

ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ЦЕЛИАКИИ

АЭЛИТА АСХАТОВНА КАМАЛОВА, докт. мед. наук, доц. кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и ГДО ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, e-mail: aelitakamalova@gmail.com

МАРГАРИТА ОЛЕГОВНА ПИРОГОВА, ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсами поликлинической педиатрии и ГДО ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия, e-mail: margarita.pirogova@gmail.com.

Реферат. В обзоре приводятся исторические аспекты диагностики целиакии, начиная с первого описания заболевания английским врачом S. Gee до открытия серологических и генетических маркеров. Отражена трансформация подходов к классификации и диагностике целиакии с течением времени и появлением новых данных. Сделан акцент на современных рекомендациях Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике целиакии (2012 г.).

Ключевые слова: диагностика целиакии, дети, рекомендации ESPGHAN, глютенная энтеропатия.

EVOLUTION OF CELIAC DISEASE DIAGNOSIS AND THERAPY APPROACHES

AELITA A. KAMALOVA, MARGARITA O. PIROGOVA

Abstract. The article reviews the history of the celiac disease diagnostic approaches from the first description made by S. Gee till development serological and genetic tests. Transformation of classification and diagnosis is described according to current data. Current guidelines of European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition for the diagnosis of coeliac disease (2012) are discussed.

Key words: diagnosis of celiac disease, children, ESPGHAN guidelines.

Введение
Целиакия (глютенная энтеропатия, нетропическая спру, болезнь Ги—Гертера—Гейбнера, кишечный инфантилизм и др.) — иммуноопосредованное системное заболевание, вызываемое глютеном у генетически предрасположенных лиц. Целиакия характеризуется обратимой атрофической энтеропатией и развитием ряда так называемых глютензависимых клинических симптомов. Под понятием «глютен» обычно понимают все токсичные для больных целиакией белки злаковых: глютен (пшеница), секалин (рожь), хордеин (ячмень) и авенин (овес).

Заболевание впервые описано в 1888 г. английским врачом S. Gee. Он выделил синдром, который встречался преимущественно у детей от 1 до 5 лет и проявлялся наличием зловонного объемного неоформленного стула серого цвета и синдромом мальабсорбции [1]. В 1908 г. С. Herter описал аналогичное состояние и назвал его кишечным инфантилизмом. В 1950 г. голландский педиатр W. Dicke связал развитие целиакии у детей с токсическим влиянием пшеницы на слизистую тонкой кишки [2, 3].

Целиакия распространена во всем мире. По данным Всемирной ассоциации гастроэнтерологов, частота глютенной энтеропатии в различных популяциях колеблется от 1:100 до 1:300 [4]. В России предполагаемая частота целиакии составляет 1:1000, но до настоящего времени масштабные эпидемиологические исследования не проводились. Заболевание выявляется намного реже, чем встречается. Так, в Европе отношение диагностированных случаев к недиагностированным составляет от 1:5 до 1:13 [4].

Недиагностированная целиакия может привести к серьезным последствиям, таким как: злокачественные заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности лимфома тонкой кишки, необъяснимое бесплодие, остеопороз, нарушение роста, аутоиммунные заболевания, которые возникают в десять раз чаще у взрослых пациентов с целиакией, чем в общей популяции [4, 5]. По некоторым данным, у пациентов с невыявленной целиакией риск смерти до 4 раз выше по сравнению с общей популяцией [6].

Классификация целиакии

Существует несколько вариантов классификации целиакии. Большинство авторов сходится во мнении о необходимости выделения типичной, атипичной и скрытой (бессимптомной) формы [4, 7, 8].

Типичная форма характеризуется наличием явных гастроинтестинальных симптомов (диарея, полифекалия, стеаторея, изменение аппетита, рвота, увеличение окружности живота, метеоризм, боли в животе) и различными проявлениями синдрома мальабсорбции (гипопротеинемия, дефицит веса, анемия, гипокальциемия и др.). Манифестация целиакии возможна после инфекционного заболевания (острой кишечной или респираторной инфекции), которое является провоцирующим фактором, а также без связи с каким-либо заболеванием [7].

Атипичная (она же малосимптомная, внекишечная) форма характеризуется слабовыраженными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта или их отсутствием. На первое место в клинике выходят проявления нарушения всасывания одного или нескольких нутриентов: длительно текущая анемия,

остеопороз, нарушение строения эмали зубов, низкий рост и др. [7, 8].

При скрытой («молчащей») целиакии определяются серологические маркеры заболевания, и имеют место характерные гистологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки. Клинические признаки болезни при этом отсутствуют. Эта форма нередко выявляется при обследовании родственников больных целиакией [7, 8, 9, 10]. При изучении состава пристеночной микрофлоры у пациентов с типичной и атипичной формами были обнаружены различия, что позволило предположить, что кишечная микрофлора оказывает влияние на развитие той или иной формы целиакии [11].

Согласно рабочему протоколу диагностики и лечения целиакии у детей, принятому на XVII Конгрессе детских гастроэнтерологов России (Москва, 2010) [7], выделяются также периоды заболевания:

1. Латентный период — период от момента введения глютена до начала клинических проявлений заболевания.

2. Период клинической манифестации, который может продолжаться много лет и характеризуется наличием клинических симптомов целиакии разной степени выраженности.

3. Период начальной ремиссии (клиническая ремиссия), который начинается после введения строгой безглютеновой диеты, продолжается 3—6 мес и характеризуется уменьшением выраженности основных клинических симптомов заболевания при сохранении повышенных уровней серологических маркеров и атрофических изменений слизистой тонкой кишки.

4. Период неполной ремиссии (клинико-серологическая ремиссия), который продолжается после 3—6 мес строгой безглютеновой диеты и характеризуется купированием основных симптомов заболевания, нормализацией серологических маркеров при сохранении отдельных морфофункциональных нарушений в слизистой оболочке тонкой кишки.

5. Период полной ремиссии (клинико-серологическая, морфологическая ремиссия) характеризуется отсутствием клинических симптомов целиакии и полной нормализацией лабораторных показателей, структуры и функции слизистой тонкой кишки.

6. Период декомпенсации, наблюдающийся при несоблюдении безглютеновой диеты [7].

В предшествующем рабочем протоколе (Москва, 2004) в классификации выделялись варианты течения целиакии: осложненное, неосложненное и рефрактерное течение заболевания [8].

Термины «вторичная целиакия», «синдром целиакии» «ушли» в прошлое. Целиакия — всегда первичное заболевание, на сегодняшний день не поддающееся радикальному излечению, хотя достижим высокий уровень качества жизни при строгом соблюдении диеты. Ранее существовавшее мнение о возможности полного излечения вводило в заблуждение врача и пациента и нередко приводило к необоснованной отмене безглютеновой диеты [7, 8].

