Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ОПРЯТИН ЛЕОНИД АНДРЕЕВИЧ

ГЛЮТЕН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ

3.1.21. – педиатрия

3.1.23. – дерматовенерология

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Боровик Татьяна Эдуардовна
доктор медицинских наук, профессор
Мурашкин Николай Николаевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……. 4

ВВЕДЕНИЕ ……. 6

ГЛАВА 1 Современные представления о глютен-ассоциированных заболеваниях..... 17

1.1 Определения, эпидемиология целиакии ……..... 17

1.2 Этиология и патогенез целиакии…… 19

1.3 Клинические формы целиакии…….…….…….... 22

1.4 Ассоциация целиакии с аутоиммунными заболеваниями……. 25

1.5 Целиакия и кожные заболевания…… 30

1.6 Непереносимость глютена (аллергия на глютен)…….. 39

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования……..…….. 41

ГЛАВА 3. Клиническая характеристика пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями кожи……..... 58

3.1 Характеристика пациентов с хроническими заболевания кожи и целиакией, заподозренной на основе ее клинических проявлений …… 58

3.2 Клиническая характеристика пациентов, включенных в сплошной скрининг на целиакию……..……..... 69

3.3 Результаты сплошного скрининга на целиакию с помощью экспресс-теста пациентов дерматологическими с заболеваниями ……..…… 75

3.4 Характеристика пациентов группы I с дерматологической патологией и целиакией, заподозренной на основе положительных результатов экспресс-тестов……..……. 76

3.5 Характеристика пациентов группы II с дерматологической патологией и выявленной IgE-опосредованной сенсибилизацией к глютену……. 90

3.6 Характеристика пациентов группы III с атопическим дерматитом, отрицательными результатами экспресс-тестов на целиакию и отсутствием IgE-опосредованной сенсибилизации к глютену…….. 97

ГЛАВА 4. Анализ состава и эффективности безглютеновой диеты у пациентов с кожными заболеваниями, включенных в сплошной скрининг на целиакию……. 100

4.1 Характеристика питания детей при поступлении в клинику……..…… 100
4.2 Оценка влияния безглютеновой диеты на физическое развитие пациентов с дерматологической патологией (при поступлении в клинику)…….. 101
ГЛАВА 5. Организация диетотерапии пациентам с глютенассоцированными заболеваниями и кожи и оценка ее эффективности ……..…….. 105
5.1 Обоснование и разработка безглютеной и гипоаллергенной безглютеновой лечебных диет ……..…… 105
5.2 Эффективность безглютеновой диеты у пациентов с дерматологической заболеваниями и впервые выявленной целиакией…… 108
5.3 Эффективность гипоаллергенной безглютеновой диеты у детей с атопическим дерматитом и подтвержденной аллергией к глютену 121
5.4 Возможность использования гипоаллергенной глютенсодержащей диеты у пациентов с атопическим дерматитом и отсутствием аллергии к глютену 128

ГЛАВА 6. Обсуждение результатов исследования……..…… 135
ВЫВОДЫ……..... 152
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……..... 154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… 155
ПРИЛОЖЕНИЯ....…….. 180

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

anti-DGP - - антитела к деамидированным пептидам глиадина
anti-tTG - антитела к трансглутаминазе
EMA - антитела к эндомизию
ESPGHAN - Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
HLA - человеческий лейкоцитарный антиген
IgA - иммуноглобулин А
IgE - иммуноглобулин Е
sIgE - специфические иммуноглобулины Е
LoSCAT - инструмент оценки выраженности локализованной склеродермии
LoSDI - индекс поражения локализованной склеродермией
mLoSSI - модифицированный индекс тяжести локализованной склеродермии
NICE - национальный институт здравоохранения и передового опыта
PASI - индекс оценки тяжести и распространенности псориаза
SALT - индекс тяжести гнездной алопеции
SCORAD - шкала оценки тяжести атопического дерматита
SD - стандартное отклонение
tTGA - тканевая трансглутаминаза
VASI - индекс площади и тяжести витилиго
АтД - атопический дерматит
БГД - безглютеновая диета
ВАК - высшая аттестационая комиссия
ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
ГнА - гнездная алопеция
ГА - гипоаллергенная диета
ГА БГД - гипоаллергенная безглютеновая диета
ГД - герпетиформный дерматит
ИМТ - индекс массы тела
МКБ - международная классификация болезней
МЭЛ - межэпителиальные (интраэпителиальные) лимфоциты
НАО - наследственный ангионевротический отек
НП - недостаточность питания
ОПП - открытая провокационная проба
РАС - рецидивирующий афтозный стоматит
СОТК - слизистая оболочка тонкой кишки

ХК	- хроническая крапивница
ЭГДС	- эзофагогастродуоденоскопия
ESPGHAN	- Европейское общество педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
Центр	- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России	- Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Z- score	- отклонение значений индивидуального показателя среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения
WAZ	- антропометрический показатель Z-score масса тела/возраст
BAZ	- антропометрический показатель Z-score ИМТ/возраст
HAZ	- антропометрический показатель Z-score рост/возраст
HLA	- Главный лейкоцитарный антиген

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы во всем мире существенно возросло внимание к глютен-ассоциированным заболеваниям, в первую очередь к целиакии, а также к безглютеновой диете, как основному и единственному методу лечения [27, 157, 238].

Назначение безглютеновых ограничений детям должно быть строго обосновано анамнестическими и клиническими данными, биохимическими, иммунологическими, морфологическими и инструментальными исследованиями [31].

Однако, нередко безглютеновые рационы назначаются неоправданно, подменяя необходимое медикаментозное лечение, что наблюдается при аутизме, других неврологических и психиатрических заболеваниях [258].

Вместе с тем выделяется большая группа глютен-ассоциированных заболеваний, вызванных непереносимостью злаковых культур (пшеницы, ржи и ячменя), белковый компонент которых содержит глютен [234]. В зависимости от превалирующего механизма патогенеза их подразделяют на три группы: аутоиммунные (целиакия, герпетиформный дерматит Дюринга), аллергические (аллергия на пшеницу) и неаллергические/неаутоиммунные (чувствительность к глютену, не связанная с целиакией) [11, 201].

К группе больных, безусловно нуждающихся в соблюдении безглютенового рациона, относятся пациенты с подтвержденными диагнозами «аллергия к глютену» и «целиакия», причем при данном заболевании лечебная диета должна быть строгой и пожизненной [234].

Целиакия с современных позиций рассматривается как генетически детерминированное заболевание, при котором предполагается выявление характерных аллелей HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Частота глютеновой энтеропатии среди ближайших родственников составляет 20%, а конкордантность среди монозиготных близнецов около 86% [114].

Глютеновая энтеропатия (целиакия) долгое время считалась редким заболеванием раннего детского возраста. На сегодняшний день во многих странах Европы, Южной Америки, Северной Африки, Ближнего Востока и других регионах после внедрения скрининга на целиакию значительно увеличилась ее выявляемость [10, 19]. Отмечено и изменение клинической картины заболевания от классического синдрома мальабсорбции до малосимптомных случаев и внекишечных проявлений [177, 225].

Даже при малосимптомном/бессимптомном течении целиакии отказ от соблюдения безглютеновой диеты или нестрогое ее проведение значительно повышает риск различных дефицитных состояний (анемия, остеопения, остеопороз), нарушений репродуктивной функции (бесплодие), развития онкологических заболеваний (Т-клеточная лимфома тонкой кишки, сквамозный рак пищевода, аденокарцинома желудка и др.), неврологических расстройств [8, 153].

В настоящее время у детей отмечается заметный рост аллергических реакций на злаковые культуры, главным образом, на белки пшеницы, что подтверждается семейной предрасположенностью к аллергическим реакциям и заболеваниям, а также аллергодиагностикой, в том числе проведением серологического теста на наличие специфических иммуноглобулинов IgE к глютену и диагностической диетой. Пищевая аллергия к глютену, как и целиакия, может проявляться кишечными и внекишечными симптомами, в том числе различными высыпаниями на коже. При этом кожный процесс имеет торпидное хроническое течение, трудно поддающееся стандартной медикаментозной терапии [1].

Патология кожи иногда может быть единственным проявлением целиакии, а строгое соблюдение безглютеновой диеты значительно улучшает течение дерматологического процесса [150]. Ранее считалось, что только такое тяжелое воспалительное заболевание кожи, как герпетиформный дерматит Дюринга сопровождается целиакией, так как обе патологии ассоциированы с гаплотипами HLA-DQ2 и HLA-DQ8 [34].

В последние десятилетия положительные серологические маркеры глютеновой энтеропатии и/или позитивный эффект от безглютеновой диеты получены при аутоиммунных (гнездная алопеция, псориаз, васкулит, ограниченный кожей) и аллергических (атопический дерматит и крапивница) заболеваниях кожи. Единичные случаи целиакии описаны при IgA-линейном дерматозе, витилиго, красной волчанке, узловатой эритеме, красном отрубевидном волосяном лишае, эритродермии и др. [27,138]

Глютен-ассоциированные заболевания имеют большую социальную, медицинскую и экономическую значимость, так как отсутствие своевременной диагностики и патогенетической диетотерапии способствует ухудшению качества жизни пациента и его семьи, а нередко приводит к инвалидизации ребенка [47].

Степень разработанности темы

Классическая целиакия в течение многих лет рассматривалась как редкое заболевание, характеризующееся тяжелым синдромом мальабсорбции, снижением аппетита вплоть до анорексии, тяжелой белково-энергетической недостаточностью и не представляла больших трудностей для диагностики [Боровик Т.Э., 1994]. Активное внедрение, начиная с конца XX века, в практическое здравоохранение методов серологической диагностики (определение антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и эндомизию) позволило провести массовый скрининг на целиакию в различных странах мира, и определить ее частоту, которая составила 1-1,5%. У большинства пациентов с целиакией в развитых странах отмечалось преимущественно внекишечное, малосимптомное или даже бессимптомное течение болезни, также выявлены ассоциации глютеновой энтеропатии с различными хроническими заболеваниями, в том числе кожи [Canova C, 2014].

В Российской Федерации скрининговые исследования по выявлению целиакии малочисленны, поэтому частота ее неизвестна, недостаточно изучены ее ассоциации с другими заболеваниями. В связи с отсутствием эпидемиологических и научных данных чрезвычайно актуальной является

разработка диагностических подходов к выявлению глютен-ассоциированных заболеваний кожи у детей, включая проведение скрининга на целиакию среди пациентов, находящихся на лечении в дерматологическом стационаре, а также выявление аллергии к глютену, особенно у больных с хроническими дерматозами, трудно поддающимися стандартной медикаментозной терапии. Результаты исследования позволят оптимизировать диагностику и разработать новые подходы к терапии кожных заболеваний, протекающих на фоне целиакии и аллергии к глютену, что важно для ускорения достижения ремиссии кожного патологического процесса, а также предупреждения долгосрочных осложнений глютеновой энтеропатии, в том числе онкологических заболеваний.

Цель исследования

Определить частоту глютен-ассоциированных заболеваний кожи и оценить эффективность безглютеновой диеты у детей с дерматологической патологией.

Задачи исследования:

1. Провести диагностику глютен-ассоциированных заболеваний у детей с хроническими дерматозами.
2. Провести серологическое, морфологическое и генетическое обследование детей с положительным экспресс-тестом для подтверждения/исключения целиакии.
3. Сравнить особенности кишечных и внекишечных проявлений целиакии, выявленной по клинической симптоматике и в результате сплошного скрининга у детей с дерматологическими заболеваниями.
4. Оценить нутритивный статус и фактическое питание пациентов с хроническими дерматозами, ассоциированными с непереносимостью глютена.
5. Определить эффективность разработанных безглютеновой и гипоаллергенной безглютеновой диет в составе комплексной терапии глютен-ассоциированных дерматозов.

Научная новизна

Впервые в педиатрической практике в результате комплексного клинического, иммунологического, морфологического и генетического обследования установлено, что непереносимость глютена у пациентов с хроническими заболеваниями кожи обусловлена целиакией и/или пищевой аллергией к глютену.

Впервые выявлена ассоциация целиакии у детей с такими кожными заболеваниями, как атопический дерматит, герпетиформный дерматит Дюринга, гнездная алопеция, локализованная склеродермия, вульгарный псориаз, витилиго.

Впервые установлено, что поздняя диагностика целиакии у детей с дерматологической патологией связана с ее мало- или бессимптомным течением, что приводило к низкой эффективности стандартной терапии кожного заболевания.

Впервые в условиях детского дерматологического стационара с помощью сплошного скрининга у пациентов с хронической патологией кожи установлена частота целиакии, которая составила 2,1%.

Впервые у детей с различными хроническими заболеваниями кожи проведена оценка физического развития с использованием программы WHO-AntroPlus, показавшей, что у большинства из них, несмотря на длительное тяжелое течение кожного процесса, антропометрические индексы находятся в пределах средневозрастных показателей.

Впервые доказана необходимость дифференцированного подхода к назначению безглютеновой диеты больным с различной дерматологической патологией, ассоциированной с целиакией и/или пищевой аллергией к глютену.

Впервые доказано положительное влияние безглютеновой диеты на показатели физического развития и течение кожного процесса у детей с глютен-ассоциированной патологией кожи, а также неоправданное ее

использование у пациентов дерматологического профиля, не имеющих целиакии и аллергии к глютену, что способствовало у части из них снижению их антропометрических показателей.

Теоретическая и практическая значимость

В ходе проведения исследования научно обоснована необходимость разработки диагностических клинико-лабораторных критериев для выявления глютен-ассоциированных заболевания кожи у детей и назначения безглютеновой диеты.

Установлено, что мало- или бессимптомное течение целиакии приводит к чрезвычайно поздней постановке диагноза и сопровождается низкой эффективностью стандартной терапии кожного заболевания.

Выявлена высокая частота целиакии среди детей с дерматологической патологией, тем самым научно обоснована необходимость проведения скрининга на наличие глютеновой энтеропатии.

Доказано, что назначение безглютеновой диеты пациентам с целиакией и дерматологическими заболеваниями не только улучшает показатели физического развития детей, но и положительно влияет на течение кожного процесса. У детей с хроническими заболеваниями кожи, неассоциированными с целиакией и аллергией к глютену, назначение безглютеновой диеты не обосновано, так как пищевые ограничения приводят к снижению нутритивного статуса и не оказывают положительного влияния на течение кожного процесса.

Практическая значимость состоит в разработке безглютеновой и гипоаллергенной безглютеновой диет для больных целиакией или аллергией к глютену и обоснованию алгоритма диагностики, диетотерапии пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями кожи, который показал высокую эффективность. Данный алгоритм может быть применен в педиатрических отделениях и учреждениях дерматологического профиля.

Методология и методы исследования

Проведен анализ современных научных данных зарубежной и отечественной литературы по проблеме непереносимости глютена у детей и взрослых с различными кожными заболеваниями. Для выявления глютен-ассоциированных заболевания кожи у детей разработаны клинико-лабораторные критерии, включавшие сплошной скрининг на целиакию и выявление аллергии к глютену. При проведении первичного скрининга на целиакию с помощью экспресс системы (POC-tests) обследовано 1000 детей с различной кожной патологией в возрасте от 9 месяцев до 18 лет. В соответствии с международными регламентирующими документами по ведению больных с дерматологической патологией в рамках стационарного лечения всем детям проводилось комплексное обследование по единой программе [253]. Тяжесть клинических проявлений атопического дерматита оценивалась с помощью индекса SCORAD [Wollenberg A, 2018], псориаза – PASI [Fredriksson T, 1978], алопеции – SALT [Olsen E, 2016], локализованной склеродермии – LoSCAT [Kelsey C, 2013], витилиго – VASI [Hamzavi I, 2004].

