

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

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

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

Код	Название
K90.0	Целиакия. Глютеновая энтеропатия

1.2 Дата разработки протокола: 2019 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

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

УЗИ	-	ультразвуковое исследование
ЭГДС	-	эзофагогастродуоденоскопия
ЦНС	-	центральная нервная система;
ЯК	-	язвенный колит
AMA	-	антимитохондриальные антитела
ANA	-	антиядерные антитела
pANCA	-	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ASCA	-	антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
anti	-	антитела
DGP	-	дезамидированные пептиды глиадина
DQ2, DQ8	-	гетеродимеры
ELISA	-	иммуноферментный метод
EMA	-	эндомизимальные антитела
ESPGHAN	-	Европейское Общество Педиатрической Гастроэнтерологии, Гепатологии и Питания
HLA-DQ	-	класс антигенов комплекса гистосовместимости
Ig A	-	иммуноглобулины А
Ig G	-	иммуноглобулины G
Ig E	-	иммуноглобулины E
tTG	-	тканевая трансглутаминаза

1.4 Пользователи протокола: гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики (ВОП), эндоскописты, морфологи, инфекционисты, дерматологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

1.7 Определение:

Целиакия (глютеновая энтеропатия) – это хроническое аутоиммунное Т-клеточно-опосредованное полисиндромное заболевание, поражающее тонкую кишку, возникающая при употреблении глютен-содержащей пищи у генетически предрасположенных лиц с генотипом HLA-DQ2 или HLA-DQ8 [1,2].

1.8 Классификация:

В зависимости от клинических, иммунологических и гистопатологических характеристик выделены несколько типов целиакии [2,3] (табл.1).

Таблица 1. Клинические варианты целиакии

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

Течение целиакии характеризуется определенными периодами [4]:

- латентный
 - активный
 - неполной ремиссии
 - полной ремиссии
- а) клиническая ремиссия наблюдается при отсутствии субъективных и объективных признаков заболевания на фоне патогенетической диеты.
- б) морфологическая ремиссия характеризуется нормализацией толщины, увеличением соотношения высота ворсинки/глубина крипты, снижением лимфоплазмочитарной инфильтрации СО ТК

Примеры формулировки диагноза.

- Целиакия, симптомная (типичная) форма, период манифестации; белковоэнергетическая недостаточность питания (кахексия); синдром экссудативной энтеропатии;
- Целиакия, симптомная, период манифестации, железодефицитная анемия;
- Целиакия, симптомная, остеопения; Инсулин-зависимый сахарный диабет.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

Диагностические критерии

Основные проявления целиакии и внекишечные симптомы заболевания [5,6,7]. Только у 1/3 пациентов наблюдается классическая форма с мальабсорбцией, основные проявления которой представлены на рисунке 1.



Рисунок 1. Симптомокомплекс синдрома мальабсорбции [8]

- **Жалобы и анамнез**

Если пациент не придерживается БГД, могут развиваться как мальабсорбция, так и внекишечные осложнения. Целиакия у взрослых может проявляться разными клиническими симптомами и синдромами [9,10,11]. Характеристики симптомов целиакии и их патогенетические механизмы представлены в таблице 2.

Таблица 2. Клинические симптомы целиакии у взрослых больных

Характеристика симптомов	Патогенетические механизмы
Синдром мальабсорбции	
Диарея - частота стула - от 2 до 10 раз в сутки. - стул обильный (полифекалия), жирный, пенистый, со зловонным запахом	Диарея обусловлена нарушением всасывания и метаболизма углеводов до жирных кислот, что в результате их осмотической активности способствует выходу воды в просвет ТК.
Потеря массы тела - от 5 до 30 кг, - не редко кахексия	Анорексия, рвота вызывают отрицательный баланс между поступлением и потреблением калорий, что приводит к истощению организма.
Белковая недостаточность - снижение синтеза белков, альбуминов приводит к появлению периферических отеков и асцита.	Нарушения гидролиза и всасывания аминокислот, снижение синтеза альбуминов в печени, нарушение пристеночного пищеварения в ТК способствуют белковой недостаточности.
Гипо – авитаминоз проявляются: - сухостью и шелушением, снижением тургора, пигментацией кожи. - трещины в углах рта, за ушами. - истончение, истерченность ногтей, - концевые фаланги пальцев в форме «барабанных палочек». - Язык малиново-красного цвета, полированный за счет сглаженных	Недостаток витаминов А, D, Е и К развивается в результате нарушения метаболизма в энтероцитах, уменьшения образования мицелл, отсутствия щелочной среды и снижения оттока лимфы в просвете кишечника. Гиповитаминоз В12 обусловлен нарушением синтеза и всасывания витамина в двенадцатиперстной кишке (ДПК), обусловленное панкреатической

сосочков, афтозные язвочки во рту	недостаточностью, низким рН в просвете кишки.
Гастроинтестинальные симптомы	
Боли в животе: - непостоянные, «тупого» характера с локализацией в околопупочной области.	Боль и вздутие живота связаны с воспалением, растяжением и утолщением проксимальной стенки ТК.
Диспепсические симптомы: - нарушение аппетита, - анорексия, - тошнота / рвота	Гастродуоденит с развитием атрофических процессов в СО желудка, гипохлоргидрия, нарушение синтеза витаминов являются причинами диспепсии
<u>Гепатомегалия,</u> <u>повышение трансаминаз печени</u>	Целиакия может быть ассоциирована: - с первичным билиарным циррозом (3–7%), - аутоиммунным гепатитом (3–6%), - первичным склерозирующим холангитом (2-3%)
Внекишечные симптомы	
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Нарушения минерального обмена:</u> • - судороги, • - парестезии, боли в мышцах, костях и/или • - артралгии, - дефекты зубной эмали 	Нарушение кальциевого обмена и витамина D остеопороз и остеопения (потеря костной массы), остеомаляцию <ul style="list-style-type: none"> •
Железодефицитная анемия: - бледность кожных покровов, - слабость, головокружение, - ломкость ногтей, - выпадение волос, - «сидеропенический синдром» (нарушение вкуса и обоняния)	У взрослых больных анемия нередко остается единственным симптомом заболевания. Нарушение перевода железа из трехвалентного в двухвалентное, вызванное снижением кислотности желудочного сока или развитием дуоденита, а также быстрым сбросом химуса, может приводить к дефициту железа в организме.
<u>Герпетиформный дерматит Дюринга</u> – это герпетиформные скопления зудящих иссушенных папул и везикул на коже.	Поражение кожи характеризуется гранулированными отложениями IgA в сосочках дермы. При выводе глютена у больных на БГД кожные покровы очищаются.

• **Физикальное обследование**

При осмотре больных отмечают:

- нарушения нутритивного статуса (снижение массы тела, низкорослость),
- периферические безбелковые отеки,
- псевдоатрофии проксимальных групп мышц,
- увеличение живота в размерах – он распластан в форме «лягушачьего»,
- вздутие живота,
- симптомы гиповитаминозов,
- герпетиформный дерматит [4].

При пальпации создается ощущение «наполненности» брюшной полости, обусловленное снижением тонуса кишечных петель, шум плеска в проекции слепой кишки, болезненность в пилорoduоденальной области [11].