Некоторыми авторами по аналогии с латентным периодом (период от начала введения глютена в пищевую рацион до манифестации заболевания) выделяется латентная форма целиакии, при которой определяются генетические маркеры (HLA-DQ2 или DQ8 гаплотипы), нет выраженной энтеропатии, а клинические проявления заболевания и серологические маркеры могут присутствовать либо отсутствовать [8, 9]. Кроме того,

есть мнение о существовании потенциальной целиакии, когда имеются специфические антитела и характерные HLA без гистологических изменений в биоптатах [12]. Симптомы при этой форме могут присутствовать или отсутствовать, а в дальнейшем может развиваться глютензависимая энтеропатия. Выделение данных форм достаточно спорно. По мнению Т.Е. Лавровой и других авторов, за «латентными» или «потенциальными» формами целиакии часто скрывается гастроинтестинальная аллергия к белкам злаков [13].

Диагностика целиакии

Исторические аспекты

Через несколько лет после выявления причины целиакии, связанной с токсическим действием пшеницы на слизистую тонкой кишки, в 1958 г. E. Berger описал антиглиадиновые антитела (АГА) у больных целиакией [14]. Вскоре после этого была предложена пероральная биопсия тонкой кишки для диагностики данного заболевания.

В 1969 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов и нутрициологов (ESPGAN) были постулированы следующие положения относительно целиакии: целиакия — это пожизненная непереносимость глютена; при первичной биопсии наблюдается атрофия ворсинок слизистой тонкой кишки; атрофия обратима — «проходит» при соблюдении безглютеновой диеты и вновь «возвращается» после введения в пищу глютена. В 1979 г. ESPGAN уточнены гистологические критерии: для целиакии характерно полное или практически полное отсутствие ворсинок слизистой тонкой кишки. При менее выраженных изменениях рекомендована повторная биопсия после нагрузки глютеном и поиск других причин. Упоминается о наличии транзиторной (от нескольких недель до нескольких месяцев) непереносимости глютена, схожей по патогенезу с непереносимостью белка коровьего молока. В отличие от целиакии, при транзиторной непереносимости безглютеновая диета назначается только на определенное время. Для того чтобы избежать ошибки при постановке диагноза, было рекомендовано проводить биопсию 3-кратно: в момент постановки диагноза, на фоне диеты (должно быть явное улучшение гистологической картины) и после провокации глютеном (должен быть «возврат» к атрофии). Эти критерии диагностики целиакии принято называть «классическими критериями» ESPGAN [15].

Продолжалось изучение возможностей серологической диагностики целиакии. В 1983 г. Chorzeliski et al. описали эндомизимальные антитела (ЕМА) [16]. Чувствительность и специфичность определения данных маркеров для диагностики целиакии в сравнении с антиглиадиновыми антителами были выше [16]. Но оценка ЕМА достаточно трудоемка, и техническое исполнение предполагает использование препаратов пищевода обезьян или пуповины человека. В 1997 г. немецкая группа ученых (Dieterich et al.) идентифицировала антитела с использованием нового, нетканевого субстрата, который был представлен в виде очищенной трансглутаминазы [14]. Эти антитела по используемому субстрату получили название тканевых трансглутаминазных антител (tTG, tTG) и могли определяться иммуноферментным анализом [14].

В 1990 г. в связи с появлением новых данных Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) пересмотрело критерии диагностики целиакии [17]. Был рекомендован следующий алгоритм: при подозрении на целиакию

проводится исследование уровня эндомизиальных антител и/или антител к тканевой трансглутаминазе класса А (с параллельным определением содержания общего уровня иммуноглобулина А, а в случае его снижения — определение специфических антител класса G). При наличии положительных маркеров проводится биопсия, в случае характерных гистологических изменений диагноз целиакии подтверждается и дополнительного проведения биопсии не требуется. Провокация рекомендована лишь в спорных случаях. Эти критерии диагностики целиакии получили название «пересмотренных критериев» ESPGHAN и используют по сей день [17].

Диагностика целиакии сегодня

Согласно Рабочему протоколу диагностики целиакии (Москва, 2010), постановка диагноза проводится в 4 этапа [6]:

1-й этап. Клинико-анамнестический.

2-й этап. Серологический.

3-й этап. Гистологический.

4-й этап. Генетический (при необходимости).

Клинико-анамнестический этап

На первом этапе необходимо ответить на вопрос: кому показано обследование? Во-первых, это пациенты с типичными для целиакии симптомами: хроническая диарея, обильный зловонный стул, вздутие живота, потеря веса, сопровождающиеся другими диспептическими жалобами и синдромом мальабсорбции. Во-вторых, как отмечает большинство авторов [5, 7, 18, 19], должны быть обследованы дети с симптомами, относящимися к проявлениям атипичной целиакии: неподдающаяся стандартному лечению анемия, остеопороз, нарушение строения эмали зубов, алопеция, частые стоматиты, периферическая нейропатия, необъяснимая гипертрансаминаземия, синдром хронической усталости, синдром раздраженной кишки, хронические поносы или запоры, задержка физического и/или полового развития. В одном из исследований было показано, что около 40% детей с рахитом страдают целиакией [20]. В-третьих, обследование желательно проводить детям с так называемыми «ассоциированными с целиакией» заболеваниями: сахарный диабет I типа, аутоиммунный тиреоидит, герпетиформный дерматит, аутоиммунная патология печени, селективный дефицит иммуноглобулина А, болезнь Дауна, синдромы Шерешевского—Тернера и Вильямса, а также родственникам первой линии родства, больных целиакией [4, 7, 21, 22]. Для близких родственников риск целиакии составляет почти 10% [4].

Серологическая диагностика

Антиглиадиновые антитела. В настоящее время не рекомендуется определение антиглиадиновых антител (АГА) в связи с их недостаточной специфичностью [4]. Исключение составляют дети до 2 лет, у которых определение антител к тканевой трансглутаминазе (ТкТГ) менее чувствительно, что обуславливает необходимость исследования показателей антител как к ТкТГ, так и АГА [23]. Антитела класса IgG менее специфичны в постановке диагноза целиакии, чем IgA, и могут давать ложноположительный результат (к примеру, при язвенном колите и болезни Крона) [23]. Кроме того, изолированное повышение уровня IgG к глиадину скорее свидетельствует о наличии гиперчувствительности к глютену либо о наличии дефицита общего IgA [13]. Принимая во внимание тот факт, что IgA-дефицит у

пациентов с целиакией встречается в 10—15 раз чаще, чем у людей без целиакии, многие авторы рекомендуют определять специфические IgG и IgA [24].

Антитела к тканевой трансглутаминазе и эндомизиуму являются достаточно чувствительными и специфичными маркерами целиакии. Определяются антитела к ТкТГ иммуноферментным методом ELISA, также в последние годы упоминается быстрый магнито-электрохимический иммуносенсорный метод [25, 26, 27]. В связи с их недостаточной чувствительностью у детей до 2 лет некоторые авторы считают перспективным исследование антител к деамидированному пептидам глиадину в данной возрастной категории [6, 28]. В то же время данные о специфичности и чувствительности метода определения антител к деамидированному глиадину для диагностики целиакии весьма противоречивы [29, 30, 31]. Некоторые исследователи считают, что определение антител класса IgA к деамидированному глиадину эффективно для выявления целиакии в группе пациентов с заболеваниями печени [32].

