изо рта, рвота, плохая прибавка в весе, вздутие живота, жажда, прожилки крови в кале, резкий запах стула, желтый налет на языке, недержание кала и диарея ($p > 0,05$). Это объясняется тем, что данные проявления не являются патогномичными для определенных симптомов и являются только проявление общих нарушений органов ЖКТ. В итальянском когортном проспективном исследовании Francavilla с соавторами в когорте детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией выявляются сходные клинические проявления, включая абдоминальные симптомы, что затрудняет клиническую дифференциацию между группами

[180]. В то же время, было установлено, что абдоминальные боли ($p<0,001$) и тошнота ($p<0,05$) встречались чаще у пациентов с целиакией в сравнении с пациентами из других групп. Более того, наличие тошноты и жажды были независимыми предикторами активности заболевания по MARSH ($p<0,05$). Внекишечные проявления чаще были замечены у детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену, в меньшей степени среди больных целиакией ($p<0,001$).

Применение различных серологических методов для диагностики целиакии среди детей показали различную диагностическую ценность. Так как использованные тесты имели отрицательный результат среди здоровых детей, они были сравнительно оценены для пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией. Положительный титр ЕМА, Anti-tTG IgA, Anti-DGP IgA, Anti-tTG IgG достоверно чаще наблюдался у детей с диагнозом целиакия, в сравнении с пациентами с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p<0,05$). В свою очередь положительный результат теста на определение Anti-DGP IgG был среди пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену. Так как суммарное количество IgA было высоким только у одного пациента с целиакией, результаты данного показателя не имели достоверных различий. При ROC-анализе наибольшую ценность показал теста на титр ЕМА ($AUC=0,857$) с чувствительностью 84% и специфичностью 87,5%. Также наибольшей специфичностью обладали анализы на IgA и IgG anti-tTG: 92,22 и 95,56%, соответственно. В свою очередь чувствительность генетического анализа в данном исследовании составило 81,82%, а специфичность 97,59% ($AUC=0,897$). Также была определена достоверная положительная корреляция между результатом теста на IgG anti-tTG и активностью заболевания по MARSH ($r=0,447$, $p<0,001$). В меньшей степени с активностью заболевания коррелировал результат теста на Anti-DGP IgG ($r=0,295$, $p<0,05$). Тем самым, высокая специфичность теста на IgG anti-tTG и генетического анализа имеет ценность в клинической практике для диагностики целиакии у детей, а уровень IgG anti-tTG может быть предиктором активности заболевания. А высокая чувствительность и специфичность теста на титр ЕМА позволяет рассматривать данный анализ как скрининговый метод диагностики целиакии, что также подчеркивается в исследовании по оценки экономической эффективности данного теста [181].

Также было выявлено, что уровень витамина Д у детей с целиакией был достоверно ниже чем у детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену и здоровых детей ($p<0,05$). Эти данные согласуются с результатами систематического обзора и метаанализа, включающего 19 исследований, где также зафиксирован значительно более низкий уровень витамина Д у пациентов с целиакией по сравнению с контрольной группой [182]. Также уровень кальция в крови был значимо ниже у пациентов с целиакией и нецелиакийной чувствительностью к глютену в сравнении со здоровыми детьми ($p<0,05$). Международные данные по этому вопросу ограничены, однако испанское ретроспективное наблюдательное исследование с участием 101

ребёнка с целиакией выявило тенденцию к росту концентрации кальция после 3 месяцев безглютеновой диеты [183]. Биохимический анализ крови выявил достоверный высокий уровень ГГТП и амилазы в крови у пациентов с целиакией и нецелиакийной чувствительностью к глютену в сравнении со здоровыми детьми ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о нарушении кальциевого обмена и витамина D, что может служить в дальнейшем причиной потери костной массы, в следствии привести к развитию остеопороза, остеопении и остеомалации. Также эти результаты свидетельствуют о необходимости контроля функции и структуры печени, так как целиакия может быть ассоциирована с первичным билиарным циррозом, аутоиммунным гепатитом и первичным склерозирующим холангитом.

В исследовании приняли участие 59 взрослых пациентов, среди которых 25 имели нецелиакийную чувствительность к глютену, у 34 была подтверждена целиакия. Две группы были сопоставимы по половому распределению и возрасту. Наличие таких жалоб, признаков или симптомов, как изжога, урчание, метеоризм, запоры, потеря аппетита/веса, диарея, не были достоверными признаками характерными для определенной группы. В то же время, тяжесть после приема пищи, отрыжка, рвота ($p < 0,05$), и абдоминальные боли ($p < 0,001$) чаще встречались среди пациентов с диагнозом целиакия; а вздутие живота чаще наблюдалось у лиц с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p < 0,05$). Отдельные внекишечные проявления были чаще отмечены у пациентов с целиакией: например, депрессия, тревожность и головные боли ($p < 0,05$). Пациенты с нецелиакийной чувствительностью к глютену чаще имели различные кожные проявления, боли в суставах и выпадение волос ($p < 0,05$). Более того абдоминальные боли ($\beta = 0,734$) и рвота ($\beta = 0,822$) были предикторами гистологической активности заболевания по MARSH ($R^2 = 0,328$, $p < 0,05$).

Активность транслугтаминазы была достоверно выше у пациентов с целиакией, чем у взрослых с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p < 0,001$). Чувствительность теста по определению активности транслугтаминазы в дифференциальной диагностике целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену при значении отсечения равной 18 составила 91,18%, а специфичность – 91,67% ($AUC = 0,903$). Выявленные показатели особенно близки к значениям, полученным в проспективных международных исследованиях, что свидетельствует о высокой диагностической ценности теста [184, 185]. Уровень антител класса IgA и IgG к глиадину был также достоверно выше у пациентов с целиакией ($p < 0,05$). Чувствительность теста на IgA к глиадину при значении отсечения равной 26 составила 60,71%, а специфичность – 82,61% ($AUC = 0,695$), а теста для IgG к глиадину при значении отсечения равной 3 чувствительность составила 100%, а специфичность – 60% ($AUC = 0,791$); хотя по данным глобальной рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации данный анализ не являются ни чувствительными, ни специфичными. Качественное определение антител класса IgA и IgG к ЕМА показали чувствительность 73,33%, а специфичность –

77,27% (AUC=0,753). Чувствительность генетических тестов составила 73,33%, а специфичность – 77,27% (AUC=0,753). Таким образом, в данном исследовании наиболее чувствительным тестом в дифференциальной диагностике целиакии и нецелиакийной чувствительности к глютену было определение активности трансглутаминазы. Более того положительный результат на IgG к ЕМА был предикторов активности заболевания по MARSH ($\beta=1,02$, $R^2=0,263$, $p<0,001$). Активность трансглутаминазы ($\beta=0,626$, $R^2=0,392$, $p<0,001$), уровень антител класса IgA к глиадину ($\beta=0,620$, $R^2=0,385$, $p<0,001$) и уровень антител класса IgG к глиадину ($\beta=0,625$, $R^2=0,390$, $p<0,001$) был предикторами активности заболевания по MARSH.

У взрослых больных анемия нередко остается единственным симптомом заболевания. В ходе исследования, было подтверждено, что уровень гемоглобина у пациентов с целиакией был достоверно ниже, чем у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p<0,05$). Согласно данным зарубежных авторов, анемия встречается более чем у 50% взрослых с впервые диагностированной целиакией, при этом её частота варьирует от 21 до 62% в разных выборках [186, 187]. Биохимический анализ крови не выявил достоверных различий в двух группах сравнения. Результаты ИФА анализа по определению лямблиоза, описторхоза, аскаридоза и НР у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену и целиакией также не имели достоверных различий. Сниженный уровень витамина Д чаще был отмечен у пациентов с целиакией в сравнении с пациентами с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p<0,05$). Патологические показатели уровня ТТГ также не имел достоверных отличий в двух группах сравнения. Таким образом, было выявлено, что пациентам с целиакией необходим дальнейший контроль уровней гемоглобина и витамина Д.

