

УТВЕРЖДАЮ

Президент Союза педиатров России
академик РАН, д.м.н., заведующая
кафедрой факультетской педиатрии,
института материнства и детства ФГАОУ
ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
(Пироговский Университет)


Л.С.Намазова-Баранова

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации медицинских
генетиков
академик РАН, д.м.н.,
директор ФГБНУ «МГНЦ»


С.И.Куцев


АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ГЕНЕТИКОВ

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Общества детских
гастроэнтерологов, гепатологов и
нутрициологов,
д.м.н., профессор, руководитель
Московского областного центра
гастроэнтерологии и гепатологии
НИКИ детства Минздрава
Московской области


А.И. Хавкин



УТВЕРЖДАЮ

Президент Общероссийской общественной
организации «Ассоциация
колопроктологов России», академик РАН,
профессор, д.м.н., научный руководитель
ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени
А.Н. Рыжих» Минздрава России


Ю.А.Шельгин



Клинические рекомендации

Целиакия

Кодирование по
Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

K90.0 K90.4

Возрастная группа:

дети

Год утверждения:

202_

Разработчики клинических рекомендаций:

- Общероссийская общественная организация «Союз педиатров России»
- Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов, нутрициологов
- Ассоциация медицинских генетиков
- Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России»

Список сокращений.....	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	13
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	17
2.1 Жалобы и анамнез.....	18
2.2 Физикальное обследование.....	19
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	20
2.4 Инструментальные диагностические исследования	23
2.5 Иные диагностические исследования	29
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	35
3.1 Консервативное лечение	35
3.1.1 Диетотерапия.....	35
3.1.1.1. Безглютеновая диета.....	35
3.1.1.1. Коррекция нутритивной недостаточности	39
3.1.2 Медикаментозное лечение	41
3.2 Хирургическое лечение.....	42
3.3. Иное лечение	42
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	42
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	42
5.1 Вакцинация пациентов с целиакией	43
5.2 Диспансерное наблюдение при установленном диагнозе целиакии	45
6. Организация оказания медицинской помощи.....	48
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	49
Критерии оценки качества медицинской помощи	50
Список литературы	52
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций...	63
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	70
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	72
Приложение А3.1 Нормативные документы.....	72
Приложение А3.2 Дифференциальная диагностика целиакии	74
Приложение Б Алгоритмы действий врача	79
Приложение Б1: Алгоритм действий врача при подозрении на целиакию в соответствии с критериями ESPGHAN 2019.....	79
Приложение Б2: Алгоритм обследования пациента из группы риска по целиакии, в соответствии с критериями ESPGHAN 2019.....	80

Приложение В. Информация для пациента.....	82
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	90

Список сокращений

AGA – антитела к глиадину

tTG – тканевая трансглутаминаза

anti-tTG – антитела к тканевой трансглутаминазе

DGP – деамидированные пептиды глиадина

anti-DGP – антитела к деамидированным пептидам глиадина

EMA – антитела к эндомизию

ESPGHAN – (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.

HLA (Human Leucocyte Antigens)— группа антигенов гистосовместимости, главный комплекс гистосовместимости человека.

IgA – иммуноглобулины класса А

IgG – иммуноглобулины класса G

POC-test (Point Of Care Test) – «быстрый тест» - тест-полоска для определения антител к тканевой трансглутаминазе в капиллярной крови

БГД – безглютеновая диета

МЭЛ – межэпителиальные (интраэпителиальные) лимфоциты

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

FPIES (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome) - синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками

AOECS – (Association of European Coeliac Societies) – Европейская ассоциация пациентских организаций больных целиакией

Термины и определения

Гаплотип - совокупность аллелей на локусах одной хромосомы, обычно наследуемых вместе

Гетеродимер - белок, состоящий из двух цепей

Главный комплекс гистосовместимости - группа генов и кодируемых ими антигенов (молекул) клеточной поверхности, которые играют важнейшую роль в распознавании чужеродных белков и развитии иммунного ответа

Конкордантность - наличие определённого признака у обоих близнецов, или среди группы людей. Конкордантностью также называется вероятность того, что оба близнеца будут иметь определённый признак, при условии, что его имеет один из них.

Проламины – группа спирторастворимых белков, содержащихся в эндосперме зерна злаков

Эндосперм - ткань, окружающая развивающийся зародыш в семени, обеспечивающая его питательными веществами

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Целиакия – иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидуумами и характеризуется наличием широкой комбинации глютен-зависимых клинических проявлений, повышением в сыворотке концентрации специфических антител (антител к тканевой трансглютаминазе (anti-tTG), антител к эндомизию (EMA), антител к деамидированным пептидам глиаина (anti-DGP)), наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и энтеропатии [1, 2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основным этиологическим фактором развития целиакии является глютен (синоним - клейковина) - белковый компонент некоторых злаковых культур. Токсичными для больных являются растворимые в этаноле белки эндосперма зерна пшеницы (глиадины), ржи (секалины) и ячменя (хордеины), которые объединены в медицинской литературе общим названием «глютен».

Глиадины представляют собой полипептидные цепи с высоким содержанием глутамина и пролина, что определяет их устойчивость к воздействию всех желудочных, панкреатических и кишечных протеиназ; их гомологи присутствуют во всех зерновых, токсичных при целиакии, и отсутствуют в нетоксичных злаках [3].

В настоящее время накоплено достаточно данных, позволяющих расценивать целиакию как генетически детерминированное заболевание. Среди ближайших родственников больных частота целиакии составляет 20%, а конкордантность среди монозиготных близнецов достигает 86% [4]. Доказана ассоциация целиакии с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), расположенными на 6p21 хромосоме. Гаплотип HLA-DQ2 выявляется у 90-95% пациентов, HLA-DQ8 - у остальных 5-10%. Отсутствие в генотипе типичных для целиакии аллелей делает развитие заболевания крайне маловероятным [5,6].

Центральным событием патогенеза целиакии является презентация пептидов глиаина в составе молекул HLA-DQ2/DQ8 глютен-специфическим CD4+ Т лимфоцитам с последующим развитием иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК). Важную роль в модификации пептидов глиаина играет тканевая трансглютаминаза-2 (TG), фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту. Под действием TG в молекуле глиаина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает аффинность (сродство) пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA молекулы с рецепторами Т лимфоцитов (рис. 1).

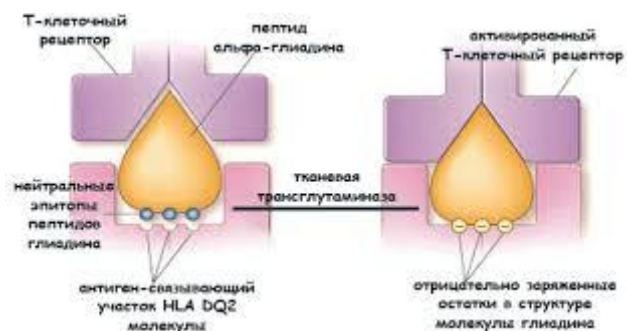


Рис. 1 Презентация пептидов глиадина Т лимфоцитам в составе молекул HLA (адаптировано из [7])

Активированные CD4 клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , IL10, IL15, IL21), повреждающие энтероциты, а также стимулируют В лимфоциты к продукции антител к глиадину (AGA), тканевой трансглутаминазе (anti-TG) и структурам СОТК (эндомизию, ЕМА), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования (рис. 2) [7,8].

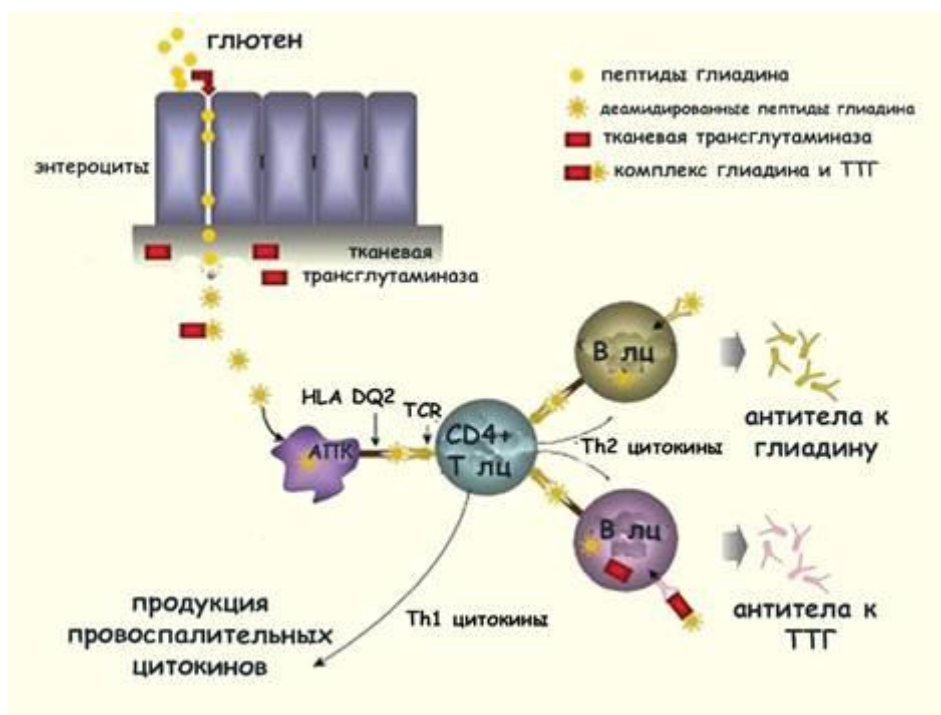


Рис. 2 Иммунопатологический ответ при целиакии (адаптировано из [9])

Провоспалительные цитокины с током крови могут распространяться далеко за пределы кишечника, в то же время и образующиеся иммунные комплексы могут быть выявлены как в СОТК, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг и периферические нервы, лимфатические узлы, почки, кожу, что в совокупности определяет многообразие (системность) клинических проявлений целиакии.

Целиакию можно считать мультифакториальным заболеванием, где наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена, определенное значение имеют средовые факторы, роль которых в развитии заболевания продолжает изучаться.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Скрининговые сплошные эпидемиологические исследования, проведенные за последние 35 лет с использованием высокочувствительных серологических методов, свидетельствуют о том, что частота целиакии в странах Европы и Северной Америки достигает 1% (1:100), при этом соотношение между диагностированными и не-диагностированными случаями составляет 1:5 – 1:13 [10]. Об увеличении частоты заболевания свидетельствуют исследования, проведенные в странах Ближнего Востока, Северной Африки, Южной Америки, Индии, Австралии и Новой Зеландии. Согласно систематическому обзору (2018 г), средняя мировая частота выявления специфических для целиакии антител (антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию) составляет 1,4%, при этом, у 0,7% населения мира заболевание подтверждено гистологически. В таблице 1 показана распространенность целиакии на разных континентах [11].

Таблица 1

**Частота выявления специфических антител
и гистологически подтвержденной целиакии в мире [11]**

Регион	Серопозитивные лица, %	Гистологически подтвержденная целиакия,%
Африка	1.1	0,5
Азия	1.8	0,6
Австралия	1.4	0,8
Европа (включая Россию)	1.3	0,8
Северная Америка	1.4	0,5
Южная Америка	1.3	0,4

В нашей стране сплошных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Предполагаемая частота заболевания в России может составлять 1:100 - 1:250.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К90.0 Целиакия

К90.4 - Нарушения всасывания, обусловленные непереносимостью, не классифицированные в других рубриках¹

Примечание:

¹ – код может использоваться до установления диагноза

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

Типичную целиакию, характеризующуюся наличием в клинической картине симптомов мальабсорбции: хронической диареи, недостаточности питания, «дефицитных» состояний, как следствие нарушения всасывания минеральных веществ и витаминов;

Атипичную целиакию, при которой гастроинтестинальные симптомы отсутствуют или слабо выражены, в то время как в клинической картине на первое место выходят внекишечные проявления, такие как остеопороз, анемия, бесплодие, неврологические симптомы и др.

При типичной и атипичной форме заболевания патолого-анатомическая (гистологическая) картина характеризуется наличием атрофической энтеропатии, а в сыворотке крови определяется повышенный уровень специфических антител.

Комментарий. *В настоящее время разделение целиакии на «типичную» и «атипичную» не может считаться оправданным, так как «атипичные» формы заболевания встречаются значительно чаще «типичных». Говоря о клинической картине целиакии, в настоящее время целесообразнее выделять симптомные (с гастроэнтерологическими симптомами и/или внекишечными проявлениями) и бессимптомные формы заболевания. У пациентов с бессимптомной (скрытой) формой целиакии отсутствуют какие-либо проявления заболевания. Диагноз в этом случае устанавливается в ходе скрининговых исследований или при обследовании родственников/пациентов из групп риска.*

В случае выявления у ребенка повышенного уровня специфических аутоантител, в сочетании с наличием в генотипе аллелей HLA – DQ2/DQ8, но при отсутствии (в соответствии с патолого – анатомической классификацией стадий энтеропатии предложенной M.N.Marsh и модифицированной Oberhuber G (см ниже в этом разделе) - Marsh 0)) или минимальных (Marsh 1) изменениях со стороны СОТК, принято говорить о **потенциальной целиакии** [12]. О потенциальной целиакии возможно судить только при исследовании достаточного количества биоптатов СОТК. Тактика ведения пациентов с потенциальной целиакией продолжает обсуждаться. В соответствии с протоколом, предложенным итальянскими авторами в 2019 году [12], при наличии симптомов заболевания, пациентам с потенциальной целиакией однозначно показано соблюдение безглютеновой диеты. При бессимптомном течении потенциальной целиакии возможно продолжить наблюдение за ребенком на

фоне обычного рациона питания с обязательным контролем клинической картины, исследования уровня антител в динамике и проведением повторной эндоскопии с забором биопсии в случае сохранения повышенного уровня специфических аутоантител.

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

Комментарий. *Следует отметить, что выделение «первичной» и «вторичной» целиакии, а также «синдрома целиакии» категорически невозможно. Целиакия – всегда первичное заболевание, на сегодняшний день не поддающееся радикальному излечению. Вышеперечисленные термины путают врача и пациента, оставляя возможность излечения от целиакии и, как следствие, могут стать причиной отмены безглютеновой диеты.*

Выделяют **периоды заболевания: латентный, клинической манифестации (активный), ремиссии.**

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

Активный период (период клинической манифестации). (см. раздел 1.6)

Период неполной ремиссии (начальная ремиссия) наступает, как правило, спустя 3 – 6 месяцев после назначения строгой безглютеновой диеты; отмечается уменьшение выраженности основных симптомов, снижение титров специфических антител, при наличии определенных признаков атрофической энтеропатии в СОТК;

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

При несоблюдении безглютеновой диеты заболевание вновь переходит **в активный период** [8].

Патолого-анатомическая (патоморфологическая, гистологическая) классификация стадий энтеропатии

Для патоморфологической диагностики целиакии ранее использовалась классификация стадий энтеропатии по M.N. Marsh (1992) [51], в соответствии с которой выделяют 3 типа повреждений СОТК: 1 тип (Marsh 1) - «инфильтративный», 2 тип (Marsh 2) - «гиперпластический» и 3 тип (Marsh 3) - «деструктивный» или «атрофический» (рис. 4).



Рис. 4. Типы повреждения слизистой по классификации Marsh M. [51]

Oberhuber G. предложил модификацию классификации Marsh M.N., указав на необходимость определения количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в пересчете на 100 эпителиальных клеток, а также выделения 3 степеней (А, В, С) атрофических изменений [52].

Чаще всего для патоморфологической диагностики в настоящее время используется классификация Marsh-Oberhuber которая включает в себя следующие типы повреждений СОТК (рис. 5).

	<p>Стадия Marsh 0 - Норма</p> <p>Характеристика: Нормальная высота ворсинок, неглубокие крипты, соотношение ворсинка/крипта 3-4 к 1, небольшое число МЭЛ (не более 25% от количества энтероцитов)</p>
	<p>Стадия Marsh 1 (инфильтративная)</p> <p>Характеристика: нормальная высота ворсинок, неглубокие крипты, соотношение ворсинка/крипта 3-4 к 1, количество МЭЛ увеличено (более 25% от количества энтероцитов). Подсчет числа МЭЛ упрощается при проведении иммуногистохимического исследования на CD3+ лимфоциты (см. на рисунке – CD3+ИЭЛ окрашены коричневым цветом)</p>
	<p>Стадия Marsh 2 (гиперпластическая)</p> <p>Характеристика: нормальная высота ворсинок, углубление крипт, снижение соотношения ворсинка/крипта (2:1 и менее), количество МЭЛ увеличено (более 25% от количества энтероцитов).</p>

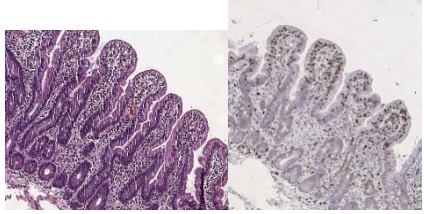
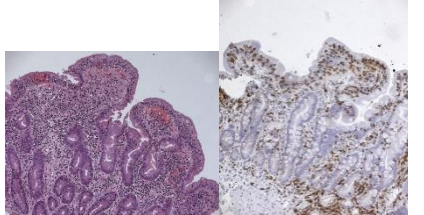
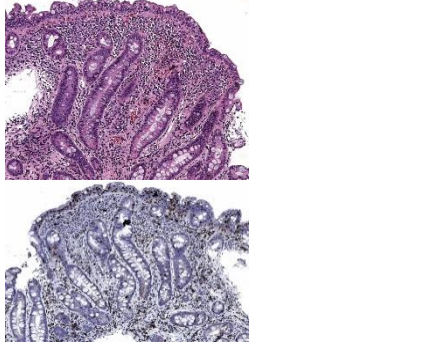
	<p>Стадия Marsh 3А (деструктивная, частичная атрофия ворсинок)</p> <p>Характеристика: высота ворсинок снижена, углубление крипт, снижение соотношения ворсинка/крипта (1 к 1 и менее), количество МЭЛ увеличено (более 25% от количества энтероцитов)</p>
	<p>Стадия Marsh 3В (деструктивная, субтотальная атрофия ворсинок)</p> <p>Характеристика: высота ворсинок резко снижена, крипты глубокие, снижение соотношения ворсинка/крипта (0,8:1 и менее), количество МЭЛ значительно увеличено</p>
	<p>Стадия Marsh 3С (деструктивная, тотальная атрофия ворсинок («плоская слизистая» - “flat mucosa”))</p> <p>Характеристика: ворсинки полностью отсутствуют, крипты глубокие, количество МЭЛ значительно увеличено</p>

Рис. 5. Патолого-анатомическая классификация целиакии по Marsh-Oberhuber [52]

Наряду с классификацией Marsh-Oberhuber для гистологической оценки энтеропатии могут быть использованы классификации Corazza-Villanacci [53, 54] и Q-гистологическая классификация [55], при использовании которых реже встречаются расхождения между специалистами (врачами-патологоанатомами) [56].

Атрофия слизистой 12-перстной кишки (Marsh 3) не является патогномоничным признаком целиакии и может иметь место при ряде других заболеваний: постэнтеритном синдроме; аутоиммунной энтеропатии; иммунодефицитных состояниях (включая СПИД-энтеропатию, общий переменный иммунодефицит); тропической спру; радиационном энтерите; употреблении некоторых медикаментов (олмесартан); лямблиозе; болезни Крона, эозинофильном гастроэнтерите; избыточном бактериальном росте тонкой кишки; синдроме Золлингера-Эллисона; реакции трансплантат против хозяина; дефиците питания; болезни Уиппла; кишечном туберкулезе; у детей раннего возраста при энтеропатии, вызванной аллергией к белкам коровьего молока и сои; энтероколите, индуцированном пищевыми белками (FPIES) [57, 58].

Увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) является самым ранним гистологическим маркером целиакии. Морфологические изменения слизистой 12-перстной кишки начинаются с инфильтрации эпителия межэпителиальными лимфоцитами, в результате чего происходит гибель энтероцитов. В начальной стадии (Marsh 1 и 2) утрата энтероцитов компенсируется гиперплазией крипт (где происходит появление новых энтероцитов), но в процессе прогрессирования заболевания (когда репарационный потенциал крипт исчерпан) происходит укорочение ворсин (Marsh 3a, 3b, 3c). В результате многоцентраового исследования с использованием ROC-анализа количества МЭЛ в более, чем 400 биоптатах слизистой 12-перстной кишки, было установлено, что диагностически значимым является количество МЭЛ >25 на 100 энтероцитов [59].