Интересными представляются публикации, в которых отмечено, что обнаружение IgA к ТкТГ в капиллярной крови экспресс-методом сопоставимо по своей чувствительности и специфичности с определением ТкТГ и ЕМА в венозной крови [33, 34]. Несмотря на недостатки метода (ложноотрицательные результаты при дефиците общего иммуноглобулина А и меньшая чувствительность у детей до 2 лет), этот тест широко используется как скрининг.

Морфологическая диагностика

Золотым стандартом диагностики целиакии до настоящего времени остается морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки тонкой кишки. Некоторые исследователи отмечают специфичные для целиакии эндоскопические признаки: уплощение циркулярных складок двенадцатиперстной кишки, их поперечная исчерченность (фестончатость), ячеистый рисунок или микродулярная структура [23]. Хотя данный критерий в связи с низкой его чувствительностью не используется в диагностике целиакии как самостоятельный, обнаружение перечисленных изменений при эндоскопическом обследовании по поводу разных причин, не связанных с подозрением на целиакию, может явиться показанием для проведения биопсии [4, 23]. Для диагностики целиакии необходимо исследовать хотя бы один биоптат из луковицы двенадцатиперстной кишки и биоптаты из ее нисходящей части (не менее четырех биоптатов) [35].

Первой классификацией морфологических изменений тонкой кишки при целиакии является классификация Marsh [36]:

1-й тип (инфильтративный) — ворсинки и крипты нормального строения, повышено количество интраэпителиальных лимфоцитов. Такая картина может наблюдаться у больных целиакией в стадии ремиссии при небольшой погрешности в диете и у родственников первой линии родства.

2-й тип (гипертрофический) — ворсинки не изменены, крипты углублены, повышено количество интраэпителиальных лимфоцитов. Может наблюдаться у больных герпетиформным дерматитом без энтеропатии и при умеренной нагрузке глютенем больных целиакией в ремиссии.

3-й тип (гипотрофический) — сглаживание ворсинок и углубление крипт, характерно для нелеченой целиакии.

G. Oberhuber разделил 3-й тип строения слизистой на 3 степени по выраженности атрофии [37]:

3a — легкая степень атрофии и патологическое увеличение интраэпителиальных лимфоцитов;

3b — умеренная атрофия ворсинок и патологическое увеличение интраэпителиальных лимфоцитов;

3c — тотальная атрофия ворсинок и патологическое увеличение интраэпителиальных лимфоцитов.

Необходимо отметить, что обнаруженные морфологические изменения, в том числе атрофия легкой и умеренной степени, могут наблюдаться при других заболеваниях, например, при аллергии к белкам коровьего молока и сои, лямблиозе, иммунодефицитных состояниях.

Существуют и другие модификации оценки гистологической картины слизистой тонкой кишки. Так, G.R. Corazza et al. (2007) предложили новую классификацию, в которой гистологические изменения слизистой тонкой кишки разделены на 3 категории: неатрофические (класс А) и атрофические (класс В и С). Класс А характеризуется увеличением количества интраэпителиальных лимфоцитов (более 25 на 100 энтероцитов), что наилучшим образом диагностируется с использованием иммуногистохимических методов. Класс В предполагает соотношение ворсинка : крипта менее 3:1 и наличие ворсинок, а при классе С ворсинки не определяются [38].

По данным Ю.А. Лыскова и соавт., при морфологическом исследовании биоптата слизистой тонкой кишки необходимо проведение морфометрии с целью уточнения понятий «атрофия» и «гипотрофия» ворсинок. Нормальная высота ворсинок составляет 300—400 мкм (эутрофия), гипотрофия определяется при высоте ворсинок 200—300 мкм, атрофия — 50—200 мкм [39]. Для нелеченой целиакии характерна атрофия ворсинок (высота менее 200 мкм), удлинение крипт (более 300 мкм), снижение коэффициента ворсинка : крипта (менее 0,8) и увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (более 40%) [13].

В настоящее время оценка степени атрофии проводится согласно классификации Marsh—Oberhuber.

HLA-типирование

У 95—98% пациентов с целиакией определяются гетеродимеры DQ2 (HLA-DQA1×05 — DQB1×02) и/или DQ8 (HLA-DQA1×03 — DQB1×0302). Генетические маркеры считаются достаточно чувствительными, но малоспецифичными, так как могут определяться и у здоровых людей. По наличию DQ2 или DQ8 нельзя установить диагноз целиакии, поскольку только у 36—53% носителей этих генов развивается заболевание, но их отсутствие позволяет исключить целиакию [21, 22, 40]. В то же время обнаружение у пациента DQ2 или DQ8 в сочетании с серологическими маркерами ТкТГ и/или ЕМА позволяет с высокой вероятностью предсказать целиакию [41]. Возможно проведение HLA-типирования для формирования группы «генетического риска» среди родственников больных целиакией [7].

Провокационный тест

Провокационная проба проводится при затруднении в постановке диагноза, например, если пациент на момент обследования уже соблюдает безглютеновую диету, и по морфологическим данным на фоне диеты нельзя поставить диагноз.

Провокация глютенем может проводиться только у детей старше 3 лет.

В ходе провокационного теста расширяют диету на срок до 6 мес при условии наблюдения врачом за

состоянием пациента. Через 6 мес от начала провокации или раньше, в случае появления симптомов заболевания, проводится повторное гистологическое и серологическое исследование и окончательно решается вопрос о правильности диагноза.

Ежедневная доза глютена при проведении провокации должна составлять не менее 10 г, что соответствует приблизительно 150 г пшеничной муки или 250 г пшеничного хлеба. Целиакия подтверждается, если через 6 мес несоблюдения безглютеновой диеты или ранее, наряду с манифестацией клинических симптомов, ухудшается состояние слизистой оболочки тонкой кишки и повышаются уровни специфических для целиакии антител в крови до диагностически значимых величин [7].

Диагностика целиакии — вперед в будущее

Согласно последним рекомендациям Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике целиакии (2012), в некоторых случаях (когда проведение биопсии по какой-либо причине невозможно) допускается постановка диагноза целиакии без морфологического исследования при наличии характерных симптомов и в обязательном порядке следующих лабораторных показателей: высокие титры IgA к тканевой трансглутаминазе (более 10 норм), положительные результаты ЕМА и наличие гетеродимеров HLA DQ2 и/или DQ8 [42] (рис. 1). Некоторые исследования подтверждают прямую зависимость между уровнем антител к тканевой трансглутаминазе и степенью атрофических изменений слизистой кишечника [43].

На рис. 2 представлен алгоритм ведения бессимптомных индивидуумов из групп риска по развитию целиакии, позволяющий выделить пациентов, которым показано эндоскопическое исследование с последующей биопсией слизистой двенадцатиперстной кишки [42].