При положительном результате экспресс-теста для подтверждения диагноза «целиакия» определяли уровни антител к тканевой трансглутаминазе классов A и G, проводили морфологическую диагностику (ЭГДС с забором и исследованием биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки) и генетическое исследование для выявления характерных для целиакии аллелей HLA-DQ2 и DQ8. У всех пациентов с глютен-ассоциированной патологией кожи проводили оценку антропометрических индексов с помощью программы «Who-AntroPlus». Детям с выявленной непереносимостью глютена были назначены разработанные нами безглютеновые или гипоаллергенные безглютеновые диеты в зависимости от характера кожной патологии, проведена оценка их влияния на динамику нутритивного статуса и кожного процесса.

Работа выполнена в дизайне открытого проспективного исследования с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и статистических методов с соблюдением принципов доказательной медицины.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ Excel Microsoft Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA). С целью обработки полученных данных использовались методы описательной статистики с такими критериями, как: среднее арифметическое при нормальном распределении, стандартное отклонение (дисперсия), медиана, определение доверительных интервалов 95%, 99%, 99,9%. В случае правильного распределения данных определяли средние величины (M) и стандартное отклонение (SD), для оценки различий применялся t-критерий Стьюдента. Для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, определяли медиану, а также 25 и 75 перцентили, различия между группами определяли при помощи критерия Манна-Уитни. С помощью формулы Пирсона был рассчитан коэффициент корреляции. При небольшой выборке пациентов применялось распределение Стьюдента. Полученные результаты считались статистически: значимыми при $p<0,05$; высокая значимость при $p<0,01$; при $p<0,001$ – равной 99,9%. Сила корреляции считалась слабой при $r= 0-0,299$; средней при $r= 0,3-0,699$; сильной при $r= 0,7- 1,0$.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Пациенты с хронической дерматологической патологией нуждаются в клинико-лабораторном обследовании для выявления/исключения глютен-ассоциированных заболеваний, которые в нашем исследовании выявлены в 9,2%.
2. Выделение групп риска по развитию глютен-ассоциированных заболеваний среди детей с кожной патологией и проведение скрининговых серологических исследований позволяет в максимально короткие сроки выявлять непереносимость глютена и своевременно назначать патогенетическую элиминационную диетотерапию.
3. Сплошной скрининг на целиакию с помощью экспресс-тестов, основанных на определении общих антител к тканевой

трансглутаминазе человека, позволил выявлять глютеновую энтеропатию у 2,1% пациентов с дерматологической патологией, что в два раза выше общепопуляционных данных.

4. Назначение безглютеновой диеты пациентам с заболеваниями кожи должно быть строго обоснованным и дифференцированным в зависимости от вида непереносимости глютена (целиакия или аллергия к глютену).
5. На фоне безглютеновой или гипоаллергенной безглютеновой диет в составе комплексного лечения пациентов с впервые выявленной целиакией и/или с атопическим дерматитом, отмечены значительное улучшение общего состояния, нутритивного статуса, а также положительная динамика со стороны кожного процесса у большей части наблюдаемых пациентов.
6. При отсутствии целиакии и аллергии к глютену использование безглютеновой диеты у больных с кожной патологией не оправдано и оказывает отрицательное влияние на их нутритивный статус.
7. Включение глютенсодержащих продуктов в состав лечебного рациона детей, не имеющих глютен-ассоциированной патологии, способствует улучшению их нутритивного статуса и не приводит к ухудшению кожного процесса.

Внедрение результатов исследования в практику

Исследования используются в клинической практике дерматологического отделения с группой лазерной терапии, лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, детском отделении ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (г. Казань), детском отделении ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, педиатрическом отделении ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» (г. Краснодар).

Результаты исследования внедрены в лекционный курс и учебный процесс на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в программу тематического усовершенствования для врачей «Избранные вопросы детской диетологии» в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Степень достоверности результатов исследования

Исследования основываются на современных научных данных по диагностике и лечению пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями кожи, которые активно обсуждаются в отечественной и мировой литературе. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается: репрезентативностью выборки пациентов, дизайном, соответствующим поставленным цели и задачам; использованием современных информативных методов лабораторного и инструментального обследования с оценкой полученных результатов, а также методов анализа и статистической обработки данных. Используемые в работе материалы и методы признаны международным обществом дерматологов, диетологов, гастроэнтерологов, а также российскими специалистами.

Апробация работы

Материалы и результаты исследования доложены и обсуждены: на Научно-практической конференции дерматологов и педиатров Краснодарского края (Краснодар, 2020 г), Научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматологии детского возраста» (Москва, 2020 г), VI и VII Научно-практических конференциях «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2020, 2021 гг), XXI Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2021 г), II научно-практической конференции Южного федерального округа «Дерматологические чтения в педиатрии» (Краснодар, 2021 г, Москва, 2021 г; Казань, 2022 г), VI

Междисциплинарной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные исследования в дерматологии и косметологии» (Москва, 2022 г).

Публикации результатов исследования

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, из них 5 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, из них 3 статьи в журналах, индексируемые в базе SCOPUS.

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в активном и непосредственном участии во всех этапах исследования: анализе отечественных и зарубежных научных источников литературы по теме диссертации, постановке цели и задач научной работы, подготовке и написании обзора литературы, составлении плана и дизайна исследования, формировании базы данных, наборе материала, обследовании и лечении пациентов, обработке и интерпретации полученных статистических данных, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, в подготовке и написании научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 258 источников, среди которых 25 - отечественные и 233 иностранные, а также 4 приложений. Работа иллюстрирована 54 таблицами и 42 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЛЮТЕН-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

1.1 Определения и эпидемиология целиакии

Целиакия (глютеновая энтеропатия) - хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная атрофическая энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием синдрома мальабсорбции [8, 24].

Эксперты рабочей группы по диагностике целиакии ESPGHAN предлагают следующее определение: целиакия – иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидуумами и характеризуется наличием широкой комбинации глютен-зависимых клинических проявлений, специфических антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, деамидированным пептидам глиадина, наличием гаплотипов HLA-DQ2 или HLA-DQ8 и энтеропатии [6, 128]. Приведенные определения целиакии дополняют друг друга.

Белки пшеницы (глиадины), ржи (секалины) и ячменя (хордеины), объединенные под общим названием «глютен», являются основными этиологическими факторами в развитии целиакии [30].

С современных позиций глютеновую энтеропатию рассматривают как генетически детерминированное заболевание, так как доказана ее ассоциация с антигенами главного комплекса гистосовместимости человека, расположенными на 6p21 хромосоме.

Целиакия характеризуется разнообразными проявлениями от тяжелой мальабсорбции до внекишечных, малосимптомных и бессимптомных форм, что делает практически невозможным постановку диагноза по клиническим симптомам [109, 215].

Выявление серологических маркеров целиакии и/или положительный эффект безглютеновой диеты описаны при аутоиммунных кожных заболеваниях (гнездная алопеция, васкулит ограниченный кожей), аллергодерматозах (атопический дерматит, крапивница), а также воспалительных заболеваниях кожи мультифакторной природы (псориаз). Единичные случаи целиакии описаны при IgA линейном дерматозе, дерматомиозите, витилиго, красной волчанке, склероатрофическом лихене, узловатой эритеме, красном отрубевидном волосяном лишае, эритродермии, ладонно-подошвенном пустулезном псориазе Барбера, ихтиозе, кожном амилоидозе и др. [34, 150, 156].

Частота целиакии в мире в среднем составляет 1% населения [63, 212]. Однако в разных странах ее распространенность отличается, так, наибольшая - в Швеции и Финляндии (до 3%), в Германии - ниже (0,3%), чем в других странах Европы [185].

В США распространенность глютеновой энтеропатии среди представителей белого этнического населения выше, по сравнению с афроамериканцами и бразильцами африканского происхождения. [32, 62].

В последнее время целиакия часто диагностируется в Индии. Наибольшая распространенность заболевания отмечается в северных регионах, где гораздо более высокий уровень потребления пшеницы, по стравнению с другими территориями страны. Вместе с тем, характерные для целиакии аллели HLA встречались с одинаковой частотой во всей Индии. [200]. Исследование, проведенное Krigel A. с соавт. в 2016 г. [146], включавшее почти 500000 образцов биопсий двенадцатиперстной кишки, взятых у жителей США, показало, что наибольшая распространенность атрофии ворсинок выявлялась среди тех людей, кто изначально происходил из области Пенджаба на севере Индии (3,08% против 1,8% для других американцев).

Распространенность целиакии во всем мире увеличивается, что подтверждают исследования, сравнивающие уровень IgA к тканевой

трансглутаминазе и эндомизию сывороток, хранящиеся с 1948–54 гг, с текущими образцами (до 2008 г) сывороток крови из США, показали возрастающую распространенность целиакии: увеличение в 4-4,5 раза примерно за 50 лет [211] и в 2 раза за 15 лет (между 1974 и 1989 гг) [58]. Аналогичным образом, в Финляндии было показано 2-кратное увеличение распространенности целиакии примерно за 20 лет, при сравнении уровня антител к тканевой трансглутаминазе сыворотки крови за период 1978–80 гг. по 2000–2001 гг [207].

1.2 Этиология и патогенез целиакии

Основным причинно-значимым фактором разлития целиакии, является глютен (от латинского «клей») - растворимые в этаноле белки эндосперма злаковых: пшеницы, ржи и ячменя. Глютен используется в хлебопекарной промышленности из-за его эластичности. Этот белок богат глутамином и пролином, в связи с чем не полностью переваривается желудочными, панкреатическими ферментами, оставляя большие пептиды длиной до 33 аминокислот [10, 223]. Эти пептиды могут проникать в собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки трансцеллюлярным или межклеточным путями [172, 249], приводя у предрасположенных лиц к адаптивной иммунной реакции, которая зависит от дезамидирования молекул глиадина ферментом тканевая трансглутаминаза - преобладающим аутоантигеном при целиакии [88]. Дезамидирование увеличивает иммуногенность пептидов глиадина, облегчая связывание с молекулами HLA-DQ2/DQ8 на антигенпрезентирующих клетках [184]. Далее пептиды глиадина презентируются глютен-специфическими $CD4^+$ Т-лимфоцитами с последующим развитием иммуновоспалительных процессов в СОТК. [166].

Во время этого процесса вырабатываются антитела против тканевой трансглутаминазы и глиадина посредством механизмов в настоящее время до конца еще невыясненных. Эти антитела могут способствовать развитию внекишечных проявлений целиакии, таких как герпетиформный дерматит, глютеновая атаксия и пр. [117, 236].

При целиакии интраэпителиальные лимфоциты экспрессируют естественные киллерные рецепторы Т-лимфоцитов NKG2D и CD9/NKG2A, которые распознают гликопротеины клеточной поверхности стресс-индуцированных генов MICA и MICB, а также белок HLA-E, экспрессируемый на поверхности эпителиальных клеток. Интерлейкин 15 играет важную роль в повышении регуляции данных естественных рецепторов-киллеров на цитотоксических эпителиальных клетках [26]. Как адаптивный, так и интраэпителиальный (врожденный) иммунные ответы, по-видимому, необходимы для формирования полной реализации патологического процесса при целиакии, но как эти два процесса взаимодействуют до конца не ясно.

1.2.1 Генетические факторы целиакии

Важность генетического фактора для развития целиакии очевидна, исходя из положительного семейного анамнеза пациентов и высокой конкордантности среди однояйцевых близнецов [97, 147]. Почти 100% пациентов с глютеновой эткропатией обладают специфическими вариантами генов HLA класса II HLA- DQA1 и HLA-DQB1, которые вместе кодируют две цепи (α и β) глютен-ассоциированных гетеродимерных белков DQ2 и DQ8, экспрессируемых на поверхности антиген-представляющих клеток. Более, чем у 90% пациентов выявляется гаплотип HLA-DQ2, у 5-10% HLA-DQ8.

Имеются сведения о географической изменчивости распространенности HLA-DQ2 и HLA-DQ8 среди пациентов с целиакией [137]. Некоторые пациенты с целиакией не имеют полного компонента аллелей, составляющих гаплотип HLA-DQ2. Когортное исследование детей в Денвере (США) показало, что к 15 годам примерно у 3,1% населения развивалась целиакия, с 14,2% риском среди гомозиготных по DQ2 и 1,5% - среди тех, у кого была одна копия DQ8. Почти все пациенты с глютеновой энтеропатией обладали HLA-DQ2, HLA-DQ8 или половиной HLA-DQ2. В тоже время установлено, что до 40% жителей Южной и Северной Америки, Европы и Юго-Восточной Азии имеют данные аллели. Это указывает на то, что наличие генов HLA-

DQ2/DQ8 необходимо, но недостаточно для развития целиакии и составляет лишь около 40% генетического риска глютеновой энтеропатии [161].

Полногеномные исследования ассоциации генетических факторов с развитием целиакии показали, что 39 областей, не относящихся к HLA, связаны с повышенным риском целиакии. Выявление других генетических факторов риска в пределах и за пределами области главного комплекса гистосовместимости, которые связаны с повышенным риском целиакии, позволяет идентифицировать возможные патогенетические пути развития глютеновой энтеропатии [54, 116].

1.2.2. Факторы окружающей среды

Наличие необходимых генов предрасположенности HLA и поступление глютена в организм являются общими, однако глютеновая энтеропатия встречается только у 1% населения, и это позволяет предположить, что, вероятно, помимо глютена, важны и возможные другие эпигенетические факторы [128].

«Эпидемия» целиакии в Швеции в период 1984 - 1996 гг считалась результатом изменений в практике вскармливания грудных детей [129]. Однако исследования не показали влияния грудного вскармливания на снижение риска развития целиакии [252].

Проспективные исследования по введению глютенсодержащих продуктов детям из групп высокого риска по данному заболеванию из-за отягощенного семейного анамнеза и наличия гаплотипа HLA, показали, что время первоначального назначения глютена в рацион ребенка не было независимым фактором риска развития целиакии к моменту достижения 5-летнего возраста [160, 251].

В проспективном когортном исследовании наиболее значимым фактором риска развития целиакии являлось наличие гомозиготности по DQ2 и факт принадлежности к женскому полу [162]. В исследовании Aronsson C. (2016) не было установлено связи сроков введения глютсодержащих

продуктов и развития целиакии, а вероятным фактором риска данного заболевания авторы посчитали большое количество вводимого глютена, которое получали дети с целиакией по сравнению с контрольной группой [37]. Однако результаты данной работы не были подтверждены при проведении Crespo-Escobar P. с соавт., 2017 г другого крупного исследования, которое показало, что количество глютена, потребляемого в возрасте 11-36 месяцев, не влияет на развитие целиакии у большинства детей с генетическим риском [79].

Из-за неоднозначных результатов клинических испытаний ESPGHAN (2016) выпустило рекомендации относительно введения глютена, признавая отсутствие эффективных стратегий профилактики целиакии.

В рационы детей глютен рекомендуется вводить в возрасте от 4 до 12 месяцев, однако необходимо избегать потребления большого количества глютенсодержащих продуктов в течение первых недель от начала их приема [232].

Мета-анализ показал, что позднее введение глютена (после 6 месяцев) повышает риск развития целиакии [196].

Кишечные инфекции, в том числе ротавирусная инфекция у детей, кампилобактериоз у взрослых также считаются факторами риска целиакии [51, 206, 229].