Использование иммуногистохимических (ИГХ) методов (антитела к CD3/CD8) с целью подсчета количества МЭЛ не является обязательным, но может быть полезно в следующих случаях:

- 1) у пациента с высоким уровнем anti-tTG гистологическая картина соответствует Marsh 0;
- 2) имеет место пограничное количество МЭЛ
- 3) есть подозрение на наличие лимфопролиферативного заболевания или на крайне редко встречающуюся у детей рефрактерную целиакию 1 или 2 типов [56, 60].

Увеличение количества МЭЛ может отмечаться при различных патологических состояниях, в частности: при вирусных, бактериальных и грибковых кишечных инфекциях, лямблиозе, инфекции *Helicobacter pylori*, аутоиммунном энтерите, болезни Крона, тропической спру, общем вариабельном иммунодефиците, лимфоме и др., приеме некоторых препаратов (нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, олмесартан медоксомил, гормональные контрацептивы для системного применения и др.) [56].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Наиболее яркие симптомы заболевания, как правило, отмечаются у детей первых лет жизни, при этом в клинической картине чаще доминируют гастроинтестинальные проявления (табл. 2).

Таблица 2

Клинические проявления целиакии у детей раннего возраста

Гастроинтестинальные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • диарея, обильный, зловонный, пенистый стул, полифекалия, стеаторея • боли в животе • метеоризм • увеличение живота • рвота • стойкие запоры; эпизод кишечной непроходимости • нарушения аппетита • повторные эпизоды кишечной инвагинации
--------------------------------------	--

Нарушение физического развития	<ul style="list-style-type: none"> • снижение или отсутствие прибавки массы тела • отставание в росте
Проявления гипокальциемии, остеопении	<ul style="list-style-type: none"> • множественный кариес • рахитические изменения костей • гипокальциемические судороги
Гематологические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • рефрактерная к терапии железодефицитная, фолиево-, В12 дефицитная анемия
Неспецифические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • мышечная гипотония • апатия, негативизм, потеря моторных навыков

У детей раннего возраста целиакия манифестирует обычно через 1,5 – 2 месяца после введения в рацион питания ребенка глютенсодержащих продуктов (сухарики, хлеб, сушки, баранки, манная (пшеничная) каша, мультизлаковая каша). Иногда манифестация целиакии у детей происходит после перенесенных инфекционных заболеваний (кишечных или респираторных инфекций), однако часто заболевание начинается без видимой причины.

Клинические симптомы появляются, в большинстве случаев, постепенно. Появляется свойственный для целиакии обильный пенистый, жирный, зловонный стул, нарушение аппетита (отказ от еды или, наоборот, повышение аппетита), беспричинная рвота, потеря массы тела. Родители обращают внимание на нарушения поведения – появляется раздражительность, негативизм, апатия, нарушается сон, исчезает интерес к окружающему; ребенок может перестать ходить.

Старшие дети жалуются на боли в животе, которые чаще имеют непостоянный, «тупой» характер и локализуются преимущественно в околопупочной области. У подростков и взрослых пациентов клиническая картина чаще характеризуется сочетанием кишечных и внекишечных проявлений, при этом последние могут доминировать [13,14,15,16] (табл. 3).

Таблица 3

Основные клинические проявления целиакии у детей старшего возраста

Гастроинтестинальные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующие боли в животе • увеличение, вздутие живота, метеоризм • тошнота, повторная рвота • неустойчивый стул и диарея • запоры • повышение печеночных трансаминаз, хронический неинфекционный гепатит неустановленной этиологии
Нарушение физического развития	<ul style="list-style-type: none"> • низкорослость • снижение массы тела • избыточная масса тела и ожирение
Изменения со стороны кожи и	<ul style="list-style-type: none"> • <i>герпетиформный дерматит («кожная»)</i>

СЛИЗИСТЫХ	<p>форма целиакии)</p> <ul style="list-style-type: none"> • алопеция • витилиго • рецидивирующий афтозный стоматит, • хейлиты, сухость кожи, нарушения роста ногтей и волос (как проявление полигиповитаминоза)
Изменения со стороны костной системы	<ul style="list-style-type: none"> • боли в костях и в суставах • остеопороз, остеомалация, повторные переломы • множественный кариес, дефекты зубной эмали
Гематологические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • рефрактерная к терапии железодефицитная или В12 дефицитная анемия • экхимозы и кровотечения (вследствие дефицита витамина К)
Неврологические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • головные боли, мигрени • нарушения сна • повторные эпизоды судорог; эпилепсия • полинейропатия • глютенная атаксия («неврологическая» форма целиакии, описана преимущественно у взрослых)
Неспецифические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • депрессия • хроническая усталость • слабость, утомляемость, раздражительность, снижение успеваемости
Нарушения репродуктивной функции	<ul style="list-style-type: none"> • задержка полового развития у взрослых: • женское и мужское бесплодие • невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения

Комментарий. В клинической картине целиакии не имеется ни одного симптома, который бы встречался у 100% больных, что часто приводит к диагностическим ошибкам.

При подозрении на целиакию необходимо помнить о высокой частоте ее ассоциации с рядом аутоиммунных и генетических заболеваний (табл. 4).

Таблица 4

Ассоциированные с целиакией заболевания

Заболевания эндокринной системы	Сахарный диабет I типа Аутоиммунные заболевания щитовидной железы Болезнь Аддисона Нарушения репродуктивной функции
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия Аутоиммунный миокардит
Заболевания гепатобилиарной системы	Первичный билиарный цирроз Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный холангит

	Болезнь Вильсона-Коновалова
Другие заболевания	IgA – нефропатия (нефрит Берже) Селективный дефицит IgA
Хромосомные аномалии	Синдром Дауна Синдром Шерешевского-Тернера Синдром Вильямса
Другое	Родственники первой степени родства (родители, сибсы) пациента с целиакией

Комментарий. Неоднократно описаны случаи коморбидности целиакии с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит и болезнь Крона), ревматоидным артритом, псориазом, рассеянным склерозом, синдромом Шегрена, хотя не все авторы признают их ассоциированными с целиакией.

Пациенты с аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями, некоторыми хромосомными аномалиями и родственники первой степени родства пациентов с целиакией должны быть отнесены в **группу риска** по развитию целиакии и нуждаются в проведении скрининговых серологических исследований [1,2,13,17].

С учетом опубликованных данных, указывающих на высокую частоту целиакии среди пациентов с муковисцидозом, следует рассмотреть возможность проведения скрининга на целиакию у данной категории больных. Особенно следует уделить внимание пациентам с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ), пациентам со снижением МПКТ при отсутствии других факторов риска и/или трудно поддающихся лечению дефицита витамина D, а также пациентам со стойкими желудочно-кишечными расстройствами [18,19,20,21].

Комментарий:

*Возникновение целиакии **невозможно** у детей, никогда не получавших глютен-содержащие продукты.*

*Возникновение целиакии **невозможно** у детей, получающих только грудное молоко и безглютеновые продукты прикорма, даже если кормящая мать употребляет в пищу глютен-содержащие продукты.*

*Своевременное выявление целиакии и назначение безглютеновой диеты у пациентов **из групп риска** может предотвратить как прогрессирование основного заболевания, так и развитие тяжелых необратимых осложнений целиакии, включая T-клеточную лимфому и другие виды злокачественных новообразований (аденокарцинома желудка и кишечника, сквамозный рак пищевода). В этой связи следует считать оправданным проведение селективного скрининга у детей в указанных группах риска*

Дифференциальная диагностика целиакии представлена в Приложении А3.2

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Разнообразие клинической картины целиакии (от тяжелой мальабсорбции до внекишечных, малосимптомных и бессимптомных форм) делает невозможным постановку диагноза только по клиническим проявлениям.

Важным является выполнение скринингового обследования на целиакию не только среди пациентов с характерными гастроинтестинальными проявлениями, но и при наличии менее ярких внекишечных симптомов, и также среди бессимптомных лиц, поскольку даже бессимптомная целиакия может иметь негативные последствия на состояние здоровья ребенка в будущем. Обследованию на целиакию подлежат:

- **Пациенты с необъяснимыми причинами** хронической или рецидивирующей диареи, задержки роста, потери веса, отставания в половом развитии, аменореи, железодефицитной анемии, тошноты или рвоты, упорных болей в животе, метеоризма, стойких запоров, рецидивирующих афтозных стоматитов, высыпаний, синдрома хронической усталости, переломов при несущественных травмах / остеопении / остеопороза, повышения трансаминаз в биохимическом анализе крови,

- **Асимптоматичные пациенты из группы риска** по развитию целиакии, в частности, пациенты с сахарным диабетом I типа, аутоиммунным тиреоидитом, аутоиммунными заболеваниями печени, селективным дефицитом IgA, синдромом Дауна и Шерешевского-Тернера, синдромом Вильямса, родственники первой линии родства с пациентами с целиакией

Принимая во внимание высокую чувствительность и специфичность современных диагностических методов, следует иметь в виду, что на настоящий момент не существует ни одного исследования, которое могло бы со 100% достоверностью подтвердить наличие у пациента целиакии. Диагностика заболевания должна быть комплексной и основываться на совокупной оценке клинических данных, результатов серологического, патолого-анатомического (морфологического) и, при необходимости, молекулярно-генетического исследований. Алгоритмы действий врача представлены в Приложении Б.

В 2012 году рабочей группой ESPGHAN был разработан новый протокол диагностики целиакии у детей [1], согласно которому диагноз целиакии может быть установлен без проведения биопсии СОТК детям с наличием характерных симптомов заболевания, в случае повышения концентрации антител к тканевой трансглутаминазе более чем в 10 раз превышающую верхнюю границу нормы, положительном титре антител к эндомизию и наличии у пациента характерных генетических маркеров.

Комментарии: Нормативные значения концентрации антител могут различаться у различных производителей диагностических наборов.

В 2019 г, на основании крупного многоцентрового исследования, проведенного с целью оценки эффективности применения протокола ESPGHAN 2012 года на практике [22], исходный диагностический алгоритм был модифицирован в плане отказа от обязательного проведения генетического исследования при постановке диагноза целиакии без биопсии слизистой оболочки тонкой кишки [17].

Критерии установления заболевания: В соответствии с рекомендациями ESPGHAN 2019 [17] диагноз целиакии может быть точно установлен специалистом (!) с- или без проведения биопсии при соблюдении соответствующих рекомендаций (алгоритмы в Приложении Б1 Алгоритм действий врача при подозрении на целиакию в соответствии с критериями ESPGHAN 2019 и Приложении Б2 Алгоритм обследования пациента из группы риска по целиакии, в соответствии с критериями ESPGHAN 2019).

2.1 Жалобы и анамнез

Пациенты с целиакией могут иметь различные кишечные и внекишечные проявления заболевания, в ряде случаев целиакия протекает бессимптомно.

- **Рекомендовано** пациентов с основными жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, стойкие запоры, боли в животе, увеличение живота в объеме, метеоризм, тошнота, рвота, потеря массы тела, изменение поведения ребенка (апатия, усталость, слабость, негативизм) и с дополнительными жалобами: дефицит массы тела и/или отставание в росте и/или задержка полового развития и/или стойкое сохранение анемии и/или высыпания на коже и/или витилиго и/или алопеция и/или дефекты эмали зубов и множественный кариес и/или боли в костях и суставах и/или рецидивирующий афтозный стоматит и/или раздражительность и/или повышенная утомляемость и/или нарушения менструального цикла направлять на обследование с целью исключения целиакии (отбор пациентов проводится в рамках приема (осмотра, консультации) врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача) и/или врача-гастроэнтеролога и/или врача-диетолога первичных и повторных) [1,13,16,23,24,25,26,27].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: у пациентов с указанными жалобами необходимо заподозрить целиакию, при отсутствии иной установленной причины их возникновения. Решение по отбору пациентов принимает врач.

- **Рекомендуется** селективно направлять на обследование на предмет целиакии следующим пациентам из групп риска с диагностической/дифференциально-диагностической целью:
 - 1) аутоиммунные заболевания (например аутоиммунный тиреодит, аутоиммунное заболевание печени);
 - 2) эндокринологические заболеваниями (сахарный диабет 1 типа);
 - 3) некоторые хромосомные аномалии (синдром Дауна, синдром Тернера, синдром Вильямса);
 - 4) селективный иммунодефицит IgA;
 - 5) повышение активности аминотрансфераз по данным анализа крови биохимического общетерапевтического, который нельзя объяснить какими -либо иными причинами;
 - 6) члены семьи первой степени родства с больными целиакией, даже в отсутствии характерных жалоб, с целью повышения эффективности терапии ассоциированных заболеваний и предотвращения формирования осложнений целиакии (отбор пациентов проводится в рамках приема (осмотра, консультации) врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача) и/или врача-гастроэнтеролога и/или врача-диетолога первичных и повторных) [1,13,16,23,24,25,26,27].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации C)

Комментарий: *Решение по отбору пациентов принимает врач.*

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на целиакию с диагностической целью и при динамическом/диспансерном наблюдении проведение комплексного обследования, включающего в себя оценку:
 - антропометрических показателей (Измерение роста, Измерение массы тела, при необходимости - Измерение окружности головы) (возможные отклонения: недостаточность питания, отставание в росте, микроцефалия)
 - соматического статуса (Визуальный осмотр терапевтический, Пальпация терапевтическая, Аускультация терапевтическая, Перкуссия терапевтическая)
 - неврологического статуса (при необходимости)
 (проводятся в рамках приема (осмотра, консультации) врача-педиатра/врача общей практики (семейного врача) и/или врача-гастроэнтеролога и/или врача-диетолога первичных и повторных), при необходимости – приема (осмотра, консультации) врача-невролога первичного и повторных) [13].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации C)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Серологическая диагностика

Целиакия характеризуется появлением в сыворотке специфичных антител, к которым относятся антитела к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG), антитела к эндомиозию (EMA), антитела к деамидированным пептидам глиадина (anti-DPG). Диагностически значимым является выявление антител класса IgA, образующихся в слизистой оболочке кишечника.

- **Рекомендуется** определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (иммуноглобулина класса А (IgA) пациентам с подозрением на целиакию и исследование уровня иммуноглобулина А в крови при первичном серологическом обследовании пациентов с симптомами целиакии с целью скрининга заболевания [13,16,23]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: *Антитела к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG) определяют иммуноферментными методом. Метод характеризуется высокой чувствительностью (98%), что позволяет использовать его в качестве первичного серологического скрининга с целью отбора серопозитивных пациентов для дальнейшего проведения эндоскопического исследования. Специфичность метода также весьма высока, однако иногда наблюдается незначительное повышение титра антител к тканевой трансглутаминазе у пациентов с аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, патологией печени и сердечно-сосудистой системы, у детей с персистирующей герпетической инфекцией, распространенным атопическим дерматитом, буллезным эпидермолизом, что определяет необходимость оценки результатов серологического исследования в контексте с клинической ситуацией. Изолированное повышение антител к тканевой трансглутаминазе IgG у пациента с нормальной концентрацией IgA в сыворотке не является специфическим маркером целиакии и определяет необходимость более углубленного диагностического поиска [16,23,28].*

Исследование уровня иммуноглобулина А проводят с целью исключения ложноотрицательных результатов серологического исследования у пациентов с селективным дефицитом IgA [16,23].

Для экспресс-диагностики целиакии в настоящее время разработаны быстрые тесты (POC tests) (тканевая трансглутаминаза антитела ИВД, набор, иммунохроматографический анализ, экспресс-анализ), позволяющие в течение 10 минут оценить уровень антител к тканевой трансглутаминазе в капиллярной крови пациентов. В качестве субстрата для определения антител данный метод использует собственную трансглутаминазу, находящуюся в эритроцитах крови. Быстрые тесты могут использоваться в амбулаторных условиях для скринингового

исследования и отбора пациентов для дальнейшего обследования при подозрении на целиакию, а также в группах риска.

Для достижения оптимальных результатов в качестве инструмента скрининга *POC tests* должен иметь высокое отрицательное прогностическое значение, чтобы избежать пропуска случаев. Показано, что быстрые тесты последнего поколения, определяющие суммарные антитела к тканевой трансглутаминазе классов IgA, IgG, IgM, обладают высокими чувствительностью и специфичностью, сравнимыми с традиционными методами определения (ИФА) [29].

Систематический обзор и метаанализ заключает, что совокупная чувствительность и специфичность современных *POC tests* в диагностике целиакии очень высоки. Эти характеристики позволяют использовать *POC tests* в качестве инструмента скрининга целиакии, особенно в районах с ограниченным доступом к лабораторным исследованиям [11].

Тем не менее, **положительный результат быстрых тестов требует подтверждения путем выполнения стандартного алгоритма диагностики целиакии, сам по себе не является основанием для постановки диагноза Целиакии или перевода ребенка на безглютеновую диету.**

- **Рекомендуется** определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (иммуноглобулинов класса G (IgG)) и антител к деамидированным пептидам глиаина (IgG - anti-DPG) в крови (Определение антител к глиадину и его фрагментам в крови методом иммуноферментного анализа) у пациентов с подтвержденным низким уровнем общего IgA (при селективной недостаточности иммуноглобулина А) с диагностической целью [16,23,30,31]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: критерии диагностики селективной недостаточности иммуноглобулина А – согласно клиническим рекомендациям «Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител».

- **Рекомендуется** с целью исключения ложноотрицательных результатов пациентам с подозрением на целиакию и с низким уровнем антител к тканевой трансглутаминазе в крови (иммуноглобулина класса А (IgA)) (<, чем трехкратное повышение относительно верхней границы нормы) и с нормальными показателями антител к эндомизию в крови (иммуноглобулина класса А (IgA)) выполнить определение содержания антител IgA к тканевой трансглутаминазе в крови на фоне глютенсодержащей диеты. Интервал проведения исследований 1 - 3 - 6 месяцев. [13,16,32].

Уровень достоверности доказательств С (уровень убедительности рекомендации 5)

Комментарии: Исследование можно провести в более ранние сроки при появлении у ребенка гастроинтестинальных симптомов, таких, как боли в животе, тошнота, рвота, диарея, изменении поведения и самочувствия.[32]. Повышение антител к трансглутаминазе в динамике и/или появление симптомов является показанием к проведению эндоскопического исследования

(эзофагогастродуоденоскопия) с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия тонкой кишки эндоскопическая), прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации (см. подраздел 2.4).

- **Рекомендуется** пациентам с симптомами, характерными для целиакии, при выявлении значительного повышения содержания антител к тканевой трансглутаминазе IgA (более, чем в 10 раз превышающего верхнюю границу нормы) дополнительное определение содержания антител к эндомизию в крови (класса А (IgA) с диагностической целью [16, 28, 32].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: *в такой ситуации проведение эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия) с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия тонкой кишки эндоскопическая) в большинстве случаев не требуется. Возможно ее проведение в индивидуальном порядке по согласованию врача и законных представителей и ребенка старше 15 лет[16,23,28].*

Антитела к эндомизию (ЕМА) в качестве своего субстрата также имеют тканевую трансглутаминазу, расположенную в межклеточном веществе, окружающем гладкомышечные элементы собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки. ЕМА определяются методом непрямой иммунофлуоресценции. Метод полуколичественный, имеет высокую чувствительность и специфичность, однако требует специального оборудования, а оценка результатов исследования является субъективной и зависит от квалификации специалистов.

- **Рекомендуется** рассмотреть определение содержания антител к эндомизию в крови (иммуноглобулина класса А (IgA)) в качестве дополнительного серологического маркера пациентам с подозрением на целиакию при низких уровнях антител к тканевой трансглутаминазе в крови (иммуноглобулина класса А (IgA)) (<, чем трехкратное повышение относительно верхней границы нормы) с диагностической целью и с целью избежания неоправданного проведения биопсии [13,16,23,28].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий:

В случае позитивного результата ребенка следует направить на эзофагогастродуоденоскопию с забором биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (биопсия тонкой кишки эндоскопическая) с прижизненным патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации (см. подраздел 2.4).

Следует отметить, что в реальной клинической практике определение содержания антител к эндомизину в крови (иммуноглобулина класса А (IgA)) малодоступно, кроме того, к результатам исследования следует подходить с осторожностью, т.к. оценка его является субъективной и зависит от квалификации специалистов, что может привести к гиподиагностике целиакии.