Лечение

В 1888 г. S. Gee писал о целиакии: «Если и есть какое-либо лечение при этом заболевании, то это должна быть особая диета». Gee исключал из питания детей с целиакией молоко, так как наблюдал ухудшение после его приема, а также фрукты и овощи. Им был отмечен положительный эффект от диеты на основе мидий [1]. После открытия W. Dicke в основе лечения целиакии стала безглютеновая диета. Строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты обеспечивает высокое качество жизни больного, адекватное физическое и интеллектуальное развитие, а также предотвращает развитие осложнений [44, 45]. Элиминация глютена из пищи приводит к восстановлению строения и функции слизистой оболочки тонкой кишки, купированию симптомов заболевания, снижению уровня серологических маркеров. Специфические антитела могут использоваться для контроля соблюдения диеты [46, 47, 48].

Из рациона пациентов с целиакией должны быть исключены все продукты, содержащие пшеницу, рожь, ячмень и овес. По некоторым данным, авенин овса нетоксичен для большинства людей с целиакией, но в связи с контаминацией пшеничной мукой его также необходимо исключить [4]. В одном российском исследовании отмечена взаимосвязь дебюта заболевания именно с введением в пищу овсяной каши [23]. Рекомендованный приемлемый для пациентов с целиакией уровень глютена составляет не более 20 мг на 1 кг сухого продукта (<20 ppm) [3, 21].

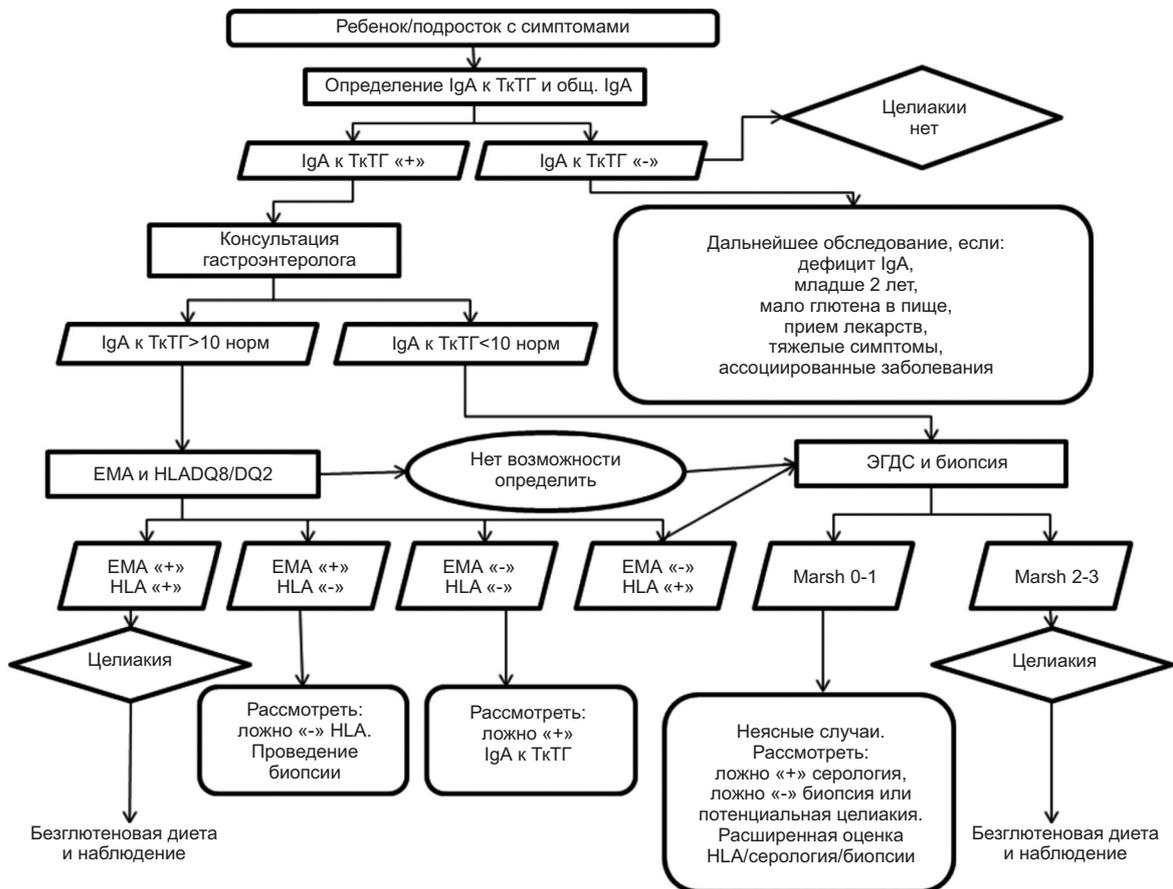


Рис. 1. Алгоритм ведения детей с типичными для целиакии симптомами [42]