По мнению Marild K. с соавт, 2016 г, увеличение общего числа перенесенных инфекций в первые годы жизни повышает риск развития целиакии в более поздних периодах [168].

Использование антибиотиков и ингибиторов протонной помпы связано с повышенным риском последующей целиакии [169, 153] Напротив, колонизация Helicobacter pylori может снизить риск целиакии [169].

1.3 Клинические формы целиакии

В связи с отсутствие консенсуса в отношении использования терминов, связанных с целиакией и глютеном, в течение последних 10 лет предпринимаются активные попытки по согласованию терминологии клинических форм глютеновой энтеропатии (таблица 1.1) [165].

Таблица 1.1

Классификация целиакии (адаптировано из Ludvigsson J. et al., 2013)

Целиакия	Клиническая картина
Потенциальная	Положительные серологические тесты при неизмененной слизистой тонкой кишки по результатам биопсии
Асимптомная	Отсутствие симптомов
Симптомная	Присутствие кишечных и внекишечных симптомов
Классическая	Диарея, признаки мальабсорбции
Неклассическая	Отсутствие мальабсорбции, несмотря на наличие других симптомов
Рефрактерная	Сохранение симптомов заболевания, изменений слизистой оболочки тонкой кишки на фоне соблюдения безглютеновой диеты

Типичные проявления целиакии сместились с исторически классических симптомов мальабсорбции в раннем возрасте на неклассические симптомы, которые могут присутствовать как детстве, так и зрелом возрасте. Классические симптомы заболевания, включающие длительную диарею, потерю веса и замедление роста, встречаются в настоящее время довольно редко [89].

Наиболее распространенные, неклассические проявления целиакии - боли в животе, далее по частоте дефицит железа, вздутие живота, запор, хроническая усталость, головная боль, остеопороз и др.

Исследование Gray A. C и соавт. (2010) показало значительное ухудшение качества жизни у пациентов, живущих с недиагностированной глютеновой энетропатией, по сравнению с теми, кому был не только поставлен диагноз, но и проводилось лечение [112].

Для своевременной постановки диагноза требуется повышенная настороженность в отношении неспецифических проявлений целиакии, пациенты могут обращаться с подобными симптомами к врачам разных специальностей. В Великобритании (по данным Национальная организация пациентов) средняя задержка постановки диагноза целиакия составляет 13 лет,

в связи с чем Национальный институт здравоохранения и передового опыта (NICE) в 2015 г обновил руководство по диагностике и лечению пациентов с глютеновой энтеропатией и определил круг симптомов и факторов риска, которые должны указывать на необходимость проведения прицельной диагностики целиакии (таблица 1.2) [89].

Таблица 1.2

Рекомендации Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE) по показаниям к проведению тестирования на целиакию (цитировано по Downey L,2015)

Состояния, при которых тестирование на предмет целиакии рекомендуется	Стойкие немотивированные симптомы диспепсии
	Задержка физического развития
	Длительная утомляемость
	Резкая потеря веса
	Рецидивирующие язвы во рту
	Дефицит железа, витамина B_{12} и фолиевой кислоты
	Диабет 1 типа
	Аутоиммунный тиреоидит
	Синдром раздраженного кишечника
	Родственники первой степени родства с целиакией
Состояния, при которых тестирование на целиакию необходимо	Метаболические нарушения костной ткани (снижение минеральной плотности костной ткани или остеомаляция)
	Необъяснимые неврологические симптомы (особенно периферическая невропатия или атаксия)
	Повторные выкидыши, снижение фертильности
	Повышение в крови уровня печеночных ферментов
	Дефект зубной эмали
	Синдром Дауна
	Синдром Тернера

1.4 Ассоциация целиакии с аутоиммунными заболеваниями

Fasano A. с соавт. еще в 2006 г описали взаимосвязь целиакии с аутоиммунными заболеваниями [101]. Две наиболее значимые теории для объяснения данной ассоциации предполагают, что:

1. Нелеченая целиакия может приводить к развитию других аутоиммунных заболеваний у генетически предрасположенных людей;
2. Данная ассоциация вторична по отношению к генетическому дефекту, предрасполагающему как к целиакии, так и к другому аутоиммунному заболеванию.

Первая гипотеза подтверждается данными о том, что тканевая трансглутаминаза - фермент, играющий важную роль в патогенезе целиакии, по-видимому, является только одним из аутоантигенов, участвующих в глютен-зависимых аутоиммунных реакциях. Другие аутоантигены могут вызывать аутоагрессивный иммунологический ответ после воспалительного процесса, инициированного глиадином [98]. Фактически, постоянная стимуляция некоторыми провоспалительными цитокинами, такими как интерферон-γ и фактор некроза опухоли-α, может вызывать дальнейшее представление аутоантигенов Т-лимфоцитам антигенпрезентирующими клетками. Феномен такого представления аутоантигена был описан на определенных природных моделях заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа. Аналогичный феномен имеет место при целиакии, что объясняет высокую частоту аутоиммунных заболеваний и наличие большого количества органоспецифических аутоантител у определенного числа пациентов с глютеновой энтеропатией, получавших глютеносодержащую диету [98].

В 1999 г. в исследованиях Ventura A. и соавт., которые подтвердили эту теорию, изучалась распространенность аутоиммунных заболеваний у больных целиакией в зависимости от продолжительности воздействия глютена [247] В течение 6 месяцев на наличие аутоиммунных заболеваний были обследованы 909 детей с глютеновой энтеропатией, 1268 здоровых людей из группы сравнения и 163 пациента с болезнью Крона. Авторы установили, что

распространенность аутоиммунных заболеваний среди пациентов с целиакией выше, чем в контрольной группе, но аналогична таковой при болезни Крона. Частота аутоиммунных нарушений при целиакии повышалась с возрастом постановки диагноза. В модели логистической регрессии возраст на момент постановки диагноза был единственным значимым предиктором шансов развития аутоиммунного расстройства [247]. На основании полученных данных исследователи пришли к выводу, что распространенность аутоиммунных заболеваний при целиакии связана с продолжительностью воздействия глютена. Группа ученых провела скрининг сывороток крови на наличие антиэндомизиальных антител у 491 пациента с сахарным диабетом 1 типа, 824 их родственников и 4000 здоровых людей с последующей подтверждающей биопсией кишечника при положительных результатах. Авторы обнаружили, что распространенность целиакии составляла 5,7% среди пациентов с сахарным диабетом и 1,9% среди их родственников - что значительно выше, чем у здоровых лиц. Распространенность аутоиммунных расстройств у больных с сахарным диабетом и целиакией была значительно выше, чем у пациентов только с данным эндокринным заболеванием. Аутоиммунные заболевания чаще встречались у родственников пациентов с глютеновой энтеропатией, чем у здоровых людей с отрицательным результатом теста на антитела к эндомизию. Авторы пришли к выводу о целесообразности регулярного обследования пациентов с сахарным диабетом и их родственников на целиакию, чтобы предотвратить развитие других аутоиммунных заболеваний [188].

В сообщении Cataldo F. (2003 г) показано, что распространенность аутоиммунных заболеваний увеличивается у родственников первой степени родства пациентов с целиакией. Исследователи сообщили о 6-и кратном росте среди родственников аутоиммунных заболеваний, риск развития которых, увеличивался с возрастом. У части членов семьи была диагностирована бессимптомная целиакия, а распространенность аутоиммунных заболеваний у них по сравнению со здоровыми родственниками, была значительно выше с

отношением шансов 6,3 [55]. Авторы пришли к выводу, что родственники первой степени родства пациентов с глютеновой энтеропатией имеют повышенный риск аутоиммунного заболевания, скорее всего, связанного с нераспознанной и, следовательно, нелеченой целиакией [101].

Кроме сахарного диабета 1 типа, часто отмечаются ассоциированные с целиакии заболевания щитовидной железы и кожи [208]. Тиреоидит Хашимото - наиболее частое ассоциированное с целиакией иммуноопосредованное состояние, за ним следуют ряд кожных заболеваний, таких как псориаз, атопический дерматит, витилиго, системная красная волчанка, гнездная алопеция и красный плоский лишай полости рта и др. [93].

Ciccociopp R. с соавт. (2012 г) установили, что 60% пациентов с целиакией и ассоциированным заболеванием щитовидной железы, впоследствии имели кожное заболевание [70].

Современные алгоритмы диагностики целиакии

Первый протокол диагностики целиакии был разработан членами Европейским обществом педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрциологии еще в 1968-1970 гг. Он подразумевал проведение 3-х или 4-х биопсий слизистой оболочки тонкой кишки до назначения безглютеновой диеты и через 2 года строгого соблюдения лечебной диеты, после проведения обязательной глютеновой нагрузки. Данный протокол был громоздким, дорогостоящим, удлинял сроки подтверждения диагноза, а проведение повторных биопсий тяжело переносилось пациентами [127].

Второй (пересмотренный) протокол диагностики целиакии ESPGHAN был утвержден в 1989-1990 гг. и действует для большинства пациентов до настоящего времени. При подозрении на целиакию (пациенты с клиническими симптомами или группа риска) рекомендуется:

- в качестве скрининга использовать серологические методы: определение в сыворотке крови антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе или эндомизию, определение общего IgA для исключения его дефицита. В

случае выявленного дефицита IgA используют определение соответствующих антител класса IgG;

- при повышении титров специфических антител проводят биопсию слизистой оболочки тонкой кишки для выявления различных стадий ее повреждения;
- протокол предусматривает обязательный положительный ответ (клинический, серологический) на безглютеновую диету [128].
- в сомнительных случаях дополнительно используется молекулярно-генетический метод: наличие аллелей HLA DQ2, DQ8 [128].

Диагноз целиакии может быть установлен, как с помощью биопсии СОТК, так и без ее проведения, при соблюдении следующих рекомендаций:

- при подозрении на целиакию необходимо определение общего сывороточного IgA и антител к трансглутаминазе-2 класса IgA (TGA-IgA);
- IgG-тесты показаны только в случаях, когда уровень общего IgA низкий/неопределяемый;
- при первичной диагностике целиакии определение антител к деамидированным пептидам глиадина не проводится.

В случаях, когда титры TGA-IgA более 10 норм, при согласии семьи, может применяться диагностический подход без биопсии, подтвержденный положительным значением антител к эндомизию (EMA-IgA). HLA - типирование и наличие симптомов целиакии не являются обязательными критериями.

При положительных титрах TGA-IgA менее 10 норм, необходимо исследование минимум 4-х биоптатов из дистальной части двенадцатиперстной кишки и минимум 1 биоптата из ее луковицы. Разночтения между высокими показателями TGA-IgA и результатами морфологического исследования требуют повторной оценки биоптатов. Пациенты с небольшими гистологическими изменениями (Marsh 0/1), но с положительными титрами TGA-IgA/EMA требуют дальнейшего тщательного наблюдения. [118, 128]

Алгоритм диагностики целиакии изложен в рекомендациях по диагностике целиакии ESPGHAN (2020) и представлен на рисунке 1.1 [128].

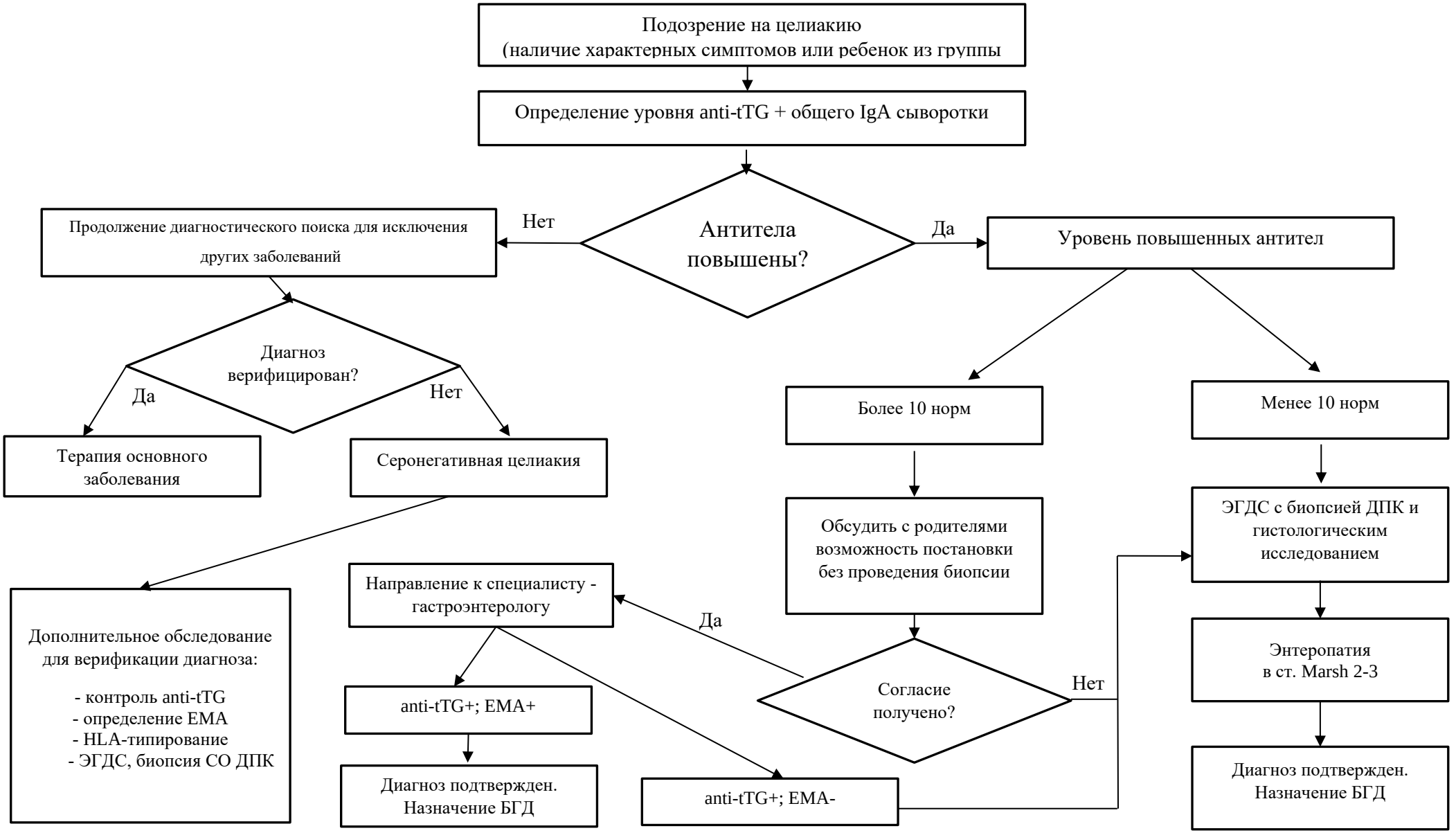


Рисунок 1.1 Алгоритм диагностики целиакии

1.5 Целиакия и кожные заболевания

Кожные проявления, ассоциированные с целиакией, за исключением герпетиформного дерматита Дюринга, малоизвестны. В настоящее время признано, что герпетиформный дерматит является несомненным внекишечным проявлением глютеновой энтеропатии. Кроме того, появляется все больше данных, подтверждающих связь между целиакией и некоторыми кожными заболеваниями [208]. В 2006 году Humbert P. с коллегами предложили классификацию кожных заболеваний, ассоциированных с целиакией, течение которых улучшалось на фоне применения безглютеновой диеты, разделив их на четыре основные категории: аутоиммунные, иммунноопосредованные, аллергические, воспалительные, а также прочие (таблица 1.3) [126].