- **Не рекомендуется** определение содержания антител к глиадину в крови (нативному глиадину (AGA)) для диагностики целиакии с учетом их низкой чувствительности и специфичности [2,16,23,28].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: в настоящее время показано, что антитела к глиадину могут определяться у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, различными вариантами пищевой аллергии и даже у части здоровых людей. [14,15,16,17,23].

Более специфичным маркером целиакии, по сравнению с AGA, могут быть **антитела к деамидированным пептидам глиадина (anti-DPG)**. Антитела к деамидированным пептидам глиадина по чувствительности и специфичности не превосходят anti-tTG и EMA. Anti-DPG (IgG), могут дополнить ценность серологической диагностики, особенно у детей младше 2 лет в случае дефицита общего IgA и отрицательном результате теста на anti-tTG (IgA) [22,23,28].

У пациентов с иммунодефицитными состояниями целиакия может протекать без повышения уровня специфических антител, в т.ч. класса IgG. При выполнении соответствующего диагностического алгоритма, тщательном анализе клинических данных, результатов морфологической и генетической диагностики может быть выставлен диагноз серонегативной целиакии [33,34]

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Золотым стандартом в диагностике целиакии у детей является эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с одновременным проведением биопсии двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки.

В большинстве случаев эндоскопическая картина двенадцатиперстной кишки у детей с целиакией не имеет каких-либо типичных признаков. Заподозрить целиакию при проведении ЭГДС можно на основании таких макроскопических признаков, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой двенадцатиперстной кишки, появление поперечной исчерченности складок, ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой [35,36] (рис. 3). При этом важно учитывать, что эти признаки могут наблюдаться и при других заболеваниях.



Рис. 3. Эндоскопические признаки целиакии

Макроскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки может оставаться нормальной у 43% детей с целиакией, что не позволяет использовать эндоскопическое исследование в качестве основного диагностического метода. [37]. Повысить диагностическую ценность эндоскопии у пациентов с целиакией стало возможным с использованием современных эндоскопических технологий имеющих высокую разрешающую способность (NBI, zoom, имерсионная техника) [38,39,41].

Биопсия (биопсия двенадцатиперстной кишки эндоскопическая) при проведении эндоскопии с последующим патолого-анатомическим исследованием является, в большинстве случаев, обязательной для подтверждения диагноза целиакии. Забор достаточного количества биоптатов в процессе эндоскопического исследования является необходимым для качественной морфологической диагностики целиакии в связи с тем, что при заболевании может наблюдаться очаговая атрофия слизистой тонкой кишки, в подобном случае единственный биоптат, взятый из двенадцатиперстной кишки, может не выявить наличие характерных для целиакии гистологических изменений [41,42,43]

С учетом имеющихся данных о наличии изолированной атрофии слизистой луковицы двенадцатиперстной кишки у пациентов с целиакией, забор биоптата из этой зоны является необходимым в процессе эндоскопического исследования [44].

Учитывая очаговость атрофических изменений, следует брать не менее 4 биоптатов из дистальной части 12-перстной кишки и 1-2 биоптата из луковицы 12-перстной кишки [45]. Взятие биоптата из луковицы 12-перстной кишки позволяет диагностировать целиакию у 9,3 - 13% больных, у которых в дистальной части 12-перстной кишки характерные гистологические изменения отсутствуют [46,47].

В реальной клинической практике количество биоптатов редко достигает рекомендуемых 5-6 [14]

Согласно данным исследований, при отсутствии возможности проведения анестезии и/или удовлетворительном качестве биоптата и/или использовании микроскопии высокого разрешения,

рассматривается проведение биопсии из меньшего количества точек (2-4) [48,49] с последующим контрольным исследованием при необходимости. Следует хотя бы один из биоптатов брать из луковицы двенадцатиперстной кишки, т.к. имеются наблюдения, что у 9–13% пациентов атрофия ворсин наблюдалась только в данном отделе [50].

Комплекс морфологических изменений слизистой тонкой кишки, свойственных целиакии, включает: увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт.

Для патолого-анатомической (патоморфологической, гистологической) диагностики используется модифицированная шкала Marsh [52] (см. раздел 1.5).

Для диагностики целиакии необходимо междисциплинарное взаимодействие. Для правильной интерпретации патолого-анатомической (гистологической) картины врач-патологоанатом должен располагать анамнестическими, клиническими, эндоскопическими и лабораторными данными [56,58,61].

Направление биоптата на патолого-анатомическое исследование должно включать следующую информацию:

- места взятия биопсии и количество биоптатов;
- точное время фиксации биоптатов;
- является ли биопсия диагностической или исследование проводится с целью динамического наблюдения (например, после назначения безглютеновой диеты);
- проводилась ли ориентация биоптатов в эндоскопическом кабинете;
- краткие данные анамнеза (включая информацию о том, находился ли пациент на глютен-содержащей или безглютеновой диете);
- краткие клинические данные, включая результаты серологического исследования;
- вопросы патологоанатому.

Для правильной интерпретации данных патолого-анатомического заключения и постановки окончательного диагноза гистологический протокол должен содержать следующую информацию:

- патолого-анатомическое описание должно быть сделано отдельно для биоптатов из дистальной части и луковицы 12-перстной кишки;
- ориентация биоптатов;
- форма и высота ворсин;
- соотношение высоты ворсин и глубины крипт;
- количество МЭЛ на 100 энтероцитов;
- гистологическая оценка по классификации Marsh-Oberhuber или др.;
- заключение, содержащее выводы о наиболее вероятном диагнозе или спектре диагнозов и, при необходимости, рекомендации проведения дополнительных исследований

В том случае, если после проведения гистологического исследования диагноз остается не ясным, целесообразна организация междисциплинарного обсуждения при участии врача-гастроэнтеролога и врача-патологоанатома [56].

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

Выявление при световой микроскопии повышенного количества межэпителиальных лимфоцитов (стадия 1 по Marsh-Oberhuber) не может служить основанием для диагностики целиакии и требует проведения дополнительных исследований, результаты которых должны расцениваться в совокупности с клинической картиной заболевания, данными серологических тестов и, при необходимости, HLA-типирования.

- **Рекомендуется** выполнение эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия) с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки) (прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации) пациентам с повышением концентрации специфических антител в сыворотке (антитела к тканевой трансглутаминазе в крови (иммуноглобулин класса А (IgA или IgG)); антитела к эндомицию в крови (иммуноглобулин класса А (IgA); антитела к деамидированным пептидам глиадина (IgG - anti-DPG)) (Определение антител к глиадину и его фрагментам в крови методом иммуноферментного анализа) для патолого-анатомической верификации диагноза целиакии [13,16,23,32,36,62].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Не рекомендовано** детям с клиническими признаками целиакии при уровне антител к тканевой трансглутаминазе в крови (иммуноглобулин класса А (IgA) в 10 раз выше верхней границы нормы при постановке диагноза рутинно проводить выполнение эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия) с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки (прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации). Для диагностики таким пациентам проводится исследование определения содержания антител к эндомицию в крови (иммуноглобулина класса А (IgA)) с целью установления диагноза (см. раздел 2.3) [16,23,36]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: *диагноз в дальнейшем подтверждается снижением уровня антител и клиническим ответом на безглютеновую диету*

- **Рекомендуется с целью установления диагноза пациентам с сильным подозрением на целиакию, но с нормальной концентрацией специфических антител в сыворотке** - выполнение эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия) с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки (прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации) [16,17,23,33]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендуется селективное выполнение эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия) с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки (прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации) для подтверждения диагноза у асимптоматических пациентов с подозрением на целиакию, но серопозитивных в низких титрах (<, чем трехкратное повышение относительно верхней границы нормы) после повторного (спустя 3-6 мес) серологического тестирования на фоне глютенсодержащей диеты.** [13,16,23,32,41,42,43]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: *в последние годы подходы к проведению биопсии двенадцатиперстной кишки эндоскопической у бессимптомных пациентов с положительным титром антител к тканевой трансглутаминазе и отсутствием симптомов целиакии претерпели некоторые изменения.*

Во избежание ненужной биопсии у пациентов, имеющих низкий уровень специфических антител (т.е. < 3 раз ULN) к тканевой трансглутаминазе, рекомендуется провести исследование антител к эндомизию (см. подраздел 2.3). При положительном результате ребенка следует направить на эндоскопическое исследование (ЭГДС) с последующей биопсией двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки. Если количество антител к эндомизию не превышает нормы, рекомендуется повторное серологическое тестирование (см. раздел 2.3) на глютенсодержащей диете с интервалом в 1 - 3-6 месяцев [16].

Последние исследования показывают, что отказ от проведения биопсии двенадцатиперстной кишки эндоскопической при диагностике целиакии может применяться и у бессимптомных детей с высоким уровнем специфических антител к тканевой трансглутаминазе. При этом следует учитывать, что положительный предсказательный уровень при специфических

антителах anti-tTG (иммуноглобулин класса А) ≥ 10 ULN может быть ниже, чем у симптоматических детей.

В целом у асимптоматических пациентов возможности диагностирования целиакии без биопсии аналогичны пациентам с клиническими проявлениями заболевания [32].

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

Выявление при световой микроскопии повышенного количества межэпителиальных лимфоцитов (стадия 1 по Marsh-Oberhuber) не может служить основанием для диагностики целиакии и требует проведения дополнительных исследований, результаты которых должны расцениваться в совокупности с клинической картиной заболевания, данными серологических тестов и HLA-типирования

- **Рекомендуется** проведение эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия) с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия двенадцатиперстной кишки эндоскопическая) и патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки (прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации) для подтверждения диагноза целиакии пациентам с появившимися клиническими признаками целиакии и/или повышением антител к тканевой трансглутаминазе спустя 3-6 месяцев от начала проведения глютеносодержащей диеты [13,23,32]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий:

Считается, что 3-6 месяцев нагрузки глютеном достаточно для индукции изменений, в тощей кишке, характерных для целиакии. Исключение же глютена из рациона, напротив, может привести к восстановлению нормальной структуры слизистой оболочки, что сделает морфологическое подтверждение целиакии затруднительным, а иногда и невозможным [32]

- **Рекомендуется:** для патолого-анатомической (морфологической) диагностики целиакии использовать следующие ключевые патолого-анатомические критерии – соотношение высоты ворсин и глубины крипт $< 2:1$ и/или количество МЭЛ более 25 на 100 энтероцитов с целью верификации диагноза [58]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: в норме в слизистой 12-перстной кишки соотношение высоты ворсин к глубине крипт – более 3/1, а количество МЭЛ < 25 на 100 энтероцитов; в собственной пластинке может

быть слабо выраженная мононуклеарная инфильтрация (лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, тучные клетки) и эозинофилы (до 5 в поле зрения при большом увеличении) [61].

Объективная оценка соотношения высоты ворсин и глубины крипт возможна только при правильной ориентации биоптата (информация об ориентации должна содержаться в гистологическом протоколе) [23,56]. При косом и тангенциальном срезах, а также при «загибе» ворсин может создаться ложное впечатление о наличии атрофии в нормальной слизистой [56]. Необходимо учитывать, что в норме высота ворсин меньше над лимфоидными фолликулами и бруннеровыми железами, которые располагаются в собственной пластинке 12-перстной кишки (особенно в луковице). В связи с этим, не следует оценивать соотношение высоты ворсин и глубины крипт, расположенных над лимфоидными фолликулами и бруннеровыми железами [58].

- **Не рекомендуется** рутинное проведение повторного эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия) с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки (прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации) пациентам с диагностированной целиакией, находящихся на безглютеновой диете: исследование может проводиться в случае клинической необходимости, например, при возникновении сомнений в правильности установки диагноза или при появлении новых симптомов, нуждающихся в дополнительной диагностике [32]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

2.5 Иные диагностические исследования

Генетическая диагностика

Молекулярно-генетическое исследование предполагает выявление наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8 (таблица 5).

Таблица 5

Варианты HLA-DQ2/DQ8 генотипа у пациентов с целиакией

<i>Гаплотип</i>		<i>Кодирующие аллели</i>
<i>DQ2</i>	2.5	<i>DQA1*0501 (0505) \ DQB1*0201 (0202)</i>
	2.2	<i>DQA1*0201 \ DQB1*0202 (0201)</i>
<i>DQ8</i>		<i>DQ A1*0301 \ DQB1*0302</i>
<i>DQ7</i>		<i>DQA1*0505 (0501) \ DQB1*0301</i>

Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя исключить целиакию. При этом стоит отметить, что для корректной интерпретации результатов генетического исследования необходимо помнить о потенциальной роли редких комбинаций аллелей (к которым, например, относится гетеродимер HLA-DQ7; кодируемый аллелями DQA1*0501-DQB1*0301), которые также могут определять риск развития заболевания у ряда пациентов [63,64].

Необходимо отметить, что формирование фенотипа целиакии, в том числе, формирование осложнений и ответа на терапию зависит как от влияния генов семейства HLA, так и не HLA-зависимых генетических вариантов. В исследованиях российских ученых показана вовлеченность в патогенез аутоиммунного воспаления ряда генов цитокинов. Полиморфные варианты генов семейства IL1 (TDT=5,823; $p=0,016$), IL4 (TDT=12,000; $p=0,001$), IL4RA (OR=7,42, $p=0,006$) ассоциированы с целиакией. Установлена ассоциация аллеля G полиморфизма rs2243291 гена IL4 (TDT=12,00; $p=0,001$) с типичной формой заболевания, задержкой физического развития (TDT=8,491; $p=0,004$), снижением минеральной плотности костной ткани (TDT=12,023; $p=0,001$). Обнаружена связь гена IL1RN со снижением минеральной плотности костной ткани (TDT=4,225; $p=0,040$), а IL1B с задержкой физического развития (TDT=3,841; $p=0,050$) [65,66,67].

Ценность генетического исследования определяется тем, что его результаты не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на безглютеновой диете или нет.

Выявление при генетическом исследовании аллелей предрасположенности к целиакии не свидетельствует о наличии заболевания, а лишь относит пациента в группу генетического риска, где диагностика должна проводиться в соответствии с вышеуказанными принципами. В то же время, отсутствие в генотипе пациента аллелей HLA-DQ2/DQ8 позволяет исключить диагноз целиакия в 98-99% случаях. В сомнительных ситуациях – следует направить пациента в учреждение экспертного уровня.

- **Не рекомендуется** использовать молекулярно-генетическое исследование (определение генов HLA-DQ2/DQ8) в качестве скринингового метода диагностики целиакии, в связи с наличием данных гаплотипов у 30% здорового населения [16,23].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Не рекомендуется** использовать молекулярно-генетическое исследование (определение генов HLA-DQ2/DQ8) у пациентов с положительным титром антител к тканевой трансглутаминазе IgA, и подтвержденной с помощью биопсии целиакии или пациентам с высоким (≥ 10 ULN) уровнем антител к тканевой трансглутаминазе и наличием антител к эндомиозию в связи с отсутствием клинической необходимости [23].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендуется** выполнение молекулярно-генетического исследования (определение генов HLA-DQ2/DQ8) пациентам с неуточненным диагнозом:

- при результате патолого-анатомического исследования 1-2 стадии Marsh у серонегативных пациентов;

- при обследовании пациентов, находящихся на безглютеновой диете без выполненного протокола диагностики целиакии;

- при расхождении результатов серологического и патолого-анатомического (гистологического) исследований (в т.ч., при выявлении характерных для целиакии морфологических изменений при патолого-анатомическом исследовании биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки в отсутствие повышения уровня специфических антител в сыворотке) с целью исключения/подтверждения диагноза [16,23].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: *Отсутствие генов HLA-DQ2/DQ8 у данных пациентов в 98-99% случаев свидетельствует об отсутствии у ребенка целиакии (в т.ч. серонегативной) и определяет необходимость продолжения диагностического поиска*

- **Рекомендуется** рассмотреть с целью исключения диагноза целиакии выполнение молекулярно - генетического исследования - определение гаплотипов HLA-DQ2/DQ8 (Определение HLA-антигенов) пациентам с подозрением на целиакию, но с маловероятным диагнозом - перед принятием решения о необходимости проведения глютенной нагрузки [16,23]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: *отсутствие гаплотипов HLA DQ2/DQ8 делают, в 98-99% случаев, невозможным развитие целиакии и позволяет вернуть в рацион ребенка глютен-содержащие продукты. В случае появления симптоматики на фоне нагрузки глютенom можно думать о других формах глютен-зависимых состояний (не ассоциированная с целиакией чувствительность к глютену (Non celiac gluten sensitivity) или пищевая аллергия на пшеницу).*

- **Рекомендуется,** при наличии возможности, проведение молекулярно - генетического исследования (определение генов HLA-DQ2/DQ8) родственникам первой линии родства пациента с целиакией (сibsы, родители - дети) с целью своевременной диагностики бессимптомных форм заболевания [4,16,23].

Уровень достоверности доказательств 4 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: *в случае выявления аллелей предрасположенности к целиакии у родственников рекомендовано проведение соответствующих лабораторных диагностических исследований по общим принципам (см. п.2.3). В случае выявления повышенного уровня специфических антител -*

выполнение комплексного обследования в соответствии с рекомендациями, представленными в разделе 2.

Прочие методы диагностики

- **Рекомендуется** пациента с симптомами, характерными для целиакии, повышением уровня антител к тканевой трансглутаминазе IgA более, чем в 10 раз превышающим верхнюю границу нормы, диагностическом титре антител к эндомизию направить к врачу - гастроэнтерологу имеющему опыт диагностики и ведения пациентов с целиакией (Прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторные) с целью постановки диагноза [23].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий:

В случае повышения уровня anti-tTG в 10 и более раз и положительном титре ЕМА диагноз целиакии может быть подтвержден специалистом без проведения морфологического исследования даже в отсутствие характерных симптомов заболевания. При меньшем повышении уровня антител к тканевой трансглутаминазе диагностика целиакии требует обязательного выполнения эндоскопического и гистологического исследования (см. подраздел «Инструментальные методы диагностики») согласно алгоритму 1 (см. приложение Б)

- **Рекомендуется** пациентам с подтвержденным диагнозом целиакии в ходе первичного обследования проводить комплекс лабораторно-инструментальных исследований, с целью выявления дефицитных состояний, исключения часто ассоциированных с целиакией аутоиммунных и эндокринных заболеваний
 - клинический осмотр и антропометрические исследования (измерение роста, массы тела);
 - Общий (клинический) анализ крови развернутый;
 - Анализ крови биохимический общетерапевтический: Исследование уровня общего белка в крови, Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, Определение активности щелочной фосфатазы в крови, Исследование уровня общего кальция в крови, Исследование уровня ионизированного кальция в крови, Исследование уровня неорганического фосфора в крови, Исследование уровня железа сыворотки крови, Исследование уровня ферритина в крови, Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови, Исследования уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, Определения уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови Исследование уровня триглицеридов в крови, Исследование уровня холестерина в крови, Исследование уровня холестерина липопротеинов высокой

плотности в крови, Исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности при выявлении повышения концентрации холестерина. Исследование уровня глюкозы в крови;

- Исследование гормонов тиреоидного профиля: Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, Исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови, Определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови, Исследование уровня тиреоглобулина в крови (Определение содержания антител к тироглобулину в сыворотке крови);
- Копрологическое исследование;
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное);
- Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез;
- Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное (УЗИ органов малого таза) у девочек старше 12 лет;
- Рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника (1 раз в 2 года);
- Консультация специалистов по показаниям: прием (осмотр, консультация) врача - детского эндокринолога первичный и повторный, прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный и повторный, прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный и повторный, прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный и проч. [13,16].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендуется селективное** проведение нагрузки глютеном пациентам с неподтвержденным диагнозом целиакии, находящимся на безглютеновой диете, когда есть сомнения в первоначальном диагнозе, а также пациентам, у которых до начала безглютеновой диеты не было обнаружено антител, специфичных для целиакии с целью окончательной верификации диагноза [16].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: *от пробы следует воздержаться в периоды интенсивного роста ребенка [32].*

В процессе проведения нагрузки глютеном целесообразно не включать в рацион ребенка хлеб (печенье, выпечку), так как, в случае подтверждения диагноза целиакии, повторно запретить употребление этих продуктов ребенку будет очень трудно.

Провокационный тест (нагрузка глютеном)

Современные протоколы диагностики целиакии не включают в себя проведение повторных патолого-анатомических исследований, а также выполнение нагрузки глютеном. Однако на практике приходится сталкиваться с пациентами, которым безглютеновая диета была начата при отсутствии серологического и морфологического подтверждения заболевания или результаты

первичного обследования позволяют усомниться в правильности диагноза. В таком случае нагрузка глютеном является единственным методом, позволяющим подтвердить диагноз.