Анализ результатов выполненного исследования позволяет сформулировать следующие **выводы**:

1. Клиническая оценка жалоб пациентов детского возраста выявила, что абдоминальные боли ($p<0,001$) и тошнота ($p<0,05$) встречались чаще у пациентов с целиакией по сравнению со здоровыми пациентами или с нецелиакийной чувствительностью к глютену. Наличие тошноты и жажды были независимыми предикторами активности заболевания по MARSH ($p<0,05$). Внекишечные проявления чаще были диагностированы у детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену, чем среди больных целиакией ($p<0,001$). Особенности клинического появления целиакии во взрослой популяции явились тяжесть после приема пищи, отрыжка, рвота ($p<0,05$) и абдоминальные боли ($p < 0,001$). Среди внекишечных проявлений у пациентов с целиакией чаще отмечены депрессия, тревожность и головные боли ($p<0,05$), в то время как пациенты с нецелиакийной чувствительностью к глютену чаще имели различные кожные проявления, боли в суставах и выпадение волос ($p<0,05$). Более того, абдоминальные боли ($\beta=0,734$) и рвота ($\beta=0,822$) были предикторами гистологической активности заболевания по MARSH ($R^2=0,328$, $p<0,05$) среди взрослых.

2. Среди детей наибольшую диагностическую ценность показали серологические анализы по определению титра ЕМА (AUC = 0,857), anti-tTG IgA (AUC = 0,747) и IgG (AUC = 0,763) и генетический тест (AUC = 0,897). Во взрослой популяции высокую диагностическую ценность имел тест по определению активности трансклутаминазы (AUC = 0,90).

Выявлена средняя положительная корреляция между результатом теста на IgG anti-tTG и активностью заболевания по MARSH у детей ($r=0,447$, $p<0,001$). Среди взрослых пациентов IgG к ЕМА был предиктором активности заболевания по MARSH ($\beta=1,02$, $R^2=0,263$, $p<0,001$). Более того активность трансклутаминазы ($\beta=0,626$, $R^2=0,392$, $p<0,001$), уровень антител класса IgA к глиадину ($\beta=0,620$, $R^2=0,385$, $p<0,001$) и уровень антител класса IgG к глиадину ($\beta=0,625$, $R^2=0,390$, $p<0,001$) также были предикторами активности заболевания по MARSH среди взрослых пациентов с целиакией.

3. Уровень витамина Д у детей с целиакией был ниже чем у детей с нецелиакийной чувствительностью к глютену и здоровых детей ($p < 0,05$), а уровень кальция в крови был ниже у пациентов с целиакией и нецелиакийной чувствительностью к глютену в сравнении со здоровыми детьми ($p < 0,05$). Также сниженный уровень витамина Д чаще был отмечен у взрослых пациентов с целиакией в сравнении с пациентами с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p<0,05$). Генетический полиморфизм целиакии HLA- типированием в детской популяции имел следующее распределение: мутации в гене DQ2.5 HLA II класса в 45,4% обследованных детей, DQ8 - 36,4%, и в гене DQ2 мутации были выявлены у 18,2% участников исследования.

У пациентов с целиакией и нецелиакийной чувствительностью к глютену отмечен достоверно высокий уровень ГГТП и амилазы в сравнении со здоровыми детьми ($p < 0,001$). Также было подтверждено, что уровень гемоглобина у взрослых пациентов с целиакией был достоверно ниже, чем у пациентов с нецелиакийной чувствительностью к глютену ($p<0,05$).

4. Проведенный опрос выявил низкий уровень осведомленности о целиакии. Средний общий балл знаний составил $14,7 \pm 6,9$ из возможных 38 баллов. Более половины респондентов (59,4%) имели низкий уровень осведомленности, 28,4% – удовлетворительный, и только 12,2% продемонстрировали хороший уровень знаний. Гастроэнтерологи показали лучшие результаты (средний балл $20,8 \pm 7,8$), тогда как врачи первичного звена и другие специалисты набрали в среднем по 14,4 балла.

5. Был разработан и внедрён клинический протокол «Целиакия (глютеночувствительная энтеропатия) у взрослых», одобренный Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан (16 июля 2019 г.).

Практические рекомендации:

1. Всем пациентам группы риска (близкие родственники больного целиакией, синдром Дауна, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, лимфоцитарный колит, синдром раздраженной кишки, хронический

активный гепатит, поражения кожи и слизистых оболочек) рекомендуется проводить дифференциальный поиск с целью исключения целиакии.

2. Серологические тесты, такие как ЕМА и anti-tTG, а также генетическое тестирование, показали высокую диагностическую ценность в детской популяции. У взрослых пациентов наиболее информативными диагностическими методами оказались тесты на активность транслугтаминазы и IgG к ЕМА.

3. При ведении пациентов с целиакией рекомендуется учитывать большую вероятность нарушений минерального обмена, что требует коррекции не только основных (кишечных) клинических проявлений целиакии.

4. Определение генотипов HLA-DQ2 и -DQ8 информативно для исключения целиакии у лиц с сомнительными гистологическими данными тонкой кишки.

5. Подавляющее большинство врачей (93,5%) выразили желание повысить свои знания о целиакии, особенно в аспектах диагностики (63,4%) и лечения (61,2%). Данные результаты подчеркивают необходимость разработки и внедрения образовательных программ для медицинских работников Казахстана с целью улучшения диагностики, лечения и ведения пациентов с целиакией.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Celiac Disease / World Gastroenterology Organisation Global Guidelines (2016) // <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global>. 10.11.2024.
- 2 Rubio-Tapia A., Ludvigsson J.F., Brantner T.L. et al. The prevalence of celiac disease in the United States // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, Issue 10. – P. 1538-1544.
- 3 Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C. et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, Issue 1. – P. 43-52.
- 4 Ben Houmich T, Admou B. Celiac disease: Understandings in diagnostic, nutritional, and medicinal aspects // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2021. – Vol. 35. – P. 1-22.
- 5 Lebwohl B., Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160, Issue 1. – P. 63-75.
- 6 Elli L., Branchi F., Tomba C. et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21. – P. 7110-7119.
- 7 Ghazanfar H., Javed N., Lee S. et al. Novel Therapies for Celiac Disease: A Clinical Review Article // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15, Issue 5. – P. e39004.
- 8 Abbasi A. et al. A Critical Review on the Gluten-Induced Enteropathy/Celiac Disease: Gluten-Targeted Dietary and Non-Dietary Therapeutic Approaches // *Food Reviews International.* – 2024. – Vol. 40, Issue 3. – P. 883-923.
- 9 Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135. – P. 1099-1106.
- 10 Fueyo-Díaz R., Magallón-Botaya R., Masluk B. et al. Prevalence of celiac disease in primary care: the need for its own code // *BMC Health Serv Res.* – 2019. – Vol. 19. – P. 578-1-578-9.
- 11 Myléus A., Reilly N.R., Green P.H.R. Rate, Risk Factors, and Outcomes of Nonadherence in Pediatric Patients With Celiac Disease: A Systematic Review // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 18, Issue 3. – P. 562-573.
- 12 Auricchio R., Troncone R. Can Celiac Disease Be Prevented? // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 672148.
- 13 Elwenspoek M.M., Thom H., Sheppard A.L. et al. Defining the optimum strategy for identifying adults and children with coeliac disease: systematic review and economic modelling // *Health Technol Assess.* – 2022. – Vol. 26, Issue 44. – P. 1-350.
- 14 Choung R.S., Khaleghi S., Cartee A.K. et al. Community-Based Study of Celiac Disease Autoimmunity Progression in Adults // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158, Issue 1. – P. 151-159.
- 15 Lee, R.U., Stahlman, S.L. & Magee, J.S. Celiac Disease on the Rise in the US Military Population: A 22 Year Retrospective Epidemiologic Study // *Dig Dis Sci.* – 2023. – Vol. 68. – P. 3115-3118.