Таблица 1.3

Ассоциация целиакии с кожными заболеваниями

Механизм патологического процесса	Доказанная ассоциация	Улучшение кожного патологического процесса на фоне безглютеновой диеты и/или наличие серологических маркеров целиакии	Сообщения о единичных случаях
Аутоиммунные заболевания	Герпетиформный дерматит Дюринга	Гнездная алопеция, кожный васкулит	IgA-линеарный дерматоз, дерматомиозит, витилиго, красная волчанка, склеро-атрофический лихен
Аллергические состояния		Крапивница, атопический дерматит	Узловатое пруриго
Воспалительные заболевания		Псориаз	Ладонно-подошвенный пустулез, болезнь Девержи, состояния эритродермии
Прочие		Хронический язвенный стоматит	Некротизирующая мигрирующая эритема, кожный амилоидоз, кольцевидная эритема, парциальная липодистрофия, генерализованная приобретенная эластопатия, laxa), ихтиоз, поперечная лейконихия

В 2015 г Bonciolini V. с соавт. описали 17 пациентов с кожными проявлениями, сходными с экземой, псориазом и герпетиформным дерматитом и выявленной чувствительностью к глютену, несвязанной с целиакией, у которых не было характерной для нее гистологической картины слизистой оболочки тонкой кишки [47]. Единственными общими признаками у большинства этих пациентов были сильный зуд, присутствие комплемента C3 в дермоэпидермальном соединении и быстрое купирование кожного процесса на фоне безглютеновой диеты.

Вероятное объяснение поражений кожи и полости рта, связанных с целиакией заключается в повышении кишечной проницаемости в связи с прямым токсическим воздействием глиадина на поверхность кишечного эпителия [56, 163]. Это приводит к попаданию глютеновых и других родственных пептидов в кровоток, вызывая развитие воспалительных или аутоиммунных процессов, которые могут влиять на различные органы или ткани в результате аберрантных иммунных ответов [57, 155]. Hadjivassiliou M. с соавт. (2002 г) заявили: «то, что чувствительность к глютену рассматривается в основном как заболевание тонкой кишки, является историческим заблуждением» [119]. В слизистой оболочке тонкой кишки, начиная с действия тканевой трансглутаминазы типа 2, «разворачивающей» глютен, происходит ряд иммунных реакций, вызывающих Th1 ответ, стимулирующий В-лимфоциты, которые в свою очередь продуцируют IgE и другие иммуноглобулины, играющие важную роль в появлении крапивницы и атопического дерматита, а также стимуляции Th2 иммунного ответа, опосредованного Т-лимфоцитами, который вызывает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α и интерферон гамма (IFNγ), [130, 228], что играет важную роль в развитии нескольких типов иммуноопосредованных дерматитов, в числе которых псориаз. Кроме того, эти иммунологические ответы могут вызывать образование циркулирующих иммунокомплексов вследствие взаимодействий антиген-антитело, которые преобладают при васкулитах.

1.5.1 Герпетиформный дерматит

Герпетиформный дерматит - распространенное внекишечное, а именно кожное проявление глютеновой энтеропатии. Кроме выявления серологических маркеров, характерных для целиакии (антитела к тканевой трансглутаминазе, глиадину и эндомизию), определяются и антитела, направленные на эпидермальную трансглутаминазу, которая в настоящее время считается ключевым аутоантигеном при ГД, антитела к дезамидированным пептидам глиадина (IgA и IgG), что особенно показательно у детей младше двух лет, и антитела к ковалентному комплексу tTG-дезамидированного пептида глиадина [171, 203].

На сегодняшний день терапией первой линии при герпетиформном дерматите, как и при целиакии, является безглютеновая диета, которую не рассматривают как простой временный метод лечения, а продолжают после достижения клинической ремиссии [35]. Как правило, требуется несколько месяцев для получения контроля над кожным заболеванием, поэтому в качестве симптоматических средств используются такие препараты, как дапсон, сульфасалазин и сульфаметоксипиридазин, сильные или очень сильные кортикостероиды местного действия и антигистаминные препараты.

1.5.2 Атопический дерматит

Атопический дерматит - хроническое воспалительное заболевание кожи с гетерогенной группой симптомов и признаков [41]. Показана определенная связь данного заболевания с целиакией. Так, Ress с соавт. в 2014 г провели серологическое тестирование и гистологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки в соответствии с рекомендациями ESPGHAN у 351 ребенка с АтД и установили, что риск развития глютеновой энтеропатии у этих пациентов в 4 раза выше по сравнению с общей педиатрической популяцией [205]. Это исследование также показывает необходимость проведения скрининга пациентов с АтД на целиакию для предотвращения ее долгосрочных осложнений.

Ciacci C. с соавт. в 2004 г. провели исследование случай-контроль с участием 4114 взрослых пациентов с целиакией и без нее, и отметили, что атопический дерматит в 3 раза чаще встречался у лиц с целиакией и в 2 раза чаще у родственников больных, чем у их супругов [65]. Биологический механизм, который может лежать в основе ассоциации атопического дерматита и целиакии до конца не установлен, однако предложено несколько гипотез. При целиакии повреждение слизистой оболочки тонкой кишки повышает проницаемость кишечного барьера для большего количества макромолекул, вызывая аллергические реакции [43]. Патогенез атопических состояний, в свою очередь, связывают с повреждением СОТК, поскольку повышенная проницаемость слизистой оболочки может способствовать прохождению аутоантигенов через кишечную стенку, вызывая тем самым гиперактивацию иммунной системы [205, 257]. Кроме того, полиморфизм гена белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами, связан с атопическим дерматитом и некоторыми аутоиммунными заболеваниями, включая болезнь Крона, и предполагается, что он играет важную роль в регуляции иммунного ответа при этих состояниях [72, 132, 144].

Лечение атопического дерматита должно быть комплексным и патогенетическим, включать элиминационные мероприятия, диету, гипоаллергенный режим, местную и системную фармакотерапию, коррекцию сопутствующей патологии, психологический настрой больного, реабилитацию. Объем терапии при АтД определяется выраженностью клинических проявлений. Лечение атопического дерматита направлено на: уменьшение клинических проявлений заболевания; снижение частоты обострений; повышение качества жизни больных; предотвращение инфекционных осложнений [16]. Кроме указанных принципов терапии важным является коррекция питания, а именно исключение пищевых продуктов, которые могут являться причиной манифестации кожного патологического процесса.

1.5.3 Псориаз

Псориаз - аутоиммунное хроническое воспалительное заболевание кожи, распространенность которого составляет 2-4% среди населения. От него страдают около 125 млн человек во всем мире [199, 217]. Псориаз считается многофакторным заболеванием, при котором генетический фон взаимодействует с факторами окружающей среды, определяя индивидуальный риск [44, 64, 233]. Связь между псориазом и целиакией впервые была установлена в Marks J. и Shuster S. 1971 г [170]. Они описали «псориатическую энтеропатию» у небольшой группы пациентов с тяжелым псориазом. В течение многих лет обсуждается взаимосвязь между псориазом и целиакией, так как имеющиеся немногочисленные данные по этому вопросу малоубедительны. Так, в 7 исследованиях сообщалось о положительной связи между маркерами псориаза и целиакии [29, 82, 178]. Во всех этих исследованиях группу больных псориазом сравнивали с контрольной группой, не страдавшей данным заболеванием, при этом число больных псориазом колебалось от 37 до 302 человек [186, 191, 192]. Другие исследования такой взаимосвязи не установили, однако они были меньшего формата [55, 91, 149], а в некоторых не использовались контрольные группы [231, 256]. Bhatia B. и соавт. в 2014 г представили метаанализ 9 клинических исследований, в которых сообщалось, что у пациентов с псориазом выявляется более высокая распространенность других аутоиммунных заболеваний, включая целиакию. Был установлен статистически значимый более высокий (в 2,2-2,4 раза) относительный риск выявления положительных антиглиадиновых антител у пациентов с псориазом по сравнению с контрольной группой [40]. Два других исследования показали, что уровни антител к глютену коррелируют с тяжестью псориаза и псориатического артрита [159, 254].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе повышенного риска целиакии среди пациентов с псориазом не известны, но существуют различные гипотезы, которые пытаются их объяснить [245]. Связь между целиакией и несколькими аутоиммунными заболеваниями, такими как

сахарный диабет I типа и аутоиммунным заболеванием щитовидной железы неоднократно описаны [78, 220]. Считается, что за эту ассоциацию могут быть ответственны общие гены (гаплотипы HLA из группы риска), этот же феномен возможен при псориазе и целиакии. Общегенетические исследования ассоциации этих двух состояний выявили локусы генетической восприимчивости в восьми генах, которые регулируют врожденные и адаптивные иммунные ответы: TNFAIP3, RUNX3, ELMO1, ZMIZ1, ETS1, SH2B3, SOCS1 и UBE2L3 [164, 241, 242]. Другое возможное объяснение заключается в том, что повышенная скорость пролиферации кератиноцитов, обнаруживаемая у пациентов с псориазом, продуцирует чрезмерное количество ИЛ-1 и ИЛ-18, важных сигналов для индукции ответа Th1. Воспаление слизистой оболочки у пациентов с целиакией также вызывается активацией Th1 в ответ на прием глютенсодержащих продуктов. Дисфункция кишечного барьера, связанная с недиагностированной или нелеченой целиакией, может способствовать ускорению прохождения иммунных триггеров, что приводит к повышенному риску аутоиммунных заболеваний, включая псориаз [42, 247].

Связанная с целиакией мальабсорбция при псориазе может приводить к дефициту витамина D [28, 124]. Хорошо известно, что низкие уровни витамина D предрасполагают к развитию псориаза, а воздействие солнечного света и местное использование аналогов витамина D уменьшает псориатические поражения, вероятно, из-за его иммунорегуляторных свойств [124].

Несмотря на то, что научные данные об ассоциации целиакии и псориаза до сих пор неоднозначные, имеется множественные доказательства, свидетельствующие о том, что безглютеновая диета при указанных заболеваниях может быть эффективной [40, 85, 163]. Частота выявления IgA антител к глиадину значительно выше среди пациентов с псориазом без диагностированной целиакии по сравнению с группой контроля. По этой

причине тестирование на IgA к глиадину может выявить пациентов псориазом, у которых возможно будет эффективна безглютеновая диета [145].

Относительно частые ассоциации целиакии и псориаза оправдывает прицельное наблюдение за пациентами с одним из состояний для выявления возможных клинических проявлений другого. Это особенно важно в случае псориаза, поскольку он может быть единственным проявлением недиагностированной целиакии, даже при отсутствии явных гастроинтестинальных симптомов. С этой целью целесообразно полностью выполнять протокол обследования для активного поиска целиакии, включая биопсию тонкой кишки, даже если серологические маркеры отрицательны [57].

1.5.4 Гнездная алопеция

Гнездная алопеция – аутоиммунное заболевание, которое проявляется стойким или временным не рубцовым типом выпадения волос, обнаруживается примерно у 2% населения, поражает пациентов всех возрастов, одинаково часто встречается у лиц мужского и женского пола. Клинические проявления заболевания колеблются от небольших четко очерченных очагов выпадения волос до полного их отсутствия на коже головы и теле [84].

Этиология гнездной алопеции остается неясной, вместе с тем, предполагается развитие местного аутоиммунно-опосредованного и воспалительного механизма повреждения и разрушения волосяного фолликула [175, 230]. Предрасположенность к гнездной алопеции является генетической, так у 10-20% пациентов имеется семейный анамнез заболевания [12].

Гнездная алопеция может быть ассоциирована с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Аддисона, аутоиммунный тиреоидит, атрофический гастрит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, миастения гравис и витилиго [94]. В 1995 г Corazza G. с соавт. впервые описали взаимосвязь между гнездной алопецией и

целиакией, в дальнейшем были и другие сообщения о данной ассоциации [77]. Предполагаемый уровень распространенности целиакии у пациентов с гнездной алопецией составляет от 1:85 до 1:116 [120, 250].

В ряде случаев отмечается восстановление роста волос на фоне безглютеновой диеты, что может указывать на сочетание алопеции с недиагностированной целиакией [52, 120].

В исследовании, проведенном Hallaji Z. и соавт. в 2011 г. установлены статистически значимые различия в обнаружении антиглиадиновых антител у пациентов с очаговой алопецией по сравнению с контрольной группой (18% vs 2%) [120]. Активный поиск целиакии с использованием серологических скрининговых тестов был рекомендован для диагностики субклинических форм алопеции, однако исследование проведенное Mokhtari F. и соавт. (2016) показало, что частота выявления антиглиадиновых IgA и IgG, а также антител класса А к тканевой трансглутаминазе у пациентов с гнездной алопецией практически не отличается от нормальной популяции и данные тесты для поиска целиакии не достаточно информативны [28, 180].

Положительное влияние безглютеновой диеты на течение аутоиммунных состояний, связанных с целиакией, таких как гнездная алопеция, объясняют нормализацией иммунного ответа [120]. Как известно, гнездная алопеция является хроническим заболеванием, протекающим с периодами рецидивов и ремиссии, вместе с тем в литературе имеются сообщения, что на фоне БГД наблюдалось полное отрастание волос на коже волосистой части головы и туловища, а дальнейшие рецидивы заболевания отмечены не были.

1.5.8 Хроническая крапивница

Hautekeete M. с соавт. в 1987 г впервые описали возможную взаимосвязь между целиакией и хронической крапивницей, однако ее механизм до конца неясен [50, 108, 122]. Предполагается, что аутоиммунитет, индуцированный глиадином или другими неизвестными антигенами, может связывать хроническую крапивницу и целиакию. Повышенная проницаемость слизистой

оболочки кишки способствует прохождению антигенов, ответственных за развитие хронической крапивницы за счет образования циркулирующих иммунокомплексов. Известно, что и целиакия и крапивница являются иммуноопосредованными заболеваниями, но имеют разный механизм возникновения и развития заболеваний и отдельных их проявлений. Фактически целиакия представляет собой Th1-опосредованный аутоиммунный ответ на глиадин, а крапивница может поддерживаться различными механизмами, которые варьируют от Th2-управляемой реакции на аллергены до Th1-аутоиммунитета [28, 113].

В частности, аутоиммунная хроническая крапивница обусловлена аутоантителами к высокоаффинному рецептору IgE FcεR1, реже – к IgE. Эти антитела способны вызывать дегрануляцию тучных клеток и последующее образование анафилатоксина [113].

Единственное эпидемиологическое исследование, оценивавшее распространенность целиакии в популяции взрослых пациентов с идиопатической хронической крапивницей, было опубликовано в 2005 г. Gabrielli и соавт. и не выявило повышенного риска глютеновой энтеропатии у пациентов с ХК [108]. Эти данные, полученные на популяции из 80 больных с хронической крапивницей и 264 здоровых лиц из контрольной группы не были подтверждены дальнейшими масштабными эпидемиологическими исследованиями и контрастируют не только с описаниями отдельных случаев, но и с результатами исследования, проведенного Confino-Cohen R. и соавт. в 2012 г [75]. В этой работе рассматривались аутоиммунные заболевания, потенциально связанные с хронической крапивницей и выявлены наиболее распространенные – гипотиреоз и гипертиреоз, а также целиакия, которая более часто диагностировалась среди женщин, страдавших ХК. В частности, при сравнении женщин с хронической крапивницей и группы контроля шансы иметь целиакию составляли 57,8%. Скрининг посредством определения серологических маркеров целиакии у пациентов, страдающих хронической крапивницей, может улучшить прогноз течения заболеваний у этих пациентов.

В отдельных случаях применение безглютеновой диеты при ХК оказалось эффективным в борьбе с кожными поражениями, что еще раз подтверждает, что она может быть кожным проявлением целиакии, а не только случайной ассоциацией [50, 113].