У подростков и взрослых пациентов в клинической картине часто доминируют внекишечные проявления [4,12] (табл. 3).

Таблица 3 - Клинические проявления целиакии у взрослых

Неспецифические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • хроническая усталость, слабость, утомляемость • раздражительность
Гастроинтестинальные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • рецидивирующие боли в животе, вздутие живота • тошнота, запоры, повышение печеночных трансаминаз
Изменения со стороны кожи и слизистых	<ul style="list-style-type: none"> • герпетиформный дерматит, алопеция, витилиго, • афтозный стоматит, хейлиты
Изменения со стороны костной системы	боли в костях, остеопороз, остеомаляция, повторные переломы, артриты, боли в суставах, множественный кариес, дефект зубной эмали низкий рост
Гематологические проявления	рефрактерная к терапии желездефицитная или В ₁₂ дефицитная анемия, кровотечения
Неврологические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • головные боли, нарушения сна, депрессия, атаксия, полинейропатия
Нарушения репродуктивной функции	задержка полового развития, женское и мужское бесплодие, привычное невынашивание беременности, спонтанные аборт, мертворождения

При диагностике целиакии необходимо помнить о высокой частоте ее ассоциации с рядом аутоиммунных и генетических заболеваний [4] (табл.4).

Таблица 4 - Ассоциированные с целиакией заболевания

Заболевания эндокринной системы	<ul style="list-style-type: none"> • Сахарный диабет I типа • Аутоиммунные заболевания щитовидной железы • Болезнь Аддисона • Нарушения репродуктивной функции
Неврологические заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Мозжечковая атаксия; Нейропатия; Эпилепсия
Заболевания сердечно-сосудистой системы	<ul style="list-style-type: none"> • Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия; • Аутоиммунный миокардит
Заболевания гепатобилиарной системы	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный билиарный цирроз • Аутоиммунный гепатит • Аутоиммунный холангит • Синдром Шегрена
Хромосомные аномалии	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром Дауна • Синдром Шерешевского-Тернера • Синдром Вильямса
Другие заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • Ревматоидный артрит • Болезнь Крона • Язвенный колит • Селективный дефицит IgA

NB. Осложнения целиакии

У пациентов с целиакией высокий риск развития доброкачественных и злокачественных осложнений и, повышенный показатель смертности [13, 14].

• Лабораторная диагностика

1. Исследования сывороточных антител

Анти tTG класса IgA высокочувствительны и специфичны для целиакии. Они определяются в крови методом непрямой иммунофлюоресценции (ИРИФ), иммуноблоттинга (ИБ) и иммуноферментным анализом (ELISA) [15,16]. Антитела к эндомизиуму (EmA) IgA (anti-IgAEmA) имеет чувствительность 80% и высокую специфичность (100%) из всех серологических методов [17].

Антитела против глиадина (anti-IgA АГА или anti-IgG АГА) не являются ни чувствительными, ни специфичными, а также антитела целиакии в кале, моче и слюне имеют низкую эффективность и не должны использоваться в клинике [15].

NB. Рекомендации [4,18]

(1) Антитела IgA-tTG (anti-IgA-tTG) является единственным тестом для выявления целиакии в любом возрасте (УД А).

(2) Необходимо определение общего IgA наряду с серологическими тестами. Если IgA в дефиците возможен ложноотрицательный результат IgA-tTG (УД В).

(3) У пациентов с селективным общим дефицитом IgA тестирование на основе IgG дезамидированным пептидам глиадина (DGP) или tTG должно проводиться и при первичной диагностике и при последующем наблюдении (УД В).

(4) Все серологические тесты должны проводиться, когда пациенты находятся на глютенсодержащей диете (УД А).

(5) Антиглиадиновые антитела (anti-АГА), не рекомендуются для первичного выявления целиакии (УД А).

(6) Скрининговые серологические тесты на целиакию рекомендуется пациентам с аутоиммунными и эндокринологическими заболеваниями (группы риска) без изменения диеты (УД А).

В таблице 5 представлены данные о чувствительности и специфичности тестов, применяющиеся для диагностики целиакии [18].

Таблица 5. Чувствительность и специфичность различных серологических тестов.

антиген	Тип антитела	Чувствительность (%) (диапазон)	Специфичность (%) (диапазон)
Глиадин	IgA	85 (57–100)	90 (47–94)
	IgG	80 (42–100)	80 (50–94)
Эндомизий	IgA	95 (86–100)	99 (97–100)
	IgG	80 (70–90)	97 (95–100)
Тканевая трансглутаминаза	IgA	98 (78–100)	98 (90–100)
	IgG	70 (45–95)	95 (94–100)
Дезамидированные пептиды глиадина	IgA	88 (74–100)	90 (80–95)
	IgG	80 (70–95)	98 (95–100)

NB. Рекомендации [18]

У взрослых пациентов серологические тесты на целиакию следует провести в следующих случаях:

(1) при наличии клинико-лабораторных данных мальабсорбции (УД А).

(2) для скрининга бессимптомного члена семьи первой степени родства (УД А).

(3) при повышении аминотрансфераз в сыворотке крови (УД А).

2. Генетические исследования

Генетическое исследование предполагает определение наличия у пациента характерных аллелей HLA-DQ2/DQ8. Важно идентифицировать гетеродимеры HLA-DQ2: HLA-DQ2.5 (очень высокая предрасположенность) и HLA-DQ2.2 (низкая предрасположенность). Отрицательный результат теста на HLA-DQ2/DQ8 делает диагностику целиакии очень маловероятной (положительное прогностическое значение > 99%) и должно использоваться для исключения целиакии, перед решением проведения глютенной нагрузки [19].

DQ8 – гетеродимер кодируется DQA1*0301 DQB1*0302. Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя исключить целиакию.

Ценность генетических маркеров определяется тем, что они не зависят от того, находится ли пациент в момент исследования на БГД или нет [20,21].

NB. Рекомендации [18]

(1) Тестирование HLA-DQ2/DQ8 не следует регулярно использовать при первоначальной диагностике целиакии (УД В).

(2) Тестирование HLA-DQ2/DQ8 должно использоваться при:

- (a) положительной серологии и отсутствии гистологических изменений;
- (b) отрицательной серологии, но наличии гистологических изменений;
- (c) оценке пациентов, у которых не проводилось тестирование до начала БГД;
- (d) имеющих другие аутоиммунные и генетические заболевания (УД В).