- 16 Roberts S.E., Morrison-Rees S., Thapar N. et al. Systematic review and meta-analysis: the incidence and prevalence of paediatric coeliac disease across Europe // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2021. – Vol. 54, Issue 2. – P. 109-128.
- 17 Ashtari S., Najafimehr H., Pourhoseingholi M.A. et al. Prevalence of celiac disease in low and high risk population in Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, Issue 1. – P. 2383-1-2383-13.
- 18 Singh P., Arora A., Strand T.A. et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 16, Issue 6. – P. 823-836.
- 19 Kapassova A.T., Derbissalina G.A., Iskakov B.S. The frequency of Celiac Disease and hypersensitivity to gluten in children // *Медицинская наука и образование: молодость и стремление* – 2019: сб. тезисов междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – С. 401.
- 20 King J.A., Jeong J., Underwood F.E. et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, Issue 4. – P. 507-525.
- 21 Jelsness-Jørgensen L.P., Bernklev T., Lundin K.E.A. Fatigue as an Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease: A Systematic Review // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, Issue 11. – P. 1652-1-1652-8.
- 22 Капасова А.Т. Особенности диагностики и течения целиакии у детей в Республике Казахстан // *Наука и здоровье: респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием.* – С. 50.
- 23 Нуркенова А.М., Сарбаева А.С., Таскалиева А.Б., Капасова А.Т. Клинический случай поздней диагностики целиакии // *Актуальные вопросы терапии с позиции доказательной медицины: респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, приуроченная ко Дню семейного врача.* – С. 143.
- 24 Kapassova A.T., Derbissalina G.A., Iskakov B.S. Modern methods of Celiac Disease diagnosis in adults and children // *Медицинская наука и образование: молодость и стремление* – 2019: сб. тезисов междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – С. 414.
- 25 Celdir M.G., Jansson-Knodell C.L., Hujoel I.A. et al. Latitude and Celiac Disease Prevalence: A Meta-Analysis and Meta-Regression // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 20, Issue 6. – P. e1231-e1239.
- 26 Parzanese I., Qehajaj D., Patrinicola F. et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment // *World J Gastrointest Pathophysiol.* – 2017. – Vol. 8, Issue 2. – P. 27-38.
- 27 Zhu X., Zhao X.H., Zhang Q. et al. How does a celiac iceberg really float? The relationship between celiac disease and gluten // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2023. – Vol. 63, Issue 28. – P. 9233-9261.
- 28 Капасова А.Т., Дербисалина Г.А., Искаков Б.С. Целиакия: распространённость, клиника, современные диагностические аспекты (обзор литературы) // *Валеология: денсаулық – ауру – сауықтыру.* – 2019. – №1. – С. 77–82.

29 Kapassova A., Derbissalina G., Zhunussova D., Kelimberdiyeva E., Iskakov B. Клинический разбор пациента с поздно диагностированной целиакией // Вестник Медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан. – 2020. – №1 (78). – С. 52–55.

30 Kapassova A., Derbissalina G., Zhunussova D., Kelimberdiyeva E., Iskakov B. Case report. Late-diagnosed celiac disease as a trigger of family history of gluten related disorders // Systematic Reviews in Pharmacy. – 2020. – Vol. 11, No. 12. – P. 385–387.

31 Нуркенова А.М., Сарбаева А.С., Таскалиева А.Б., Капасова А.Т. Атипичная форма целиакии: клинический случай пациентки // Страховая медицина. Наука. Образование: сб. тезисов междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. – С. 78.

32 Капасова А.Т., Сарбаева А.С. Атипичная форма целиакии. Клинический случай // Фундаментальные и клинические аспекты орфанных заболеваний: междунар. студенч. конф.

33 Vriezinga S.L., Schweizer J.J., Koning F. et al. Coeliac disease and gluten-related disorders in childhood // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 12. – P. 527-536.

34 Нуркенова А.М., Сарбаева А.С., Таскалиева А.Б., Капасова А.Т. Целиакия и сахарный диабет 1 типа: взаимосвязь диагнозов // Актуальные вопросы терапии с позиции доказательной медицины: респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, приуроченная ко Дню семейного врача. – С. 142.

35 Raiteri A., Granito A., Giamperoli A. et al. Current guidelines for the management of celiac disease: A systematic review with comparative analysis // World J Gastroenterol. – 2022. – Vol. 28, Issue 1. – P. 154-175.

36 El-Metwally A., Toivola P., AlAhmary K. et al. The Epidemiology of Celiac Disease in the General Population and High-Risk Groups in Arab Countries: A Systematic Review // Biomed Res Int. – 2020. – Vol. 2020. – P. 6865917.

37 Lerner A. et al. The Underdiagnosed Enemy: Africa Goes Celiac? // International Journal of Celiac Disease. – 2019. – Vol. 7, Issue 1. – P. 9-12.

38 Ercolini D., Francavilla R., Vannini L. et al. From an imbalance to a new imbalance: Italian-style gluten-free diet alters the salivary microbiota and metabolome of African celiac children // Sci Rep. – 2016. – Vol. 5. – P. 18571.

39 Barada K., Bitar A., Mokadem M.A. et al. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden? // World J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, Issue 12. – P. 1449-1457.

40 Yerushalmi B., Vosko S., Ling G et al. Bedouin Children With Celiac Disease: Less Symptoms but More Severe Histological Features at Presentation // Front Pediatr. – 2020. – Vol. 8. – P. 580240.

41 Gatti S., Rubio-Tapia A., Makharia G. et al. Patient and Community Health Global Burden in a World With More Celiac Disease // Gastroenterology. – 2024. – Vol. 167, Issue 1. – P. 23-33.

- 42 Kang J.Y., Kang A.H.Y., Green A. et al. Systematic review: worldwide variation in the frequency of Coeliac Disease and changes over time // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol. 38. – P. 226-245.
- 43 Mohta S., Rajput M.S., Ahuja V. et al. Emergence of Celiac disease and Gluten-related disorders in Asia // *J Neurogastroenterol Motil.* – 2021. – Vol. 27, Issue 3. – P. 337-346.
- 44 Singh P., Arora S., Singh A. et al. Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 31, Issue 6. – P. 1095-1101.
- 45 Машкеев А.К., Шарипова М.Н., Исабекова Т.К. Клинико-эпидемиологические особенности целиакии у детей г. Алматы // *Вопросы детской диетологии.* – 2007. – №2. – С. 76-77.
- 46 Исабекова Т.К. Клинико-эпидемиологические особенности и организация лечения целиакии у детей: автореф. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2008. – 23 с.
- 47 Карсыбекова Л.М., Машкеев А.К., Шарипова М.Н. и др. Определение антиглиадиновых антител в диагностике целиакии // *Матер. 13-го конгр. детских гастроэнтерологов России.* – М., 2006. – С. 294-295.
- 48 Shewry P. What Is Gluten–Why Is It Special? // *Frontiers in Nutrition.* – 2019. – Vol. 6. – P. 101-1-101-10.
- 49 Sharma N., Bhatia S., Chunduri V. et al. Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them // *Front Nutr.* – 2020. – Vol. 7. – P. 6-1-6-26.
- 50 Liao N., Chen M.L., Zhao H. et al. Association between the MYO9B polymorphisms and celiac disease risk: a meta-analysis // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8, Issue 9. – P. 14916-14925.
- 51 Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D. Celiac Disease: A Review of Current Concepts in Pathogenesis, Prevention, and Novel Therapies // *Front Pediatr.* – 2018. – Vol. 6. – P. 350-1-350-19.
- 52 Hagopian W., Lee H.S., Liu E. et al. Co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity // *Pediatrics.* – 2017. – Vol. 140. – P. e20171305.
- 53 Malandrini S., Trimboli P., Guzzaloni G. et al. What about TSH and Anti-Thyroid Antibodies in Patients with Autoimmune Thyroiditis and Celiac Disease Using a Gluten-Free Diet? A Systematic Review // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, Issue 8. – P. 1681-1-1681-8.
- 54 Szajewska H., Shamir R., Chmielewska A. et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease–update 2015 // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 41. – P. 1038-1054.
- 55 Chmielewska A., Piescik-Lech M., Szajewska H. et al. Primary prevention of celiac disease: environmental factors with a focus on early nutrition // *Ann Nutr Metab.* – 2015. – Vol. 67, Suppl. 2. – P. 43-50.
- 56 Lionetti E., Castellaneta S., Francavilla R. et al. Weaning and Risk CD. introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 1295-1303.