1.6 Непереносимость глютена (аллергия на глютен)

Пшеница - широко распространенная зерновая культура во всем мире, обладает высокой питательной ценностью, хорошими вкусовыми качествами и используется для приготовления хлеба, хлебобулочных, макаронных и кондитерских изделий. Тем не менее, основной белок пшеницы - глютен (клейковина) становится все более известным триггером пищевой аллергии, как IgE-, так и не-IgE-опосредованной. [69, 99].

Аллергические реакции могут развиваться как при приеме глютенсодержащих продуктов внутрь (пищевая аллергия), так и при ингаляционном пути введения (респираторная аллергия) [3]. Аллергия на пшеницу нередко проявляется тяжелыми IgE-опосредованными реакциями (немедленного типа), включая крапивницу/ангионевротический отек, астму, аллергический ринит, боли в животе, рвоту, острое обострение атопического дерматита. Не-IgE-опосредованные реакции (отсроченного типа) на пшеницу характеризуются хроническим эозинофильным воспалением в основном пищевода и желудка, реже тонкой и толстой кишки [4, 68].

Развитие аллергических реакций у генетически предрасположенных лиц обычно связано со снижением пищевой толерантности и, как следствие, нарушениями регуляции иммунитета, обусловленного Т-хелперами 2 типа (IL-4, IL-13 и IL-5) [61, 80, 154], что приводит к продукции В-лимфоцитами sIgE к пшенице и к хроническому воспалению, характеризующемуся эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией. [184, 214].

Точные данные о распространенности аллергии на глютен в настоящее время отсутствуют, однако считается, что ее диапазон колеблется от 0,2 до 1% [69].

У детей аллергия на глютен встречается чаще по сравнению со взрослыми и у них больше шансов ее развития, если глютенсодержащие продукты вводят в питание после шести месяцев жизни. Вместе с тем, около 65% детей, становятся толерантными к глютену к 12 годам [47, 21].

Кроме глютена, аллергенами в пшенице могут выступать альфа-пуротионин, ингибитор альфа-амилазы/трипсина, пероксидаза, тиоредоксин, липидно-белковый перенос, ингибитор сериновой протеиназы, тауматин-подобный белок, тиолредуктаза, 1-цис-пероксиредоксин и ингибитор, подобный сериновой протеазе [69].

Диагноз IgE-опосредованной аллергии на пшеницу основывается на анамнезе, документирующем ранее перенесенные клинические реакции немедленного типа характерные для пищевой аллергии на глютен или на пшеничную муку при профессиональной респираторной аллергии. Если симптомы появляются в течение 1-3 часов после контакта с пшеницей, аллергия должна быть подтверждена путем определения специфического IgE [25]. Отдельно следует отметить обострение такого хронического кожного заболевания, как атопический дерматит, на фоне употребления глютенсодержащих продуктов у пациентов с наличием аллергии к глютену [65].

Диагностика аллергии на пшеницу при эозинофильном эзофагите и/или эозинофильном гастрите основывается на исследовании биоптата, полученного с помощью эзофагогастродуоденоскопии для подтверждения диагноза или оценки эффективности элиминационной безглютеновой диеты [65].

В настоящее время основное лечение аллергии на пшеницу основано на полном отказе от ее применения, т.е. назначении безглютеновой диеты. Однако в ближайшем будущем действенным способом лечения IgE-опосредованных реакций на пшеницу может стать иммунотерапия. В настоящее время разрабатываются три метода иммунотерапии: пероральной, подъязычный и накожный [136].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научное исследование выполнено в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.П. Фисенко) в период с октября 2018 г. по май 2022 г.

Наблюдение за детьми и их обследование осуществлялось в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии (руководитель - д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин), лаборатории питания здорового и больного ребенка (заведующая - д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ Т.Э. Боровик), в клинико-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики (заведующая - д.м.н. Е.Л. Семикина). Инструментально-диагностические исследования проведены в лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований (заведующий - д.м.н. М.М. Лохматов), патологоанатомическом отделении (заведующий – К.А. Куликов).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России «Совершенствование технологий функционального и лечебного питания здоровых и больных детей на базе отечественной индустрии детского питания» (гос. рег. № 01201351621).

Исследование выполнялось в 2 этапа:

1 этап - пилотное открытое проспективное несравнительное одноцентровое исследование для выявления целиакии у детей с различной патологией кожи по минимальным кишечным и внекишечным проявлениям.

2 этап - проведение сплошного скрининга на целиакию среди 1000 пациентов с различной дерматологической патологией в возрасте от 9 месяцев до 17 лет 4 месяцев с заболеваниями кожи: атопический дерматит, вульгарный псориаз, очаговая склеродермия, гнездная алопеция, герпетиформный дерматит

Дюринга и др., проходивших стационарное лечение. Далее проводили клинико-лабораторное исследование для подтверждения диагноза «целиакия».

Комплексное обследование пациентов с дерматологическими заболеваниями включало:

- оценку соматического статуса,
- оценку антропометрических показателей,
- иммунологические, биохимические, инструментальные исследования.
- специальные диетологические методы.

Анализ соматического статуса включал сбор и анализ жалоб ребенка и его родителей, а также физикальный осмотр по стандартному плану: оценка общего состояния и самочувствия пациента, состояния кожного покрова, видимых слизистых, зубной эмали и наличие кариеса. Учитывали функциональные особенности пищеварительного тракта (боли в животе, вздутие живота, характер стула и его кратность и др.).

При сборе анамнеза устанавливали возраст введения прикорма, особое внимание обращали на особенности назначения глютенсодеражащих продуктов и блюд прикорма.

Анализировали отягощенность семейного анамнеза по аллергическим заболеваниям и глютеновой энтеропатии.

Оценивали характер течения дерматологического заболевания - частоту, продолжительность, выраженность обострений, число госпитализаций, проводимое лечение и его эффективность.

В процессе наблюдения за пациентами были верифицированы дерматологические диагнозы, определена степень клинической тяжести кожного патологического процесса на основании валидизированных инструментов оценки.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

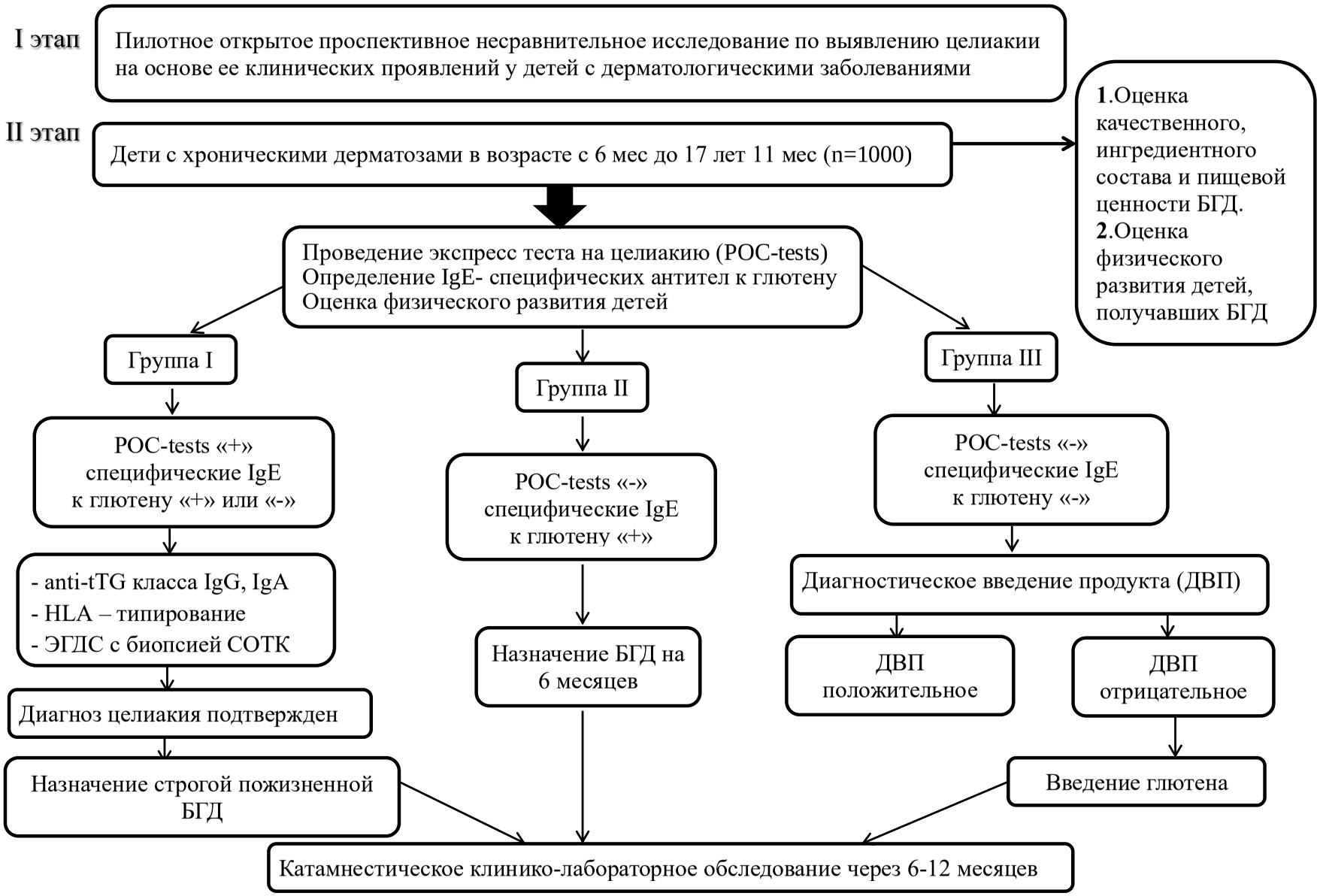
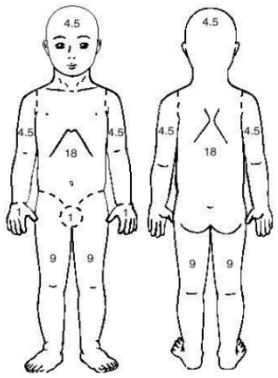


Рисунок 2.1. **Дизайн исследования**

Индексы оценки дерматологических состояний, использованные в исследовании

Тяжесть атопического дерматита оценивалась при помощи индекса SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis – шкала оценки тяжести атопического дерматита [76].

«А» площадь поражения (оценивалась врачом)

Площадь поверхности отдельных участков тела у детей старше 2 лет и взрослых	Площадь проявлений атопического дерматита на отдельных участках тела	
	Участки тела	Площадь ппоражения
	Передняя поверхность головы (4,5%)	
	Задняя поверхность головы (4,5%)	
	Передняя поверхность туловища 8%)	
	Задняя поверхность туловища (18%)	
	Гениталии (1%)	
	Задняя поверхность левой руки (4,5%)	
	Задняя поверхность правой руки (4,5%)	
	Передняя поверхность левой ноги (9%)	
	Задняя поверхность левой ноги (9%)	
	Задняя поверхность левой ноги (9%)	
	Итого	

«В» интенсивность клинических проявлений (оценивалась врачом)

Клинические проявления	Оценка в баллах	Способ оценки
Эритема		0=отсутствие проявлений
Отек или папулы		1=легкие проявления
Мокнутие/корки		2=умеренные проявления
Расчесы		3=тяжелые проявления
Лихенификация		
Сухость		
Итого		

«С» выраженность субъективных симптомов (оценивалась пациентом)

отсутствие зуда — очень сильный зуд

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



отсутствие нарушений сна — очень сильное нарушение сна

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



SCORAD = A/5 + 7*B/2 + C = _____

Рисунок 2.2 **Шкала оценки тяжести течения атопического дерматита SCORAD.**

SCORAD предусматривает балльную оценку шести объективных симптомов: эритема, отек/папулезные элементы, корки/мокнутие, экскориации, лихенификация/шелушение, сухость кожи.

Интенсивность каждого признака оценивалась по 4-уровневой шкале:

0 – отсутствие

1 – слабая

2 – умеренная

3 – сильная.

При оценке площади поражения кожного покрова использовалось правило «девятки», в котором за единицу измерения принималась площадь поверхности ладони больного, эквивалентная одному проценту всей поверхности кожи. Цифрами указывалось значение площади для больных в возрасте старше 2 лет, а в скобках – для детей в возрасте до 2 лет.

Оценку субъективных симптомов (ощущение зуда, нарушение сна) проводили у детей в возрасте старше 7 лет и взрослых; у детей младшего возраста оценку субъективных симптомов проводили с помощью родителей, которым предварительно был объяснен принцип оценки.

Расчет индекса SCORAD производился по формуле: SCORAD= A/5+7B/2+C, где: A – распространенность поражения кожи, B – сумма уровней интенсивности клинических симптомов атопического дерматита, C – сумма оценок субъективных нарушений по визуальной аналоговой шкале.

На линейке внизу рисунка указывалась точка, соответствующая степени выраженности оцениваемого субъективного признака, усредненное за последние 3 суток. Значения индекса могут варьировать в пределах от 0 (нет признаковзаболевания) до 103 (максимально тяжелое течение атопического дерматита).

Оценка течения атопического дерматита с использованием индекса SCORAD представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Интенсивность клинических появлений атопического признаков дерматита с использованием индекса SCORAD

Значение индекса SCORAD	Степень тяжести атопического дерматита
<25	легкая
от 25 до 50	средняя
>50	тяжелая

Оценка степени тяжести псориаза производилась с помощью индекса PASI (Psoriasis Area Severity Index, Индекс оценки тяжести и распространенности псориаза) [106]. Расчет индекса PASI представляет собой композитную оценку эритемы (Э), инфильтрации (И), шелушения (Ш) и площади (S) псориатической бляшки.

Оценка включала четыре области тела:

- голова и шея,
- лицо занимает 33% (17% с каждой стороны), шея 33% (17% спереди и сзади) и кожа головы 33% области головы и шеи,
- туловище (включая область гениталий),
- передняя часть занимает 55%, а задняя 45% туловища,
- верхние конечности.

Каждая рука занимает 50% области верхних конечностей (передняя или задняя часть одной руки - 25%).

Нижние конечности (включая ягодицы). Каждая нога занимает 45% (передняя или задняя часть одной ноги - 22,5%), а ягодицы - 10% области нижних конечностей.

Оценка площади производилась в баллах от 0 до 6 в зависимости от производного выражения вовлеченности кожи в патологический процесс (таблица 2.2).

Таблица 2.2

Оценка площади поражения при псориазе

Оценка площади	Процент кожи, пораженной псориазом в каждом регионе
0	нет симптомов псориаза
1	1-9
2	10-29
3	30-49
4	50-69
5	70-89
6	90–100%: весь регион поражен псориазом

Оценка степени интенсивности симптомов псориаза регистрировалась для каждой из четырех областей тела.

Этот показатель являлся суммой оценок интенсивности по трем признакам:

- эритема,
- инфильтрация,
- шелушение

Интенсивность клинического признака в каждой области оценивался с помощью баллов (таблица 2.3).

Таблица 2.3

Интенсивность клинических признаков

Степень выраженности	Интенсивность эритемы, инфильтрации, шелушения
0	нет (отсутствуют)
1	минимальная
2	умеренная
3	значительная
4	максимальная

Правила расчета. Для каждой области оценивались интенсивность каждого из трех признаков с присвоением показателя.

Оценка степени выраженности=интенсивность эритемы+интенсивность инфильтрации + интенсивность шелушения.