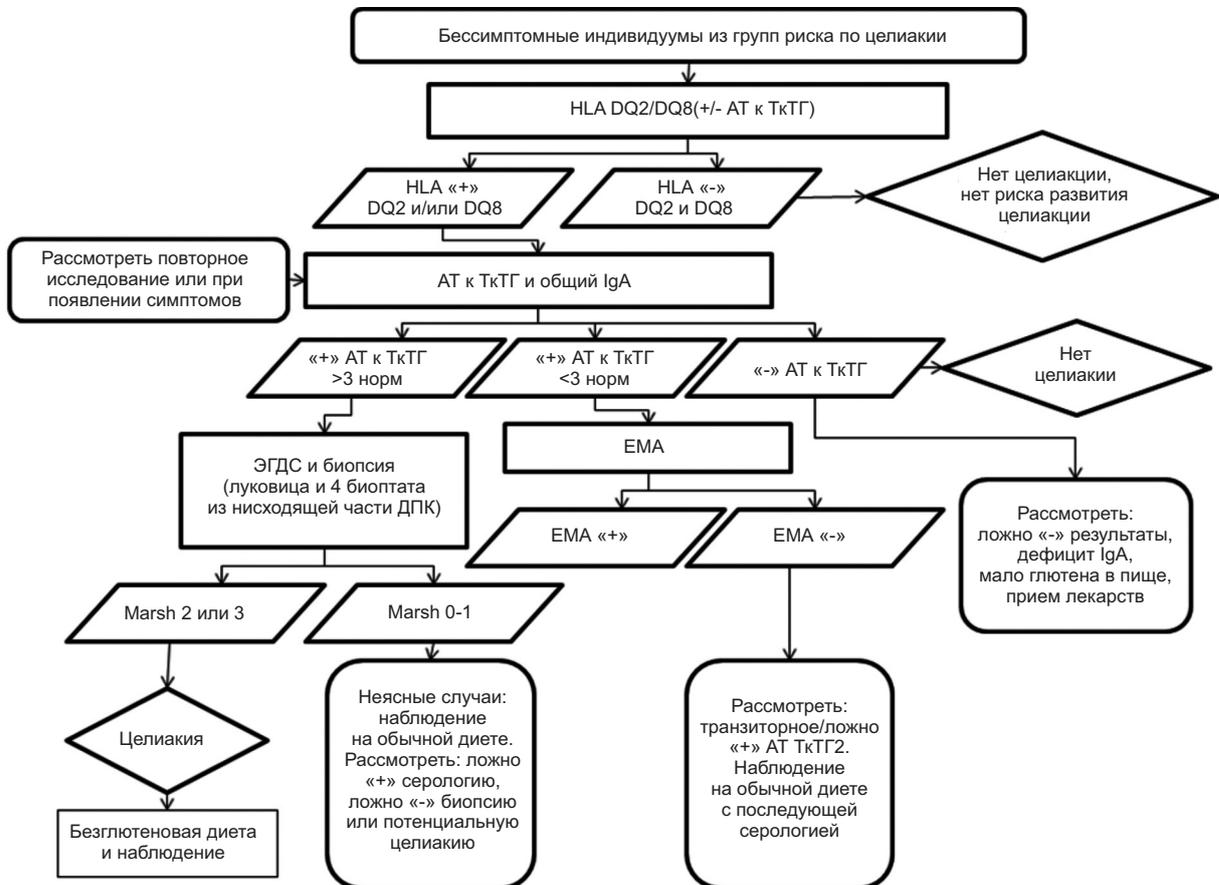


Рис. 2. Алгоритм ведения бессимптомных индивидуумов из групп риска по целиакии [42]

В связи с вышеизложенным возникает вопрос: Нужно ли назначать безглютеновую диету при наличии серологических маркеров (антитела к тканевой трансглутаминазе, антиэндомизимальные антитела) и отсутствии атрофии слизистой тонкой кишки? Ученые из Финляндии попытались ответить на этот вопрос, проведя клиническое исследование с участием пациентов, имевших положительные титры антиэндомизимальных антител и изменения слизистой тонкой кишки, соответствующие Marsh 1-2. Часть больных получала глютеносодержащие продукты, другая часть находилась на безглютеновой диете. Во второй группе пациентов наблюдалось купирование симптомов заболевания, снижение титров специфических антител и улучшение структуры слизистой. В первой группе, получавшей глютеносодержащие продукты, изменения слизистой прогрессировали, симптомы и повышенные титры антител сохранялись. Авторы сделали вывод о необходимости соблюдения пожизненной безглютеновой диеты пациентами с положительными антиэндомизимальными антителами даже без атрофии слизистой тонкой кишки [49]. По нашему мнению, данный тезис нуждается в тщательной верификации, так как положительные титры специфических антител без атрофии слизистой могут свидетельствовать об аллергии к глютену, а не о целиакии. Следовательно, такие пациенты нуждаются в безглютеновой диете только на определенный срок. При сомнении в диагнозе необходимо через 6—12 мес после назначения диеты провести провокационную пробу и только при положительном результате (появлении атрофии ворсинок) ставить диагноз целиакии и назначать пожизненную безглютеновую диету.

Альтернативные подходы к лечению целиакии

В настоящее время ведется поиск других способов лечения целиакии:

1) ферментная терапия: использование пролил-эндопептидазы для расщепления глютена и снижения его токсичности. Так, в исследовании, посвященном пробиотикам (штамм VSL#3), доказывається, что эти бактерии способны к гидролизу пептидов глиадина, участвующих в патогенезе целиакии;

2) генетическая модификация глютена для его детоксикации;

3) иммуномодулирующая терапия: селективное ингибирование тканевой трансглутаминазы в слизистой оболочке тонкой кишки, применение антител к интерлейкину-15 и др.;

4) восстановление кишечного барьера: ингибирование белка зонулина, регулирующего кишечную проницаемость;

5) использование специфической вакцины для развития толерантности к глютену [16, 50].

Данные разработки весьма перспективны, и, возможно, в скором будущем постулат о единственном способе лечения целиакии в виде соблюдения диеты будет пересмотрен.

Заключение

Таким образом, диагностика целиакии — процесс, состоящий из нескольких этапов. При подозрении на целиакию проводится серологическая диагностика: рекомендуется определять антитела к тканевой трансглутаминазе классов А и G (как наиболее специфичный тест), а пациентам младше 2 лет — дополнительно исследование антиглиадиновых антител А и G (как более чувствительный тест в этом возрасте). При положительном результате обязательно эндоскопическое

исследование с последующей биопсией слизистой тонкой кишки. При выявлении атрофической энтеропатии выставляется диагноз целиакии и назначается пожизненная безглютеновая диета. Очень важно провести биопсию до назначения диеты, так как на фоне элиминации глютена гистологическая картина постепенно возвращается к норме. Поставить окончательный диагноз в том случае, если ребенок приходит на первую биопсию, уже находясь на диете, представляется сложным: при отсутствии атрофии ворсинок у такого ребенка с подозрением на целиакию показано проведение провокационной пробы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gee, S.J. On the coeliac affection / S.J. Gee // St. Bartholomew's Hospital Report. — 1888. — Vol. 24. — P.17—20.
2. Van Berge-Henegouwen, M. Pioneer in the gluten-free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten-free diet / M. Van Berge-Henegouwen // Gut. — 1993. — Vol. 34. — P.1473—1475.
3. Захарова, И.Н. Целиакия у детей: диагностика и лечение / И.Н. Захарова, Н.А. Коровина, Т.Э. Боровик [и др.] // Consilium medicum. Педиатрия. — 2008. — № 1. — С.20—25.
4. Bai, J. WGO-OMGE / J. Bai, E. Zeballos, M. Fried [et al.] Practice Guideline Celiac Disease. — 2005. — Vol. 10. — P.1—8.
5. Machado, A.P. Undiagnosed celiac disease in women with infertility / A.P. Machado, L.R. Silva, B. Zausner // J. Reprod. Med. — 2013. — Vol. 58 (1—2). — P.61—66.
6. Rubio-Tapia, A. Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, R.A. Kyle, E.L. Kaplan [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 137(1). — P. 88—93.
7. Бельмер, С.В. Рабочий протокол диагностики и лечения целиакии у детей / С.В. Бельмер, Ю.Г. Мухина, Т.В. Гасилова [и др.] // XVII Конгресс детских гастроэнтерологов России. — М., 2010.
8. Бельмер, С.В. Целиакия у детей / С.В. Бельмер, Ю.Г. Мухина, Т.В. Гасилова [и др.] // Стандарты диагностики и лечения: XI Конгресс детских гастроэнтерологов России Санкт-Петербург, май 2010. — М., 2004.
9. Setty, M. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring / M. Setty, L. Hormaza, S. Guandalini // Mol. Diagn. Ther. — 2008. — Vol. 12(5). — P.289—298.
10. Osmancevic, L. Frequency of serological tests positive findings for celiac disease at the first relative of children with celiac disease / L. Osmancevic, S. Terzic // Med. Arh. — 2011. — Vol. 65 (6). — P.354—356.
11. Wacklin, P. The Duodenal Microbiota Composition of Adult Celiac Disease Patients Is Associated with the Clinical Manifestation of the Disease / P. Wacklin, K. Kaukinen, E. Tuovinen [et al.] // Inflamm Bowel Dis. — 2013, Mar. 8. [Epub ahead of print].
12. Ludvigsson, J.F. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms / J.F. Ludvigsson, D.A. Leffler, J.C. Bai [et al.] // Gut. — 2012. — February 22. [Epub ahead of print].
13. Лаврова, Т.Е. Нозологические варианты непереносимости глютена / Т.Е. Лаврова // Педиатрическая фармакология. — 2006. — № 2. — С.66—69.
14. Вохмянина, Н.В. Возможности и проблемы современной лабораторной диагностики целиакии (лекция) / Н.В. Вохмянина // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 11. — С.25—33.
15. Mcneish, A.S. The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) / A.S. Mcneish, H.K. Harms, J. Rey [et al.] // Archives of Disease in Childhood. — 1979. — Vol. 54. — P.783—786.
16. Ladinser, B. Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method / B. Ladinser, E. Rossipal, K. Pittschlieler // Gut. — 1994. — Vol. 35. — P.776—778.