. Уточнение диагноза у пациентов с наличием аллелей HLA-DQ2 и/или DQ8 позволяет после введения глютена/глютеносодержащих продуктов в рацион оценить симптомы, исследовать уровень специфических аутоантител и провести патолого-анатомическое (гистологическое) исследование.

Глютенная проба должна проводиться строго под наблюдением врача-гастроэнтеролога. [32].

Ежедневная доза при проведении провокации должна быть не менее 10 г глютена [32], что соответствует 150 г муки или 200 г пшеничного хлеба. В настоящее время считается, что прием глютена в количестве 10-15 г/день в течение 3-6 месяцев может вызвать изменения тонкого кишечника у большинства детей с целиакией [32].

Порошок глютена в российских условиях малодоступен. Поэтому практически в наших условиях следует давать пациенту ежедневно 1 порцию (примерно 250 г) манной каши или пшеничных макарон/вермишели.

- С целью избежать ненужного воздействия глютена у детей с ранней реакцией на провокационный тест **рекомендуется** Определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (IgA) проводить через 1 месяц после начала лечения, и далее – каждые три месяца во время ежедневного приема глютена в течение 12 месяцев [32].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендовано** при появлении симптомов, указывающих на вероятное наличие целиакии у детей с подозрением на целиакию во время проведения провокационного теста (нагрузки глютеном), обследование провести в более ранние сроки. В дальнейшем по показаниям проводится биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки с целью своевременной диагностики и во избежание подвергания пациентов излишнему дискомфорту [32].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендовано** у детей с подозрением на целиакию во время проведения провокационного теста (нагрузки глютеном), в случае отрицательных результатов серологического и патолого-анатомического обследования, проведенных через 6 месяцев глютенной нагрузки, перевести на общий стол. Однако, необходимо продолжить динамическое наблюдение за ребенком, получающим глютен-содержащие продукты, в течение 2 лет в связи с тем, что патолого-анатомические и клинические проявления целиакии могут проявиться гораздо позже – с целью исключения/подтверждения диагноза [32].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендовано** детям с подозрением на целиакию при отсутствии симптомов и/или специфических для целиакии аутоантител после 1 года приема глютена, разрешить нормальную глютенсодержащую диету. В дальнейшем, контрольные обследования с измерением специфических аутоантител (определение антител к тканевой трансглутаминазе) проводить ежегодно или раз в два года. При наличии симптомов, наводящих на мысль о наличии у пациента целиакии, рекомендуется более раннее обследование. С целью избежания неоправданных диетологических вмешательств и, с другой стороны, чтобы не упустить заболевание [32].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Диетотерапия

3.1.1.1. Безглютеновая диета

Единственным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений в настоящее время является строгая пожизненная безглютеновая диета [8,13,16,69,70].

Состав рациона пациента с целиакией зависит от возраста, тяжести состояния и периода заболевания и строится на основании общих принципов: углеводный компонент составляют за счет переносимых круп, картофеля, бобовых, овощей, фруктов, ягод; белковый и жировой – за счет мяса, яиц, рыбы, молочных продуктов, растительного и сливочного масел.

- **Рекомендуется** строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты при подтвержденном диагнозе целиакии пациентам с наличием симптомов заболевания с целью купирования проявлений заболевания и предотвращения развития осложнений целиакии [13,71,72,73].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендуется** строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты при подтвержденном диагнозе целиакии пациентам в отсутствии симптомов заболевания с целью предотвращения развития аутоиммунных и онкологических осложнений [13,74,75].

Уровень достоверности доказательств 4 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: *В основе элиминационной диетотерапии лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кус-*

кус, полба, спельта, тритикале, камут) (табл. б), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, который используется в качестве пищевой добавки в процессе производства.

Таблица 6.

Глютен-содержащие продукты и блюда, которые строго исключаются из рациона питания при целиакии

Продукты	Пшеница	Рожь	Ячмень	Овес
Крупы, каши	манная, пшеничная, «4 злака», «7 злаков», кускус, булгур, спельта, полба	ржаная	ячменная, перловая, ячневая	овсяная,», толокно
Мука и отруби	пшеничная мука и отруби	ржаная мука и отруби	ячменная мука, ячменный солод	овсяная мука и отруби
Детские молочные смеси	с пшеничной мукой			«овсяным отваром или мукой
Детские каши	детские инстантные (быстрорастворимые) каши с пшеничными, манными хлопьями, «смешанные злаки», «4 злака», «7 злаков»	«4 злака», «7 злаков», «смешанные злаки»	ячневая, ячменная каша, «4 злака», «7 злаков», «смешанные злаки»	все готовые каши с овсяной мукой и хлопьями, «4 злака», «7 злаков», «смешанные злаки»
Готовое баночное детское питание	консервы для детского питания с мясом, рыбой и овощами, творожки с добавками пшеничной муки или манной крупы (см. состав на упаковке)			детские мясные, мясо-овощные, рыбные, фруктовые консервы, творожки с овсяной мукой (см. состав на упаковке)
Хлеб и хлебобулочные изделия; кондитерские изделия	хлеб, сушки, сухари, печенье, бублики, баранки, соломка, хлебцы, сдоба, выпечка, торты, блины и пироги и др.	ржаной хлеб, лепешки, сухари	ячменные лепешки; кондитерские изделия с ячменной патокой	овсяное печенье. хлеб «Геркулес»
Макаронные изделия	Макаронны, в том числе гречневые, «соба», вермишель, рожки, спагетти, лапша, фигурные			

	<i>макаронные изделия</i>			
Мясные, рыбные и молочные полуфабрикаты	<i>вареная колбаса, сосиски, полуфабрикаты котлет и др., изделия из рубленого мяса и рыбы, пельмени, вареники, сырники, творожные пасты и сырки, подливы к мясным и рыбным блюдам на пшеничной муке, мука и сухари для панировки</i>			
Напитки		<i>Хлебный квас</i>	<i>Пиво; кофейные напитки (суррогаты)</i>	<i>Овсяный кисель</i>
Соусы	<i>Соевый соус</i>			

«Скрытый» глютен могут содержать (зависит от рецептуры производителя):

- *вареные колбасы, сосиски, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы;*
- *многие мясные, рыбные консервы, в особенности в томатном соусе;*
- *многие овощные и фруктовые консервы, в т.ч. томатные пасты, кетчупы, баклажанная и кабачковая икра;*
- *мороженое, йогурты, творожки, творожные сырки и пасты, мягкие и плавленые сыры*
- *солодовый уксус, некоторые виды салатных соусов, майонезов;*
- *сухие приправы и пряности;*
- *концентрированные сухие супы, бульонные кубики, картофельное пюре быстрого приготовления;*
- *картофельные и кукурузные чипсы;*
- *замороженный картофель – «фри», некоторые виды замороженных овощей с готовыми специями;*
- *некоторые виды чая, кофе- и какао-смеси для быстрого приготовления (быстрорастворимые);*
- *кукурузные хлопья, гранола, готовые завтраки при использовании ячменного солода;*
- *имитации морепродуктов - «крабовые палочки», «крабовое мясо»;*
- *салаты из морской капусты с соусами;*
- *карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, восточные сладости, повидло промышленного производства;*

Нетоксичными злаками при целиакии являются рис, гречиха, кукуруза, пшено, амарант, киноа, монтина, чумиза, саго, сорго, тэфф, при условии отсутствия загрязнения (контаминации) их

глютенем в процессе сбора урожая, транспортировки, складирования и переработки. Безопасными являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов: картофеля, маниоки, тапиоки, батата, бобовых: бобов, фасоли, гороха, сои, различных орехов.

Вопрос о токсичности овса для больных целиакией остается открытым. Наиболее распространено мнение, что авенины овса не токсичны, однако овсяная крупа часто контаминирована примесями других злаков, особенно пшеницы.

- **Рекомендуется** рассмотреть исключение овса из диеты пациентов с целиакией, за исключением специального безглютенового овса, выращенного и обработанного в специальных условиях, исключающих контаминацию глютенем с целью предотвращения попадания следов глютена в рацион питания пациента [70].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: возможно пробное включение специализированного (безглютенового) овса в рацион больных целиакией под строгим контролем со стороны клинической картины и динамики уровня специфических антител к сыворотке с целью обогащения рациона питания пациента [76].

Небольшой процент больных целиакией может быть чувствителен к овсу и при его употреблении развивать симптоматику и даже повреждение СОТК [76].

Комментарии:

При составлении рациона питания пациенты с целиакией могут использовать специализированные безглютеновые продукты-заменители хлебобулочных, макаронных и кондитерских изделий. В данных продуктах, маркированных как «безглютеновые» или «не содержащие глютен» допустимая примесь глютена не должна превышать 20 ppm* (20 мг/кг готового продукта) [77].

При составлении рациона питания ребенка с целиакией необходимо учитывать наличие вторичных нарушений со стороны органов и систем и дефицитных состояний, которые могут потребовать специализированного питания. Для течения активного периода целиакии в раннем детском возрасте характерны выраженные диспепсические расстройства и тяжелые нарушения нутритивного статуса, вплоть до тяжелой белково-энергетической недостаточности (так называемый «целиакийный криз»). Проведение диетотерапии у таких больных осложняет частое развитие множественной пищевой непереносимости. Наиболее часто это – вторичная лактазная недостаточность (75%), сенсibilизация к белкам коровьего молока (72%), нередко – сенсibilизация к другим пищевым протеинам – рису, банану, белкам куриного яйца и пр. Приблизительно у 2/3 детей раннего возраста с целиакией в активном периоде наряду с глютенем требуется исключение молочных продуктов и смесей. Заменой молочным продуктам могут служить специализированные смеси на основе высоко гидролизованных белков, обогащенные среднецепочечными триглицеридами, или смесей на основе аминокислот. Однако использование указанных продуктов может быть ограничено у больных со сниженным аппетитом, вследствие

их специфических органолептических свойств [69]. При тяжелой недостаточности питания необходимо учитывать такие факторы, как резкая анорексия, сниженная толерантность к пищевым нагрузкам. Питание в активную стадию заболевания проводится согласно принципам диетотерапии детей с белково-энергетической недостаточностью [78].

Распространено мнение, что ряд **непищевых продуктов**, которые могут попадать в организм человека, могут также содержать глютен. К таким продуктам относят клей на почтовых марках и конвертах, некоторые сорта косметики, в т.ч. губной помады, некоторые сорта зубной пасты и др.

Гигиенические и косметические продукты, даже содержащие глютен, не представляют опасности для пациентов с целиакией и герпетиформным дерматитом, так как глютен вызывает у них нежелательные реакции только попадая в кишечник, и безопасен в случае контакта с кожей и слизистой рта. Зубные пасты и губная помада также безопасны для больных целиакией, учитывая крайне малое их количество, которое может быть проглочено и оказаться в кишечнике [79].

Лекарственные препараты также могут содержать глютен, в т.ч. таблетки, покрытые оболочкой.

Некоторые лекарственные средства в составе вспомогательных веществ могут содержать пшеничный крахмал. Европейская Фармакопея лимитирует содержание белка в пшеничном крахмале 0,3% (3000 ppm), что соответствует содержанию глютена не более 100 ppm [80]. Учитывая крайне незначительную массу лекарственного препарата, которую может употребить в сутки пациент, все медикаменты, зарегистрированные на Европейском рынке, могут считаться безопасными и употребляться больными целиакией, за исключением случаев индивидуальной гиперчувствительности [79].

Некоторые пищевые ингредиенты, произведенные на основе глютен-содержащих злаков, но очищенные в процессе производства от глютена, считаются безглютеновыми:

Сиропы глюкозы, произведенные из пшеницы или ячменя, включая декстрозу;

Мальтодекстрины из пшеницы;

Дистилляты из глютен-содержащих злаков, например, крепкие алкогольные напитки [81].

Пациенты нуждаются в наблюдении диетологом, имеющим опыт работы с целиакией, с целью с целью контроля строгости соблюдения диеты и сбалансированности безглютенового рациона.

Пациентам без целиакии безглютеновая диета не показана!!

3.1.1.1. Коррекция нутритивной недостаточности

- **Рекомендовано** рассмотреть проведение энтерального (а в случае невозможности – парентерального) питания детям с целиакией при нутритивной недостаточности, которую не удастся скорректировать с помощью коррекции рациона питания и безглютеновой диеты с целью

достижения оптимального нутритивного статуса у пациента с целиакией (подробнее – см. клинические рекомендации «Белково-энергетическая недостаточность (недостаточность питания) у детей старше 1 года») [82].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: возможно применение специализированных смесей как в качестве сипинга, так и для питания через зонд или гастростому в зависимости от тяжести состояния пациентов, наличия или отсутствия коморбидной патологии, а также функционального состояния желудочно-кишечного тракта на фоне целиакии (табл. 7).

Таблица 7

Специализированные смеси для детей с недостаточностью питания на фоне целиакии

Группа	Характеристика смеси	Применение, предназначение
Для детей первого года жизни	Молочные смеси для вскармливания недоношенных и маловесных детей первого года жизни. Содержание белка 2,0–2,6 г/100 мл, 20% СЦТ в составе жирового компонента смеси. Энергетическая ценность смеси 78–82 ккал/100 мл	Молочные смеси для детей первого года жизни с недостаточностью питания
Для детей первого года жизни	Смесь специализированная сухая безлактозная	Молочные смеси для детей первого года жизни с целиакией и лактазной недостаточностью
Для детей первого года жизни	Смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка (казеина, сывороточного белка), с включением 50–60% СЦТ в составе жирового компонента, безлактозные	Смеси для энтерального питания детей с целиакией в сочетании с аллергией к белкам коровьего молока, а также с тяжелой нутритивной недостаточностью
Для детей старше 1 года	Изо- (1 ккал/мл) и гипер- (1,5 ккал/мл) калорийные молочные смеси с высоким содержанием белка для детей старше 1 года. Смеси могут быть сухими и жидкими, с разными вкусовыми добавками Специализированный продукт для диетического лечебного питания - сухая полноценная низколактозная смесь "Нутризон эдванст Нутридринк сухая смесь"****	Энтеральное и дополнительное питание для детей старше 1 года, сипинг

Примечание: ****Включена в Распоряжение Правительства Российской Федерации от 11 декабря 2023 г. № 3551-р «Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов» (ред. от 01.11.2025).

- **Рекомендуется** в тяжелых случаях («целиакийный криз», вторичная экссудативная энтеропатия) нарушений белкового, водно-электролитного обмена проведение посиндромной парентеральной терапии с целью коррекции нарушений (введение электролитов в комбинации с углеводами, раствора альбумина человека** (20%)); при стойкой анорексии рассмотреть назначение кратковременного курса парентерального питания (аминокислоты для парентерального питания, растворы аминокислот, липидные эмульсии, раствор декстрозы**, витамины для парентерального введения) [16,69,78].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: *выбор препаратов индивидуально, в зависимости от клинической ситуации.*

3.1.2 Медикаментозное лечение

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

- **Рекомендовано:** в процессе динамического наблюдения за пациентами с целиакией проведение Исследования уровня 25-ОН витамина Д в крови, опционно, по показаниям: Исследования уровня железа сыворотки крови, Исследования уровня общего кальция в крови, Исследования уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, Определения уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, и их коррекция в случае выявления дефицита с целью предотвращения развития осложнений дефицитных состояний [2,16,83,84,85]

Уровень достоверности доказательств 5(уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендуется** использование кишечных адсорбентов пациентам с целиакией на фоне выраженной диареи с целью уменьшения патологических потерь со стулом [13].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Не рекомендуется** использование лоперамида** для коррекции диареи при целиакии в связи с риском развития пареза кишечника [13].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендуется:** применение кортикостероидов системного действия (например, преднизолон** в дозе 1 мг/кг в сутки на 10-14 дней с постепенной отменой) в случае тяжелого течения заболевания с выраженной недостаточностью питания (белково-энергетической недостаточностью), а также в качестве заместительной терапии для коррекции надпочечниковой недостаточности [13,16].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: *показания определяются, в том числе, врачом-детским эндокринологом.*

- **Рекомендуется** пациентам с развернутыми клиническими проявлениями целиакии прием (осмотр, консультация) врача – детского эндокринолога первичный/повторный с целью профилактики дефицита йода и формирования йододефицитного зоба, а также исключения/подтверждения иной патологии щитовидной железы (например, аутоиммунный тиреоидит) [13, 16].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: *В период развернутых клинических проявлений целиакии может развиваться и дефицит йода с формированием йододефицитного зоба. Назначение и коррекция дозы препаратов йода, определение сроков контроля гормонов тиреоидного профиля, а также показаний для заместительной терапии при выявленном заболевании щитовидной железы входит в компетенции врача-эндокринолога.*

3.2 Хирургическое лечение

Не требуется

3.3. Иное лечение

Школа для пациентов

Обучение в «Школе управления целиакией» приводит к увеличению информированности пациентов, снижению уровня аутоантител и компенсации заболевания в более короткие сроки [89,90,91].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- **Рекомендуется селективное (при возможности) проведение приема (тестирования, консультации) медицинского психолога** первичный, повторный для ребенка с целиакией и членов его семьи, с целью повышения комплаентности к соблюдению строгой пожизненной безглютеновой диеты [16].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика целиакии не разработана.

Комментарии: *Существовавшие до последнего времени представления, что продолжительное грудное вскармливание, введение глютен-содержащего прикорма в малых дозах на фоне грудного вскармливания в возрасте «окна толерантности» (4-6 месяцев) или отсроченное введение глютена*

снижают частоту возникновения целиакии, опровергнуто в ходе ряда многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [92,93].

5.1 Вакцинация пациентов с целиакией

Профилактические прививки проводятся в период ремиссии, целиакия не является противопоказанием для вакцинации.

Пациенты с целиакией имеют повышенный риск инфекций и повторной госпитализации, в т.ч. по причине неполноценного питания, повышенной проницаемости кишечника, гипоспленизма [94], соответственно, проведению вакцинопрофилактики больных целиакией требуется уделять особое внимание.

На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства о связи вакцинации с последующим развитием целиакии [95].

Противопоказания к вакцинации у пациентов с целиакией не отличаются от противопоказаний в здоровой популяции [95]. В соответствии с нормативными документами, определяющими порядок проведения отбора к вакцинации, любое хроническое заболевание является лишь временным противопоказанием к иммунизации на период обострения [96]. Во время проведения вакцинации пациентам с целиакией следует соблюдать безглютеновую диету.

- **Рекомендовано** проведение профилактической вакцинации пациентам с целиакией в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок с целью профилактики вакциноуправляемых инфекций/осложнений [95].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии:

Имеющиеся данные указывают на то, что иммунный ответ на большинство вакцин у детей с целиакией не отличается от такового в популяции в целом, а титры антител достаточно высоки, чтобы обеспечить долгосрочную защиту. [94].

Так, например, иммунный ответ на вакцинацию против полиомиелита, дифтерии, столбняка, кори, эпидемического паротита, краснухи, коклюша, гемофильной инфекции, гриппа А (H1N1)09 у детей с целиакией сравним с таковым у детей контрольной группы, соответствующих по возрасту и полу [97,98,99]. Убедительные доказательства в пользу необходимости регулярной проверки концентрации специфических антител к указанным возбудителям у вакцинированных пациентов при последующем наблюдении отсутствуют [32].

Противоречивые данные имеются в настоящее время в отношении эффективности вакцинации пациентов с целиакией против вируса гепатита А (HAV). Ряд исследований подтверждает, что у педиатрической популяции пациентов с целиакией иммунный ответ на вакцину против гепатит А

HAV аналогичен таковому у детей контрольной [100]. В то же время, в другом исследовании был определен более низкий иммунный ответ у пациентов с целиакией, вакцинированных против гепатита А. [101]. Полученные данные необходимо принимать во внимание при наблюдении за пациентами с целиакией, особенно проживающими в эндемичных по гепатиту А регионах.

В связи с тем, что дикий штамм ротавирусной инфекции был идентифицирован как потенциальный фактор риска развития целиакии [102,103], существует гипотеза, что специфическая профилактика этой вирусной инфекции, затрагивающей желудочно-кишечный тракт, может сыграть положительную роль в профилактике развития целиакии в группах риска. В исследованиях отмечена тенденция к снижению заболеваемости целиакией в когорте вакцинированных лиц в течение 4-6 лет наблюдения после вакцинации [104]. Более длительный период наблюдения (11-14 лет) подтвердил факт значительного снижения риска развития целиакии в детском и подростковом возрасте у получивших специфическую профилактику от ротавирусной инфекции. [105].