Для каждой области показатель интенсивности умножался на показатель площади поражения и эмпирический коэффициент, имеющий специфичность значения для каждого участка тела:

- голова и шея: оценка интенсивности х оценка площади х 0,1;
- туловище: оценка интенсивности х оценка площади х 0,3;
- верхние конечности: оценка интенсивности х оценка площади х 0,2;
- нижние конечности: оценка интенсивности х оценка площади х 0,4;
- после этого значения, полученные для каждой области, складывались. Минимальный балл PASI составлял 0, максимальный - 72 балла (таблица 2.4).

Таблица 2.4

Форма для вычисления показателя PASI

Область тела	Эритема	Инфильтрация	Шелушение	Интенсивность признаков	Площадь поражения	Коэффициент для области	Значение шкалы в области
Голова/шея	_____	+ _____	+ _____	+ _____	х _____	х 0,1	= _____
Туловище	_____	+ _____	+ _____	+ _____	х _____	х 0,3	= _____
Верхние конечности	_____	+ _____	+ _____	+ _____	х _____	х 0,2	= _____
Нижние конечности	_____	+ _____	+ _____	+ _____	х _____	х 0,4	= _____
Итоговое значение PASI во всех четырех областях							= _____ (0-72)

С целью определения степени выраженности гнездной алопеции, а также для оценки динамики лечения использовался индекс SALT (Severity of Alopecia Tool). Этот индекс вычисляется путем сложения процента поражения каждой из четырех зон (теменная, височные и затылочная области) [193] (рисунок 2.3).

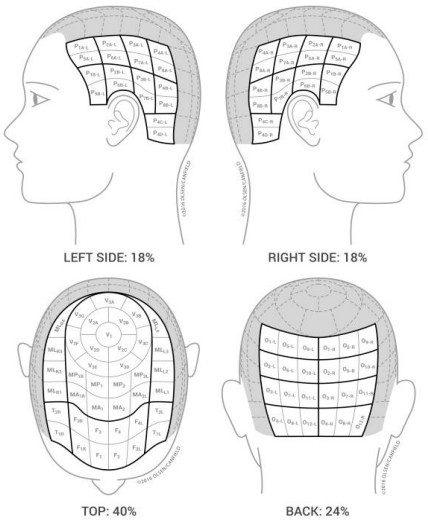


Рисунок 2.3. **Индекс SALT – инструмент определения степени тяжести течения алопеции.**

Оценка степени тяжести склеродермии производилась посредством подсчета индекса LoSCAT (Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool, инструмент оценки выраженности локализованной слкеродермии [142].

LoSCAT оценивает 18 анатомических участков кожного покрова, фиксируя параметры активности заболевания mLoSSI (modified Localized Skin Severity Index, модифицированный индекс тяжести локализованной склеродермии) и повреждения LoSDI (Localized Scleroderma Damage Index, индекс поражения локализованной склеродермией). mLoSSI включает в себя следующие суммы трех отдельных показателей активности: эритема: оценивается цвет края поражения:

- 0: нет эритемы,
- 1: небольшая эритема/розовый цвет.
- 2: краснота/четкая эритема,
- 3: темно-красный или выраженная эритема/фиолетовый цвет.

Толщина кожи:

- 0: нормальная толщина кожи и свободное движение;
- 1: умеренное увеличение толщины, подвижное;
- 2: умеренное увеличение толщины; нарушение подвижности кожи;
- 3: заметное увеличение толщины или отсутствие подвижности кожи.

Новое поражение/расширение поражения: развитие нового поражения и/или увеличение существующего в течение последнего месяца (3 балла).

Для получения LoSDI суммируют три признака изменений на коже: - *кожная атрофия:*

- 0: нормальная кожа.
- 1: легкая атрофия кожи, т. е. блестящая кожа,
- 2: умеренная атрофия, т. е. видимые кровеносные сосуды,
- 3: сильная атрофия кожи.

подкожная атрофия:

- 0 - нормальная толщина подкожной клетчатки,
- 1: - уплощение или потеря 1/3 жира,
- 2: - очевидная вогнутая поверхность или потеря 1/3 – 2/3 жира,
- 3: - выраженная потеря подкожного жира (потеря >2/3).

диспигментация: оценка как гипер-, так и гипопигментации, в зависимости от того, какая из них наиболее выражена:

- 0: нормальная пигментация кожи,
- 1: легкая,
- 2: умеренная,
- 3: сильная

С целью оценки тяжести течения витилиго использовался оценочный инструмент – индекс VASI. Данный показатель поражения кожи, исчисляемый в процентах, использует правило ладоней (1 ладонь=1% кожного покрова) для 5 областей тела: кисти, верхние конечности, туловище, нижние конечности и стопы. Для всех пораженных областей степень депигментации оценивалась с точностью до ближайшего из следующих процентов: 0%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% или 100% [121].

Антропометрические методы обследования пациентов

Для оценки физическое развитие детей с дерматологической патологией данные, полученные при антропометрии - масса тела и рост, индекс массы

тела, которые рассчитывали с помощью компьютерной программы WHO-AntroPlus, 2009. Определялись следующие показатели: масса тела к возрасту для детей в возрасте до 10 лет (Weight-for-Age Z-score, WAZ), рост к возрасту (Height-forAge Z-score, HAZ), индекс массы тела к возрасту (BMI-for-Age Z-score, BAZ).

Степень выраженности недостаточности питания устанавливали на основе классификаций недостаточности питания ВОЗ [15], МКБ 10 (Е40-46) и МР 2.3.1. 0253-21 [15]. Z-score ИМТ/возраст <-1SD и Z-score рост/возраст <-2SD использовались, как критерии острой и хронической недостаточности питания, соответственно (таблица 2.5).

Таблица 2.5.

Классификация недостаточности питания

Форма недостаточности питания/ степень тяжести	Z-scores:			
	масса тела/ длина тела (до 5 лет)	масса тела/ возраст (до 10 лет)	ИМТ/ возраст (все возраста)	рост/ возраст (все возраста)
Острая НП легкая умеренная тяжелая	от-1 до -2 от -2 до -2,9 > -3	от-1 до -2 от -2 до -2,9 > -3	от-1 до -2 от -2 до -2,9 > -3	
Хроническая НП	-	-	-	< -2

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, интерпретация полученных значений Z-scores проводилась по следующим критериям:

- дефицит массы тела - при Z-score масса тела/возраст <-2 SD, норма - от -2 до +2 SD;
- низкорослость - при Z-score: длина тела (рост)/возраст <-2 SD, норма - от -2 до +2 SD, высокорослость – при Z-score > +2 SD;
- недостаточность питания - при Z-score ИМТ/возраст <-1 SD, норма - от -1 до +1 SD, избыточная масса тела — от +1 до +2 SD, ожирение - при Z-score > +2 SD [125].

Серологическая диагностика

Специфические для целиакии антитела к тканевой трансглутаминазе классов IgA и IgG определяли с помощью иммунохемилюменисцентного

метода с использованием технологии ImmunoCAP (Phadia AB, ThermoFisher Scientific, Sweden). Данный метод характеризуется высокой чувствительностью (98%) - таблица 2.6.

Таблица 2.6.

Референсные значения уровней антител IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе

Показатели	Референсные значения
Anti-tTG IgG, Ед/мл	< 10
Anti-tTG IgA, Ед/мл	< 10

Иммунологическая диагностика

Определение уровней специфических IgE к глютену проводили с помощью технологии ImmunoCAP (Phadia AB, ThermoFisher Scientific, Sweden). Метод обладает высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью (таблица 2.7).

Таблица 2.7.

Интерпретация результатов уровня специфических IgE

Класс реакции	Концентрация sIgE, *Ед/мл*	Уровень sIgE
0 -	0,00-0,34	недетектируемый
I +/-	0,35-0,69	низкий
II +	0,7-3,49	средний
III ++	3,5-17,5	умеренно высокий
IV +++	17,5-50	высокий
V ++++	50-100	очень высокий
VI +++++	>100	предельно высокий

Молекулярно-генетическая диагностика

Предполагает выявление наличия характерных для целиакии аллелей HLA DQ2/DQ8. Для HLA типирования использовали наборы Olerup SSP HLA Typing kit, (USA) с последующей оценкой результатов для определения гаплотипов DQ2 и DQ8 в программе SCORE (Olerup, США).Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую диагностическую ценность, позволяя исключить целиакию [8].

Морфологическая диагностика

Эзофагогастродуоденоскопия с забором биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки проводили аппаратом Olympus TGF-UC180J (Olympus Europa, Германия) с последующим гистологической верификацией диагноза целиакия.

Гистологические стадии энтеропатии устанавливали на основе классификации Marsh-Oberhuber [190] (таблица 2.8).

Таблица 2.8

Гистологическая классификация целиакии по Marsh-Oberhuber

Стадии повреждений слизистой оболочки тонкой кишки	Характеристика
Стадия Marsh 0 норма	нормальная высота ворсинок, неглубокие крипты, соотношение ворсинка/крипта 3-4 к 1, небольшое число МЭЛ (не более 25% от количества энтероцитов)
Стадия Marsh 1 (инфильтративная)	нормальная высота ворсинок, неглубокие крипты, соотношение ворсинка/крипта 3-4 к 1, количество МЭЛ увеличено (более 25% от количества энтероцитов). Подсчет числа МЭЛ упрощается при проведении иммуногистохимического исследования на CD3+ лимфоциты
Стадия Marsh 2 (гиперпластическая)	нормальная высота ворсинок, углубление крипт, снижение соотношения ворсинка/крипта (2:1 и менее), количество МЭЛ увеличено (более 25% от количества энтероцитов).
Стадия Marsh 3A (деструктивная, частичная атрофия ворсинок)	высота ворсинок снижена, углубление крипт, снижение соотношения ворсинка/крипта (1 к 1 и менее), количество МЭЛ увеличено (более 25% от количества энтероцитов)
Стадия Marsh 3B (деструктивная, субтотальная атрофия ворсинок)	высота ворсинок резко снижена, крипты глубокие, снижение соотношения ворсинка/крипта (0,8:1 и менее), количество МЭЛ значительно увеличено
Стадия Marsh 3C (деструктивная, тотальная атрофия ворсинок («плоская слизистая» - «flat mucosa»)	ворсинки полностью отсутствуют, крипты глубокие, количество МЭЛ значительно увеличено

При проведении ЭГДС обращали внимание на такие макроскопические признаки, как уплощение или исчезновение циркулярных складок слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, поперечная исчерченность складок, появление ячеистого рисунка или микронодулярной структуры слизистой.

Экспресс-диагностика целиакии

На этапе первичного скрининга на целиакию использовали экспресс-систему POC-tests (point of care – тест) (BIOHIT, Финляндия).

Данный быстрый тест предназначен для качественного определения общих антител к человеческой тканевой трансглутаминазе в крови человека. Применяется для диагностики «in vitro».

Принцип работы теста – хроматографический. Экспресс-тест содержит материал, отделяющий плазму от цельной крови, благодаря этому, клетки крови не влияют на работу теста. Если образец содержит антитела к тканевой трансглутаминазе (анти-тТГ), то они вступают в реакцию с рекомбинантной человеческой тТГ, сформировавшей комплекс тТГ/анти- тТГ, достигающий зоны, где антитела вступают в реакцию с тканевой трансглутаминазой, находящейся на линии реакции; образовавшийся комплекс генерирует красный/розовый цвет линии, интенсивность которой увеличивается в процессе хроматографии. Окончательная интенсивность линии зависит от концентрации анти-трансглутаминазных антител. В зависимости от концентрации антител, положительный результат может быть виден менее, чем через 1 минуту.

Предусмотрено 3 возможных результата экспресс-теста:

- отрицательный результат - одиночная голубая полоса (контроль);
- положительный результат - появление голубой (контроль) и красной (тест) полос;
- недействительный результат - отсутствие полос или появление только красной полосы (следствие повреждения планшета, либо некорректного использования).

При положительном результате экспресс-теста часть сыворотки крови отправляли в тот же день в лабораторию для определения антител (IgA, IgG) к тканевой трансглутаминазе иммунохемилюминесцентным методом или методом иммуноферментного анализа.

При положительном результате серологического исследования проводили HLA-типирование с последующей интерпретацией результатов в программе SCORE для определения гаплотипов DQ2 и DQ8.

В эти же сроки проводили эзофагогастродуоденоскопию с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки и последующим патоморфологическим исследованием.

Диетологические методы

Для пациентов с целиакией и аллергией к глютену были разработаны 2 варианта лечебных диет, дифференцированных по возрасту:

- безглютеновая,
- гипоаллергенная безглютеновая.

После подтверждения диагноза целиакии или аллергии к глютену пациентам назначали на 1 этапе назначали диагностические элиминационные диеты, затем разработанные нами безглютеновую или гипоаллергенную безглютеновую диеты, дифференцированные по возрасту.

Перед началом ведения элиминационных диет нутрициологом проводились разъяснительные беседы с родителями и детьми о необходимости строго их соблюдения.

Безглютеновое питание пациенты получали с пищеблока Центра, детские передачи строго контролировали на предмет наличия в них глютенсодержащих продуктов.

Для дальнейшего использования безглютеновой/гипоаллергенной безглютеновой диет в домашних условиях пациенты и их родители были обучены правилам организации и специфике их проведения.

При выписке из стационара родители и дети получали диетологические рекомендации по организации и соблюдению безглютеновой диеты в домашних условиях.

Через 6-12 месяцев от начала соблюдения безглютеновой диеты в условиях стационара проводилось катамнестическое наблюдение: анализировались жалобы пациентов и проводился их физикальный осмотр с оценкой динамики общего состояния, кожного покрова, показателей физического развития, а также серологических маркеров, что позволяло судить об эффективности проводимой диетотерапии.

Диетологические предписания назначались в комплексе со стандартной симптоматической и патогенетической терапией хронического заболевания кожи.

Методы и объем статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ Excel Microsoft Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA). С целью обработки полученных данных использовались методы описательной статистики с такими критериями, как: среднее арифметическое при нормальном распределении, стандартное отклонение (дисперсия), медиана, определение доверительных интервалов 95%, 99%, 99,9%. В случае правильного распределения данных определяли средние величины (M) и стандартное отклонение (SD), для оценки различий применялся t-критерий Стьюдента. Для выборок, не подчиняющихся нормальному распределению, определяли медиану, а также 25 и 75 перцентили, различия между группами определяли при помощи критерия Манна-Уитни. С помощью формулы Пирсона был рассчитан коэффициент корреляции. При небольшой выборке пациентов применялось распределение Стьюдента. Полученные результаты считались статистически: значимыми при $p<0,05$; высокая значимость при $p<0,01$; при $p<0,001$ – равной 99,9%. Сила корреляции считалась слабой при $r= 0-0,299$; средней при $r= 0,3-0,699$; сильной при $r= 0,7- 1,0$.

Число обследованных пациентов и проведенных исследований представлено в таблице 2.9.

Таблица 2.9

Объем проведенных исследований

№	Методы исследования	Число	
		обследованных пациентов	проведенных исследований
1.	Клинико-физиологические исследования: клинические наблюдения	1025	1132
2.	Антропометрические методы: - оценка Z-scores (Anthro, WHO, 2009) - масса тела/возраст; - длина тела (рост)/возраст; - ИМТ/возраст	1000	1132
3.	Экспресс-тест (POC-tests)	1000	1000
4.	Инструментальные: Эзофагогастродуоденоскопия	46	46
5.	Морфологическое исследование биоптатов 12-перстной и тощей кишки	46	46
6.	Биохимические методы определение: - сывороточного железа	46	83
7.	Гемоглобин	46	83
8.	Иммунологические: - антитела к тканевой трансглютаминазе класса А - антитела к тканевой трансглютаминазе класса G - общий IgE - спефические IgE к глютену	46	83
9.	Оценка особенностей рационов пациентов на основе ведения пищевого дневника	155	155
10.	Разработка и коррекция лечебных рационов, расчет фактического питания	155	158
11.	Консультация специалиста-нутрициолога	155	158

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ГЛЮТЕН-АССОЦИИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КОЖИ

Результаты исследования, ранее были изложены в авторских в авторских публикациях медицинских изданий [19, 20].