17. Walker, S.J.A. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease / S.J.A. Walker [et al.] // Arch. Dis. Child. — 1990. — Vol. 65. — P. 909—911.
18. Vajro, P. Meta-Analysis: Pediatric Celiac Disease, Cryptogenic Hypertransaminasemia, and Autoimmune Hepatitis / P. Vajro, G. Paoella, G. Maggiore, G. Giordano // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2013. — Feb. 22. [Epub ahead of print].
19. Murray, J.A. Association Between Celiac Disease and Iron Deficiency in Caucasians, but not Non-Caucasians / J.A. Murray, S. McLachlan, P.C. Adams // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2013. — Feb. 12. [Epub ahead of print].
20. Assiri, A. Celiac disease presenting as rickets in Saudi children / A. Assiri, A. Saeed, A. Alsarkhy // Ann. Saudi. Med. — 2013. — Vol. 33(1). — P.49—51.
21. Catassi, C. Celiac Disease / C. Catassi, A. Fasano // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 24(6). — P.687—691.
22. Bakker, S.F. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: Clinical and genetic characteristics / S.F. Bakker, M.E. Tushuizen, W.H. Stokvis-Brantsma [et al.] // Eur. J. Intern. Med. — 2013. — Feb 12. [Epub ahead of print].
23. Касаткина, Е.Н. Клинико-лабораторная характеристика различных форм целиакии в зависимости от генетических маркеров заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Н. Касаткина. — М., 2012. — 24 с.
24. Kumar, V. Celiac Disease and Immunoglobulin A Deficiency: How Effective Are the Serological Methods of Diagnosis? / V. Kumar, M. Jarzabek-Chorzelska, J. Sulej [et al.] // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. — 2002. — Vol. 9, № 6. — P.1295—1300.
25. Adornetto, G. An ELIME assay for the rapid diagnosis of coeliac disease / G. Adornetto, G. Volpe, A. De Stefano [et al.] // Anal. Bioanal. Chem. — 2012. — Vol. 403(4). — P.1191—1194.
26. Dulay, S. Electrochemical detection of celiac disease-related anti-tissue transglutaminase antibodies using thiol based surface chemistry / S. Dulay, P. Lozano-Sánchez, E. Iwuoha [et al.] // Biosens. Bioelectron. — 2011. — Mar. 3. [Epub ahead of print].
27. Rosales-Rivera, L.C. Electrochemical immunosensor detection of anti-gliadin antibodies from real human serum / L.C. Rosales-Rivera, J.L. Acero-Sanchez, P. Lozano-Sánchez [et al.] // Biosens. Bioelectron. — 2011. — Vol. 26(11). — P.4471—4476.
28. Mubarak, A. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age / A. Mubarak, F.H. Gmelig-Meyling, V.M. Wolters [et al.] // APMIS. — 2011. — Vol. 119(12). — P.894—900.
29. Parizade, M. Positive Deamidated Gliadin Peptide Antibodies and Negative Tissue Transglutaminase IgA Antibodies in a Pediatric Population: To Biopsy or Not To Biopsy / M. Parizade, B. Shainberg // Clin. Vaccine Immunol. — 2010. — Vol. 17(5). — P.884—886.
30. Mozo, L. Diagnostic value of anti-deamidated gliadin peptide IgG antibodies for celiac disease in children and IgA-deficient patients / L. Mozo, J. Gyms, E. Escanlar // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2012. — Vol. 55(1). — P.50—55.
31. Olen, O. Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease / O. Olen, A.H. Gudjynsdottir, L. Browaldh [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2012. — Vol. 55(6). — P.695—700.
32. Gatselis, N.K. IgA antibodies against deamidated gliadin peptides in patients with chronic liver diseases / N.K. Gatselis, K. Zachou, G.L. Norman [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2012. — Vol. 413. — P.19—20.
33. Raivio, T. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method / T. Raivio, K. Kaukinen, E. Nemes // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2006. — Vol. 24. — P.147—154.
34. Kotze, L.M. da S. A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring / L.M. da S. Kotze, A.P. Rodrigues, L.R. Kotze // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 15(35). — P.4423—4428.
35. Sharma, A. Duodenal bulb biopsy in children for the diagnosis of coeliac disease: Experience from Perth, Australia / A. Sharma, C. Mews, G. Jevon, M. Ravikumara // J. Paediatr. Child Health. — 2013. — Feb. 22. [Epub ahead of print].
36. Marsh, M.N. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge / M.N. Marsh // Gut. — 1990. — Vol. 31. — P.111—114.
37. Oberhuber, G. The histopathology of coeliac disease: time for a standardised report scheme for pathologist / G. Oberhuber [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11. — P.1185—1194.
38. Corazza, G.R. Comparison of the interobserver reproducibility with different histological criteria used in coeliac disease / G.R. Corazza [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — Vol. 5. — P.838—843.
39. Лысиков, Ю.А. Достоверность эндоскопической диагностики. Сообщение 2. Заболевания тонкой кишки / Ю.А. Лысиков, Т.А. Малицына, Е.А. Рославецва [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2006. — Т. 4, № 5. — С.17—21.
40. Freeman, H.J. Recent advances in celiac disease / H.J. Freeman, A. Chopra, M.T. Clandinin, A.B.R. Thomson // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17(18). — P.2259—2272.
41. Clouzeau-Girard, H. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? / H. Clouzeau-Girard, L. Rebouissoux, J.L. Taupin [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 52(6). — P.729—733.
42. Husby, S. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology committee / S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo [et al.] // JPGN. — 2012. — Vol. 54(1). — P.136—160.
43. Nenna, R. Anti-transglutaminase immunoreactivity and histological lesions of the duodenum in coeliac patients / R. Nenna, C. Tiberti, L. Petrarca // Int. Immunol. — 2013. — Feb. 26. [Epub ahead of print].
44. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vizquez // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
45. Paul, S.P. Clinical update: coeliac disease in children / S.P. Paul, J. Johnson, H.R. Speed // Community Pract. — 2013. — Vol. 86(1). — P.35—37.
46. Laserna-Mendieta, E.J. A proposed reference change value for an IgA anti-tissue transglutaminase immunoassay to improve interpretation of serial results in celiac patients / E.J. Laserna-Mendieta, D. Pineda-Tenor, J. Timyn-Zapata [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2013. — Mar. 4. [Epub ahead of print].
47. Бельмер, С.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина // Лечащий врач. Педиатрия. — 2012. — № 8. — С.56—60.
48. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vazquez [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
49. Kurppa, K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study / K. Kurppa, P. Collin, M. Viljamaa [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136(3). — P.816—823.
50. De Angelis, M. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue / M. de Angelis, C.G. Rizzelli, A. Fasano [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1762(1). — P.80—93.