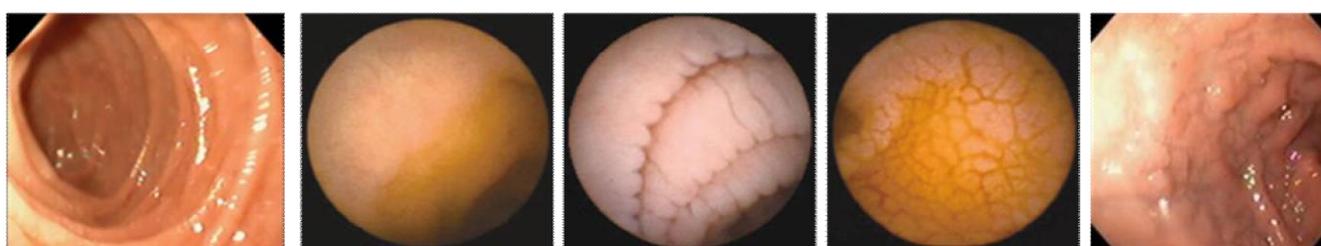
• **Инструментальная диагностика**

1. Эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) с биопсией слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки;

- эндоскопическое исследование позволяет выявить уплощение или исчезновение циркулярных складок СО ДПК, поперечную исчерченность складок, ячеистого рисунка или микронодулярной [15,16]. фестончатость дуоденальных складок;

- трещины на складках и мозаичный вид СО;
- уплощение складок;
- уменьшение количества складок, размер и/или исчезновение складок с максимальной инсуффляцией;
- отсутствие ворсинок при увеличении;
- гранулярный вид луковицы ДПК.

Эндоскопические изменения при целиакии [22] могут быть следующими (рис. 2):



Нормальная структура слизистой

Исчезновение циркулярных складок (Spada C., 2008)

Поперечная исчерченность складок (Spada C., 2008)

Ячеистый рисунок слизистой (Spada C., 2008)

Микронодулярная структура слизистой

Рисунок 2. Эндоскопические признаки целиакии [23]

Приблизительно у 1/3 диагностированных случаев целиакии эндоскопический вид является полностью нормальным, что не позволяет использовать ЭГДС в качестве основного диагностического метода. Поэтому, при подозрении на целиакию биопсия должна проводиться даже тогда, когда эндоскопический вид ДПК нормальный [23] (УД А).

Видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) имеет лучшую чувствительность (89%) и специфичность (95%) по сравнению с обычной ЭГДС (92% против 55%), однако, неатрофические поражения (Marsh I-II) могут не обнаруживаться. Результаты ВКЭ позволяют выявить стеноз, эрозии, язвы и исключить лимфому, аденокарциному, язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) [24] (УД В).

2. Гистопатологические данные

Диагноз целиакии наряду с положительными результатами серологии должен подкрепляться результатами гистологического исследования биоптатов СО ДПК, которое считается «золотым стандартом». Биопсия должна быть выполнена даже если при осмотре складки выглядят нормальными, но имеются клинические подозрения на целиакию, при этом следует провести по меньшей мере 4 биопсии из 4-х квадратов нисходящей и, еще 1 или 2-х из луковицы ДПК [25,26].

Проведение морфологического исследования должно происходить на фоне употребления обычного количества глютенсодержащих продуктов [4].

По классификации степени энтеропатии по M.N. Marsh (1992) выделяют 3 типа повреждений СО ТК: 1 тип (Marsh 1) - «инфильтративный», 2 тип (Marsh 2) - «гиперпластический» и 3 тип (Marsh 3) - «деструктивный» [27] (рис. 3).



Рисунок 3. Типы повреждения слизистой по классификации Marsh M. (1992)

Гистопатология СО ТК при целиакии, включает: увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ), различную степень атрофии ворсинок и гиперплазию крипт. Тип 3 указывает на классическую целиакию [27] (УД А).

3 степени атрофических изменений [28,29] включает в себя 5 типов повреждений СО ТК (табл. 6).

Таблица 6 - Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber (1999)

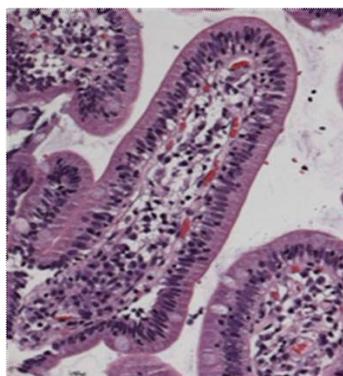
	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3а	Тип 3в	Тип 3с
Количество ИЭЛ	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Крипты	норма	норма	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипертрофия	Гипер-

Ворсинки	норма	норма	норма	умеренная атрофия	выраженная атрофия	трофия Отсутствуют
----------	-------	-------	-------	-------------------	--------------------	-----------------------

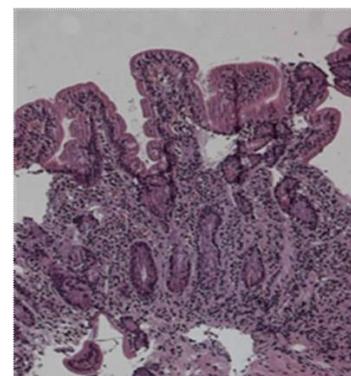
Выявление при микроскопическом исследовании 2, 3А-С типов повреждения, является достаточным основанием для диагностики целиакии у серопозитивных пациентов, даже при отсутствии у них клинических проявлений. Гистологические изменения при различных типах целиакии по классификации Marsh-Oberhuber (1999) представлена на рисунке 4.



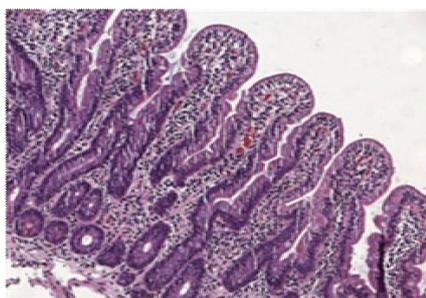
Норма



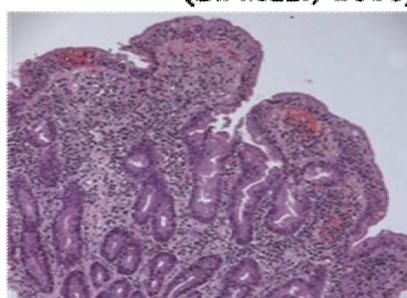
Marsh 1
увеличение количества МЭЛ
(E. Pillozzi, 2010)



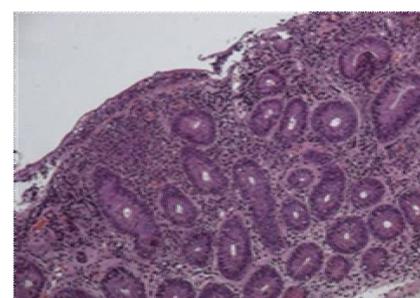
Marsh 2
гиперплазия крипт
(E. Pillozzi, 2010)



Marsh 3A
умеренная атрофия
(E. Pillozzi, 2010)



Marsh 3B
выраженная атрофия
(E. Pillozzi, 2010)



Marsh 3C
отсутствие ворсинок
(E. Pillozzi, 2010)

Рис. 4 - Гистологическая классификация целиакии Marsh-Oberhuber [35]

В таблице 7 представлены характеристики стадии повреждения СО ТК целиакии в соответствии с модифицированной классификацией Марша [29].