Исследования последних лет показали, что у больных с дерматологической патологией риск развития целиакии может быть выше, чем в популяции [52]. В связи с чем, в соответствии с поставленными целью и задачами работы чрезвычайно важным явилось проведение диагностического поиска целиакии у детей с различными хроническими заболеваниями кожи и определение ее частоты, а также выделение групп пациентов с аллергией к глютену, нуждавшихся в назначении безглютеновой диеты.

3.1. Характеристика пациентов с хроническими заболевания кожи и целиакией, заподозренной на основе ее клинических проявлений.

Для выявления целиакии у детей с различной патологией кожи, поступавших на обследовании и лечении в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии лечении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в январе 2018 г -декабре 2019 г г проведено пилотное открытое проспективное несравнительное одноцентровое исследование.

Критерии включения пациентов:

- дети обоего пола в возрасте от 9 месяцев до 18 лет с хроническим течением кожного патологического кожного процесса, имеющие отягощенный семейный анамнез по целиакии, минимальную кишечную симптоматику (тошнота, боли в животе, увеличение живота в объеме, неустойчивый стул), а также задержку прибавки массы тела и роста, железодефицитную анемию, патологию зубной эмали, множественный кариес;
- наличие информированного согласия родителей и пациента (для детей старше 14 лет) на участие в исследовании.

За указанный период в клинике прошло обследование и лечение 2740 детей, строго на основании критериев ESPGHAN 2012, 2019 г целиакия была диагностирована у 25 пациентов с различной дерматологической патологией.

Для постановки диагноза «целиакия» был использован комплексный подход, включавший оценку семейного анамнеза, клинических данных, результатов серологического, морфологического и генетического исследований.

Целиакия была заподозрена у детей на основании внекишечных и кишечных жалоб на плохо поддающеюся лечению железодефицитную анемию 8 (32%), патологию зубной эмали и множественный кариес у 8 (32%), периодически возникавшие боли в животе у 5 (20%), увеличение живота в объеме 4 (16%) пациента, запор -3 (12%), периодически возникавшую диарею – 2 (8%) ребенка, боли в суставах - 2 (8%) детей; отставание в весе - 1 (4%) ребенок; отставание в росте - 1 (4%) 1 пациент (рисунок 3.1).

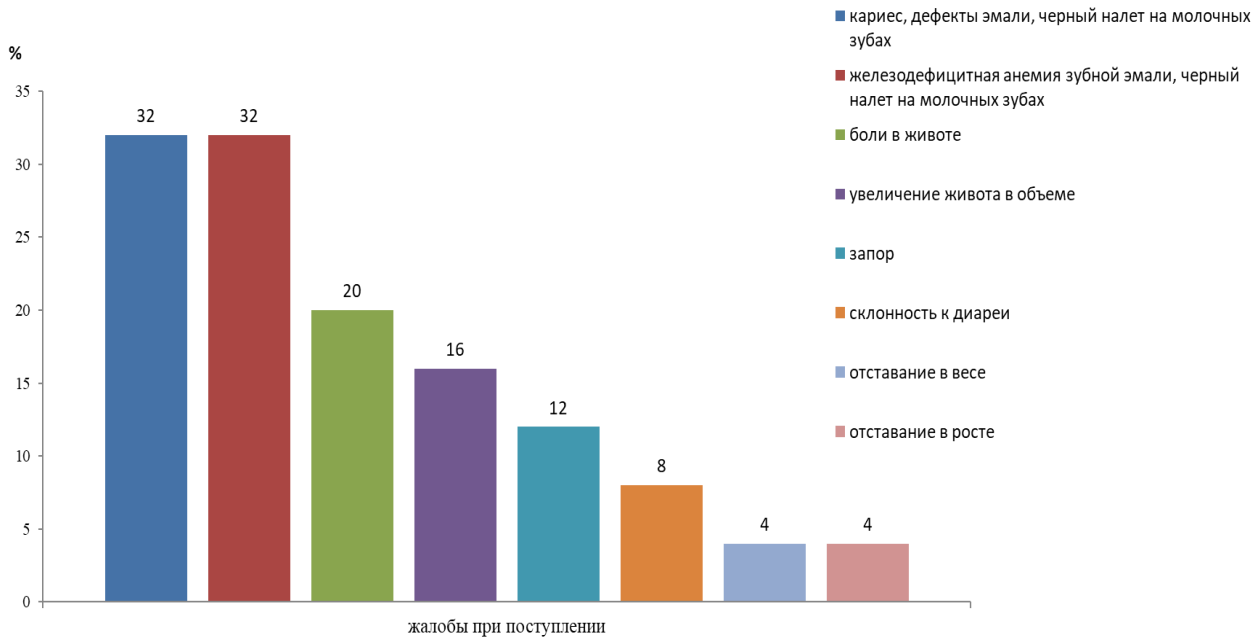


Рисунок 3.1 **Внекишечные и кишечные жалобы (%) у пациентов с дерматологическими заболеваниями и целиакией, заподозренной по клиническим признакам (у одного ребенка могло быть несколько жалоб)**

Возраст детей колебался от 2 лет 5 мес. до 17 лет (средний возраст составил 8,9 лет±3,1). Подавляющее большинство (92%) составляло старше 3-х лет. Среди наблюдаемых больных преобладали девочки (17, 70%). Гендерное распределение девочек и мальчиков соответствовало (2:1) - таблица 3.1.

Таблица 3.1

Возрастной состав пациентов с дерматологическими заболеваниями и впервые заподозренным диагнозом «целиакия» (на основе кишечных и внекишечных проявлений)

Возраст	Число детей					
	мальчики (n)	%	девочки (n)	%	всего (n)	%
1-3 года	3	12	2	8	5	20
3-7 лет	4	16	5	20	9	36
7-11 лет	1	4	7	28	8	32
12-18 лет	0	0	3	12	3	12
Всего	8	32	17	68	25	100

При оценке семейного анамнеза установлено, что целиакией была больна мать одного ребенка, аутоиммунный тиреоидит, витилиго отмечены у 2 матерей. Такие аллергические заболевания, как атопический дерматит, поллиноз, пищевая аллергия установлены в 5 семьях. Брат одного ребенка страдал псориазом и алопецией.

При поступлении в клинику у 21 (84%) пациента основными жалобами были: разнообразные кожные проявления на лице, туловище, локализованных на верхних и нижних конечностях: гиперемия, инфильтрация, пятна, пузырьки, эрозии, корочки и др., у 15 (60%) детей - мучительный зуд на обширных участках кожи, у 4 (16%) больных - выпадение волос на волостстой части головы, лице, туловище и конечностях (таблица 3.2.).

Таблица 3.2

Основные жалобы пациентов с дерматологическими заболеваниями и заподозренной целиакией

Предъявляемые жалобы	Число детей	
	n	%
Различные кожные высыпания	21	84
Зуд кожи	15	60
Выпадение волос	4	16

*- у одного ребенка могло быть несколько сопутствующих заболеваний

При первичном осмотре общее состояние у большинства (19, 76%) пациентов расценивалось как среднетяжелое, у 6 (24%) - как тяжелое, что было обусловлено распространенностью и тяжестью кожного патологического процесса. Важно отметить, что у подавляющего большинства 23 (92%) детей дерматологическое заболевание протекало длительно, более 1 года, при этом кожный процесс носил хронический, рецидивирующий характер (таблица 3.3).

Таблица 3.3

Длительность течения дерматологического заболевания у пациентов с заподозренной целиакией

Продолжительность кожного заболевания	Число детей	
	n	%
менее 1 года	1	4
1 год	1	4
1-3 лет	3	12
4 -5 лет	6	24
6 и более лет	14	56

*- у одного ребенка могло быть несколько сопутствующих заболеваний

По поводу обострения кожного процесса дети госпитализировались как в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, так и в другие дерматологические клиники страны, где получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с характером заболевания. Оценка частоты госпитализаций показала, что большинство (76%) детей неоднократно госпитализировалась, при этом почти половина пациентов - 3 и более раза (таблица 3.4).

Таблица 3.4.

Частота госпитализаций пациентов в дерматологические клиники

Число госпитализаций	Число детей (n=25)	
	n	%
1	6	24
2	7	28
3	4	16
4	4	16
5 и более	4	16

В результате комплексного обследования у 5 детей с первоначальным диагнозом атопический дерматит, у одного ребенка с линейным IgA-дерматозом и у одного пациента с герпетической инфекцией диагноз был изменен на герпетиформный дерматит Дюринга.

Окончательные клинические диагнозы пациентов в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ 10) представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5.

Предварительные и окончательные клинические диагнозы у пациентов с дерматологическими заболеваниями и заподозренной целиакией

Клинический диагноз	Код по МКБ-10	Диагноз			
		предварительный		окончательный	
		число детей			
		n	%	n	%
Атопический дерматит	L20.8	13	52	8	32
Герпетиформный дерматит Дюринга	L13.0	1	4	8	32
Гнездная алопеция	L63.0	6	24	6	24
Локализованная склеродермия	L94.0	2	8	2	8
Вульгарный псориаз	L40.0	1	4	1	4
Линеарный IgA-дерматоз	L13.8	1	4	-	-
Герпетическая инфекция	B00.9	1	4	-	-
Всего		25	100	25	100

Как видно из таблицы 3.5 и рис. 3.2, с одинаковой частотой (по 32%), в соответствии с окончательным диагнозом, у пациентов отмечались атопический дерматит и герпетиформный дерматит Дюринга), реже встречалась гнездная алопеция (24%), в единичных случаях - локализованная склеродермия (8%) и вульгарный псориаз (4%).



Рисунок 3.2. **Распределение (%) пациентов с заподозренной целиакией в зависимости от дерматологического диагноза (n=25)**

В клинической картине пациентов с атопическим дерматитом превалировали гиперемия, инфильтрация, лихенификация, экскориации на различных участках тела, сопровождаемые выраженным зудом кожи.

У детей с герпетиформным дерматитом Дюринга кожный процесс носил распространенный характер и был представлен полиморфными элементами (пятнами, пузырьками, эрозиями разной величины, серозно-геморрагическими корочками) и сопровождался мучительным зудом. Данный диагноз был подтвержден у всех больных результатами гистологического исследования и реакции непрямой иммунофлюоресценции.

При гнездной алопеции у пациентов полностью отсутствовали волосы на волосистой части головы, лице, туловище и конечностях.

Присущие склеродермии поражения кожи были представлены индуративными бляшками, линейными и округлыми очагами рубцовой атрофии с участками гиперпигментации, локализованными на верхних и нижних конечностях.

У пациента с вульгарным псориазом отмечалось генерализованное поражение кожного покрова в виде эритродермии с выраженным экссудативным компонентом и формированием множества крупнопластинчатых чешуйко-корок.

Дерматологическая патология у подавляющего большинства 23 (92%) пациентов сопровождалась сопутствующими заболеваниями, такими как железодефицитная анемия, пищевая аллергия, дефекты зубной эмали, множественный кариес, недостаточное питание, избыточная масса тела/ожирение и др. (таблица 3.6).

Таблица 3.6.

Сопутствующие заболевания, диагностированные у пациентов с дерматологическими заболеваниями и заподозренной целиакией

Клинический диагноз*	Число детей	
	n	%
Железодефицитная анемия	8	32
Множественный кариес, дефекты зубной эмали	8	32
Пищевая аллергия	7	28
Недостаточность питания	5	20
Избыточная масса тела, ожирение	3	12
Аллергический ринит	3	12
Ревматоидный артрит	2	12
Аутоиммунный тиреоидит	1	4
Увеит	1	4
Эрозивный гастрит, ассоциированный с Helicobacter pylori	1	4
Дискинезия билиарного тракта	1	4

*- у одного ребенка могло быть несколько сопутствующих заболеваний

Характерные внекишечные проявления целиакии, такие как:

- дефекты зубной эмали выявлены у 5 (20%) детей, множественный кариес - у 2 (8%) больных, черный налет на молочных зубах - у одного (4%) ребенка;
- железодефицитная анемия была диагностирована 8 (32%) детей: из них у 6 - I степени, у 2 - II степени (уровень гемоглобина был снижен от 79 до 105 г/л.

Частота, консистенция и характер стула у большинства (17, 68%) пациентов были нормальными, периодически возникавшая диарея отмечалась у 4 (16%) детей, запор - также у 4 (16%) больных.

Концентрация общего IgE была повышена (от 170 до 3300 Ед/мл) у 11 (44%) пациентов, из них у 8 больных - с атопическим дерматитом, у 2 детей - с герпетиформный дерматитом Дюринга, у 1 ребенка - с гнездной алопецией.

Повышение уровней специфических IgE к глютену от средних (2,6 Ед/мл) до умеренно высоких (13,5 Ед/мл) отмечено у 4 (16%) пациентов.

Повышение уровня антител к тТГ класса IgA выявлено у всех больных, причем у 14 (56%) детей - в титре, превышающем 100 Ед/мл (при максимально допустимом уровне >10) - таблица 3.7.

Таблица 3.7.

Биохимические и иммунологические показатели у пациентов с дерматологическими заболеваниями и заподозренной целиакией

Показатели	Me (Q1; Q3)	Референсные значения
Сывороточное железо, ммоль/л	7,2 (2,9; 10,1)	5-25
Гемоглобин, г/л	117 (79; 131)	120-145
Общий IgE, Ед/мл	131,2 (8; 3000)	< 60
Anti-tTG IgG, Ед/мл	27,4 (0,99; 137)	< 10
Anti-tTG IgA, Ед/мл	123,5 (0,9; 220)	< 10
sIgE к глютену, Ед/мл	4,56 (0,4; 9,9)	< 0,35

Эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки тонкой кишки была проведена всем детям. При этом, у половины (12, 48%) пациентов были выявлены признаки атрофии ворсинчатого слоя, уплощение циркулярных складок, поперечная исчерченность складок, ячеистый рисунок по типу «пчелиных сот» (рисунок 3.3.).

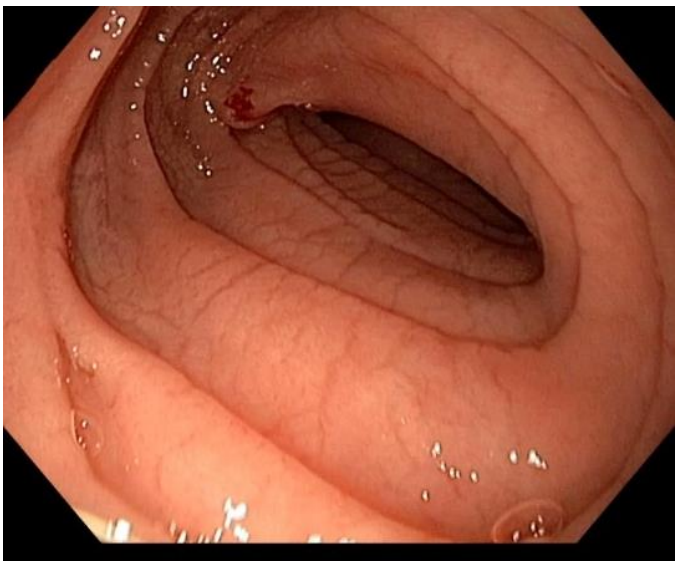


Рисунок 3.3. **Эндоскопическая картина пациента, с выявленной целиакией, демонстрирующая атрофию ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки.**

Гистологические признаки атрофической энтеропатии (стадии энтеропатии по Marsh 3) установлены у большинства 18 (72%) детей, из них у всех больных с атопическим дерматитом (рисунок 3.4).