- **Рекомендовано** провести оценку уровня антител на введенную ранее вакцину для профилактики вирусного гепатита В** (Определение антител к поверхностному антигену (anti-HBs) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, качественное исследование) у пациентов, независимо от возраста на момент постановки диагноза целиакии с целью оценки наличия иммунного ответа к данной инфекции и коррекции индивидуального плана вакцинации [32,94,106].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: многочисленными исследованиями подтверждено значительное снижение иммунного ответа к поверхностному рекомбинантному антигену гепатита В у пациентов с целиакией после проведенной иммунизации [107,108,109,110,111]. Связано ли это с генетической невосприимчивостью организма или с другими факторами, например, употреблением в пищу глютена, пока не выяснено [108].

На сегодняшний день нет прямых указаний на то, что уровень антител к HBsAg требует постоянного мониторинга при дальнейшем наблюдении за пациентом, однако, при сниженном количестве специфических антител (в соответствии с международными стандартами - титр антител <10 МЕ/л), необходимо проведение ревакцинации [32,94]. Ревакцинация вакциной для профилактики вирусного гепатита В** эффективно вызывает адекватную выработку защитных антител у детей с целиакией. [94,107,112,113].

- **Рекомендовано** в дальнейшем ревакцинация против вирусного гепатита В пациентам с целиакией каждые 10 лет, независимо от степени “невосприимчивости” к вакцине с целью профилактики данной инфекции. [95].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- Поскольку целиакия является самым частым заболеванием, связанным с функциональным гипоспленизмом, пациентам **рекомендовано** проведение вакцинации против пневмококковой инфекции с профилактической целью [13,16,95].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: *Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации демонстрируют важность выполнения профилактической вакцинации не только в соответствии с универсальным графиком прививок, но и указывают на необходимость проведения вакцинации против пневмококковой, а также менингококковой инфекции и *Haemophilus influenzae b* [114].*

5.2 Диспансерное наблюдение при установленном диагнозе целиакии

За пациентами с целиакией устанавливается пожизненное диспансерное наблюдение.

- **Рекомендуется:** наблюдение пациента врачом-педиатром (Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра) и/или врачом-гастроэнтерологом (прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога первичный и повторные) и, при возможности, врачом-диетологом (прием (осмотр, консультация) врача-диетолога первичный и повторные), имеющим опыт работы с пациентами с целиакией с целью контроля состояния, своевременной коррекции терапии, в т.ч. диетотерапии, определения показаний и назначения обследования [13,16,116].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: *наблюдение осуществляется до перевода пациента во взрослую сеть, далее – пожизненно «взрослыми» специалистами.*

- **Рекомендуется** следующая кратность проведения диспансерных осмотров ребенка (прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога и/или Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра) с установленным диагнозом целиакии:
 - после установления диагноза в течение первого года после диагностики, как правило, – 1 раз в 3-6 мес,
 - далее, при нормализации клинических симптомов и серологических показателей – в среднем, – 1 раз в год с целью контроля состояния, своевременной коррекции терапии, в т.ч. диетотерапии, определения показаний и назначения обследования [13]:

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарии: *при необходимости (сохранении симптомов, недостаточности питания, дефицитных состояниях, отсутствие положительной динамики серологических исследований и т.п.) – чаще.*

С учетом высокой чувствительности и специфичности современной серологической диагностики, а также доказанной корреляции уровня антител со степенью энтеропатии, ведущее значение в процессе наблюдения за пациентами с установленным диагнозом играет динамическое определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови [1,17].

- **Рекомендуется:** Определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (исследование уровня anti-tTG IgA или anti-tTG IgG при подтвержденном дефиците общего уровня IgA) в течение первого года после установления диагноза дважды - через 3 (6) и 12 месяцев с целью серологического контроля активности заболевания [13].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендуется:** ежегодное Определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (anti-tTG IgA или anti-tTG IgG при подтвержденном дефиците общего уровня IgA) после нормализации уровня антител с целью объективного контроля за соблюдением БГД [16].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Не рекомендуется** проведение контрольного эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия) с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки (прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации) при нормализации уровня антител к тканевой трансглутаминазе в течение года после установления диагноза и четкой положительной клинической динамике (исчезновение кишечных и внекишечных проявлений целиакии, нормализация параметров физического развития) с целью исключения ненужных инвазивных дорогостоящих вмешательств [1].

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

- **Рекомендуется** проведение контрольного эндоскопического исследования **эндоскопического исследования (эзофагогастродуоденоскопия)** с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки (прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации) в случае стойкого сохранения повышенного уровня антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию или персистенции симптоматики, несмотря на проводимую диетотерапию с целью оценки степени повреждения слизистой оболочки кишки [13,16]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

Комментарий: *проводится в компетентной медицинской организации.*

- **Рекомендуется** на каждом этапе диспансерного наблюдения проводить комплекс клинико-лабораторных исследований с целью контроля состояния, своевременной коррекции терапии, в т.ч. диетотерапии, определения показаний и назначения более углубленного обследования
- Клинический осмотр и антропометрические исследования (измерение роста, массы тела) – всем пациентам, в среднем - 1 р/год;
- Исследования общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам, в среднем, - 1 р/год;
- Анализ крови биохимический общетерапевтический: Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, Исследование уровня ферритина в крови - в среднем, ежегодно;
Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня ионизированного кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследования уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, определения уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови – опционно, по показаниям;
- Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови - в среднем, ежегодно
- Исследование гормонов тиреоидного профиля: Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, Исследование уровня общего тироксина (Т4) сыворотки крови, Определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови – в среднем, ежегодно, Исследование уровня тиреоглобулина в крови Определение содержания антител к тироглобулину в сыворотке крови – по показаниям;
- Копрологическое исследование – в среднем, ежегодно;
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) – по показаниям;
- Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез – в среднем, 1 р/год;
- Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное (УЗИ органов малого таза) у девочек старше 12 лет - по показаниям, в среднем 1р/год;
- Рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника (1 раз в 2 года) – по показаниям;
- Консультацию специалистов по показаниям: Прием (осмотр, консультация) врача - детского эндокринолога первичный и повторный (в т.ч., с целью оценки необходимости скрининговых исследований на предмет дебюта сахарного диабета), Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный и повторный, Прием (осмотр, консультация) врача-

дерматовенеролога первичный и повторный, Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный и повторный и проч. [13, 16]

Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С)

6. Организация оказания медицинской помощи

Пациентам с целиакией, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь оказывается врачом-гастроэнтерологом, врачом-диетологом врачом-педиатром и иными врачами-специалистами. Диагностика целиакии может проводиться в амбулаторных условиях:

- пациентам с моносимптомным/бессимптомным течением целиакии при наличии диагностических возможностей (проведение ЭГДС, серологическая диагностика, HLA-типирование);
- когда диагноз можно установить без проведения патолого-анатомического (гистологического) исследования согласно протоколам ESPGHAN 2012-2019гг. Однако окончательное заключение по диагнозу должен вынести специалист, обладающий опытом ведения пациентов с этой патологией.

Показаниями для госпитализации пациентов с целиакией или подозрением на нее являются:

- необходимость выполнения сложных инвазивных диагностических медицинских вмешательств, требующих последующего наблюдения в условиях круглосуточного или дневного стационара;
- необходимость проведения диагностики, лечения, реабилитации в стационарных условиях;
- при наличии помимо симптомов целиакии сопутствующей патологии или осложнений и др., требующих стационарного обследования [13].

Детям со среднетяжелым и легким течением целиакии при необходимости проведения диагностической программы с комплексом терапии и оценкой эффективности безглютеновой диеты медицинская помощь может быть оказана в условиях дневного стационара. Показания для госпитализации в круглосуточный или дневной стационар медицинской организации, оказывающей специализированную медицинскую помощь при целиакии и подозрении на нее определяются врачом-гастроэнтерологом, а при его отсутствии, врачом-диетологом, врачом-педиатром (врачом общей практики (семейным врачом)).

Показаниями к госпитализации для оказания экстренной и неотложной медицинской помощи являются:

- тяжелый синдром нарушенного всасывания (нарушение водно – электролитного баланса, тяжелая недостаточность питания);
- другие осложнения целиакии, в том числе при наличии сопутствующих заболеваний, тяжелого течения, жизнеугрожающие состояния.

Организация диетического питания пациентов при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с Приложением 3 приказа Минздрава России от 23.09.2020 № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием».

Показанием к выписке пациента из медицинской организации является:

1. завершение курса лечения, или одного из этапов оказания специализированной медицинской (в т.ч. установление диагноза) в условиях круглосуточного или дневного стационара при условии отсутствия осложнений лечения, требующих медикаментозной коррекции и/или медицинских вмешательств в стационарных условиях;
2. отказ пациента или его законного представителя от специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара;
3. необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента в профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам или телемедицинской консультации и/или предварительного осмотра пациента врачами специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Исходы и прогноз

Противорецидивное лечение: строгая пожизненная безглютеновая диета является залогом нормализации строения и функций тонкой кишки, устранения обменных нарушений, обеспечения нормальных темпов физического, психического и полового развития ребенка. Дополнительное медикаментозное лечение проводится по индивидуальным показаниям.

Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения и онкологические заболевания (в частности,

T-клеточной лимфомы тонкой кишки. При строгом пожизненном соблюдении безглютеновой диеты прогноз благоприятный.

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

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии	Оценка выполнения
Первичное обследование при постановке диагноза		
1.	Выполнено серологическое обследование: определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (иммуноглобулина класса А (IgA)/определение содержания антител к эндомизию в крови (иммуноглобулина класса А (IgA))/ антител к деамидированным пептидам глиаина при диагностике	Да/Нет
2.	Выполнена Эзофагогастродуоденоскопия с забором биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки (биопсия двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки (прижизненное патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала четвертой категории сложности без применения декальцинации (за исключением пациентов с уровнем антител к тканевой трансглутаминазе в крови (иммуноглобулин класса А (IgA) в 10 раз выше верхней границы нормы) при диагностике	Да/Нет
3.	Выполнено исследование общего (клинического) анализа крови развернутого и определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови.	Да/Нет
4.	Выполнено назначение безглютеновой диеты	Да/Нет
Обследование при диспансерном наблюдении		
1111	Выполнено серологическое обследование: определение содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (иммуноглобулина класса А (IgA)/ определение содержания антител к эндомизию в крови (иммуноглобулина класса А (IgA)) для контроля качества соблюдения диеты	Да/Нет
5.	Назначена Эзофагогастродуоденоскопия с Биопсией двенадцатиперстной кишки эндоскопической и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала двенадцатиперстной кишки в случае стойкого сохранения повышенного уровня антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию или персистенции симптоматики, несмотря на проводимую диетотерапию	Да/Нет

6.	Выполнено Исследование общего (клинического) анализа крови развернутого и определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня ферритина в крови - в среднем, ежегодно.	Да/Нет
----	--	--------

Список литературы

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I.R, Mearin M.L., Phillips A, Shamir R, Troncone R., Giersiepen K, Branski D., Catassi C., Lelgeman M., Maki M., Ribes-Koninckx C, Ventura A., Zimmer K.P., for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54: 136–160
2. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2019 Feb;39(1):23-31. doi: 10.1080/20469047.2018.1504431. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30099930
3. Shan, L., Molberg O., Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla S. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002 297 (5590): 2275-9
4. Greco L, Romino R, Coto I et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002 May;50(5):624-8
5. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:190–5
6. Vermeulen BA, Hogen Esch CE, Yuksel Z, Koning F, Verduijn W, Doxiadis II, Schreuder GM, Mearin ML. Phenotypic variance in childhood coeliac disease and the HLA-DQ/DR dose effect. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(1):40-5
7. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–91
8. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinoicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, Elli L, Grizzi F. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017 May 15; 8(2): 11-99
9. Alaedini A., Green P. Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a Complex Autoimmune Disorder. *Ann Intern Med*. 2005; 142:289-298
10. Бельмер С.В. Эпидемиология целиакии: факты и выводы. Лечащий врач Медицинский портал. 2013.02.28 <https://www.lvrach.ru/2013/01/15435596/>
11. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2018; 16:823–836
12. Trovato CM, Montuori M, Vzlitutti F et al. The Challenge of Treatment in Potential Celiac Disease. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2019, Article ID 8974751, 6 pages
13. 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.) / Парфенов А. И., Маев И. В., Баранов А. А., Бакулин И. Г., Сабельникова Е. А., Крумс Л. М., Бельмер С. В., Боровик Т. Э., Захарова И.

Н., Дмитриева Ю. А., Рославцева Е. А., Корниенко Е. А., Хавкин А. И., Потапов А. С., Ревна М. О., Мухина Ю. Г., Щербаков П. Л., Федоров Е. Д., Белоусова Е. А., Халиф И. Л., Хомерики С. Г., Ротин Д. Л., Воробьева Н. Г., Пивник А. В., Гудкова Р. Б., Быкова С. В., Чернин В. В., Вохмянина Н. В., Пухликова Т. В., Дегтярев Д. А., Дамулин И. В., Мкртумян А. М., Джулай Г. С., Тетруашвили Н. К., Барановский А. Ю., Назаренко Л. И., Харитонов А. Г., Лоранская И. Д., Яковенко Э. П., Сайфутдинов Р. Г., Ливзан М. А., Абрамов Д. А., Осипенко М. Ф., Орешко Л. С., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И., Ефремов Л. И. // Альманах клинической медицины. - 2016. - Том 44, № 6. - С. 661-88. [doi:10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688](https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688)

14. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2013; 108: 656-676 20
15. Downey L, Houten R, Murch S, Londson D. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2015;351:h4513
16. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Lundin KEA. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal* 2019, Vol. 7(5) 583–613 DOI: 10.1177/2050640619844125 journals.sagepub.com/home/ueg
17. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2019. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Publish Ahead of Print DOI : 10.1097/MPG.0000000000002497
18. Putman MS, Haagensen A, Neuringer I, Sicilian L. Celiac Disease in Patients with Cystic Fibrosis-Related Bone Disease. *Case Rep Endocrinol*. 2017;2017:2652403. doi: 10.1155/2017/2652403. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29230333; PMCID: PMC5688374
19. Imrei M, Németh D, Szakács Z, Hegyi P, Kiss S, Alizadeh H, Dembrovszky F, Pázmány P, Bajor J, Párniczky A. Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021 Aug 28;11(9):859. doi: 10.3390/jpm11090859. PMID: 34575636; PMCID: PMC8470465
20. Banjar H, Bawazir A, Ghomraoui F, Alotaibi K, Alotaibi A, Alotaibi S, Sayyari R, Alsalem K. The first report on the association of celiac disease and cystic fibrosis in a tertiary care center in Saudi Arabia. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2022 Mar;9(1):56-61. doi: 10.1016/j.ijpam.2021.05.001. Epub 2021 May 31. PMID: 35573074; PMCID: PMC9072230

21. Maiuri L, Raia V, Piacentini M, Tosco A, Vilella VR, Kroemer G. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and autophagy: hereditary defects in cystic fibrosis *versus* gluten-mediated inhibition in celiac disease. *Oncotarget*. 2019 Jul 9;10(43):4492-4500. doi: 10.18632/oncotarget.27037. PMID: 31321000; PMCID: PMC6633896
22. Werkstetter KJ, Korponay-Szabó IR, Popp A, et al. Accuracy in Diagnosis of Celiac Disease Without Biopsies in Clinical Practice. *Gastroenterology*. 2017;153(4):924-935. doi:10.1053/j.gastro.2017.06.002
23. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-156
24. Caprai S, Vajro P, Ventura A, et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:803–6
25. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001;38:767–8
26. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004;89:1014–7
27. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome—influence of age. *Clin Exp Immunol* 2009;156:205–10
28. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb;54(2):229-41. doi: 10.1097/MPG.0b013e318216f2e5
29. Magazzù, G.; Aquilina, S.; Barbara, C.; Bondin, R.; Brusca, I.; Bugeja, J.; Camilleri, M.; Cascio, D.; Costa, S.; Cuzzupè, C.; et al. Recognizing the Emergent and Submerged Iceberg of the Celiac Disease: ITAMA Project—Global Strategy Protocol. *Pediatr. Rep.* 2022, 14, 293-311. <https://doi.org/10.3390/pediatric14020037>
30. Cataldo F, Lio D, Marino V, et al. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut* 2000; 47:366–9
31. Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003; 52:1567–71

32. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, Catassi C, Ciacci C, Discepolo V, Dolinsek J, Donat E, Gillett P, Guandalini S, Husby Md DMSc S, Koletzko Md S, Koltai T, Korponay-Szabó IR, Kurppa K, Lionetti E, Mårild K, Martinez Ojinaga E, Meijer C, Monachesi C, Polanco I, Popp A, Roca M, Rodriguez-Herrera A, Shamir R, Stordal K, Troncone R, Valitutti F, Vreugdenhil A, Wessels M, Whiting P; ESPGHAN Special Interest Group on Celiac Disease. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022 Sep 1;75(3):369-386. doi: 10.1097/MPG.0000000000003540. Epub 2022 Jun 27. PMID: 3575852
33. Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, et al. Seronegative celiac disease: Shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis.* 2016 Sep;48(9):1018-22. DOI: 10.1016/j.dld.2016.05.024
34. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Калинина Е.Ю., Бельмер С.В., Хавкин А.И. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (ESsCD) 2019 года. *Вопросы детской диетологии.* 2019; 17(6): 14–22. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-6-14-22
35. Pellegrino S, Furfaro F, Tortora A, et al. The importance of disease prevalence in assessing the diagnostic value of a test: endoscopic markers in celiac disease. *Digestion.* 2013;87:254–261
36. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.* 2021 Jul 9;10(4):53-71. doi: 10.5409/wjcp.v10.i4.53. PMID: 34316439; PMCID: PMC8290992
37. Sheiko MA, Feinstein JA, Capocelli KE, et al. The concordance of endoscopic and histologic findings of 1000 pediatric EGDs. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:1385–1391
38. Cammarota G, Cesaro P, Cazzato A, et al. The water immersion technique is easy to learn for routine use during EGD for duodenal villous evaluation: a single-center 2-year experience. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:244–248
39. Cammarota G, Cazzato A, Genovese O, et al. Water-immersion technique during standard upper endoscopy may be useful to drive the biopsy sampling of duodenal mucosa in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:411–416.
40. Iovino P, Pascariello A, Russo I, et al. Difficult diagnosis of celiac disease: diagnostic accuracy and utility of chromo-zoom endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:233–240
41. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, et al. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:177–85
42. Rashid M, MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol* 2009;9:78
43. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, et al. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:207–12

44. McCarty TR, O'Brien CR, Gremida A, Ling C, Rustagi T. Efficacy of Duodenal Bulb Biopsy for Diagnosis of Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endosc Int Open* 2018 Nov;6(11):E1369-E1378. doi: 10.1055/a-0732-5060. Epub 2018 Nov
45. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, et al. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2008;67:1082–1087
46. Özakıncı H, Kırmızı A, Tural M, Kiremitçi S, Savaş B, Kuloğlu Z, Kansu A, Ensari A. Duodenal bulb biopsy in the diagnostic work-up of coeliac disease. *Virchows Arch.* 2020 Oct;477(4):507-515. doi: 10.1007/s00428-020-02832-6. Epub 2020 May 13. PMID: 32405928.
47. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, Rosario E, Cross SS, Vergani P, et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology* 2016;150:1125-34
48. Кочнева Л.Д. Качество жизни детей и подростков с целиакией в остром периоде и на фоне безглютеновой диеты автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук Ставрополь – 2021- 22с.
49. Антишин А.С. Целиакия у школьников г. Москвы: популяционные, серологические и генетические особенности. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук Москва – 2022- 22с.
50. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, Lebwohl B. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2023 Jan 1;118(1):59-76
51. Marsh MN. Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Michael N Marsh, editor. *Coeliac Disease.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992:136-191 17
52. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999. 11 (10): 1185–94
53. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:838-43
54. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): Controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:826-36
55. Das P, Gahlot GP, Singh A, Baloda V, Rawat R, Verma AK, et al. Quantitative histology-based classification system for assessment of the intestinal mucosal histological changes in patients with celiac disease. *Intest Res* 2019;17:387-97
56. Das P, Vaiphei K, Amarapurkar AD, Sakhuja P, Nada R, Paulose RR, Chaturvedi R, Sekaran A, Kini U, Rastogi A, Kumari N, Pulimood A, Banerjee M, Kinra P, Singh L, Puri A, Pai G, Kochhar R, Dhali GK, Ramakrishna BS, Sood A, Ghoshal UC, Ahuja V, DattaGupta S, Makharia GK, Misra V. Best practices of handling, processing, and interpretation of small intestinal biopsies for