- 57 Andren Aronsson C., Lee H.S., Koletzko S. et al. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a swedish birth cohort // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2016. – Vol. 14. – P. 403-409.
- 58 Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E. et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease // N Engl J Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 1304-1315.
- 59 Marild K., Kahrs C.R., Tapia G. et al. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study // Am J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 110. – P. 1475-1484.
- 60 Kapasova A., Derbisalina G., Iskakov B. Celiac disease: features of clinical manifestations, topical issues of diagnosis // Астана медициналық журналы. – 2019. – Vol. 1, Issue 99. – P. 92-98.
- 61 Jiang H.Y., Zhang X., Zhou Y.Y. et al. Infection, antibiotic exposure, and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis // J Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 35, Issue 4. – P. 557-566.
- 62 Canova C., Zabeo V., Pitter G. et al. Association of maternal education, early infections, antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy // Am J Epidemiol. – 2014. – Vol. 180. – P. 76-85.
- 63 Oikarinen M., Puustinen L., Lehtonen J. et al. Enterovirus Infections Are Associated With the Development of Celiac Disease in a Birth Cohort Study // Front Immunol. – 2021. – Vol. 11. – P. 604529.
- 64 Kahrs C.R., Chuda K., Tapia G. et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort // BMJ. – 2019. – Vol. 364. – P. 1231.
- 65 Pes G.M., Bibbò S., Dore M.P. Coeliac disease: beyond genetic susceptibility and gluten. A narrative review // Ann Med. – 2019. – Vol. 51, Issue 1. – P. 1-16.
- 66 Uhde M., Yu X., Bunin A. et al. Phenotypic shift of small intestinal intra-epithelial type 1 innate lymphoid cells in celiac disease is associated with enhanced cytotoxic potential // Clin Exp Immunol. – 2020. – Vol. 200, Issue 2. – P. 163-175.
- 67 Kamphorst K., van Daele E., Vlieger A.M. et al. Early life antibiotics and childhood gastrointestinal disorders: a systematic review // BMJ Paediatr Open. – 2021. – Vol. 5, Issue 1. – P. e001028.
- 68 Kołodziej M., Patro-Gołąb B., Gieruszczak-Białek D. et al. Association between early life (prenatal and postnatal) antibiotic administration and coeliac disease: a systematic review // Arch Dis Child. – 2019. – Vol. 104, Issue 11. – P. 1083-1089.
- 69 Agardh D., Lee H.S., Kurppa K. et al. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135. – P. 627-634.
- 70 Kemppainen K.M., Vehik K., Lynch K.F. et al. Environmental determinants of diabetes in the young study: association between early-life antibiotic use and the risk of islet or celiac disease autoimmunity // JAMA Pediatr. – 2017. – Vol. 171. – P. 1217-1225.

- 71 Rizzi A., Di Gioacchino M., Gammeri L. et al. The Emerging Role of Innate Lymphoid Cells (ILCs) and Alarmins in Celiac Disease: An Update on Pathophysiological Insights, Potential Use as Disease Biomarkers, and Therapeutic Implications // *Cells*. – 2023. – Vol. 12, Issue 14. – P. 1910-1-1910-15.
- 72 Akobeng A.K., Singh P., Kumar M. et al. Role of the gut microbiota in the pathogenesis of coeliac disease and potential therapeutic implications // *Eur J Nutr*. – 2020. – Vol. 59, Issue 8. – P. 3369-3390.
- 73 Verdu E.F., Galipeau H.J., Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – Vol. 12. – P. 497-506.
- 74 Abdukhakimova D., Dossybayeva K., Poddighe D. Fecal and Duodenal Microbiota in Pediatric Celiac Disease // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 9. – P. 652208.
- 75 Mozafarybazargany M., Khonsari M., Sokoty L. et al. The effects of probiotics on gastrointestinal symptoms and microbiota in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis on clinical trials // *Clin Exp Med*. – 2023. – Vol. 23, Issue 6. – P. 2773-2788.
- 76 Wacklin P., Laurikka P., Lindfors K. et al. Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet // *Am J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 109. – P. 1933-1941.
- 77 de Silvestri A., Capittini C., Poddighe D. et al. HLA-DQ genetics in children with celiac disease: a meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ β chains // *Pediatr Res*. – 2018. – Vol. 83, Issue 3. – P. 564-572.
- 78 Tolone C., Piccirillo M., Dolce P. et al. Celiac disease in pediatric patients according to HLA genetic risk classes: a retrospective observational study // *Ital J Pediatr*. – 2021. – Vol. 47. – P. 107-1-107-8.
- 79 Ciacchi L., Farenc C., Dahal-Koirala S. et al. Structural basis of T cell receptor specificity and cross-reactivity of two HLA-DQ2.5-restricted gluten epitopes in celiac disease // *J Biol Chem*. – 2022. – Vol. 298, Issue 3. – P. 101619.
- 80 Berryman M.A., Ilonen J., Triplett E.W. et al. Important denominator between autoimmune comorbidities: a review of class II HLA, autoimmune disease, and the gut // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1270488.
- 81 Chlubnová M., Christophersen A.O., Sandve G.K.F. et al. Identification of gluten T cell epitopes driving celiac disease // *Sci Adv*. – 2023. – Vol. 9, Issue 4. – P. eade5800.
- 82 Sallese M., Efthymakis K., Marchioni M. et al. Gene Expression Profiling in Coeliac Disease Confirmed the Key Role of the Immune System and Revealed a Molecular Overlap with Non-Celiac Gluten Sensitivity // *Int J Mol Sci*. – 2023. – Vol. 24, Issue 9. – P. 7769-1-7769-14.
- 83 Hung S.C., Hou T., Jiang W. et al. Epitope Selection for HLA-DQ2 Presentation: Implications for Celiac Disease and Viral Defense // *J Immunol*. – 2019. – Vol. 202, Issue 9. – P. 2558-2569.

- 84 di Sabatino A., Vanoli A., Giuffrida P. et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease // *Autoimmun Rev.* – 2012. – Vol. 11, Issue 10. – P. 746-753.
- 85 Engström N., Böhn L., Josefsson A. et al. Development of celiac-safe foods: prevention of transglutaminase 2 (TG2) deamidation of gluten in healthy non-celiac volunteers // *Front Nutr.* – 2024. – Vol. 11. – P. 1308463.
- 86 Bodd M., Kim C.Y., Lundin K.E. et al. T-cell response to gluten in patients with HLA-DQ2.2 reveals requirement of peptide-MHC stability in celiac disease // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142, Issue 3. – P. 552-561.
- 87 Aboulaghras S., Piancatelli D., Taghzouti K. et al. Meta-Analysis and Systematic Review of HLA DQ2/DQ8 in Adults with Celiac Disease // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, Issue 2. – P. 1188-1-118-17.
- 88 Jansson-Knodell C.L., Celdir M.G., Hujoel I.A. et al. Relationship between gluten availability and celiac disease prevalence: A geo-epidemiologic systematic review // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2023. – Vol. 38, Issue 10. – P. 1695-1709.
- 89 Fowler A. et al. An Interpretable Classification Model Using Gluten-Specific TCR Sequences Shows Diagnostic Potential in Coeliac Disease // *Biomolecules.* – 2023. – Vol. 13, Issue 12. – P. 1707-1-1707-16.
- 90 Sollid L.M., Qiao S.W., Anderson R.P. et al. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules // *Immunogenetics.* – 2012. – Vol. 64. – P. 455-460.
- 91 Tye-Din J.A., Stewart J.A., Dromey J.A. et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease // *Sci Trans Med.* – 2010. – Vol. 2. – P. 1-14.
- 92 Besser H.A., Khosla C. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics // *Trends Pharmacol Sci.* – 2023. – Vol. 44, Issue 12. – P. 949-962.
- 93 Hardy M.Y., Tye-Din J.A., Stewart J.A. et al. Ingestion of oats and barley in patients with celiac disease mobilizes cross-reactive T cells activated by avenin peptides and immuno-dominant hordein peptides // *J Autoimmun.* – 2015. – Vol. 56. – P. 56-65.
- 94 Arentz-Hansen H., McAdam S.N., Molberg O. et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 123. – P. 803-809.
- 95 Matysiak-Budnik T., Moura I.C., Arcos-Fajardo M. et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease // *J Exp Med.* – 2008. – Vol. 205. – P. 143-154.
- 96 Lebreton C. et al. Interactions among secretory immunoglobulin A, CD71, and transglutaminase-2 affect permeability of intestinal epithelial cells to gliadin peptides // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143. – P. 698-707.
- 97 Rauhavirta T., Qiao S.W., Jiang Z. et al. Epithelial transport and deamidation of gliadin peptides: a role for coeliac disease patient immunoglobulin A // *Clin Exp Immunol.* – 2011. – Vol. 164. – P. 127-136.