REFERENCES

1. Gee, S.J. On the coeliac affection / S.J. Gee // St. Bartholomew's Hospital Report. — 1888. — Vol. 24. — P.17—20.

2. *Van Berge-Henegouwen, M.* Pioneer in the gluten-free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten-free diet / M. Van Berge-Henegouwen // *Gut*. — 1993. — Vol. 34. — P.1473—1475.
3. *Zaharova, I.N.* Celiakiya u detei: diagnostika i lechenie / I.N. Zaharova, N.A. Korovina, T.E. Borovik [i dr.] // *Consilium medicum. Pediatriya*. — 2008. — № 1. — С.20—25.
4. *Bai, J.* WGO-OMGE / J. Bai, E. Zeballos, M. Fried [et al.] *Practice Guideline Celiac Disease*. — 2005. — Vol. 10. — P.1—8.
5. *Machado, A.P.* Undiagnosed celiac disease in women with infertility / A.P. Machado, L.R. Silva, B. Zausner // *J. Reprod. Med.* — 2013. — Vol. 58 (1—2). — P.61—66.
6. *Rubio-Tapia, A.* Increased Prevalence and Mortality in Undiagnosed Celiac Disease / A. Rubio-Tapia, R.A. Kyle, E.L. Kaplan [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137(1). — P. 88—93.
7. *Bel'mer, S.V.* Rabochii protokol diagnostiki i lecheniya celiakii u detei / S.V. Bel'mer, Yu.G. Muhina, T.V. Gasilina [i dr.] // XVII Kongress detskikh gastroenterologov Rossii. — M., 2010.
8. *Bel'mer, S.V.* Celiakiya u detei / S.V. Bel'mer, Yu.G. Muhina, T.V. Gasilina [i dr.] // Standarty diagnostiki i lecheniya: XI Kongress detskikh gastroenterologov Rossii Sankt-Peterburg, mai 2010. — M., 2004.
9. *Setty, M.* Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring / M. Setty, L. Hormaza, S. Guandalini // *Mol. Diagn. Ther.* — 2008. — Vol. 12(5). — P.289—298.
10. *Osmancevic, L.* Frequency of serological tests positive findings for celiac disease at the first relative of children with celiac disease / L. Osmancevic, S. Terzic // *Med. Arh.* — 2011. — Vol. 65 (6). — P.354—356.
11. *Wacklin, P.* The Duodenal Microbiota Composition of Adult Celiac Disease Patients Is Associated with the Clinical Manifestation of the Disease / P. Wacklin, K. Kaukinen, E. Tuovinen [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* — 2013, Mar. 8. [Epub ahead of print].
12. *Ludvigsson, J.F.* The Oslo definitions for coeliac disease and related terms / J.F. Ludvigsson, D.A. Leffler, J.C. Bai [et al.] // *Gut*. — 2012. — February 22. [Epub ahead of print].
13. *Lavrova, T.E.* Nozologicheskie varianty neperenosimosti glyutena / T.E. Lavrova // *Pediatricheskaya farmakologiya*. — 2006. — № 2. — S.66—69.
14. *Vohmyanina, N.V.* Vozmozhnosti i problemy sovremennoi laboratornoi diagnostiki celiakii (lekciya) / N.V. Vohmyanina // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. — 2004. — № 11. — S.25—33.
15. *Mcneish, A.S.* The diagnosis of coeliac disease. A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) / A.S. Mcneish, H.K. Harms, J. Rey [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. — 1979. — Vol. 54. — P.783—786.
16. *Ladinser, B.* Endomysium antibodies in coeliac disease: an improved method / B. Ladinser, E. Rossipal, K. Pittschlieler // *Gut*. — 1994. — Vol. 35. — P.776—778.
17. *Walker, S.J.A.* Revised criteria for diagnosis of coeliac disease / S.J.A. Walker [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 1990. — Vol. 65. — P. 909—911.
18. *Vajro, P.* Meta-Analysis: Pediatric Celiac Disease, Cryptogenic Hypertransaminasemia, and Autoimmune Hepatitis / P. Vajro, G. Paolella, G. Maggiore, G. Giordano // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2013. — Feb. 22. [Epub ahead of print].
19. *Murray, J.A.* Association Between Celiac Disease and Iron Deficiency in Caucasians, but not Non-Caucasians / J.A. Murray, S. McLachlan, P.C. Adams // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Feb. 12. [Epub ahead of print].
20. *Assiri, A.* Celiac disease presenting as rickets in Saudi children / A. Assiri, A. Saeed, A. Alsarkhy // *Ann. Saudi. Med.* — 2013. — Vol. 33(1). — P.49—51.
21. *Catassi, C.* Celiac Disease / C. Catassi, A. Fasano // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24(6). — P.687—691.
22. *Bakker, S.F.* Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: Clinical and genetic characteristics / S.F. Bakker, M.E. Tushuizen, W.H. Stokvis-Brantsma [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* — 2013. — Feb 12. [Epub ahead of print].
23. *Kasatkina, E.N.* Kliniko-laboratornaya harakteristika razlichnykh form celiakii v zavisimosti ot geneticheskikh markerov zabolevaniya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / E.N. Kasatkina. — M., 2012. — 24 s.
24. *Kumar, V.* Celiac Disease and Immunoglobulin A Deficiency: How Effective Are the Serological Methods of Diagnosis? / V. Kumar, M. Jarzabek-Chorzelska, J. Sulej [et al.] // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. — 2002. — Vol. 9, № 6. — P.1295—1300.
25. *Adornetto, G.* An ELIME assay for the rapid diagnosis of coeliac disease / G. Adornetto, G. Volpe, A. De Stefano [et al.] // *Anal. Bioanal. Chem.* — 2012. — Vol. 403(4). — P.1191—1194.
26. *Dulay, S.* Electrochemical detection of celiac disease-related anti-tissue transglutaminase antibodies using thiol based surface chemistry / S. Dulay, P. Lozano-Sánchez, E. Iwuoha [et al.] // *Biosens. Bioelectron.* — 2011. — Mar. 3. [Epub ahead of print].
27. *Rosales-Rivera, L.C.* Electrochemical immunosensor detection of antigliadin antibodies from real human serum / L.C. Rosales-Rivera, J.L. Acero-Sanchez, P. Lozano-Sánchez [et al.] // *Biosens. Bioelectron.* — 2011. — Vol. 26(11). — P.4471—4476.
28. *Mubarak, A.* Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children <2 years age / A. Mubarak, F.H. Gmelig-Meyling, V.M. Wolters [et al.] // *APMIS*. — 2011. — Vol. 119(12). — P.894—900.
29. *Parizade, M.* Positive Deamidated Gliadin Peptide Antibodies and Negative Tissue Transglutaminase IgA Antibodies in a Pediatric Population: To Biopsy or Not To Biopsy / M. Parizade, B. Shainberg // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2010. — Vol. 17(5). — P.884—886.
30. *Mozo, L.* Diagnostic value of anti-deamidated gliadin peptide IgG antibodies for celiac disease in children and IgA-deficient patients / L. Mozo, J. Gyme., E. Escanlar // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 55(1). — P.50—55.
31. *Olen, O.* Antibodies against deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for diagnosis of pediatric celiac disease / O. Olen, A.H. Gudjynsdýttir, L. Browaldh [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2012. — Vol. 55(6). — P.695—700.
32. *Gatselis, N.K.* IgA antibodies against deamidated gliadin peptides in patients with chronic liver diseases / N.K. Gatselis, K. Zachou, G.L. Norman [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* — 2012. — Vol. 413. — P.19—20.
33. *Raivio, T.* Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method / T. Raivio, K. Kaukinen, E. Nemes // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 24. — P.147—154.
34. *Kotze, L.M. da S.* A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring / L.M. da S. Kotze, A.P. Rodrigues, L.R. Kotze // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15(35). — P.4423—4428.
35. *Sharma, A.* Duodenal bulb biopsy in children for the diagnosis of coeliac disease: Experience from Perth, Australia / A. Sharma, C. Mews, G. Jevon, M. Ravikumara // *J. Paediatr. Child Health.* — 2013. — Feb. 22. [Epub ahead of print].
36. *Marsh, M.N.* Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge / M.N. Marsh // *Gut*. — 1990. — Vol. 31. — P.111—114.
37. *Oberhuber, G.* The histopathology of coeliac disease: time for a standardised report scheme for pathologist / G. Oberhuber [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 11. — P.1185—1194.
38. *Corazza, G.R.* Comparison of the interobserver reproducibility with different histological criteria used in coeliac disease / G.R. Corazza [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P.838—843.