Таблица 7 Модифицированная классификация Марша повреждений СО ТК

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

В отчете о гистопатологии должно быть четко указано следующее [30]:

1. количество биопсий (включая луковицу ДПК) и ориентация;
2. архитектурные особенности - наличие гиперплазии склепа, высоты ворсинки: соотношения глубины склепа и субэпителиального коллагена.
3. инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и эозинофилами, а иногда и нейтрофилами собственной пластинки.
4. Присутствие желез Бруннера.
5. Количество по крайней мере 25 ИЭЛ/100 эпителиальных клеток представляет определенное увеличение ИЭЛ (тип 1 по Marsh-Oberhuber).
6. В отчете должен быть сделан вывод, изложенный в соответствии с модифицированной классификацией.

NB.Рекомендации [30]

(1) У взрослых при подозрении на целиакию, даже если эндоскопический вид ДПК нормальный, следует проводить биопсию, что повышает диагностику (УД А).

(2) Увеличение ИЭЛ при биопсии ДПК (Marsh 1) не является специфическим для целиакии, однако, при этом следует исключить другие причины (УД А).

(3) Инфекция *H.pylori* часто связана с гистологией Marsh 1, эрадикация может привести к нормализации количества ИЭЛ в ДПК. При подозрении на *H.pylori* необходима биопсия СО желудка или проведение серологии (УД А).

Пациентам с моносимптомным/бессимптомным течением целиакии комплекс первичной диагностики (ЭГДС, серологические тесты, HLA-типирование) может быть осуществлен в амбулаторных условиях.

Показания для консультации специалистов.

Таблица 9. Консультации специалистов при внекишечных симптомах целиакии

Показания	Клинические признаки	Специалисты
Герпетиформный дерматит	- Высыпания на коже туловища, - кожный зуд	Дерматолог
Диарея	Жидкий стул	Инфекционист
Выявление новообразований	- Злокачественные лимфомы - Аденокарцинома тонкого кишечника - Орофарингеальные опухоли	Онколог
Афтозный стоматит	Язвы на слизистой полости рта	Стоматолог
Сахарный диабет 1 типа,	- повышение уровня глюкозы в крови, повышение гликированного гемоглобина, инсулинозависимость	Эндокринолог
Аутоиммунный тиреоидит	- увеличение щитовидной железы, изменение гормонов, выявление АТПО и АТТГ	
Аутоиммунный гепатит	- Гепатомегалия, повышение активности ферментов (АЛАТ, АСАТ, ГГТП, ЩФ), положительные ANA, AMA	Гепатолог
Первичный билиарный цирроз печени	- Признаки портальной гипертензии (спленомегалия, отеки, асцит, желудочные, пищеводные и носовые кровотечения), гиперспленизм (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) и печеночной недостаточности (потеря мышечной массы, печеночная энцефалопатия, снижение белка, альбумина)	

2.1 Диагностический алгоритм (схема)

Диагноз классической (рис.5) и бессимптомной (рис.6) целиакии основываются на сочетании клинических, серологических и гистопатологических данных.

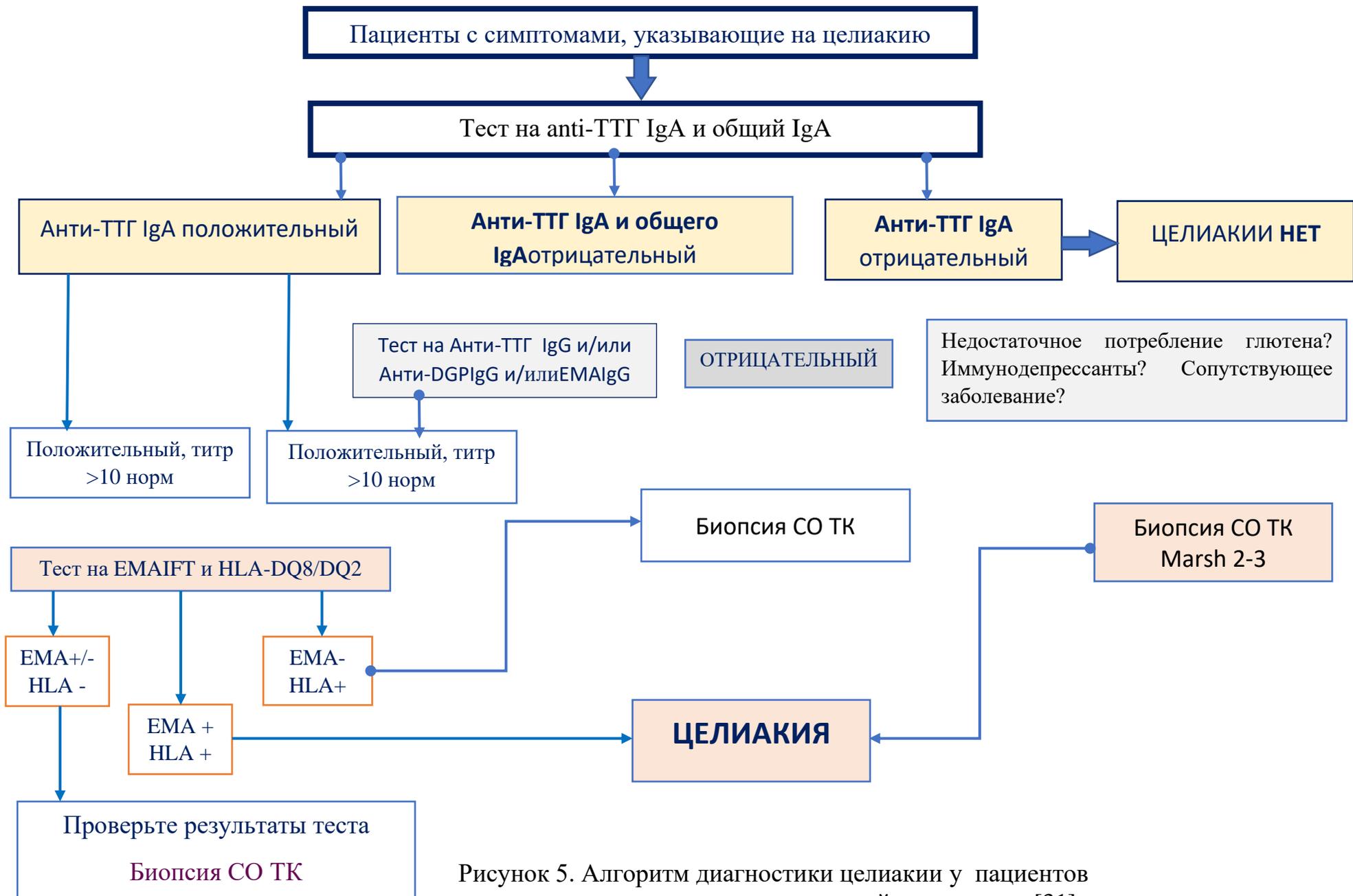


Рисунок 5. Алгоритм диагностики целиакии у пациентов с симптомами глютенной энтеропатии [31]