- 98 Lammers K.M., Lu R., Brownley J. et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3 // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 135. – P. 194-204.
- 99 Beitnes A.C., Raki M., Brottveit M. et al. Rapid accumulation of CD14+CD11c+ dendritic cells in gut mucosa of celiac disease after in vivo gluten challenge // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – P. e33556.
- 100 Bodd M., Raki M., Tollefsen S. et al. HLA-DQ2-restricted gluten-reactive T cells produce IL-21 but not IL-17 or IL-22 // *Mucosal Immunol* // 2010. – Vol. 3. – P. 594-601.
- 101 Monteleone I., Sarra M.G. et al. Characterization of IL-17A-producing cells in celiac disease mucosa // *J Immunol*. – 2010. – Vol. 184. – P. 2211-2218.
- 102 Faghih M. et al. The role of Th1 and Th17 in the pathogenesis of celiac disease // *Gastroenterol Hepatol Open Access*. – 2018. – Vol. 9, Issue 2. – P. 83-87.
- 103 Rashtak S., Khaleghi S., Marietta E.V. et al. Isotretinoin Exposure and Risk of Celiac Disease // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, Issue 8. – P. e0135881.
- 104 Yu X., Vargas J., Green P.H.R. et al. Innate Lymphoid Cells and Celiac Disease: Current Perspective // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. – 2021. – Vol. 11, Issue 3. – P. 803-814.
- 105 Abadie V., Kim S.M., Lejeune T. et al. IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease // *Nature*. – 2020. – Vol. 578, Issue 7796. – P. 600-604.
- 106 Babic M., Romagnani C. The Role of Natural Killer Group 2, Member D in Chronic Inflammation and Autoimmunity // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1219-1-1219-6.
- 107 Setty M. et al. Distinct and synergistic contributions of epithelial stress and adaptive immunity to functions of intraepithelial killer cells and active celiac disease // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 681-91.e10-1-681-91.e10-19.
- 108 Mamone G., Di Stasio L., Vitale S. et al. Analytical and functional approaches to assess the immunogenicity of gluten proteins // *Front Nutr*. – 2023. – Vol. 9. – P. 1049623.
- 109 Schuppan D., Junker Y., Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 137, Issue 6. – P. 1912-1933.
- 110 Zanini B., Caselani F., Magni A. et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2013. – Vol. 11, Issue 3. – P. 253-258.
- 111 Sheppard A.L., Elwenspoek M.M.C., Scott L.J. et al. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of coeliac disease // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2022. – Vol. 55, Issue 5. – P. 514-527.
- 112 Elwenspoek M.M.C., Jackson J., O'Donnell R. et al. The accuracy of diagnostic indicators for coeliac disease: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, Issue 10. – P. e0258501.
- 113 Chou R., Bougatsos C., Blazina I. et al. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, Issue 12. – P. 1258-1268.

- 114 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.) / сост. А.И. Парфенов и др. // Алманах клинической медицины. – 2016. – №44(6). – С. 661-688.
- 115 Saccone G., Berghella V., Sarno L. et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, Issue 2. – P. 225-234.
- 116 Coeliac Disease: Recognition and Assessment of Coeliac Disease // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20704056/>. 10.11.2024.
- 117 Shiha M.G., Nandi N., Raju S.A. et al. Accuracy of the No-Biopsy Approach for the Diagnosis of Celiac Disease in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* – 2024. – Vol. 166, Issue 4. – P. 620-630.
- 118 Catassi G.N., Pulvirenti A., Monachesi C. et al. Diagnostic Accuracy of IgA Anti-Transglutaminase and IgG Anti-Deamidated Gliadin for Diagnosis of Celiac Disease in Children under Two Years of Age: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 14, Issue 1. – P. 7-1-7-13.
- 119 McCarty T.R., O'Brien C.R., Gremida A. et al. Efficacy of duodenal bulb biopsy for diagnosis of celiac disease: a systematic review and meta-analysis // *Endosc Int Open.* – 2018. – Vol. 6, Issue 11. – P. E1369-E1378.
- 120 Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P. et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, Issue 5. – P. 656-677.
- 121 Iversen R., Sollid L.M. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease // *Annu Rev Pathol.* – 2023. – Vol. 18. – P. 47-70.
- 122 Ting Y.T., Dahal-Koirala S., Kim H.S.K. et al. A molecular basis for the T cell response in HLA-DQ2.2 mediated celiac disease // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2020. – Vol. 117, Issue 6. – P. 3063-3073.
- 123 Espino L., Núñez C. The HLA complex and coeliac disease // *Int Rev Cell Mol Biol.* – 2021. – Vol. 358. – P. 47-83.
- 124 Gnode E., Meneveri R., Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics // *World J Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 28, Issue 4. – P. 449-463.
- 125 Taylor A.K., Lebwohl B., Snyder C.L. et al. Celiac disease // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>. 10.11.2024.
- 126 Galatola M., Cielo D., Panico C. Pre-symptomatic Diagnosis of Celiac Disease in Predisposed Children: the Role of Gene Expression Profile // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2017. – Vol. 65, Issue 3. – P. 314-320.
- 127 Mansour H., Banaganapalli B., Nasser K.K. et al. Genome-Wide Association Study-Guided Exome Rare Variant Burden Analysis Identifies IL1R1 and CD3E as Potential Autoimmunity Risk Genes for Celiac Disease // *Front Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 837957.
- 128 Vidan-Jeras B. When type 1 diabetes meets celiac disease // *HLA.* – 2018. – Vol. 92, Suppl 2. – P. 64-66.

- 129 van Heel D.A., Franke L., Hunt K.A. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21 // *Nat Genet.* – 2007. – Vol. 39. – P. 827-829.
- 130 Salazar C., García-Cárdenas J.M., Paz-Y-Miño C. Understanding Celiac Disease From Genetics to the Future Diagnostic Strategies // *Clin Med Insights Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 10. – P. 1-13.
- 131 Cerqueira J.X.M., Saavalainen P., Kurppa K. et al. Independent and cumulative coeliac disease-susceptibility loci are associated with distinct disease phenotypes // *J Hum Genet.* – 2021. – Vol. 66. – P. 613-623.
- 132 Passerini L., Amodio G., Bassi V. et al. IL-10-producing regulatory cells impact on celiac disease evolution // *Clin Immunol.* – 2024. – Vol. 260. – P. 109923.
- 133 Piancatelli D., Oumhani K., Benelbarhdadi I. et al. MICA*078: A novel allele identified in a Moroccan individual affected by celiac disease // *Hum Immunol.* – 2015. – Vol. 76, Issue 6. – P. 438-441.
- 134 Kurppa K. et al. Novel diagnostic techniques for celiac disease // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 10. – P. 795-805.
- 135 de Bakker P.I.W., McVean G., Sabeti P.C. A high-resolution HLA and SNP haplotype map for disease association studies in the extended human MHC // *Nat Genet.* – 2006. – Vol. 38. – P. 1166-1172.
- 136 Adamovic S., Amundsen S.S., Lie B.A. Association study of IL2/IL21 and FcγRIIa: significant association with the IL2/IL21 region in Scandinavian coeliac disease families // *Genes Immun.* – 2008. – Vol. 9. – P. 364-367.
- 137 Villanacci V., Vanoli A., Leoncini G. et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach // *Pathologica.* – 2020. – Vol. 112, Issue 3. – P. 186-196.
- 138 De Leo L., Bramuzzo M., Ziberna F. et al. Diagnostic accuracy and applicability of intestinal auto-antibodies in the wide clinical spectrum of coeliac disease // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol. 51. – P. 102567.
- 139 Corazza G.R., Lenti M.V. Intestinal biopsy, coeliac disease and resistance to change. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 31, 1S Suppl 1. – P. e31-e32.
- 140 Serra S., Jani P.A. An approach to duodenal biopsies // *J Clin Pathol.* – 2006. – Vol. 59, Issue 11. – P. 1133-1150.
- 141 Basu K., Creasey H., Bruggemann N. et al. Diagnosis of coeliac disease by flow cytometry of intraepithelial lymphocytes: a new 'gold' standard? // *Frontline Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 13, Issue 2. – P. 119-125.
- 142 Charlesworth R.P. Diagnosing coeliac disease: Out with the old and in with the new? // *World Journal of Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 26, Issue 1. – P. 1-10.
- 143 Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue') // *Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 102, Issue 1. – P. 330-354.
- 144 Brown I., Bettington M., Rosty C. The role of histopathology in the diagnosis and management of coeliac disease and other malabsorptive conditions // *Histopathology.* – 2021. – Vol. 78, Issue 1. – P. 88-105.