- the diagnosis and management of celiac disease: A joint consensus of Indian association of pathologists and microbiologists and Indian society of gastroenterology. *Indian J Pathol Microbiol.* 2021 Jun;64(Supplement):S8-S31. doi: 10.4103/IJPM.IJPM_1405_20. PMID: 34135135
57. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Синдром энтероколита, индуцированного пищевыми белками (FPIES): современные принципы диагностики и лечения на основании анализа положений международного консенсуса. *Педиатрия (Прил. К журн. Consilium Medicum)* 2018;1; 15-22
58. Robert ME, Crowe SE, Burgart L, Yantiss RK, Lebowitz B, Greenson JK, Guandalini S, Murray JA. Statement on Best Practices in the Use of Pathology as a Diagnostic Tool for Celiac Disease: A Guide for Clinicians and Pathologists. *Am J Surg Pathol.* 2018 Sep;42(9):e44-e58. doi: 10.1097/PAS.0000000000001107. PMID: 29923907
59. Rostami K, Marsh MN, Johnson MW, Mohaghegh H, Heal C, Holmes G et al. ROC-king onwards: intraepithelial lymphocyte counts, distribution & role in coeliac disease mucosal interpretation. *Gut* 2017; Dec(66)12: 2080-2086
60. Mahadeva S, Wyatt JL, Howdle PD. Is a raised intraepithelial lymphocyte count with normal duodenal villous architecture clinically relevant? *J Clin Pathol* 2002;55:424-8.
61. Villanacci V, Ciacci C, Salviato T, Leoncini G, Bonetti LR, Ragazzini T, Limarzi F, Saragoni L. Histopathology of Celiac Disease. Position Statements of the Italian Group of Gastrointestinal Pathologists (GIPAD-SIAPEC). *Transl Med UniSa.* 2020 Dec 31;23:28-36. PMID: 33457319; PMCID: PMC7789930;
62. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:140–6
63. Yulia Dmitrieva , Elena Kasatkina , Elena Roslavtseva , Tatyana Borovik , Irina Zakharova Distribution of HLA-DR-DQ genotypes in Russian children with coeliac disease *J Pediatr Gastroenterol Nutr* Vol. 66, Supplement 2, April 2018; P. 151
64. Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Курьянинова В.А., Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Касаткина Е.Н., Климов Л.Я., Иванова А.В., Радченко Е.Р., Шулешко О.В. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией. *Медицинский Совет.* 2020;(10):74-80.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-74-80>
65. Клинико – генетические параллели при целиакии у детей Томска [текст] / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова и др. // *Педиатрическая фармакология.* – 2007. - Т. 4. - №5. – С. 25 – 32.
66. Влияние полиморфизма генов IL1B, IL1RN, IL4, ILRA на развитие синтропных аутоиммунных заболеваний у детей: сахарного диабета 1 типа, аутоиммунного тиреоидита,

- целиакии [текст] / Е.И. Кондратьева, В.П. Пузырев, А.А. Рудко, Е.В. Лошкова и др. // Медицинская иммунология. -2006. - Т.8. - № 2. – С. 226-227.
67. Целиакия у детей. Издание второе переработанное и дополненное. Глава «Целиакия в свете синтропных заболеваний и генов» / Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В.- С. 51-71; Москва; ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 416 с.
68. Hadithi M, von Blomberg VM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007;147:294–302
69. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей/ Под. ред. проф. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2015 – 720 с. ISBN 978-5-9986-0115-2. Раздел 9.3.1 Организация лечебного питания при целиакии у детей. С. 256 Безглютеновая диета
70. Welstead L. The Gluten-Free Diet in the 3rd Millennium: Rules, Risks and Opportunities. *Diseases* 2015, 3, 136-149; doi:10.3390/diseases3030136
71. Norström F, Sandström O, Lindholm L, Ivarsson A. A gluten-free diet effectively reduces symptoms and health care consumption in a Swedish celiac disease population. *BMC Gastroenterol.* 2012;12(1):125. doi:10.1186/1471-230X-12-125
72. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(4):669-673. doi:10.1093/ajcn/79.4.669
73. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1044-1052. doi:10.1111/j.1365- 2036.2008.03669.x
74. West J, Logan RFA, Smith CJ, et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ.* 2004;329(7468):716-719. doi:10.1136/bmj.38169.486701.7C
75. Olén O, Askling J, Ludvigsson JF, et al. Coeliac disease characteristics, compliance to a gluten free diet and risk of lymphoma by subtype. *Dig Liver Dis.* 2011;43(11):862-868. doi:10.1016/j.dld.2011.07.012
76. Pinto-Sánchez MI, Causada-Calo N, Bercik P, et al. Safety of Adding Oats to a Gluten-Free Diet for Patients With Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Observational Studies. *Gastroenterology.* 2017;153(2):395-409.e3. doi:10.1053/j.gastro.2017.04.009
77. Codex Alimentarius Commission of FAO/WHO. Draft revised standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten, FAO/WHO, Geneva 30 June-4 July 2008, COMMISSION REGULATION (EC) No 41/2009 of 20 January 2009 concerning the composition and labelling of foodstuffs suitable for people intolerant to gluten (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union* 21.1.2009 L 16/3-5

78. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. —М.: б. и., 2019. — 112 с. С. 39-41 ISBN 978-5-6042256-5-3
79. AO ECS position statement on drugs, hygiene products and cosmetics, <http://www.aoecs.org/>
80. <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>
81. AO ECS Gluten Free Standard, <https://www.aoecs.org/aoecs-gluten-free-standard>
82. Abdi F, Zuberi S, Blom JJ, Armstrong D, Pinto-Sanchez MI. Nutritional Considerations in Celiac Disease and Non-Celiac Gluten/Wheat Sensitivity. *Nutrients*. 2023 Mar 19;15(6):1475. doi: 10.3390/nu15061475. PMID: 36986205; PMCID: PMC10058476
83. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(8):811-816. doi:10.1111/j.1365-2036.2009.03945.x
84. Kavak US, Yüce A, Koçak N, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(4):434-436
85. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4638-4643
86. Johnson A.N., Skaff A.N., Senesac L. Medication and Supplement Use in Celiac Disease. *US Pharmacist*. 2014;39(12):44-48
87. Primec M, Klemenak M, Di Gioia D, Aloisio I, Bozzi Cionci N, Quagliariello A, Gorenjak M, Mičetić-Turk D, Langerholc T. Clinical Intervention Using Bifidobacterium Strains in Celiac Disease Children Reveals Novel Microbial Modulators of TNF- α and Short-Chain Fatty Acids. *Randomized Controlled Trial*. *Clin Nutr* 2019 Jun;38(3):1373-1381. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.931. Epub 2018 Jun 18
88. Chibbar R, Levinus A, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and Probiotics. *Nutrients*. 2019 Oct; 11(10): 2375. Published online 2019 Oct 5. doi:10.3390/nu11102375 PMCID: PMC6836185 PMID: 31590358
89. Алгоритм реабилитации больных с целиакией / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 15–19.
90. Реабилитация больных с белково-энергетическим дефицитом и задержкой роста / Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2012. – № 26. – С. 88–91.
91. Опыт применения специализированной смеси для энтерального питания у детей с нутритивным дефицитом. Е.И. Кондратьева, Г.Н. Янкина, Е.В. Лошкова, Н.И. Капранов, В.Д. Шерман. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. №4, 2016. С. 98-104. Роль образовательных программ в реабилитации больных целиакией.

92. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *N Engl J Med* 2014; 371:1304-1315
93. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014 Oct 2;371(14):1295-130336
94. Anania C, Olivero F, Spagnolo A, Chiesa C, Pacifico L. Immune response to vaccines in children with celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2017 May 14;23(18):3205-3213. doi: 10.3748/wjg.v23.i18.3205. PMID: 28566880; PMCID: PMC5434426
95. Passanisi S, Dipasquale V, Romano C. Vaccinations and Immune Response in Celiac Disease. *Vaccines (Basel)*. 2020 Jun 5;8(2):278
96. Методические указания МУ 3.3.1.1095—02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок». Методические указания МУ 3.3.1.1123—02 Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявления после иммунизации, Москва, 2019
97. Leonardi S., Longo R., Cotugno M., Tardino L., Spina M., Lionetti E., La Rosa M. Vaccination and celiac disease: Results of a retrospective study. *Minerva Pediatr*. 2011;63:363–367; Park S.-D.
98. Markowitz J., Pettei M., Weinstein T., Sison C.P., Swiss S.R., Levine J. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2007;44:431–435
99. Schäppi M.G., Meier S., Bel M., Siegrist C.-A., Posfay-Barbe K.M., H1N1 Study Group Protective antibody responses to influenza A/H1N1/09 vaccination in children with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2012;54:817–819
100. Sari S., Dalgic B., Basturk B., Gonen S., Soylemezoglu O. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in children with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2011;53:532–535
101. Urganci N., Kalyoncu D. Response to hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2013;56:408–411
102. Simre K., Uibo O., Peet A., Tillmann V., Kool P., Hämäläinen A.-M., Siljander H., Virtanen S., Ilonen J., Knip M., et al. Exploring the risk factors for differences in the cumulative incidence of coeliac disease in two neighboring countries: The prospective DIABIMMUNE study. *Dig. Liver Dis*. 2016;48:1296–1301
103. Silvester J.A., Leffler D.A. Is Autoimmunity Infectious? The Effect of Gastrointestinal Viral Infections and Vaccination on Risk of Celiac Disease Autoimmunity. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2017;15:703–705
104. Vaarala O., Jokinen J., Lahdenkari M., Leino T. Rotavirus Vaccination and the Risk of Celiac Disease or Type 1 Diabetes in Finnish Children at Early Life. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2017;36:674–675

105. Hemming-Harlo M., Lähdeaho M.-L., Mäki M., Vesikari T. Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2019;38:539–541
106. Snyder J, Butzner JD, DeFelice AR, Fasano A, Guandalini S, Liu E, Newton KP. Evidence-Informed Expert Recommendations for the Management of Celiac Disease in Children. *Pediatrics.* 2016 Sep;138(3):e20153147. doi: 10.1542/peds.2015-3147. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27565547
107. Urganci N, Kalyoncu D. Response to hepatitis A and B vaccination in pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:408–11
108. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, Kapitány A, Kovács JB, Balogh M, Szabados K, Tumpek J, Sipka S, Korponay-Szabó IR. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics.* 2008 Jun;121(6):e1570-6
109. Filippelli M, Garozzo MT, Capizzi A, Spina M, Manti S, Tardino L, Salpietro C, Leonardi S. Immune response to hepatitis B virus vaccine in celiac subjects at diagnosis. *World J Hepatol.* 2016 Sep 18;8(26):1105-9
110. Opri R., Veneri D., Mengoli C., Zanoni G. Immune response to Hepatitis B vaccine in patients with celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Vaccines Immunother.* 2015;11:2800–2805
111. Opri R., Veneri T, Vande Vijver E, et al. Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease: a multicentre prospective study. *Acta Gastroenterol Belg* 2019;82:27–30
112. Rousseff T, Claeys T, Vande Vijver E, et al. Hepatitis B virus vaccination and revaccination response in children diagnosed with coeliac disease: a multicentre prospective study. *Acta Gastroenterol Belg* 2019;82:27–30
113. Heshin-Bekenstein M, Turner D, Shamir R, et al. Hepatitis B virus revaccination with standard versus Pre-S vaccine in previously immunized patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:400–3
114. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации – Целиакия, 2016 <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/ceciac-disease/ceciac-disease-russian>
115. Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD, Hill DA. Celiac Disease. Downloaded from the American Family Physician Web site at www.aafp.org/afp.
116. Аверкина Н.А. «Особенности течения целиакии у детей при длительной патогенетической терапии» - автореферат дисс... к.м.н., Москва, 2007, 27с.

117. Villanacci V , Vanoli A, Leoncini G, Arpa G, Salviato T, Bonetti LR, Baronchelli C, Saragoni L, Parente P. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica* 2020;112:186-196;DOI: 10.32074/1591-951X-157

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Аверкина Наталья Анатольевна – к.м.н., Врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ФГБУ «Детский медицинский центр», член Союза педиатров России
2. Александров Тимофей Леонидович – к.м.н., научный сотрудник отдела гастроэнтерологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России
3. Анисимова Инга Вадимовна — к.м.н., заведующая отделом организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
4. Балакирева Елена Александровна — профессор кафедры педиатрии, д.м.н., ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ»
5. Баранов Александр Александрович - академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России
6. Бельмер Сергей Викторович - д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2 ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, вице-президент Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
7. Бораева Татьяна Темирболатовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней №1 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, член Союза педиатров России
8. Боровик Татьяна Эдуардовна – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, гл.н.с. лаборатории питания здорового и больного ребенка, врач-диетолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Ассоциации здоровье детей, Ассоциации медицинских генетиков, ООО «Российская организация диетологов, нутрициологов и

- специалистов пищевой индустрии», Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
9. Бугун Ольга Витальевна – д.м.н., заместитель директора по клинической работе, главный врач Клиники, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
 10. Бушуева Татьяна Владимировна - д.м.н., гл.н.с. лаборатории питания здорового и больного ребенка, врач-диетолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, профессор кафедры биохимической генетики и наследственных болезней обмена веществ Института высшего образования и повышения квалификации Медико-генетического научного центра им. академика Н.П.Бочкова, член Ассоциации здоровье детей, Ассоциации медицинских генетиков, ООО «Российская организация диетологов, нутрициологов и специалистов пищевой индустрии», Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
 11. Быкова Белла Александровна – к.м.н., зав. отделом гастроэнтерологии ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н.Рыжих» Минздрава России
 12. Горелов Александр Васильевич - акад. РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора д.м.н., профессор кафедры детских болезней ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
 13. Гундобина Ольга Станиславовна к.м.н., в.н.с., врач-гастроэнтеролог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
 14. Гурова Маргарита Михайловна, - д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми СПбГПМУ ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ СПбГПМУ, зам.главного врача по мед.части СПб ГБУЗ КДЦД, академик МАНЭБ
 15. Дмитриева Юлия Андреевна, к.м.н., врач-педиатр, гастроэнтеролог, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), доцент кафедры педиатрии им. Г.Н.Сперанского РМАНПО
 16. Захарова Ирина Николаевна - д.м.н., проф., заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
 17. Звонкова Наталья Георгиевна - д.м.н., доцент, и.о. заведующей лабораторией питания здорового и больного ребенка, врач-диетолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»

- Минздрава России, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Ассоциации здоровье детей, Ассоциации медицинских генетиков, Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
18. Звягин Александр Алексеевич - д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, член Общества детскх гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов.
 19. Зокиров Нурали Зоирович – д.м.н., заведующий кафедрой Академии последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ФГБУ «ФНКЦ детей и подростков ФМБА России», член Союза педиатров России
 20. Кайтукова Елена Владимировна – к.м.н., заместитель руководителя по медицинской деятельности - руководитель консультативно-диагностического центра для детей, врач-гастроэнтеролог, в.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
 21. Камалова Аэлита Асхатовна - д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, член Союза педиатров России, член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
 22. Климов Леонид Яковлевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, декан педиатрического факультета Ставропольского государственного медицинского университета
 23. Комарова Елена Владимировна, д.м.н., заместитель руководителя по экспертизе инновационных методов лечения и реабилитации, врач-гастроэнтеролог, гл.н.с. отдела орфанных болезней и профилактики инвалидизирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России

24. Корниенко Елена Александровна, д.м.н., проф. заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО (Факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования) Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ), г. Санкт-Петербург, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
25. Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н, проф., руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой Генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П Бочкова» Минобрнауки России, заместитель директора по научной работе и руководитель центра муковисцидоза «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», эксперт комитета по диагностике, неонатальному скринингу и регистру Европейского общества по муковисцидозу (ECFS)
26. Куцев Сергей Иванович - академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «МГНЦ», главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, председатель профильной комиссии по медицинской генетике Минздрава России, президент Ассоциации медицинских генетиков России, г. Москва
27. Лошкова Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова, член Общества детскх гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
28. Налетов Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный детский специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, президент отделения Союза педиатров Росии в ДНР, член Общества детскх гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
29. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ

- педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России
30. Новикова Валерия Павловна, д.м.н., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми СПбГПМУ зав. лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ СПбГПМУ, академик МАНЭБ
31. Одинаева Нурниси Джумаевна., доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ МО «НИКИ детства Министерства здравоохранения Московской области»
32. Платонова Мария Михайловна, к.м.н., ст.н.с. отдела стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России
33. Печуров Дмитрий Владимирович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, главный внештатный специалист детский гастроэнтеролог МЗ Самарской области, член Союза педиатров России, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
34. Потапов Александр Сергеевич - д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории разработки новых технологий диагностики и лечения болезней детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), член ESPGHAN, член Союза педиатров России
35. Ревна Мария Олеговна - д.м.н., проф. заведующая кафедрой поликлинической педиатрии имени академика А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) Минздрава России, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
36. Репина Светлана Афанасьевна — к.м.н., врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ "Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова", член Ассоциации медицинских генетиков
37. Рославцева Елена Александровна - к.м.н., член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)

38. Рычкова Любовь Владимировна - член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г.Иркутск
39. Селимзянова Лилия Робертовна, к.м.н., заведующая отделом стандартизации и изучения основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им.Н.Ф.Филатова ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России
40. Сичинава Ирина Вениаминовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней КИДЗ имени Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России
41. Скворцова Вера Алексеевна, д.м.н. проф., гл.н.с. лаборатории питания здорового и больного ребенка, врач-диетолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Ассоциации здоровье детей, Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
42. Сурков Андрей Николаевич, д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением гастроэнтерологии для детей стационара для детей, заведующий отделом научных основ детской гастроэнтерологии, гепатологии и метаболических нарушений НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), член Союза педиатров России
43. Тепаев Рустэм Фаридович – д.м.н., руководитель службы анестезиологии-реанимации ДГКБ им З.А. Башляевой, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
44. Ткаченко Михаил Арнольдович, к.м.н., педиатр, гастроэнтеролог, член Союза педиатров России
45. Тяжева Алена Александровна - к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, член Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов

46. Хавкин Анатолий Ильич - д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра гастроэнтерологии и гератологии, главный научный сотрудник отдела педиатрии НИКИ детства Минздрава Московской области, Председатель Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN)
47. Шелыгин Юрий Анатольевич – академик РАН, д.м.н., профессор, Президент Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России», научный руководитель ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, главный внештатный специалист колопроктолог Минздрава России
48. Яблокова Екатерина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней КИДЗ имени Н.Ф.Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) член Союза педиатров России
49. Янкина Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

При участии представителя пациентской ассоциации:

Романовская И. Э. - к.ф.н., доцент, президент Национальной ассоциации организаций и граждан, осуществляющих поддержку лиц с целиакией и с интолерантностью к глютену «Жизнь без глютена»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Настоящие рекомендации предназначены для применения медицинскими организациями и учреждениями федеральных, территориальных и муниципальных органов управления здравоохранением, систем обязательного и добровольного медицинского страхования, другими медицинскими организациями различных организационно-правовых форм деятельности, направленной на оказание медицинской помощи.

Настоящие рекомендации устанавливают виды, объем и индикаторы качества медицинской помощи детям с целиакией.

Клинические рекомендации созданы на основании систематического обзора литературы 1990-2020 гг. Medline (Pubmed version), Embase (Dialog version) и Cochrane Library databases, а также международных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и ведению детей с целиакией.

Оценка качества доказательств и силы рекомендаций применения медицинских технологий проводилась в соответствии с унифицированной шкалой, приведенной в таблицах 1-3.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-педиатры;
2. Врачи-диетологи;
3. Врачи общей практики (семейные врачи);
4. Врачи-гастроэнтерологи;
5. Врачи-эндоскописты;
6. Врачи-патологоанатомы;
7. Врачи клинической лабораторной диагностики;
8. Врачи-эндокринологи;
9. Врачи-дерматовенерологи;
10. Врачи-аллергологи-иммунологи;
11. Врачи-травматологи-ортопеды;
12. Врачи-детские онкологи-гематологи;
13. Студенты медицинских ВУЗов;
14. Обучающиеся в ординатуре и аспирантуре.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
-----	-------------

1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1 Нормативные документы

Порядки оказания медицинской помощи:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. N 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

1. Прочие нормативно-правовые документы, с учетом которых разработаны клинические рекомендации:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011 г., № 48, ст. 6724);
2. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
3. Приказ МЗ РФ от от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»;
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 N 541н (ред. от 09.04.2018) "Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел "Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения"
5. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».

6. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
7. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
8. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»
9. Приказ Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494

Приложение А3.2 Дифференциальная диагностика целиакии

Дифференциальная диагностика целиакии с другими глютензависимыми состояниями (аллергия к белку пшеницы, чувствительность к глютену, не связанная с целиакией), таблица 1 [16, 50]

Таблица 1. Дифференциальная диагностика целиакии и глютензависимых заболеваний

Характеристика	Целиакия	Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией	Аллергия к белку пшеницы (IgE-опосредованная)
Заболееваемость	1%	0,6-6%	1%
Генетическая предрасположенность	В 95% HLA-DQ2 HLA-DQ8	В 50% HLA-DQ2 HLA-DQ8	100% атопия (пищевая аллергия)
Патогенез	Аутоиммунная реакция в ответ на поступление глютена	Неизвестен, возможно нарушение иммунного ответа, непереносимость углеводного компонента пшеницы (фруктаны, фруктоолигосахариды)	IgE – зависимая реакция на пищевые аллергены пшеницы
Антитела в сыворотке крови	tTG, EMA, DGP, AGA класса IgA	В 50% - AGA класса IgA	sIgE к пшенице, sIgE к омега-5-глиадину (анафилаксия), В 25% - AGA класса IgG
Патолого-анатомические (гистологические) изменения	Marsh I-IV (в большей степени III/IV)	Marsh 0-I	Marsh 0, I, II
Атрофия слизистой оболочки	Присутствует	Отсутствует	Может присутствовать
Симптомы	Кишечные и внекишечные	Кишечные и внекишечные	Кишечные и внекишечные
Время от момента потребления глютена до появления симптомов	Часы-месяцы	Часы-дни	Минуты-часы
Соблюдение безглютеновой диеты	Пожизненно	Неизвестно	Индивидуально. В среднем до 6 лет, в случае анафилаксии - пожизненно

tTG - АТ к трансаминазе, EMA - АТ к эндомизию, DGP - АТ к диамированным пептидам, AGA - антиглиадиновые АТ

Дифференциальная диагностика целиакии с учетом клинической симптоматики, таблица 2 [16,50,115]

Таблица 2. Заболевания, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику целиакии на основании клинической симптоматики

Гастроинтестинальные симптомы	Заболевания
Синдром мальабсорбции	Муковисцидоз Синдром Швахмана-Даймонда Недостаточность панкреатической липазы Аутоиммунная энтеропатия Врожденная лимфангиэктазия кишечника (синдром Вальдмана) а-беталипопротеинемия Недостаточность трипсин-энтерокиназы
СКР-подобные симптомы	Синдром избыточного бактериального роста Коллагеновая спру Воспалительные заболевания кишечника (Болезнь Крона) Лямблиоз Энтеропатия, вызванная вирусом иммунодефицита человека Гипогаммаглобулинемия Кишечная лимфома Синдром раздраженного кишечника Ишемический энтерит Непереносимость лактозы, фруктозы Другие иммунодефицитные состояния Пищевая аллергия (в том числе к белку коровьего молока) Непереносимость соевого белка Тропическое спру Туберкулез тонкой кишки Болезнь Уиппла Синдром Золлингера-Эллисона Состояния, сопровождающиеся дефицитом массы тела (нервная анорексия)
Повышение активности сывороточных аминотрансфераз	Вирусные гепатиты (А, В, С, D, E) Аутоиммунный гепатит Лекарственные поражения печени Неалкогольная жировая болезнь печени (метаболическая жировая болезнь печени) Первичные миопатии Болезнь Крона Нарушение функции щитовидной железы Надпочечниковая недостаточность
Внежелудочно-кишечные симптомы	
Задержка роста и развития ребенка	Гипофизарный нанизм Синдромальные формы низкорослости Хр. заболевания почек с развитием почечной недостаточности
Заболевания суставов и опорно-двигательного аппарата	Ювенильный идиопатический артрит Ревматоидный артрит Системная красная волчанка Туберкулез и др. инфекционные заболевания с поражением суставов (бруцеллез, туляремия)
Железодефицитная анемия	Анемия хронических заболеваний Талассемия Другие, редкие микроцитарные гипохромные анемии (сидеробластные, врожденные гемоглобинопатии)

Задержка полового развития	Конституциональная форма задержки полового созревания Хромосомные заболевания (синдромы Каллманна, Прадера-Вилли, Лоренса-Муна-Барде-Бидля, Расселла-Сильвера, Хенда-Шюллера-Крисчена) Плохо компенсированный сахарный диабет Заболевания щитовидной железы и других эндокринных органов (болезнь Иценко-Кушинга, гипертиреоза, пролактинома) Недостаточность питания Хронические декомпенсированные заболевания печени и почек Повышенные физические нагрузки (занятия профессиональным спортом)
----------------------------	---

Дифференциальная диагностика целиакии с другими заболеваниями на основании гистологических данных (таблица 3, 4).

Таблица 3. Гистопатологические изменения при других состояниях, которые могут потребовать дифференциального диагноза с целиакией [16]

Состояния, при которых отмечается нормальная архитектура ворсинок + повышенный уровень внутриэпителиальных лимфоцитов	Состояния, при которых отмечается умеренная атрофия ворсинок (Marsh1) + повышенный уровень внутриэпителиальных лимфоцитов
Пищевая аллергия с сенсibilизацией к коровьему молоку, сое, рыбе, яйцу и т. д.) Язвенная болезнь НР + гастродуоденит Применение лекарственных препаратов (НПВП, ИПП) Инфекционные заболевания (вирусы, вызывающие энтерит, <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i>) Иммунная дисрегуляция (ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, рассеянный склероз, аутоиммунная энтеропатия) Первичные иммунодефициты (общая переменная иммунная недостаточность) Реакция трансплантат против хозяина Воспалительные заболевания кишечника Синдром избыточного бактериального роста Синдром слепой кишечной петли Микроскопический колит (лимфоцитарный,	Инфекции (тропическое спру, лямблиоз, болезнь Уиппла, <i>Mycobacterium avium</i> , ВИЧ-энтеропатия) Коллагеновая спру Аутоиммунная энтеропатия Общий переменный иммунодефицит Болезнь трансплантат против хозяина ВЗК (болезнь Крона) Лекарственные препараты (микофенолата мофетил, колхицин, олмесартан, лозартан) Радиохимиотерапия Иммуномодулирующая терапия (анти-CTLA4 АТ) Эозинофильный гастроэнтерит СИБР Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL)

коллагенозный)	Белково-энергетическая недостаточность
Синдром раздраженного кишечника (СРК)	Амилоидоз
Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией	

НР – *Helicobacter pylori*

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ИПН - ингибиторы протонного насоса

Таблица 4. Заболевания, гистологическая картина которых, требует дифференциальной диагностики с целиакией [61,117].

Заболевание	Увеличение числа ВЭЛ	Атрофия ворсинок	Гистопатологические особенности для проведения дифференциального диагноза
Инфекционные заболевания			
Паразитарные инфекции	Редко выявляется в детском возрасте	Редко выявляется в детском возрасте	Выявление паразита (н-р, <i>Giardia</i>) Увеличение плазматических клеток в собственной пластинке СО
НР-положительный гастрит, язвенная болезнь	Возможно	Возможна, легкой степени	Фовеолярная метаплазия 12-ти перстной кишки; Увеличение плазматических клеток в собственной пластинке СО; Нейтрофильная инфильтрация собственной пластинки и эпителия; Более выраженные изменения в луковице 12-ти перстной кишки; Присутствие НР в биопсии желудка
Тропическое спру	Да	Да, легкой степени	Обширное поражение подвздошной кишки
Синдром избыточного бактериального роста	Да	Возможна	Изменения преимущественно легкой степени
Болезнь Уиппла	Редко	Да	Крупные пенистые макрофаги, содержащие гранулы с PAS-позитивным веществом в собственной пластинке СО
Вирусные гастроэнтериты и постинфекционные изменения	Да	Возможна, степень выраженности и вариабельна	Восстановление слизистой оболочки после разрешения инфекции
Применение лекарственных препаратов			
НПВП	Возможно	Редко, очаговая, легкой степени	Эрозии, нейтрофильная инфильтрация в собственной пластинке СО
Противоопухолевые и иммуномодуляторы	Редко	Возможна	Нарушение структуры крипт Нейтрофильная инфильтрация собственной пластинки СО;

лирующие препараты			Очаги апоптоза в криптах; Поражение других органов желудочно-кишечного тракта (гастрит, колит)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (олмесартан и др.)	Возможно	Часто, различной степени выраженности	Нейтрофильная инфильтрация собственной пластинки СО; Субэпителиальные депозиты коллагена, Очаги апоптоза в криптах
Другие иммуно-воспалительные состояния			
Коллагеновая спру	Да	Часто, различной степени выраженности	Субэпителиальные депозиты коллагена
Иммунодефицитные состояния, включая общий вариабельный иммунодефицит	Да	Возможна, различной степени выраженности	Уменьшение плазматических клеток в собственной пластинке СО Фолликулярная лимфоидная гиперплазия; Часто сопутствующий лямблиоз
Аутоиммунная энтеропатия	Возможно (изменения сходные с целиакией)	Да, различной степени выраженности	Нейтрофильная инфильтрация собственной пластинки СО, Уменьшение числа бокаловидных клеток и клеток Панета, Диффузное вовлечение других отделов желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтерит, колит)
Болезнь Крона с поражением 12-ти перстной кишки	Редко	Редко, очаговая (если определяется)	Эрозии/язвы, нейтрофильное воспаление; Нарушение структуры крипт; Микрогранулемы; Плазмоцитоз базального слоя; Поражение подвздошной и толстой кишки
Эозинофильный гастроэнтерит, энтеропатия, вызванная аллергией к белкам, включая чувствительность к глютену, не связанную с целиакией	Возможно	Возможна, обычно не выраженная	Увеличение количества эозинофилов в собственной пластинке СО, Вовлечение других отделов желудочно-кишечного тракта (энтерит, колит)

ВЭЛ - внутриэпителиальные лимфоциты

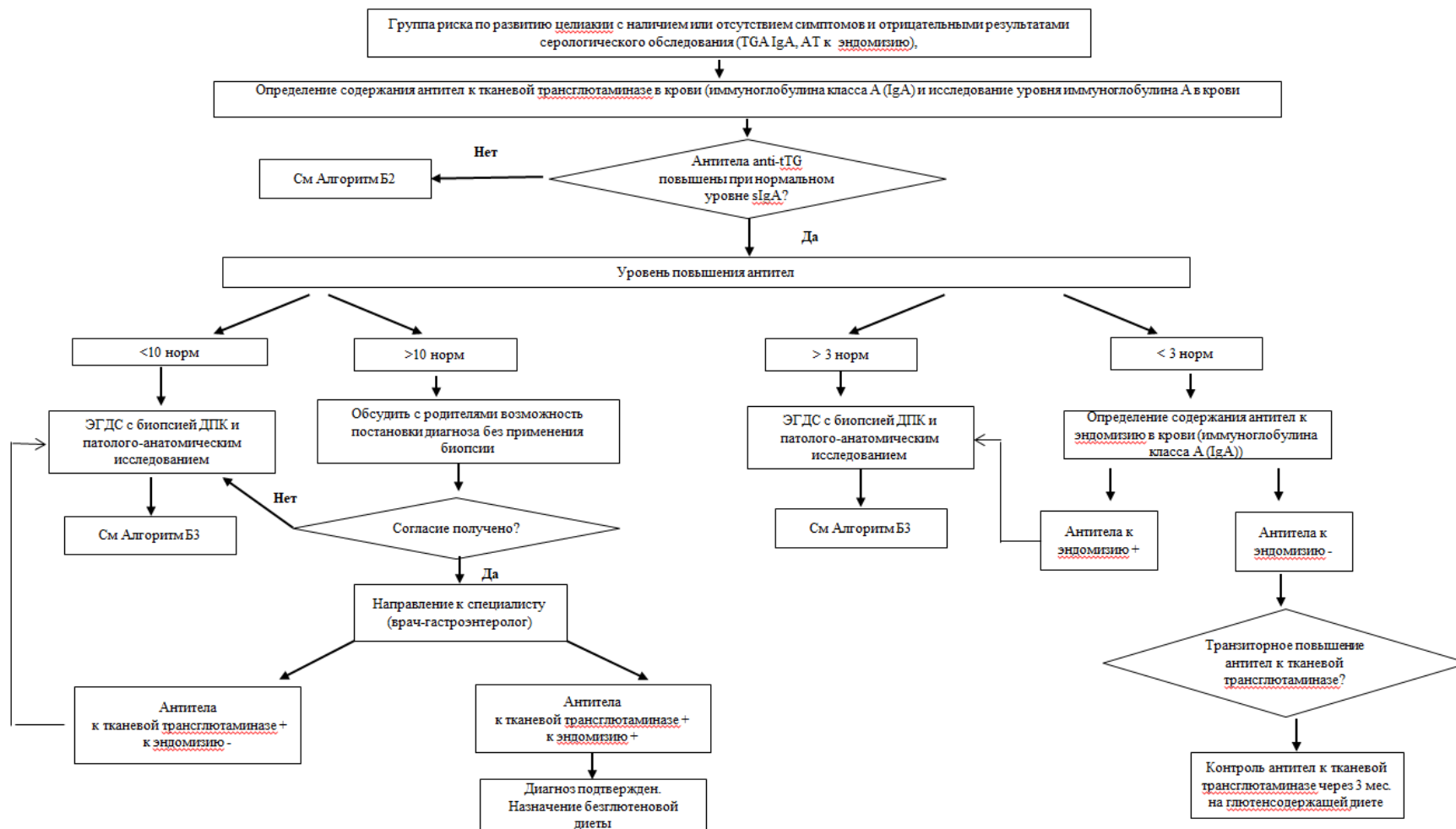
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

СО - слизистая оболочка

Приложение Б Алгоритмы действий врача

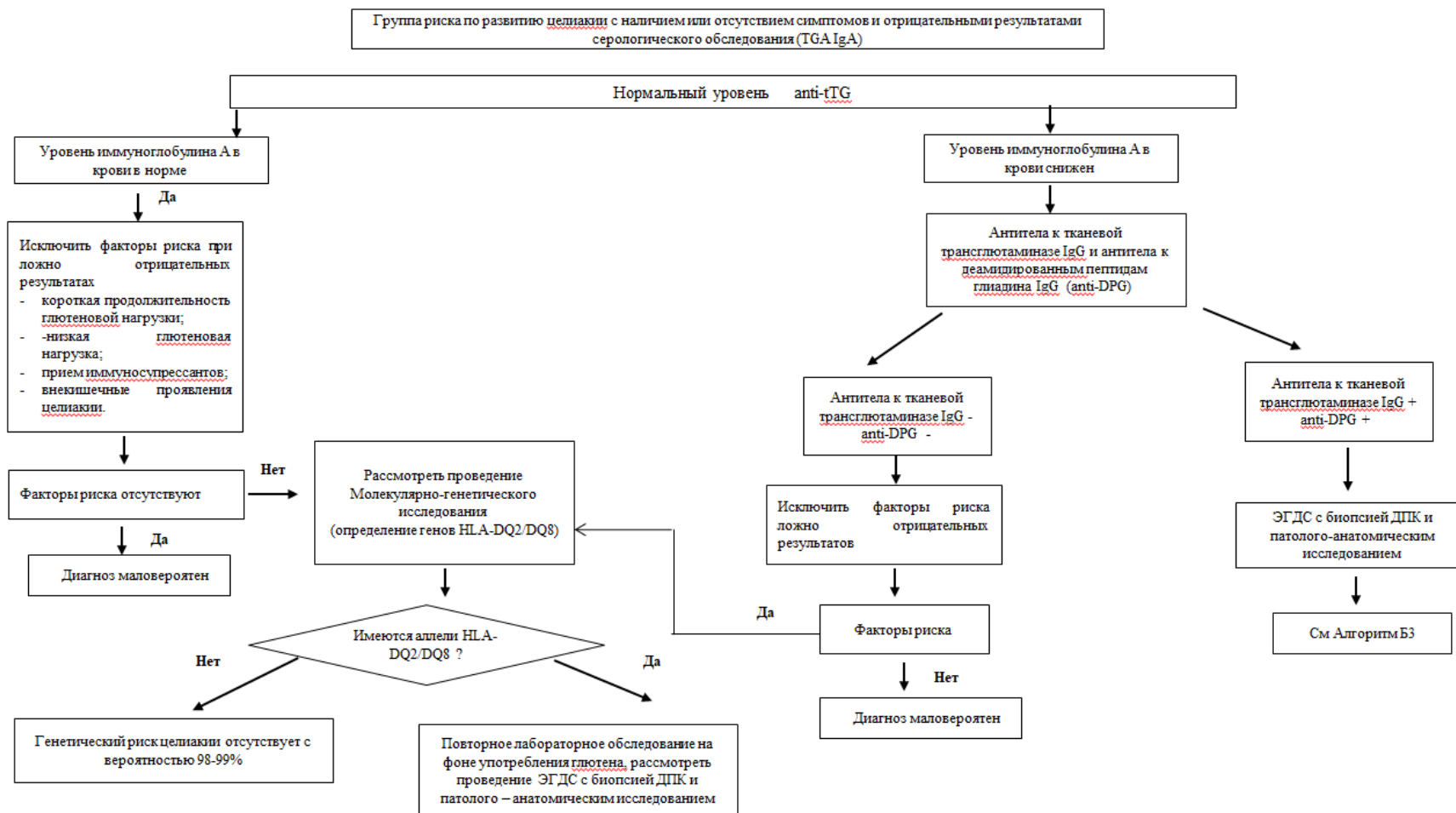
Приложение Б1: Алгоритм действий врача при подозрении на целиакию в соответствии с критериями ESPGHAN 2019

по [16] с изм.



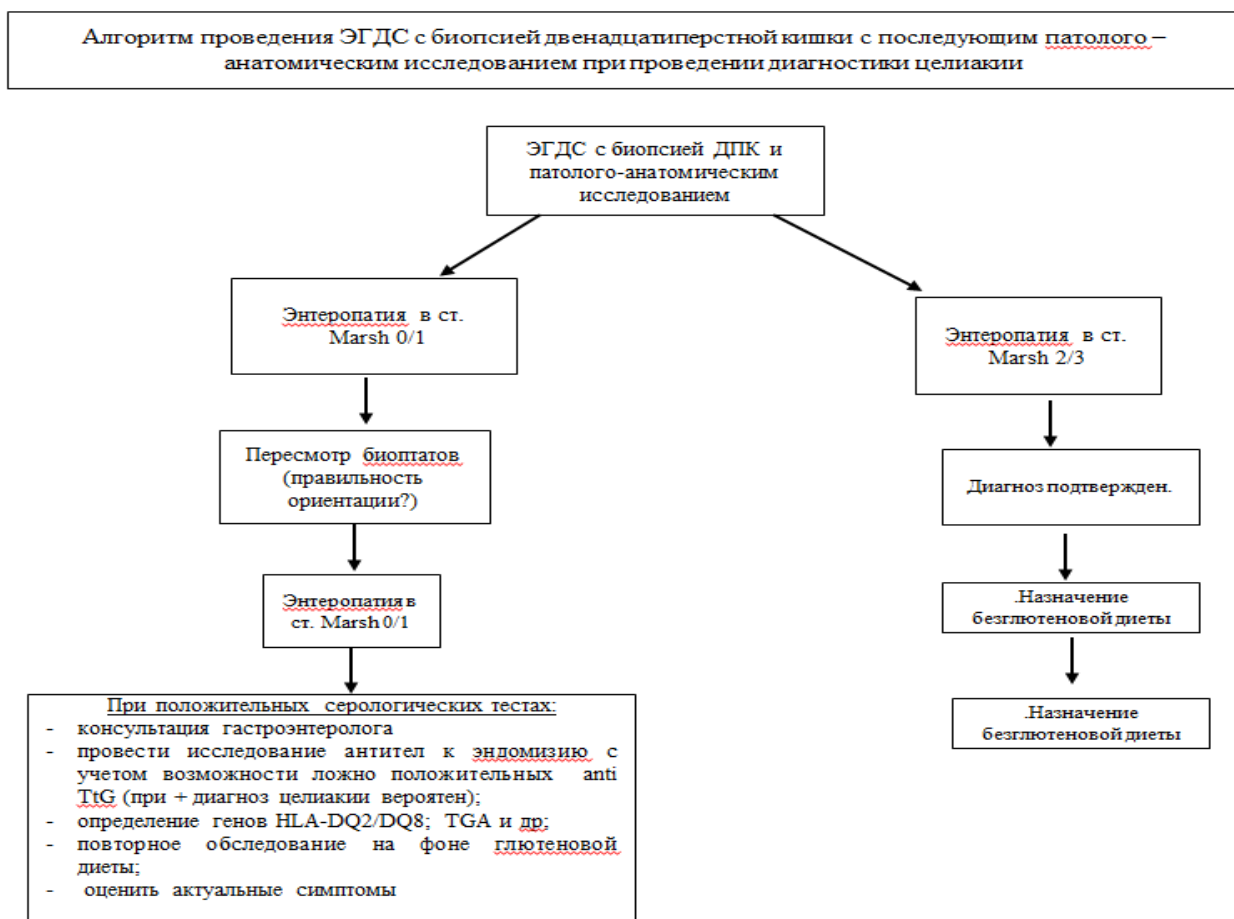
Приложение Б2: Алгоритм обследования пациента из группы риска по целиакии, в соответствии с критериями ESPGHAN 2019

по [16] с изм.