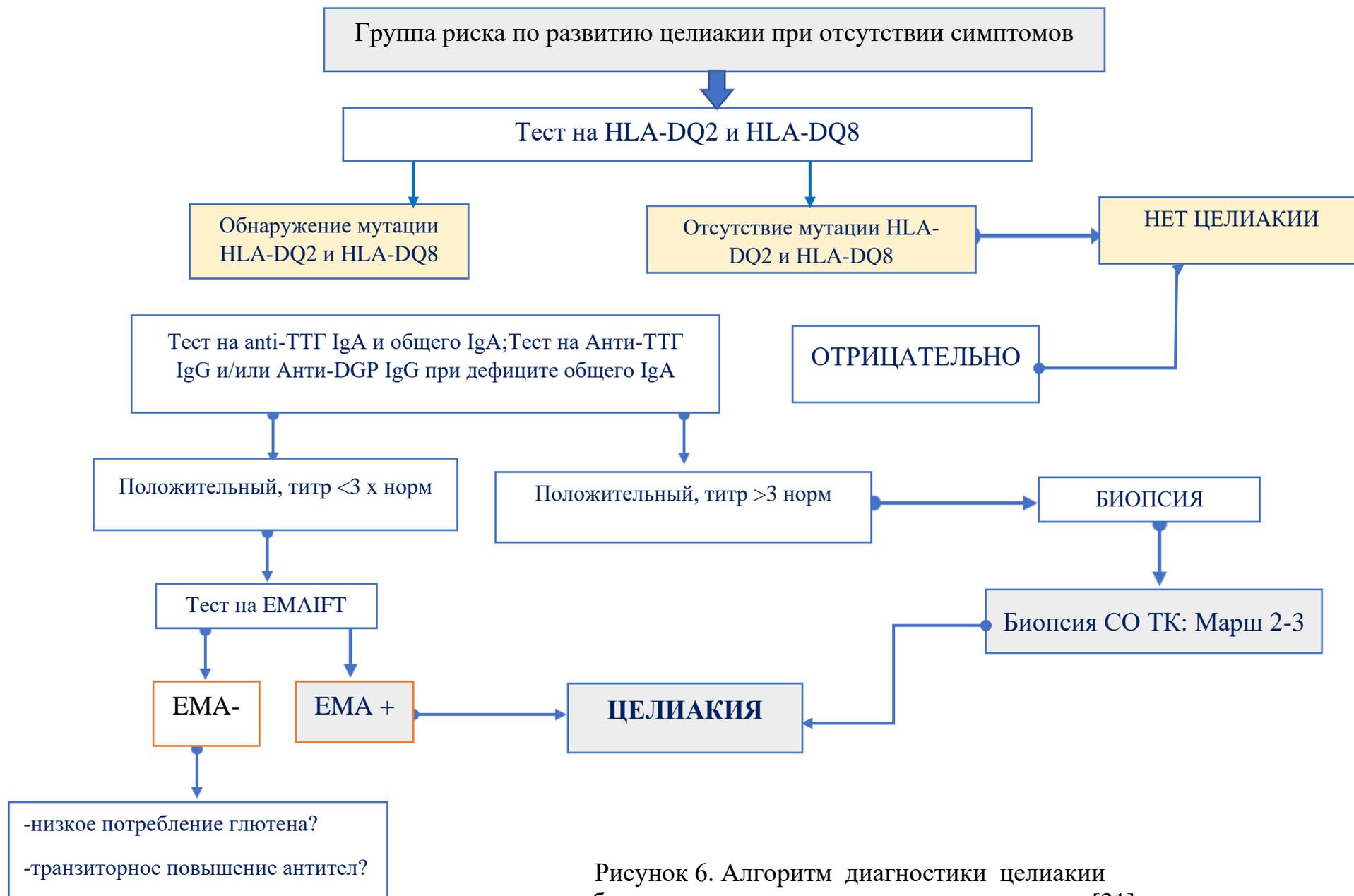


Рисунок 6. Алгоритм диагностики целиакии у бессимптомных пациентов из группы риска [31]

NB. Рекомендации [18,4,15]

- (1) Подтверждение диагноза целиакии должно основываться на клинических данных, положительной серологии и гистологии ДПК (УД А).
- (2) Улучшение симптомов или обострение после повторного введения глютена имеет очень низкую прогностическую ценность для целиакии и не должно использоваться для диагностики в отсутствие других доказательств (УД А).
- (3) Положительная специфическая серология у пациентов на глютенной диете, подтверждает диагноз целиакия (УД А).
- (4) У бессимптомных пациентов с положительными (но с низким титром) серологическими тестами рекомендуется биопсия с повторением серологии через 3–6 месяцев (УД D).
- (5) В случае повышенного титра tTG и нормальной гистологии биопсия должна быть рассмотрена патологом, знакомым с целиакией (УД С).
- (6) Рекомендуется повторить биопсию после введения глютена, если пациент не находился на диете, содержащей глютен (УД С).
- (7) HLA-DQ2/8 обязательна. Тестирование на наличие других антител, например, DGP и/или EmA может иметь дополнительную ценность (УД С).
- (8) У пациентов с симптомами и/или аномальными лабораторными анализами с: если оба анти-tTG2 и EmA положительные, тогда вероятен целиакия; если EmA отрицательна, то отсутствие HLA-DQ2/8 исключает целиакию; в присутствии HLA-DQ2/8 целесообразно повторить серологию через 6–12 месяцев (УД B).
- (9) Серонегативная целиакия требует тщательной оценки с помощью теста HLA-DQ2/8 и ответа на БГД после исключения других причин (УД С).

Состояния, связанные с повышенным риском целиакии и требующие проведения скрининга [4,15,18]:

- Сахарный диабет тип 1
- Аутоиммунное заболевание щитовидной железы
- Аутоиммунное заболевание печени
- Синдром Дауна
- Синдром Тернера
- Синдром Вильямса
- Селективный дефицит иммуноглобулина А (IgA)
- Необъяснимое повышение уровня трансаминаз в сыворотке крови
- Прямые родственники пациентов с целиакией

2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

В таблице 8 представлены дифференциально-диагностические критерии заболеваний, имеющие наиболее сходные клинические симптомы с целиакией.

Таблица 8. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [4,15,18]