39. Lysikov, Yu.A. Dostovernost' endoskopicheskoi diagnostiki. Soobschenie 2. Zabolevaniya tonkoi kishki / Yu.A. Lysikov, T.A. Malicyna, E.A. Roslavceva [i dr.] // Voprosy detskoj dietologii. — 2006. — Т. 4, № 5. — С.17—21.
40. Freeman, H.J. Recent advances in celiac disease / H.J. Freeman, A. Chopra, M.T. Clandinin, A.B.R. Thomson // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17(18). — P.2259—2272.
41. Clouzeau-Girard, H. HLA-DQ genotyping combined with serological markers for the diagnosis of celiac disease: is intestinal biopsy still mandatory? / H. Clouzeau-Girard, L. Rebouissoux, J.L. Taupin [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2011. — Vol. 52(6). — P.729—733.
42. Husby, S. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. For the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology committee / S. Husby, S. Koletzko, I.R. Korponay-Szabo [et al.] // JPGN. — 2012. — Vol. 54(1). — P.136—160.
43. Nenna, R. Anti-transglutaminase immunoreactivity and histological lesions of the duodenum in coeliac patients / R. Nenna, C. Tiberti, L. Petrarca // Int. Immunol. — 2013. — Feb. 26. [Epub ahead of print].
44. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vizquez // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
45. Paul, S.P. Clinical update: coeliac disease in children / S.P. Paul, J. Johnson, H.R. Speed // Community Pract. — 2013. — Vol. 86(1). — P.35—37.
46. Laserna-Mendieta, E.J. A proposed reference change value for an IgA anti-tissue transglutaminase immunoassay to improve interpretation of serial results in celiac patients / E.J. Laserna-Mendieta, D. Pineda-Tenor, J. Timyn-Zapata [et al.] // Clin. Chim. Acta. — 2013. — Mar. 4. [Epub ahead of print].
47. Bel'mer, S.V. Celiakiya: ishody i novye podhody k diagnostike / S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina // Lechaschii vrach. Pediatriya. — 2012. — № 8. — С.56—60.
48. Nachman, F. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet / F. Nachman, E. Sugai, H. Vazquez [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 23(6). — P.473—480.
49. Kurppa, K. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study / K. Kurppa, P. Collin, M. Viljamaa [et al.] // Gastroenterology. — 2009. — Vol. 136(3). — P.816—823.
50. De Angelis, M. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue / M. de Angelis, C.G. Rizzelli, A. Fasano [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. — 2006. — Vol. 1762(1). — P.80—93.

© И.В. Николаева, Л.А. Купчихина, 2013

УДК 616.34-008.87-053.3-085

ПРОБИОТИКИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)

ИРИНА ВЕНЕДИКТОВНА НИКОЛАЕВА, докт. мед. наук, доц. кафедры детских инфекций, ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-900-326-03-48, e-mail: IrinaNicolaeva@mail.ru
Л.А. КУПЧИХИНА, врач-инфекционист, региональный менеджер ООО «Тева», Москва, Россия, тел. (495)-644-22-34, e-mail: kupchihina@list.ru

Реферат. Представлен обзор литературы по использованию пробиотиков у новорожденных и детей грудного возраста. Кишечная микрофлора грудных детей является наиболее благоприятной средой для пробиотической коррекции в связи с тем, что она находится в процессе формирования и представляет неустойчивую микробиологическую систему. В статье отражены результаты исследований по изучению профилактической и терапевтической эффективности пробиотиков при инфекционных и неинфекционных заболеваниях у грудных детей, а также представлена современная стратегия назначения пробиотиков у детей данной возрастной группы.

Ключевые слова: пробиотики, новорожденные, грудные дети.

PROBIOTICS USE IN NEONATES AND INFANTS (literature review)

IRINA V. NIKOLAEVA, L.A. KUPCHIKHINA

Abstract. The article reviews using probiotics in neonates and infants. The intestinal microflora of infants is the most favorable environment for the probiotic correction, due to the fact that it is in the stage of formation and is unstable microecological system. The paper includes the results of studies on the preventive and therapeutic efficacy of probiotics in infectious and non-infectious diseases in infants, and presents a modern strategy of probiotic's use in children of this age group.

Key words: probiotics, neonates, infants.

В последние годы пробиотические препараты все чаще применяются в комплексной терапии различных заболеваний, ассоциированных с нарушением микробной экологии ребенка. Пробиотики — это живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, оказывающие при естественном способе введения позитивные эффекты на физиологические, биохимические и иммунные реакции организма хозяина

через стабилизацию и оптимизацию функции его нормальной микрофлоры [1, 15]. Высокая эффективность пробиотиков в предупреждении и лечении различных заболеваний детского возраста продемонстрирована в работах многих исследователей. В течение последних 10 лет пробиотики широко использовались у детей в лечении инфекционных, аллергических, аутоиммунных и гастроэнтерологических заболеваний [44]. Доказана