Приложение Б2: Алгоритм проведения ЭГДС с биопсией двенадцатиперстной кишки с последующим патолого-анатомическим исследованием при проведении диагностики целиакии, в соответствии с критериями ESPGHAN 2019

по [16] с изм.



Приложение В. Информация для пациента

Что такое целиакия?

Целиакия—наследственное полисиндромное заболевание, характеризующееся атрофией слизистой оболочки тонкой кишки под воздействием глютена (белка пшеницы, ржи, ячменя) и полным восстановлением слизистой при устранении из пищи токсичных продуктов.

Частота целиакии велика и составляет в популяции 1 случай на 100 человек по среднеевропейским данным. Проявления целиакии индивидуальны, неслучайно в медицинской литературе целиакию называют "Великий Мим", так как ее проявления и осложнения разнообразны, в зависимости от индивидуальных особенностей организма. У каждого человека с целиакией, пока не установлен диагноз, свои симптомы заболевания: кто-то страдает от болей в животе, кого-то замучили поносы, другого, наоборот, стойкие запоры, одни жалуются на отсутствие аппетита, другие - на гипераппетит, может быть отставание веса и росте, некоторые больные жалуются на боли в костях. Встречаются самопроизвольные переломы, агрессивное поведение, замкнутость, апатия, депрессивные состояния, сильные головные боли, мигрени, кожный зуд, аллергические поражения кожи и органов дыхания, частые вирусные заболевания, анемии, носовые кровотечения и даже ожирение. **Если не поставлен вовремя диагноз**, дети и взрослые годами наблюдаются у врача-гастроэнтеролога, врача-эндокринолога, врача-дерматовенеролога, врача-аллерголога-иммунолога, врача-травматолога-ортопеда, врача-детского онколога-гематолога, неоднократно госпитализируются в инфекционные, эндокринные, гастроэнтерологические, аллергологические, травматологические, неврологические и даже реанимационные и психиатрические отделения стационаров. При наличии ассоциированных с целиакией аутоиммунных и онкологических заболеваний (таких как аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, сахарный диабет, аутоиммунный гепатит, идиопатическая кардиомиопатия, ювенильные кровотечения, хроническая невынашиваемость беременности, остеопороз, лимфома тонкой кишки, аденокарцинома желудка, сквамозный рак пищевода и др.) значительно ухудшается качество жизни больных и, соответственно, во много раз удорожается лечение. Поздно диагностированная целиакия часто приводит к инвалидизации пациента.

Для правильной постановки диагноза целиакии

необходимо комплексное этапное в первую очередь, лабораторное обследование. Для подтверждения диагноза часто требуется проведение эзофагогастродуоденоскопии с гистологическим исследованием биоптатов тонкой кишки и генетическое исследование. Своевременный диагноз позволяет улучшить качество жизни.

Лечение целиакии

Единственное лечение целиакии— строгая пожизненная безглютеновая диета, в которой пшеница, рожь, ячмень и изделия, их содержащие, заменены злаками без глютена (клеяковины), а

именно — кукурузой, рисом, гречневой крупой, просом (пшено) и другими альтернативными безглютеновыми продуктами. Пациент должен пожизненно соблюдать безглютеновую диету, так как прием даже **100 мг глютена вызывает атрофию кишечных ворсинок** и возвращение симптомов заболевания.

При установлении диагноза начинается новый этап жизни больного на безглютеновой диете - больше социальный, чем медицинский.

Врач рекомендовал вам безглютеновую диету

О чем нужно помнить?

1. Не нужно впадать в панику! Лучше лечиться питанием, чем таблетками.
2. Глютен (клейковина) — отдельный вид белков, содержащихся в пшенице, ржи и ячмене. Обеспечивает тесту эластичность и клейкость, а готовым изделиям — мягкость и упругость. Часто применяется в качестве влагоудерживающего и вкусового компонента в мясных, рыбных полуфабрикатах и колбасных изделиях. Глютен может содержаться явно (в продуктах из пшеницы, ржи и ячменя), скрыто (добавка в полуфабрикаты и продукты промышленного производства) и случайно (например, при совместном хранении).
3. Всегда читайте на этикетке состав продукта. Не покупайте продукт, если в составе указаны: пшеничная мука, ржаная мука, ячменный солод, манная крупа, вафельная крошка, панировочные сухари и др. производные из пшеницы, ржи и ячменя. Кроме того, не всегда безопасны продукты, которые содержат патоку, мальтозу, изомальт, мальтодекстрин, глюкозно-фруктозный сироп, декстрозу.
4. Для маркировки безглютеновых продуктов используется значок «перечеркнутый колос» с



буквенно-цифровым кодом под ним. RU-001-001 К сожалению, в настоящее время не все продукты, на этикетке которых указано БЕЗ ГЛЮТЕНА, действительно его не содержат. Не все производители проверяют на содержание глютена сырье, из которого сделан продукт. Не стесняйтесь задать вопрос о наличии глютена в данном продукте производителю или представителям пациентских организаций больных/родителей пациентов целиакией. Возможно, они располагают точной информацией и о продукте, и о его производителе.

5. Глютен может также содержаться в лекарствах, назначенных вам врачом. Не ожидайте от врача, что он знает состав всех препаратов, существующих в мире. Проявите самостоятельность и не покупайте лекарства, пока не проверите их состав. Состав дополнительных компонентов прочитайте в листовке с инструкцией, прилагаемой к каждому

лекарству. Сегодня добросовестные фармкомпании тщательно прописывают не только состав самого лекарства, но и состав его оболочки, капсулы. Что должно вас насторожить в лекарственных препаратах? - Наличие таких ингредиентов, как пшеничная мука, рисовая мука, все виды крахмала, ростки пшеницы, ячменный солод.

6. Социальная поддержка больных целиакией в РФ

Безглютеновые продукты (печенье, макароны, хлеб из рисовой, кукурузной муки и крахмала, другая выпечка) дороги. Их стоимость в 3 - 20 раз выше стоимости аналогичных мучных продуктов.

Пирамида здорового питания.

Принцип пирамиды — не новость в мире здорового питания. Для здорового и сбалансированного питания наша безглютеновая пирамида также разделена на 4 группы:

1. зерновые
2. овощи и фрукты
3. молочные продукты, мясо, рыба, орехи
4. напитки, приправы, жиры

1. Зерновые

В основании безглютеновой пирамиды питания находятся продукты, происходящие из злаков: риса, кукурузы, проса (пшеница), гречи, киноа. Так называемые безглютеновые продукты — хлеб, булочки, макароны, смеси для выпечки и др. — производят из риса, кукурузы, пшеница, гречи специально для людей на безглютеновой диете.

Не забывайте обращать внимание на состав продуктов из данных злаков, т.к. в продукте в качестве ингредиента можно встретить глютенсодержащий ячменный солод (его часто используют при производстве кукурузных палочек, кукурузных хлопьев, сухих завтраков из рисовых и кукурузных шариков).

Будьте также внимательны при покупке готовых продуктов из гречки и пшеница. К сожалению, проверка некоторых партий готовых каш из данных злаков показала в них большое количество глютена. Загрязнение глютенем может происходить при неправильном хранении либо при транспортировке сырья.

2. Овощи и фрукты

Можно есть все овощи и фрукты. Они все без глютена. Для правильного, сбалансированного питания они должны быть разнообразны и употреблять их в пищу необходимо равномерно на

протяжении дня. Главное, чтобы они были натуральные! Их можно тушить, варить, жарить, запекать, готовить на гриле.

НО: без панировки, без кляра, без соуса с добавлением муки. Обратите внимание, что овощная заправка для некоторых супов (русских щей, борща, например) согласно технологическим картам, в ресторанах, кафе и столовых обычно пассеруется с мукой.

Сухофрукты для защиты от плесени часто обрабатывают мучным клейстером, поэтому рекомендовано их тщательное замачивание и многократное промывание;

Замороженные овощи, фрукты, ягоды могут использоваться в рационе. Исключение – замороженный «картофель фри» и сложные готовые замороженные блюда.

Пшеничную муку или манную крупу могут содержать овощные и фруктовые консервы, в т.ч. томатные пасты, кетчупы, баклажанная и кабачковая икра, детские фруктово-молочные, фруктово-творожные десерты (зависит от рецептуры производителя).

2. Продукты, содержащие белок. Без опасения можно употреблять яйца, молоко¹, кисломолочные продукты (кефир, простоквашу, ряженку) сливочное масло, натуральный творог, натуральную сметану, твердый сыр, мясо, птицу, рыбу, морепродукты. Также как и овощи, можем готовить мясо и рыбу в любом виде — тушить, варить, жарить, запекать, готовить на гриле.

«Скрытый» глютен могут содержать (в зависимости от рецептуры производителя) вареные колбасы, сосиски, мясные деликатесы, полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы, многие мясные, рыбные консервы, в особенности в томатном соусе. Имитации морепродуктов - «крабовые палочки», «крабовое мясо», как правило, содержат глютен.

¹ **Цельное молоко может вызывать у некоторых пациентов с целиакией вздутие живота, повышенное газообразование, боли в животе, разжижение стула.** Это связано с недостаточной активностью фермента лактазы, которая, как правило, бывает снижена в течение первых 6 – 12 месяцев после начала соблюдения безглютеновой диеты (БГД). Активность лактазы восстанавливается по мере восстановления нормальной структуры кишечных ворсинок под влиянием БГД. Но у некоторых людей сохраняется непереносимость лактозы – это наследственно обусловленная первичная гиполактазия (взрослых). Для таких людей выпускается безлактозное молоко. Как правило, небольшое количество кисломолочных продуктов (100 – 150 мл на прием) они переносят. Лактозу практически не содержат твердые сыры, «сухой» творог, сливочное масло.

Какие продукты из линейки молочных продуктов могут вызвать у нас сомнения? Творожная масса, сырный продукт, некоторые йогурты (в особенности с фруктовыми наполнителями), творожные и плавленые сырки. К сожалению, некоторые производители при производстве данных продуктов по той или иной причине добавляют в состав муку либо крахмал. Муку также можно обнаружить в твороге, в сметане и даже в молоке (чаще у частных продавцов, на рынках).

Все орехи — миндаль, грецкие орехи, бразильский орех, арахис и др. — без глютена. Обращайте внимание на орехи «в обсыпке» — для «удержания» на орехах соли либо сахара часто используется пшеничная мука.

Ценным источником растительного белка являются бобовые – фасоль, горох, чечевица, соя, нут, маш и т.п. Бобовые и мука из них не содержат глютена. Однако в первые месяцы – год безглютеновой диеты следует от них воздержаться, так как содержащиеся в них сложные углеводы могут усиливать газообразование и даже диарею.

3. Напитки, приправы, жиры

На вершину пирамиды безглютенового питания мы разместили напитки (чай, кофе, какао), в том числе, сладкие напитки (соки, морсы), растительные жиры и приправы.

ЧАЙ

Традиционный простой чай — черный или зеленый — производится из листьев растения *Camillia Sinensis*, которое не относится к зерновым, содержащим глютен. Таким образом, обычный чай не содержит глютен, при условии, что он не подвергался перекрестному загрязнению клейковиной в процессе обработки. Однако не весь чай изготовлен из *Camillia sinensis*, и есть разновидности чая (быстрорастворимые), которые могут содержать ячменный солод в качестве подсластителя, в то же время есть т.н. «настоящий» чай, имеющий ароматизаторы на основе зерна (чаще всего из ячменя).

КОФЕ

Кофе натуральный — в зернах, молотый, гранулированный — не содержит глютен.

Кофейные напитки, ячменный кофе, злаковый кофе содержат глютен.

КАКАО

Какао натуральное — не содержит глютен.

Какао растворимое, гранулированное, какао-напиток может содержать глютен.

СОКИ, МОРСЫ

Натуральные соки, морсы, напитки глютен не содержат.

ПРИПРАВЫ, СПЕЦИИ, ПРЯНОСТИ, СЛАДОСТИ:

Однокомпонентные немолотые приправы (из 1 ингредиента) (укроп, петрушка, соль, перец, лук, сушеная морковь и т. п.) глютена не содержат.

Нужно опасаться любую молотую приправу. Мука добавляется в специи (как магазинные, так и продающиеся на рынках) как анти-слеживающий агент и в целях экономии. Внимание! Соевые соусы и все соусы на его основе (Терияки, например), приготовленные по традиционной рецептуре, содержат глютен. Глютен могут содержать: некоторые виды уксусов и салатных соусов, майонезов; концентрированные сухие супы, бульонные кубики, картофельное пюре быстрого приготовления; картофельные и кукурузные чипсы; карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, восточные сладости (например, чурчхела, козинаки, рахат-лукум), повидло промышленного производства.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЖИРЫ

Рафинированное растительное масло (оливковое, кукурузное, соевое, подсолнечное, рапсовое, тыквенное, льняное, виноградной косточки, грецкого ореха) не содержит глютен.

Из растительных масел под запретом только масло из проростков пшеницы.

НА ЧТО НАДО ОБРАТИТЬ ВНИМАНИЕ:

1. Перекрестное загрязнение глютенем пищи, которую готовим дома. Безглютеновые продукты для пациента с целиакией должны храниться отдельно от продуктов для остальных членов семьи либо в отдельном шкафу, либо на отдельной полке.

Пациент с целиакией должен иметь свою отдельную посуду для приготовления и пищи и еды, разделочные доски, ножи, дуршлаг, сито и т.п., которые должны храниться отдельно от посуды других членов семьи. Некоторые семьи предпочитают соблюдать безглютеновую диету все вместе.

2. Покупаемые продукты с надписью «без глютена» и продукты со значком «перечеркнутый колос» без регистрационного номера. Всегда читайте состав продукта! Самое безопасное - продукты, на упаковке которых есть символ «Перечеркнутый колос» с регистрационным номером (буквено-цифровой код). Перечень всех российских продуктов со значком найдите на сайте перечеркнутыйколос.рф. Список продуктов зарубежных производителей смотрите на сайте aoecs.org. Международными организациями установлено предельно допустимое содержание глютена в безглютеновых продуктах - < 20 ppm.

3. Учитывайте потребности Вашего ребенка при приготовлении пищи для всей семьи, например, когда Вы готовите макароны для всей семьи, сварите для него безглютеновые макароны. Постарайтесь сделать так, чтобы Ваш ребенок соблюдал диету сознательно. Он должен сам согласиться с необходимостью ограничения в своем питании. Пусть он помогает готовить себе кашу, завтрак для школы, пусть сам выбирает себе рецепты для торта и печенья, а потом поможет Вам их приготовить. Не разрешайте ребенку даже пробовать запрещенные ему продукты. В дальнейшем они могут стать его сильным искушением. Часто невольными «врагами» становятся старшие члены семьи – бабушки и дедушки, которые просто не понимают, как их внук вырастет без хлеба. Если Вам не удастся объяснить принципы диеты ребенка родным и знакомым, попросите помочь в этом своего врача. Научите ребенка справляться с ответами на вопросы друзей о его диете. Желание съесть то, что едят одноклассники, может быть очень сильным, но ему придется с ним бороться. Не забудьте поговорить с ним об этом до того, как он пойдет в школу. Несомненным является тот факт, что ребенок должен быть внимательным в еде, однако это не должно влиять на его сферы в жизни. Он должен иметь возможность куда-либо выезжать, участвовать в групповых занятиях и спортивных играх. Надо научить его действовать так, чтобы он почти не отличался от других – здоровых детей. Некоторым детям совсем не мешает, что они не могут есть все то, что едят другие, однако есть дети,

которые из-за этого чувствуют себя глубоко несчастными. Думается, отношение детей к собственной диете зависит в большей степени от взрослых – врачей, родителей и педагогов.

ПИТАНИЕ ВНЕ ДОМА:

Путешествия:

Если путешествуете индивидуально, желательно не выбирать отель, в котором предоставляют континентальный завтрак (если только он не безглютеновый). Лучше жить в отеле, в котором завтрак - шведский стол, т.к. всегда можно выбрать что-либо без глютена (овощи, фрукты, сыр, рыбу и др.).

Заказывая турпоездку, не забудьте заранее оговорить с туроператором безглютеновую диету в той гостинице, в которой будете останавливаться. При этом помните, что немногие туроператоры понимают, что такое «без глютена».

На прогулке:

Вы или ваш ребенок на безглютеновой диете? Планируйте заранее ваше питание, если идете прогуляться по городу. Всегда берите с собой разрешенные безглютеновые продукты. Не рассчитывайте купить их по пути или перекусить в ближайшем кафе. Увы, часто бывает так, что в меню, кроме чая или кофе, вы не найдете ничего без глютена. Ребенку лучше брать с собой в дорогу чуть больше безглютеновых продуктов, чем ему потребуется.

Питание в детском саду:

Если в вашем городе нет детского сада с безглютеновым меню, ищите родителей с подобной проблемой, объединяйтесь по территориальному принципу и обращайтесь в местные отделы образования с просьбой об образовании подобных групп.

Питание в школе:

Как организовать питание школьника на диете самостоятельно? Увы, ничего, кроме ланч-боксов с бутербродами и термосов для горячей пищи пока не придумано. Если хотите, чтобы ребенок получал горячее питание в школе, и вы доверяете школьной кухне, обсудите организацию питания без глютена с руководством школы и зав. школьной столовой. **ОЧЕНЬ ВАЖНО!!!** Обсудите диету ребенка с его учителем в школе, с родителями класса. Можно не пугать их неизвестным словом «целиакия». Достаточно объяснить особенности питания «аллергией на муку». Обсуждайте покупку для класса «съедобных» подарков. Лучше взять эту обязанность на себя. Научите ребенка справляться с ответами на вопросы друзей о его диете. Желание съесть то, что едят одноклассники, может быть очень сильным, но ему придется с ним бороться. Не забудьте поговорить с ним об этом до того, как он пойдет в школу. Диета Вашего ребенка никогда не должна мешать ему участвовать в экскурсиях, походах и поездках класса.

Питание в больнице.

В период прохождения стационарного лечения больные должны обеспечиваться необходимым питанием, лечением и уходом за счет средств Фонда обязательного медицинского страхования. В случае, если в стационаре не смогли обеспечить вас безглютеновым питанием, обращайтесь в Территориальный фонд ОМС. Помните, что в стационарах средний медперсонал (а нередко и врачи – не гастроэнтерологи) редко осведомлены о том, что такое «целиакия» и «безглютеновая диета»

Покупка безглютеновых продуктов (российских и зарубежных):

Доверяйте только продуктам с символом «Перечеркнутый колос» и регистрационному номеру под ним (буквенно-цифровой код). Данные продукты проходят не только производственный, но и общественный контроль. На продукте, кроме знака, возможна также надпись «без глютена» или «не содержит глютен, gluten free, glutenfrei, glutenfri, gliadinfri, sin gluten, sans gluten, senza glutine». Надпись без знака используется чаще всего в маркетинговых целях.

Перечень гарантированно безглютеновых продуктов размещен на сайте [перечеркнутый колос.рф](http://перечеркнутый_колос.рф) (Россия) и на сайте Ассоциации Европейских обществ целиакии (aoecs.org)

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Не применяются