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
СРК	Диарея – стул разжиженный, >3-х раз/день, Императивные позывы к дефекации; Боли в животе 1 раз в неделю за последние 3 месяца, вздутие живота, Симптомы связаны со стрессами	ОАК, УЗИ ОБП, копрограмма, анализ кала на скрытую кровь; Колоноскопия; Биопсия СО толстого кишечника	<u>ОАК</u> : отсутствие признаков кровотечения (снижения гемоглобина, количества эритроцитов), отсутствие признаков воспаления (лейкоцитоза, ускоренного СОЭ). <u>Копрограмма</u> – без особенностей. Кал на скрытую кровь – отрицателен. <u>УЗИ ОБП</u> – без изменений. <u>Колоноскопия</u> – визуальная картина СО кишечника без изменений <u>Гистология СО кишечника</u> - без патологических изменений
Язвенный колит	Диарея – жидкий стул с примесью слизи, крови, от 5 до 15 и более раз/день, Боли в животе постоянные, Метеоризм Синдром мальабсорбции (потеря веса, гиповитаминоз).	ОАК, БХА крови, серологические маркеры; Колоноскопия; Биопсия толстого кишечника	<u>ОАК</u> – анемия, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. <u>БХА крови</u> : повышение СРБ, креатинина, мочевины, ферритина, снижение общего белка и альбумина, сывороточного железа, витамина Д; <u>Серологические маркеры</u> - (+) антинейтрофильные цитоплазматические антитела (pANCA). <u>Биологические маркеры</u> - повышение фекальногокальпротектина. <u>Копрограмма</u> – эритроциты, лейкоциты в большом количестве, слизь; <u>Колоноскопия</u> -псевдополипоз, сплошное воспаление, эрозии и язвы в СО толстой кишки <u>Гистология</u> - нарушение архитектоники крипт, крипт абсцессы, трансмуральное воспаление с переходом на подслизистый слой; плазмноклеточная инфильтрация градиент, базальный плазмоцитоз; и/или атрофия СО
Болезнь Крона	Диарея – жидкий стул с примесью слизи, реже с кровью, от 5 до 15 и более раз/день, Синдром мальабсорбции (потеря веса,	ОАК, БХА крови, серологические маркеры; Колоноскопия; Биопсия толстого	<u>ОАК</u> – лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. <u>БХА крови</u> : повышение СРБ, креатинина, мочевины, ферритина, снижение общего белка и альбумина, сывороточного железа, витамина Д.

	гиповитаминоз).	кишечника	<p><u>Серологические маркеры</u> – (+) антитела к <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (ASCA)</p> <p><u>Биологические маркеры</u> - повышение фекального кальпротектина.</p> <p><u>Копрограмма</u> – лейкоциты в большом количестве, слизь;</p> <p><u>Колоноскопия</u> - глубокие щелевидные язвы, афты, сочетание участков гиперемии и отека, свищи на различных отделах желудочно-кишечного тракта,</p> <p><u>Гистология</u> - воспалительный инфильтрат проникает на подслизистый, мышечный слои и на серозную оболочку; базальный плазматитоз; снижение количества бокаловидных клеток со снижением муцина; гранулемы с тенденцией к слиянию</p>
Муковисцедоз кишечника у взрослых	<p>Частый стул;</p> <p>Боли в правой половине живота; желтуха;</p> <p>дефицит массы тела, жировой и мышечной массы.</p> <p>гиповитаминоз</p>	<p>ОАК, БХА крови, УЗИ ОБП, копрограмма, Анализ кала на скрытую кровь;</p> <p>Колоноскопия;</p> <p>Биопсия СО толстого кишечника</p>	<p><u>ОАМ</u> – лейкоцитоз, ускоренная СОЭ.</p> <p><u>БХА крови</u>: снижение общего белка и альбумина, повышение трансаминаз, ГГТП, амилазы, глюкоза</p> <p><u>Копрограмма</u> – стеаторея, большое количество нейтрального жира, слизь;</p> <p><u>Анализ кала на скрытую кровь</u> - отрицателен</p> <p><u>УЗИ ОБП</u> – диффузные изменения в печени, поджелудочной железе, холелитиаз;</p> <p><u>Колоноскопия</u> - участки гиперемии СО кишечника</p> <p><u>Гистология</u> биоптатов кишечника – лейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя</p>
Туберкулез кишечника	<p>Диарея чередующаяся с запорами;</p> <p>Боли в животе слабой интенсивности, без четкой локализации</p> <p>Симптомы диспепсии - тошнота</p> <p>Симптомы интоксикации: выраженная общая слабость, недомогание, субфебрильная температура, Потеря веса</p>	<p>ОАМ,</p> <p>Маркеры туберкулеза;</p> <p>Колоноскопия;</p> <p>Биопсия толстого кишечника</p>	<p>ОАК: лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг, лимфопения, эозинофилия, ускорение СОЭ.</p> <p><u>Копрограмма</u> - устанавливает тип нарушения пищеварения, микобактерии не обнаруживаются;</p> <p><u>Тесты на туберкулез</u> - (+) реакция Манту</p> <p><u>Колоноскопия</u> - псевдополипы, язвы неправильной формы, ригидность стенок, сужение просвета кишки.</p> <p><u>Гистология</u> - картина неспецифического воспаления</p>

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

3.1 Немедикаментозное лечение: режим, диета [15,32].

Единственным методом лечения целиакии является пожизненная БГД, которая предполагает исключение продуктов, содержащих глютен: это все продукты, имеющие в составе пшеницу, рожь, ячмень. Однако следует помнить, что глютен, помимо хлебобулочных изделий и каш может содержаться в кондитерских изделиях, в том числе мороженом, шоколаде, соусах, консервах и др.

Молочные продукты лучше исключать, так как ГЭ часто сопровождается гиполактазией.

Разрешается употребление риса, гречки, кукурузы, продуктов, богатые белком (мясо, рыба, творог, соя), а также фрукты, овощи, сливочное и растительное масла, яйца.

При переходе на эту диету более чем у 80% больных определяется отчетливый эффект. Клиническое улучшение состояния наступает обычно через несколько недель БГД, а нормализация лабораторных маркеров и гистологической картины СО ТК наступает через 3—6 мес.

NB. Рекомендации[4,15,18]

- (1) Пациенты с целиакией должны придерживаться БГД всю жизнь (*УД А*).
- (2) Овес безопасно переносится большинством пациентов, но его применение должно быть осторожным (*УД В*).
- (3) Пациентам следует рекомендовать придерживаться диеты с высоким содержанием клетчатки, дополненной цельнозерновым рисом, кукурузой, картофелем и достаточным количеством овощей (*УД В*).

3.2 Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия при неосложненном течении целиакии не требуется.

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

Одним из важных элементов наблюдения состояния пациентов с целиакией, является диетическое питание – БГД [37,38].

В течение первого года после установления диагноза необходимо проводить частые наблюдения, чтобы оптимизировать шансы на соблюдение БГД, оказывать психологическую поддержку и оптимально мотивировать пациента к адаптации.

После того, как заболевание станет стабильным, и пациенты без проблем соблюдают БГД, следует начинать ежегодные или двухгодичные наблюдения. Рекомендуется проверить целостность абсорбции ТК, связанных с ней аутоиммунных состояний (в частности, расстройств щитовидной железы и СД1), заболеваний печени и соблюдения диеты путем измерения специфических для целиакии антител (анти-tTG или EmA/DGP) [39].

Обследование в ходе диспансерного наблюдения: опрос, осмотр, измерение роста и массы, копрограмма, клиническое исследование крови, биохимическое исследование крови (общий белок, печеночные пробы, глюкоза, кальций, фосфор, железо, холестерин, триглицериды); УЗИ ОБП и щитовидной железы, у девочек

старше 12 лет - УЗИ органов малого таза, денситометрия поясничного отдела позвоночника; серологическое обследование.

По показаниям проводится ЭГДС с биопсией СОТК, консультации специалистов (эндокринолога, стоматолога, остеолога, психолога и пр.). Серологическое исследование (IgG, IgA, анти-TTG, AGA) рекомендуется повторять ежегодно с целью объективного контроля за соблюдением БГД.

В случае стойкой ремиссии при установленном диагнозе целиакии, подтвержденном морфологически/гистологически, проведение повторных ЭГДС/биопсий является необоснованным [40].