- 145 Corazza G.R., Villanacci V. Coeliac disease // *J Clin Pathol.* – 2005. – Vol. 58, Issue 6. – P. 573-574.
- 146 Villanacci V., Del Sordo R., Casella G. et al. The correct methodological approach to the diagnosis of celiac disease: the point of view of the pathologist // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* – 2023. – Vol. 16, Issue 2. – P. 129-135.
- 147 Catassi C., Fabiani E., Iacono G. et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 160-166.
- 148 Newnham E.D., Shepherd S.J., Strauss B.J. et al. Adherence to the gluten-free diet can achieve the therapeutic goals in almost all patients with coeliac disease: a 5-year longitudinal study from diagnosis // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 31. – P. 342-349.
- 149 Schieppatti A., Maimaris S., Raju S.A. et al. Persistent villous atrophy predicts development of complications and mortality in adult patients with coeliac disease: a multicentre longitudinal cohort study and development of a score to identify high-risk patients // *Gut.* – 2023. – Vol. 72, Issue 11. – P. 2095-2102.
- 150 Asri N., Rostami-Nejad M., Rezaei-Tavirani M et al. Novel Therapeutic Strategies for Celiac Disease // *Middle East J Dig Dis.* – 2020. – Vol. 12, Issue 4. – P. 229-237.
- 151 Tye-Din J.A., Anderson R.P., Ffrench R.A. et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease in vivo // *Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 134. – P. 289-295.
- 152 Crepaldi M., Palo M., Maniero D. et al. Emerging Pharmaceutical Therapies to Address the Inadequacy of a Gluten-Free Diet for Celiac Disease // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2023. – Vol. 17, Issue 1. – P. 4-14-18.
- 153 Wei G. et al. Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, Issue 7. – P. 2095-1-2095-15.
- 154 Hoilat G.J., Altowairqi A.K., Ayas M.F. et al. Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 46, Issue 1. – P. 101782.
- 155 Armandi A., Pellicano R., Caviglia G.P. Tight junction regulation in celiac disease: role of larazotide acetate // *Minerva Gastroenterol (Torino).* – 2022. – Vol. 68, Issue 1. – P. 4-6.
- 156 Machado M.V. New Developments in Celiac Disease Treatment // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, Issue 2. – P. 945-1-945-17.
- 157 Atanasova M., Dimitrov I., Fernandez A. et al. Assessment of Novel Proteins Triggering Celiac Disease via Docking-Based Approach // *Molecules.* – 2023. – Vol. 29, Issue 1. – P. 138-1-138-15.
- 158 Chevalier R. siRNA Targeting and Treatment of Gastrointestinal Diseases // *Clin Transl Sci.* – 2019. – Vol. 12, Issue 6. – P. 573-585.
- 159 Sanchez-Leon S., Gil-Humanes J., Ozuna C.V. et al. Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9 // *Plant Biotechnol J.* – 2018. – Vol. 16. – P. 902-910.

- 160 Syage J.A., Murray J.A., Green P.H.R. et al. Latiglutenase improves symptoms in seropositive celiac disease patients while on a gluten-free diet // *Dig Dis Sci.* – 2017. – Vol. 62. – P. 2428-2432.
- 161 Anderson R.P., Jabri B. Vaccine against autoimmune disease: antigen-specific immunotherapy // *Curr Opin Immunol.* – 2013. – Vol. 25. – P. 410-417.
- 162 Daveson A.J.M., Ee H.C., Andrews J.M. et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-Positive T Cells in celiac disease: safety, pharmacokinetics, and effects on intestinal histology and plasma cytokines with escalating dose regimens of nexvax2 in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1 study // *EBioMedicine.* – 2017. – Vol. 26. – P. 78-90.
- 163 Ye L., Zheng W., Li X. et al. The Role of Gluten in Food Products and Dietary Restriction: Exploring the Potential for Restoring Immune Tolerance // *Foods.* – 2023. – Vol. 12, Issue 22. – P. 4179-1-4179-25.
- 164 Rubio-Tapia A., Ludvigsson J.F., Choung R.S. et al. Increased mortality among men aged 50 years old or above with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: NHANES III // *BMC Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 136-1-136-6.
- 165 Biagi F., Gobbi P., Marchese A. et al. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study // *Dig Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46. – P. 227-230.
- 166 Scarmozzino F., Pizzi M., Pelizzaro F. et al. Refractory celiac disease and its mimickers: a review on pathogenesis, clinical-pathological features and therapeutic challenges // *Front Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1273305.
- 167 Giuffrida P., Aronico N., Rosselli M, et al. Defective spleen function in autoimmune gastrointestinal disorders // *Intern Emerg Med.* – 2020. – Vol. 15, Issue 2. – P. 225-229.
- 168 Caraceni P., Benazzi B., Caio G. et al. Hyposplenism as a cause of pneumococcal meningoenzephalitis in an adult patient with celiac disease // *Ital J Med.* – 2011. – Vol. 5. – P. 124-127.
- 169 Caio G., Volta U., Sapone A. et al. Celiac disease: a comprehensive current review // *BMC Med.* – 2019. – Vol. 17, Issue 1. – P. 142-1-142-20.
- 170 Dewar D.H., Donnelly S.C., McLaughlin S.D. et al. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1348-1356.
- 171 Roshan B., Leffler D.A., Jamma S. et al. The incidence and clinical spectrum of refractory celiac disease in a north American referral center // *Am J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 923-928.
172. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;6:43–52.
- 173 Williams M.J., Sutherland D.H., Clark C.G. Lymphosarcoma of the small intestine with a malabsorption syndrome and pneumatosis intestinalis. Report of a case with peroral jejunal biopsy // *Gastroenterology.* – 1963. – Vol. 45. – P. 550-557.
- 174 Lebwohl B., Green P.H.R., Emilsson L. et al. Cancer Risk in 47,241 Individuals With Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 20, Issue 2. – P. e111-e131.

- 175 He M.M., Lo C.H., Wang K. et al. Immune-Mediated Diseases Associated With Cancer Risks // JAMA Oncol. – 2022. – Vol. 8, Issue 2. – P. 209-219.
- 176 Капасова А.Т. Нарушения биохимических показателей у детей с целиакией в Республике Казахстан // Наука и здоровье: респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием. – С. 51.
- 177 Kapassova A., Derbissalina G., Iskakov B. Epidemiology, clinical features and diagnosis of celiac disease among pediatric population in Kazakhstan // Georgian Medical News. – 2025. – №4 (361).
- 178 Kapassova A.T., Iskakov B.S., Derbissalina G., Bekbergenova Z., Kelimberdiyeva E. Modern diagnosis of celiac disease in adults // Вестник Медицинского центра управления делами Президента Республики Казахстан. – 2020. – №1 (78). – С. 109–112.
- 179 Kozhakhmetova S., Aidossov S., Kapassova A., Borsoldayeva K. Current knowledge and "myths" about celiac disease among physicians in the Republic of Kazakhstan: A countrywide cross-sectional study // Frontiers in Public Health. – 2022. – Vol. 10. – Art. 956135. doi: 10.3389/fpubh.2022.956135.
- 180 Caio G., Volta U., Ursini F. et al. Small bowel adenocarcinoma as a complication of celiac disease: clinical and diagnostic features // BMC Gastroenterol. – 2019. – Vol. 19. – P. 45-1-45-9.
- 181 Francavilla R., Cristofori F., Castellaneta S. et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children // The Journal of Pediatrics. – 2014. – Vol. 164, Issue 3. – P. 463-467.
- 182 Norström F., Myléus A., Nordyke K. et al. Is mass screening for coeliac disease a wise use of resources? A health economic evaluation // BMC Gastroenterol. – 2021. – Vol. 21, Issue 1. – P. 159-1-159-10.
- 183 Sun Y., Zhou Q., Tian D. et al. Relationship between vitamin D levels and pediatric celiac disease: a systematic review and meta-analysis // BMC pediatrics. – 2024. – Vol. 24, Issue 1. – P. 185-1-185-12.
- 184 Bodas A., Pérez Ó., Martín P. et al. Iron, vitamins and minerals status in pediatric patients with celiac disease and non celiac gluten sensitivity prior to diagnosis and three months later // J Trace Elem Med Biol. – 2023. – Vol. 79. – P. 127237.
- 185 Sghiri R., Hassine H.B., Almogren A. et al. Diagnostic performances of celiac disease serological tests among Saudi patients // Saudi journal of gastroenterology. – 2023. – Vol. 29, Issue 1. – P. 31-38.
- 186 Reeves G.E., Squance M.L., Duggan A.E. et al. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study // Eur J Gastroenterol Hepatol. – 2006. – Vol. 18, Issue 5. – P. 493-501.
- 187 Halfdanarson T.R., Litzow M.R., Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease // Blood. – 2007. – Vol. 109, Issue 2. – P. 412-421.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Клинический протокол диагностики и лечения целиакии (глютеновой энтеропатии) у взрослых (титульная страница)

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «16» июля 2020 года
Протокол №107

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИЯ (ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ) У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

| Код | Название |
|-------|----------------------------------|
| K90.0 | Целиакия. Глютеновая энтеропатия |

1.2 Дата разработки протокола: 2019 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

| | | |
|------|---|--|
| АГА | – | антиглиадиновые антитела |
| АЛАТ | – | аланинаминотрансфераза |
| АСАТ | – | аспартатаминотрансфераза |
| АТ | – | антитела |
| БГД | – | безглютеновая диета |
| БК | – | болезнь Крона |
| БХА | – | биохимический анализ крови |
| ВГО | – | Всемирная Гастроэнтерологическая Организация |
| ВОЗ | – | Всемирная Организация Здравоохранения |
| ВИЧ | – | вирус иммунодефицита человека |
| ВЗК | – | воспалительные заболевания кишечника |
| ВКЭ | – | внутрикапсульная эндоскопия |
| ГТПП | – | гаммаглютамилтранспептидаза |
| ГД | – | герпетиформный дерматит |
| ДПК | – | двенадцатиперстная кишка |
| ЖКТ | – | желудочно-кишечный тракт |
| ИЭЛ | – | интраэпителиальный лимфоцит |
| ИЗСД | – | инсулинозависимый сахарный диабет |
| МЭЛ | – | межэпителиальные лимфоциты |
| ОАК | – | общий анализ крови |
| ОБП | – | органы брюшной полости |
| РКИ | – | рандомизированные клинические исследования |
| РЦ | – | резистентная целиакия |
| СО | – | слизистая оболочка |
| СОЭ | – | скорость оседания эритроцитов |
| СРК | – | синдром раздраженного кишечника |
| ТК | – | тонкая кишка |
| УД | – | уровень доказательности |

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельство об авторском праве

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ
КУӘЛІК**

2019 жылғы « 9 » сәуір № 2705

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
КАПАСОВА АЙСУЛУ ТЛЕУГАЗЫЕВНА; ДЕРБИСАЛИНА ГУЛЬМИРА АЖМАДИНОВНА

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК**

Объектіні жасаған күні: **02.01.2019**

СВИДЕТЕЛЬСТВО
**О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ**

№ 2705 от « 9 » апреля 2019 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
КАПАСОВА АЙСУЛУ ТЛЕУГАЗЫЕВНА; ДЕРБИСАЛИНА ГУЛЬМИРА АЖМАДИНОВНА

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК**

Дата создания объекта: **02.01.2019**





Құжат түпнұсқасының <http://www.kazpatent.kz/nr/saitymen>,
"Авторлық құқық" бөлімшеде тексеруіне болады <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Батаева К. О

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 5294 от «13» сентября 2019 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
КАПАСОВА АЙСУЛУ ТЛЕУТАЗЫЕВНА, ЛЕРБИСАЛИНА ГУЛЬМИРА АЖМАЛИНОВНА

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: «Определение мутации в генах HLA II КЛАССА - DQ2, DQ8, DQA1*05 методом ППР для верификации диагноза целиакия»

Дата создания объекта: 10.09.2019



Копият тегін ұсынығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е.К.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Акт внедрения

А К Т

внедрения результатов научно-исследовательской работы

Медицинский центр «Ais clinic» г. Астана, ул. Иманбаева 8
(наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Результаты диссертационной работы «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК»

Работа включена из диссертации: Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК;
внедрена в инициативном порядке;

Форма внедрения: Результаты диссертационной работы «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК» внедрены в виде лекции и семинарских занятия для врачей, а также в форме подготовки на рабочем месте; лекции, семинары, подготовка на рабочем месте.

Ответственный за внедрение и исполнитель: Капасова А.Т., Дербисалина Г.А.

Эффективность внедрения: Внедрение результатов диссертационного исследования «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК» для врачей в поликлинике значительно повысит эффективность работы организации, способствуя улучшению качества предоставляемых медицинских услуг. Обучение врачей позволит им эффективнее выполнять обязанности, предоставляя безопасный уход, минимизируя риски для пациентов и предотвращая возможные осложнения.

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение:

Срок внедрения: ноябрь-декабрь 2024 год

Председатель комиссии

Члены (ответственные за внедрение):

Капасова А.Т.

Дербисалина Г.А.

Исполнитель: Капасова А.Т.

Бекбергенова Жанагуль Боранбаевна



ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Заключение этической комиссии НАО МУА

«АСТАНА МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ» АҚ
Локальды Биоэтикалық
комитеті



АО «МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»
Локальный Биоэтический
комитет

Выписка из протокола № 4
заседания Локального Биоэтического комитета
АО «Медицинский университет Астана»

от 20 декабря 2018 года
Астана, АО «Медицинский университет Астана»

Присутствовали: Председатель Комитета д.м.н., проф. Тажибаева Д.С., секретарь – Бекбергенова Ж.Б., члены – к.м.н., проф. Хамчиев К.М., к.м.н. Аканов А.Б., к.м.н., доц. Базарова А.В., к.м.н., доц. Дербисалина Г.А., д.м.н., проф. Латыпова Н.А., к.м.н., доц. Колос Е.Н., д.м.н., проф. Мамбетпаева Б.С., к.м.н., доц. Жусупова Г.Д.

Кворум – есть.

Повестка заседания:

- Рассмотрение этических документов научно-исследовательской работы по теме «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК» Капасова А.Т. Научный руководитель: к.м.н., доцент Дербисалина Г.А. Консультант: д.м.н., профессор Исаков Б.С.
- Разное.

Обсуждение:

Были рассмотрены документы исследования на предмет этической совместимости, представленные на рассмотрение Локального Биоэтического комитета «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК», планируемой в рамках диссертации и вынесено решение.

Принятое решение:

Одобрить и рекомендовать к исполнению мероприятий по выполнению исследования «Особенности диагностики и клинического течения целиакии у пациентов в РК» с последующим мониторингом исполнения с учетом этических норм при тестировании объектов исследования. Назначить следующее слушание по предварительным результатам исследования с учетом рекомендаций ЛЭК по мере необходимости.

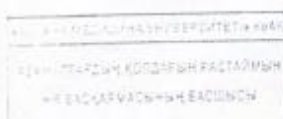
Председатель

Секретарь



Д.С. Тажибаева

Ж.Б. Бекбергенова



ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Анкета для пациентов по изучению наличия симптомов целиакии

Целиакия (глютеновая энтеропатия) - хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием атрофической энтеропатии и связанного с ней синдрома мальабсорбции.