В таблице 11 представлена систематизированная схема наблюдения за взрослыми пациентами с установленным диагнозом целиакии [18].

Таблица 11. Схема наблюдения для взрослых пациентов с целиакией

При постановке диагноза (врач и диетолог)	Физикальное обследование, включая обучение пациента. Диетологическое консультирование опытного диетолога. Рекомендовать скрининг семьи (DQ2/D8) на целиакию. Рекомендовать членство в обществах пациентов с целиакией или в группе поддержки. Серологические тесты (если ранее не было получено). Обычные тесты (общий анализ крови, состояние железа, витамин В12, тесты функции щитовидной железы, ферменты печени, кальций, фосфор, витамин D, денситометрия кости при постановке диагноза.
При 2-м визите 3–4 месяца (врач и диетолог)	Оценить клинические симптомы. Диетический обзор. серологическая диагностика (IgA-tTG2)
В 6 месяцев (врач)	Оценить клинические симптомы. Диетический обзор Серологическая диагностика. Повторить обычные тесты
В 12 месяцев (врач и диетолог)	Оценка симптомов. Физикальное обследование. Диетический обзор. Серологическая диагностика. Повторная ЭГДС с биопсией ДПК.
В 24 месяца (врач)	Оценка симптомов. Диетический обзор. Серологическая диагностика. Тесты на функцию щитовидной железы.
В 36 месяцев (врач); после этого каждые 1-2 года	Костная денситометрия. Оценить симптомы. Диетический обзор. Функциональные пробы щитовидной железы Другие клинические испытания. Серологическая диагностика.

Ключевыми конечными точками при наблюдении пациентов с целиакии являются отсутствие симптомов и достижение заживления СО ТК [41].

Критериями оценки качества медицинской помощи больным с целиакией являются полнота проведения диагностических мероприятий и эффективность пожизненной БГД (табл.12).

Таблица 12. Критерии качества оценки медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности и рекомендаций
1	Выполнено определение anti-tTG при диагностике	A	1
2	Выполнена гистологическое исследование биоптатов СО ТК с определением степени энтеропатии по Marsh-Oberhuber при отсутствии противопоказаний	A	1
3	Назначена пожизненная БГТ - полное исключение продуктов, содержащих глютен и его следы	A	1

NB. Рекомендации [18,40]

- (1) Периодическое медицинское наблюдение должно выполняться гастроэнтерологом на наличие новых симптомов и осложнений. Приверженность к БГД должен выполнять диетологом (*УД В*).
- (2) Рекомендуются последующая биопсия ДПК для мониторинга в случаях отсутствия клинического ответа или рецидива симптомов, несмотря на БГД (*УД В*.)
- (3) Денситометрию следует повторять каждые 5 лет у лиц с высоким риском остеопороза, особенно у пациентов с мальабсорбцией (*УД С*).
- (4) Более короткий интервал (2–3 года) для проведения денситометрии необходим в случае низкой плотности кости или не соблюдения БГД (*УД С*).
- (5) Серология играет важную роль в выявлении продолжающегося повреждения кишечника. Отрицательная серология у пролеченного пациента не гарантирует заживление СО ТК. Постоянно положительная серология обычно указывает на продолжающееся повреждение кишечника и воздействие глютена (*УД А*).
- (6) Пациентам с постоянными или рецидивирующими симптомами, без других очевидных объяснений этих симптомов, следует пройти эндоскопическую биопсию для определения заживления СО ТК даже в присутствии отрицательного anti-IgAtTG2 (*УД А*).

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- купирование клинических симптомов;
- улучшение качества жизни больных;
- восстановление гистологической структуры СО ТК (уменьшение ИЭЛ);
- нормализация показателей периферической крови (гемоглобин, эритроциты);
- БХА - повышение уровня общего белка и альбуминов, железа сыворотки;
- восстановление и нормализация электролитного состава крови (К,Na,Mg, Са);
- снижение уровней иммуноглобулинов anti-tTG, EmA, DGP.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации [33]:

Пациенты с тяжелыми проявлениями мальабсорбции и рефрактерной целиакией нуждаются в плановой госпитализации для проведения:

- диагностической программы;
- подбора БГД;
- коррекции метаболических нарушений;
- парентерального питания;
- иммуносупрессивной терапии.

Длительность госпитализации может составлять 14 дней и более.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет

5 ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента

Ключевые моменты в лечении больных целиакией:

- 1) консультация с опытным диетологом,
- 2) образование в отношении болезни,
- 3) пожизненное соблюдение БГД,
- 4) диагностика синдрома мальдигестии:
 - определение содержания общего белка и альбумина в крови
 - определение уровня витамина Д и В12 в крови
 - определение содержания кальция в крови
 - определение содержания ферритина
- 5) лечение синдрома мальдигестии (см. раздел 5.3).
- 6) продолжительное наблюдение мультидисциплинарной группой специалистов.

5.2 Немедикаментозное лечение

Задачи лечебного питания при целиакии:

- нормализация функции органов пищеварения;
- восстановление слизистой оболочки тонкой кишки;
- обеспечение потребности организма в питательных веществах в условиях недостаточного расщепления и переваривания;
- устранение нарушений обмена, возникших в организме.

Безуспешность БГД может быть при:

- 1) ошибочности диагноза;
- 2) при рефрактерном тяжелом варианте целиакии;
- 3) несоблюдении больным диеты.

В этом случае лечение больного зависит от тяжести синдрома нарушенного всасывания и включает восстановление метаболических нарушений.

5.3 Медикаментозное лечение:

В медикаментозном лечении нуждаются только пациенты с рефрактерной целиакией, имеющая тяжелое течение с гиповолемией, тяжелой водянистой диареей, ацидозом, гипокальциемией и гипоальбуминемией. Пациенты часто истощаются и имеют недостатки питания, вызванные многолетним не леченным заболеванием.

Лечение рефрактерной целиакии [33,34,35,36]

- Применение глюкокортикоидных препаратов (ГКС) рекомендуется при белково-энергетической недостаточности и в качестве заместительной терапии при надпочечниковой недостаточности (УД В).
- Если пациенты могут принимать пероральные лекарства, на начальном этапе может применяться будесонид в стандартной суточной дозе 9 мг в течение 4–8 недель с постепенным снижением суточной дозы до 6 мг и 3 мг (УД В).
- При нарушениях белкового и водно-электролитного обмена рекомендуется посиндромная терапия, в тяжелых случаях - парентеральное питание (УД В).
- При анемии назначаются препараты фолиевой кислоты (УД В).
- Пациентам с остеопорозом рекомендуется также ежедневный прием витамина D до 800–100 МЕ для увеличения костной массы (УД В).
- При нарушении кальциевого обмена рекомендуется ежедневный прием кальция до 1200–1500 мг, однократно можно принимать не более 600 мг, лучше разделить прием кальция на два приема (УД В).

Перечень основных и дополнительных ЛС рекомендованные для лечения рефрактерной целиакии представлен в таблицах 9 и 10.

Таблица 9. Перечень основных лекарственных средств, рекомендованные при лечении рефрактерной целиакии

№	Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	УД
1	Кортикостероид системного действия	Преднизолон	40-60 мг перорально один раз в день, а затем медленно снижают дозу	В
2	Глюкокортикостероид	Будесонид	9 мг перорально (с кишечным покрытием) один раз в день	В

Таблица 10. Перечень дополнительных лекарственных средств, рекомендованные при лечении резистентной целиакии

№/№	Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное наименование ЛС	Способ применения	УД
1	Препараты для	альбумин	Раствор 100 мл для	В

	парентерального питания		внутривенного введения	
2	Кальция карбонат	Кальция карбонат	1000-1500 мг/сут перорально в 3-4 дробных дозах	В
3	Витамин D	Колекальциферол (эргокальциферол)	1000-2000 единиц перорально один раз в сутки	В
4	Витамины и витаминo-подобные средства	Фолиевая кислота	Таблетка 5 мг в сутки.	В

5.4 Хирургическое вмешательство: нет.

5.5 Дальнейшее ведение: смотрите подпункт 3.4 пункта 3.

5.6 Индикаторы эффективности лечения: смотрите подпункт 3.5 пункта 3.

Исходы и прогноз

Поздняя диагностика значительно увеличивает риск развития серьезных осложнений, таких как бесплодие, остеопороз, неврологические нарушения и онкологические заболевания (в частности, Т-клеточной лимфомы тонкой кишки). При строгом пожизненном соблюдении БГД прогноз благоприятный.

При строгом соблюдении БГД 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.

6 ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Искаков Бауржан Самикович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии, нутрициологии с курсом гепатологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», врач терапевт высшей квалификационной категории, гастроэнтеролог, Президент научно-практического общества гастроэнтерологов, г.Алматы.
- 2) Капасова Айсулу Тлеугазыевна – магистр медицинских наук, PhD докторант, ассистент кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана», врач гастроэнтеролог.
- 3) Дербисалина Гульмира Ажмадиновна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедры общей врачебной практики с курсом доказательной медицины НАО «Медицинский университет Астана».
- 4) Алдашева Жанна Ахметовна – кандидат медицинских наук, профессор, заведующая кафедры гастроэнтерологии, нутрициологии с курсом гепатологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г.Алматы.
- 5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана».

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензенты:

- 1) Dilip Mahapatra – MD, professor. (National university of Ireland) Clinical Director Lugh Medical Centre. Dublin. Ireland.
- 2) Бимбетов Бахытжан Рыскулович – доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан» на ПХВ, гепатолог высшей квалификационной категории.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие и/или при наличии новых методов с более высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

1. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(2):121-126.
2. Schuppan D1, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology.* 2009 Dec;137(6):1912-33.
3. Zanini B, Caselani F, Magni A, Turini D, Ferraresi A, Lanzarotto F, Villanacci V, Carabellese N, Ricci C, Lanzini A (). "Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease". *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11 (3): 253–8.
4. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.). *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)* 2016; 01: 6-19
5. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42:587–595.
6. Turner JM. Diagnosis of Celiac Disease: Taking a Bite Out of the Controversy. *Dig Dis Sci.* 2018;63(6):1384-1391.
7. Vujasinovic M, Tepes B, Volfand J, Rudolf S. Exocrine pancreatic insufficiency, MRI of the pancreas and serum nutritional markers in patients with coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2015;91(1079):497-500.
8. Гроздова Т.Ю. Расшифровка целиакии. Электронное периодическое издание «Практическая диетология». 2014. - № 2 (10)
9. Lebowitz B, Rubio-Tapia A, Assiri A, et al. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012; 22(4):661-677.
10. van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, et al. Diagnostic Testing for Celiac Disease Among Patients With Abdominal Symptoms. *JAMA.* 2010;303(17):1738.
11. Mulder CJJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(3):313-321. doi:10.1016/j.bpg.2005.01.006.
12. Saccone G, Berghella V, Sarno L, Maruotti GM, Cetin I, Greco L, et al. Celiac disease and obstetric complications: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(2):225–34.

13. Metzger MH, Heier M, Maki M, et al. Mortality excess in individuals with elevated IgA anti-transglutaminase antibodies: the KORA/MONICA Augsburg cohort study 1989-1998. *European Journal of Epidemiology*. 2006;21:359–365.
14. Chandesris MO, Malamut G, Verkarre V, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterologieclinique et biologique*. 2010;34:590–605.
15. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. WGO Practice Guideline - Celiac Disease (long version). July 2016; 35 p.
16. Bazzigaluppi E, Parma B, Tronconi GM, Corsin P, Albarello L, Mora S, Barera G. IgA anti-actin antibodies in children with celiac disease: comparison of immunofluorescence with Elisa assay in predicting severe intestinal damage. *Ital J Pediatr*. 2010 Mar 18;36:25.
17. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):229–41.
18. 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 Gastroenterol J*. 2019 Jun;7(5):583-613
19. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, et al. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. *Dig Dis Sci*. 2014;59(9):2199-2206.
20. Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med*. 2007;147(5):294-302.
21. Целиакия. Глобальные практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации (WGO). 2016. - 38 с.
22. Lundin K.E.A, Ludvig M, Sollid LM. Advances in Coeliac Disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(2):154-162
23. Spada C¹, Riccioni ME, Urgesi R, Costamagna G. Capsule endoscopy in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 14;14(26):4146-51.
24. Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PH. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):90.
25. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):1175–86.
26. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(1):103-109.
27. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-354.

28. 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):1185-1194.
29. Lagana SM, Bhagat G. Biopsy Diagnosis of Celiac Disease: The Pathologist's Perspective in Light of Recent Advances. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(1):39-51
30. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Niveloni S, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(6):473–80.
31. Hammar F. New Guidelines for the diagnosis of Celiac Disease. ORGENTEC's. [www/http:Autoimmunity Blog.com/2012/03/23/orgentec](http://Autoimmunity Blog.com/2012/03/23/orgentec)
32. Rubio-Tapia A., Murray J.A. Updated Guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease // *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):581-582.
33. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* - 2015. - № 5 (выпуск 117)
34. Mukewar SS, Sharma A, Rubio-Tapia A, et al. Open-capsule budesonide for refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 959–967.
35. Rubio-Tapia A., Hill D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A. American College of Gastroenterology Clinical Guideline: diagnosis and management of Celiac Disease // *Am J Gastroenterol.* 2013 May; 108(5): 656–677.
36. Nicholas M.P., Ch.Khosla. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015; 29(3): 503–521.
37. Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut.* 2016;65(8):1242-1251.
38. Hughey JJ, Ray BK, Lee AR, et al. Self-reported dietary adherence, disease-specific symptoms, and quality of life are associated with healthcare provider follow-up in celiac disease. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):156.
39. Abdulbaqi Al-Toma, Umberto Volta, Renata Auricchio*European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun; 7 (5): 583-613.
40. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology.* 2019 Mar;156(4):885-889.
41. Biagi F, Bianchi PI, Marchese A, et al. A score that verifies adherence to a gluten-free diet: a cross-sectional, multicentre validation in real clinical life. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1884-1888.