Имя: _____

Дата рождения: _____

Адрес: _____

Тел./Мобильный контактный номер: _____

Есть ли у вас какие-либо из следующих симптомов:

Гастроинтестинальные симптомы

Отметьте Да или Нет

| | | |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| боли в животе | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| диарея, обильный зловонный стул | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| хронический запор | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| стеаторея | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| метеоризм, увеличение живота | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| рвота, тошнота | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| стойкие запоры | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| нарушение аппетита | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| повышение печеночных трансаминаз | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |

Неспецифические симптомы

| | | |
|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| задержка физического развития | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| потеря в весе | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| мышечная гипотония | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| апатия, негативизм | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| хроническая усталость | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| слабость, утомляемость | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| раздражительность | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |

Изменения со стороны кожи и слизистых

| | | |
|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| герпетиформный дерматит | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| алопеция | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| витилиго | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| атопический дерматит | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
| афтозный стоматит, хейлиты | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |

Изменения со стороны костной системы

| | | |
|---------------|---------------------------------|----------------------------------|
| боли в костях | Да (<input type="checkbox"/>) | Нет (<input type="checkbox"/>) |
|---------------|---------------------------------|----------------------------------|

| | | |
|--|--------|---------|
| остеопороз, остеомалация, повторные переломы | Да () | Нет () |
| артриты, боли в суставах | Да () | Нет () |
| множественный кариес, дефект зубной эмали | Да () | Нет () |
| низкий рост | Да () | Нет () |
| <i>Гематологические проявления</i> | | |
| рефрактерная к терапии железодефицитная или В12 дефицитная анемия | Да () | Нет () |
| кровотечения | Да () | Нет () |
| <i>Неврологические проявления</i> | | |
| головные боли | Да () | Нет () |
| нарушения сна | Да () | Нет () |
| депрессия | Да () | Нет () |
| полинейропатия | Да () | Нет () |
| атаксия | Да () | Нет () |
| <i>Нарушения репродуктивной функции</i> | | |
| задержка полового развития | Да () | Нет () |
| женское и мужское бесплодие | Да () | Нет () |
| привычное невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения | Да () | Нет () |
| <i>Ассоциированные с целиакией заболевания</i> | | |
| <i>Заболевания эндокринной системы</i> | | |
| Сахарный диабет I типа | | |
| Аутоиммунные заболевания щитовидной железы | Да () | Нет () |
| | Да () | Нет () |
| Болезнь Аддисона | | |
| <i>Заболевания гепатобилиарной системы</i> | | |
| Первичный билиарный цирроз | Да () | Нет () |
| Аутоиммунный гепатит | Да () | Нет () |
| Аутоиммунный холангит | Да () | Нет () |
| <i>Хромосомные аномалии</i> | | |
| Хромосомные аномалии Синдром Дауна | Да () | Нет () |
| Синдром Шерешевского-Тернера | Да () | Нет () |
| Синдром Вильямса | Да () | Нет () |
| <i>Другие заболевания</i> | | |
| Ревматоидный артрит | Да () | Нет () |
| Болезнь Крона | Да () | Нет () |
| Язвенный колит | Да () | Нет () |
| Селективный дефицит IgA | Да () | Нет () |
| | Да () | Нет () |

При наличии положительных симптомов, а также ассоциированного заболевания необходимо провести серологическое исследование на целиакию:

антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, антитела к эндомизину IgA, IgG, общий IgA.

Разработано на основании международного протокола к.м.н., доцентом Дербисалиной Г.А., д.м.н., профессором Исаковым Б.С. и докторантом Капасовой А.Т.

Верните заполненную анкету:

- 1.Капасовой А.Т. Городская поликлиника №3 г. Астана.
- 2.Исакову Б.С. г. Алматы.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Анкета для врачей

Ваш регион: _____

Место работы:

Городская поликлиника ☐

Университетская больница/исследовательский центр ☐

Республиканская/областная/районная/сельская больница ☐

Государственная поликлиника ☐

Частная поликлиника ☐

Укажите ваш возраст (лет) _____

Укажите стаж работы (лет) _____

Укажите вашу специальность:

Врачи первичного звена (ПМСП)

Врач общей практики ☐

Терапевт ☐

Педиатр ☐

Врачи узких специальностей

Эндокринолог ☐

Невролог ☐

Дерматолог ☐

Стоматолог ☐

Другие специальности ☐

Гастроэнтеролог

Детский ☐

Взрослый ☐

Детский и взрослый ☐

Что такое целиакия?

Аутоиммунное заболевание ☐

Генетическое заболевание, вызванное мутацией гена с полной пенетрантностью (приводит к заболеванию у 100% носителей мутации) ☐

Расстройство толстого кишечника ☐

Аллергическое заболевание ☐

Инфекционное заболевание ☐

Я не знаю ☐

Что вызывает целиакию?

Реакция на глютен ☐

Непереносимость молочных продуктов ☐

Дисбактериоз кишечника ☐

Аллергия ☐

Я не знаю ☐

По каким симптомам и синдромам вы можете заподозрить целиакию у

взрослых?

- Частые боли в животе и вздутие живота ☐
- Хроническая диарея или запор ☐
- Недостаточный вес ☐
- Наличие синдрома раздраженного кишечника ☐
- Железодефицитная анемия по неизвестным причинам ☐
- Наличие синдрома хронической усталости ☐
- Остеопороз ☐
- Низкий рост ☐
- Повышение уровня печеночных АЛТ и АСТ по неизвестным причинам ☐
- Очевидные симптомы могут отсутствовать ☐
- Целиакия - это заболевание, которым болеют только дети ☐
- Я не знаю ☐

По каким симптомам и синдромам вы можете заподозрить целиакию у детей?

- Дефицит веса, снижение мышечной массы ☐
- Хроническая диарея или запор ☐
- Частые боли в животе ☐
- Железодефицитная анемия по неизвестным причинам ☐
- Плохой аппетит ☐
- Большой живот ☐
- Раздражительность, плаксивость ☐
- Рвота ☐
- Низкий рост ☐
- Частые простудные заболевания ☐
- Очевидные симптомы могут отсутствовать ☐
- Я не знаю ☐

Какие из перечисленных ниже состояний часто ассоциируются с целиакией?

- Остеопения, остеопороз ☐
- Задержка полового созревания ☐
- Рецидивирующий афтозный стоматит ☐
- Аутоиммунный гастрит (пернициозная анемия) ☐
- Гипоплазия зубной эмали ☐
- Бесплодие ☐
- Аутоиммунный тиреоидит ☐
- Дефицит иммуноглобулина А ☐
- Сахарный диабет 1 типа ☐
- Герпетиформный дерматит, псориаз ☐
- Периферическая невропатия, атаксия, эпилепсия ☐
- Синдром Дауна, синдром Тернера ☐
- Я не знаю ☐

Какое обследование вы назначаете, если подозреваете у пациента целиакию?

- Анализ крови на антитела к тканевой трансглутаминазе ☐
- Анализ крови на антитела к эндомизину ☐
- Анализ крови на антитела к глиадину ☐
- Гастродуоденоскопия с биопсией тонкой кишки ☐
- Тест на фекальный жир ☐
- Генотипирование по HLA DQ2/DQ8 ☐
- Обследование желудка (гастродуоденоскопия) ☐
- УЗИ поджелудочной железы ☐
- Нет, я советую пациенту некоторое время придерживаться безглютеновой диеты ☐
- Нет, я направляю к эндокринологу ☐
- Нет, я направляю к гастроэнтерологу ☐
- Прочие (общий анализ крови, общий IgA, фиброколоноскопия) ☐
- Я не знаю ☐
- Какое обследование необходимо для подтверждения диагноза целиакии (“золотой стандарт”)?*
- Гастродуоденоскопия с биопсией тонкой кишки ☐
- Антитела к тканевой трансглутаминазе ☐
- Антитела к эндомизину ☐
- Антитела к глиадину ☐
- Генотипирование по HLA DQ2 и DQ8 ☐
- Я не знаю ☐
- Советуете ли вы близким родственникам пациентов с целиакией пройти обследование на целиакию?*
- Да ☐
- Нет ☐
- Что является основным методом лечения целиакии?*
- Пожизненная безглютеновая диета ☐
- Безмолочная диета ☐
- Антигистаминные препараты ☐
- Безглютеновая диета на 1 месяц ☐
- Эрадикация *H. pylori* ☐
- Я не знаю ☐