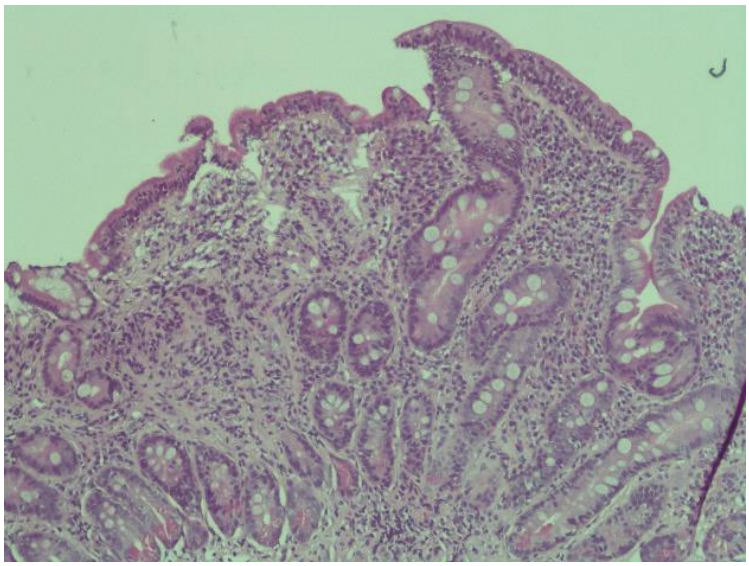


Рисунок 3.4 **Гистологическая картина атрофической энтеропатии у пациента с выявленной целиакией**

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки детей представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8.

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки пациентов с дерматологическими заболеваниями и заподозренной целиакией

Стадии повреждения слизистой оболочки кишечника по Marsh		Число детей		Число детей (n) с кожным заболеванием
		n	%	
1 – инфильтративная		4	16	3 - герпетиформный дерматит Дюринга 1 – гнездная алопеция
2 – гиперпластическая		3	12	1 - атопический дерматит 1 – гнездная алопеция 1 - герпетиформный дерматит
3 - деструктивная или атрофическая	3A	6	24	5 - атопический дерматит 1 - герпетиформный дерматит Дюринга
	3B	1	4	1- алопеция
	3C	11	44	4 - атопический дерматит 3 - герпетиформный дерматит Дюринга 1 – гнездная алопеция 2 - локализованная склеродермия 1 – вульгарный псориаз
Всего		25	100	-

Таким образом, у всех 25 пациентов с хроническими кожными заболеваниями в сочетании с внекишечными и минимальными кишечными проявлениями на основании положительных результатов серологического и морфологического исследования: повышение уровня антител к тТГ у всех пациентов, из них у половины детей в титре, превышающем 100 Ед/мл и повреждения слизистой оболочки кишечника (стадии энтеропатии Marsh 1-3) был подтвержден диагноз «целиакия».

HLA-типирование было выполнено 14 (56%) пациентам. У всех, кроме одного больного, обнаружены гаплотипы предрасположенности к целиакии DQ2/DQ8 и их сочетания. Окончательные дерматологические диагнозы этих детей: атопический дерматит - 5, герпетиформный дерматит Дюринга - 4, гнездная алопеция - 3, локализованная склеродермия - 2.

При проведении генетического обследования у большинства (10, 71,4%) детей был обнаружен гаплотип DQ2.5 (DQA1*05, DQB1*02), у одного из них в гомозиготном состоянии, 6 детей имели гаплотип DQ2.2 (DQA1*02, DQB1*02), 2 ребенка - гаплотип DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302) в сочетании с DQ2.2. Сочетание DQ2.5 и DQ2.2 выявлено у 3 детей. Только у одного пациента с универсальной алопецией была обнаружена одна аллель DQA1*0505 в сочетании с аллелью DQB1*0301 (DQ7).

3.1.1. Оценка физического развития детей с хроническими кожными заболеваниями и подтвержденной целиакией

Для оценки физического развития пациентов с целиакией был проведен анализ антропометрических показателей с помощью компьютерной программы WHO-AntroPlus, 2009. Установлено, что у большинства (17, 68%) детей они соответствовали средневозрастным индексам. Недостаточность питания была выявлена у 5 (20%) больных, из них у одного ребенка, который поступил с жалобами на отставание в весе - тяжелая НП, у 4 пациентов - умеренная НП. Избыточную массу тела имели 2 (8%) ребенка, ожирение – один (4%) пациент. Характерная для целиакии низкорослость выявлена у одного (4%) больного (рисунок 3.4.).



Рисунок 3.4. **Распределение (%) пациентов с дерматологической патологией и выявленной целиакией в зависимости от их физического развития (n=25)**

Таким образом, на основании результатов комплексного обследования, всем детям с заподозренной целиакией (по минимальным кишечным и внекишечным проявлениям, данным семейного анамнеза) был подтвержден данный диагноз.

3.2. Клиническая характеристика пациентов, включенных в сплошной скрининг на целиакию.

Принимая во внимание полученные нами положительные результаты по выявлению целиакии у детей с хроническими рецидивирующими заболеваниями кожи, на 2 этапе исследования был проведен сплошной скрининг с помощью экспресс-тестов (POC-tests) на глютеновую энтеропатию с последующей верификацией диагноза.

В скрининговое исследование было включено 1000 детей с различными заболеваниями кожи в возрасте от 9 месяцев до 17 лет 4 месяцев (средний возраст 12,4±4,3 лет), проходивших стационарное лечение в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с августа 2020 по август 2021 гг.

В исследование не включались пациенты с пиодермиями, микозами и паразитарными заболеваниями кожи.

В соответствии с международной классификацией болезней 10-пересмотра (МКБ-10) по нозологическим формам исследуемые пациенты распределялись следующим образом: атопический дерматит - 400, вульгарный псориаз - 220, буллезный эпидермолиз - 152, локализованная склеродермия - 147, гнездная алопеция - 63, витилиго - 12, IgA-линеарный дерматоз, красный плоский лишай, герпетиформный дерматит по 2 ребенка (таблица 3.9).

Таблица 3.9.

Распределение пациентов, включенных в селективный скрининг в зависимости от клинического диагноза

Клинический диагноз	Код по МКБ-10	Число детей (n)
Атопический дерматит	L20.8	400
Вульгарный псориаз	L40.0	220
Буллезный эпидермолиз	L81.2	152
Локализованная склеродермия	L94.0	147
Гнездная алопеция	L63.0	63
Витилиго	L80.0	12
IgA-линеарный дерматоз	L51.0	2
Красный плоский лишай	L43.0	2
Герпетиформный дерматит Дюринга	L13.0	2
Всего		1000

Процентное распределение пациентов по дерматологическим заболеваниям представлено на рисунке 3.5.

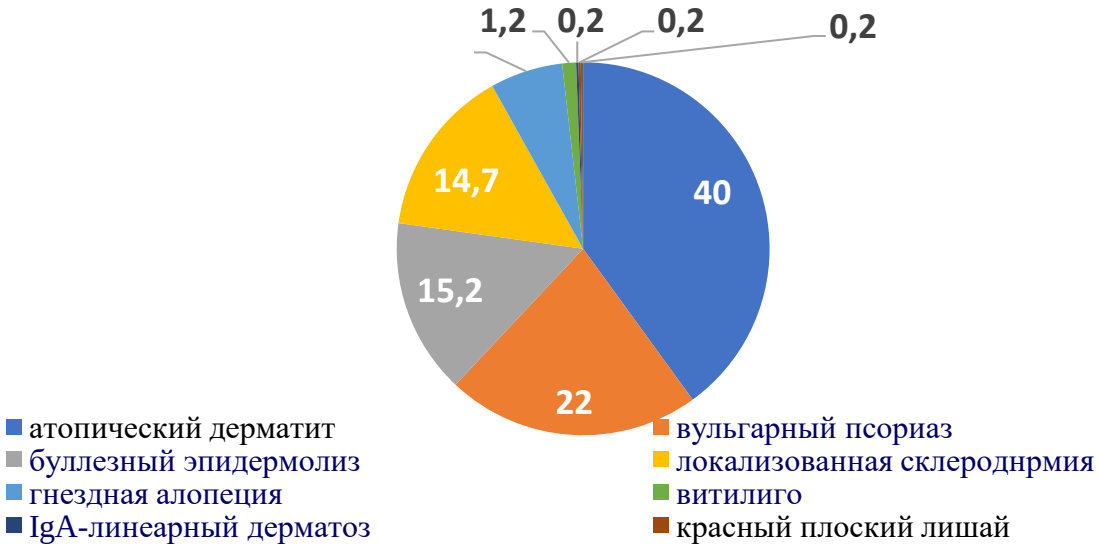


Рисунок 3.5. **Распределение (%) пациентов с различной дерматологической патологией, вошедших в скрининговое исследование на целиакию (n=1000)**

Из таблицы 3.9 и рисунка 3.5 следует, что подавляющее большинство в данной выборке составляли пациенты с атопическим дерматитом (40%), далее были представлены больные вульгарным псориазом, буллезным эпидермолизом, локализованной склеродермией (22-14,7%), реже встречались дети с гнездной алопецией, витилиго, а также красным плоским лишаем (6,3-1,2%).

Необходимо отметить, что в выборку попали только 2 ребенка с герпетиформным дерматитом Дюринга и у обоих пациентов в дальнейшем была подтверждена целиакия.

В возрастном аспекте больные распределились следующим образом: в возрасте от 9 месяцев до 3 лет было 108 (10,8%) детей, от 3 до 7 лет - 260 (26%), большинство (632, 63,2%) составляли пациенты школьного возраста - таблица 3.10, рисунок 3.6.

Таблица 3.10

Возрастной состав пациентов с дерматологической патологией, включенных в сплошной скрининг на целиакию

Возраст	Число детей	
	n	%
9 мес. – 1 год	42	4,2
1-3 года	66	6,6
3-7 лет	260	26
7-12 лет	387	38,7
12-18 лет	245	24,5
Итого	1000	100

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали девочки - 558 (55,8%). Гендерное распределение девочек к мальчикам составило 1,3: 1 (рисунок 3.6).

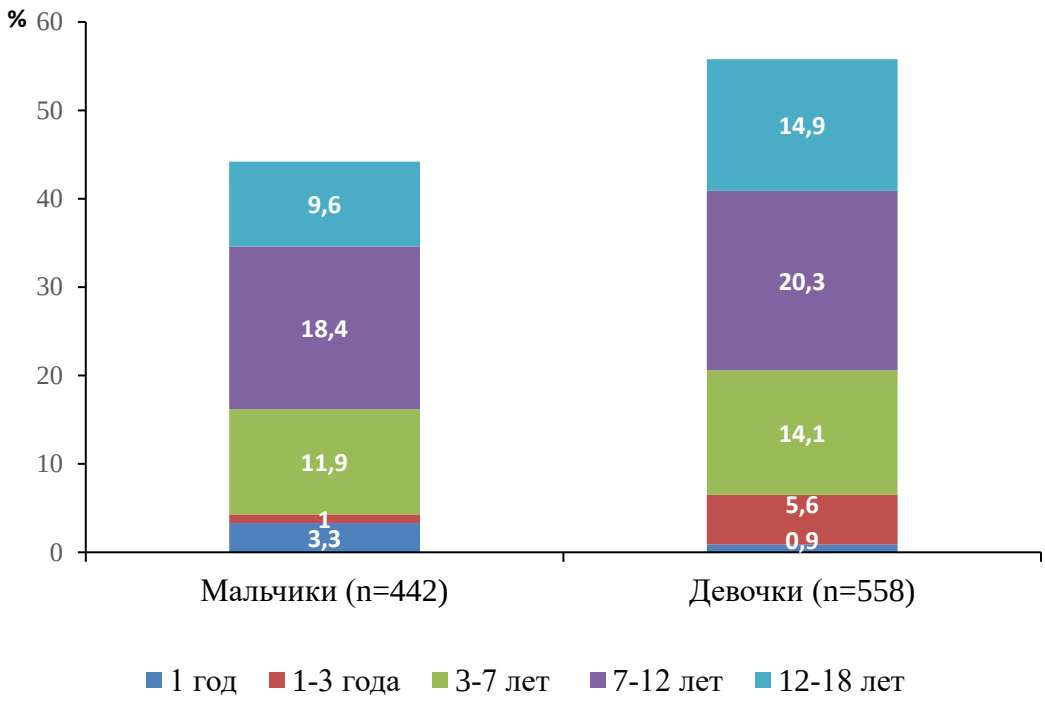


Рисунок 3.6. **Распределение (%) пациентов с дерматологической патологией, включенных в сплошной скрининг на целиакию, в зависимости от их пола и возраста (n=1000)**

Оценка продолжительности течения кожных заболеваний у детей, включённых в сплошной скрининг, показала, что у большинства (81,3%) пациентов оно протекало свыше 1 года, в том числе у 38,3% детей – в течение 4 лет и более (таблица 3.11).

Таблица 3.11

Продолжительность течения дерматологического заболевания у пациентов, включенных в сплошной скрининг на целиакию

Длительность дерматологического заболевания (годы)	Число детей	
	n	%
менее 1	109	10,9
1	78	7,8
1-3	430	43
4 -5	265	26,5
6 и более	118	11,8
Всего	1000	100

По поводу частых рецидивов дерматологических заболеваний дети неоднократно проходили стационарное лечение, большинство пациентов 2 и более раз (таблица 3.12)

Таблица 3.12

Частота госпитализаций в дерматологические клиники пациентов, включенных в сплошной скрининг на целиакию

Число госпитализаций	Число детей	
	n	%
1	243	24,3
2	264	26,4
3	226	22,6
4	203	20,3
5 и более	64	6,4
Всего	1000	100

3.2.1. Оценка физического развития пациентов с дерматологическими заболеваниями, включенных в сплошной скрининг на целиакию

В исследовании представляло большой интерес оценить показатели физического развитие детей с различными кожными заболеваниями, которые имели хроническое течение и протекали с многократными рецидивами, что сопровождалось частыми госпитализациями.

Установлено, что из 1000 пациентов, включенных в скрининговое исследование, у подавляющего большинства (968, 96,8%) детей рост был в пределах средневозрастных величин (HAZ находился в диапазоне -2 +2SD). Высокорослость (HAZ>+2SD) диагностирована у 27 (2,7%) пациентов, при этом у 8 больных данный показатель выходил за пределы HAZ>+3SD. Низкорослость (HAZ<-2SD) была выявлена у небольшого количества детей - только у 5 (0,5%) детей.

Показатель WAZ (отношение масса тела/возраст) рассчитывался у детей до 10-летнего возраста, число пациентов в данном возрастном диапазоне составило 580. У большинства из них - 520 (89,6%) данный показатель не выходил за установленные пределы средневозрастных значений (WAZ -2

+2SD). Дефицит массы тела выявлен у 35 (6%) больных, из них тяжелой степени (WAZ<-3SD) - у 7 (1,2%) человек.

Средние показатели Z-score ИМТ/возраст (BAZ от -1 до +1SD) отмечались у большинства 622 (62,2%) пациентов. Следует подчеркнуть, что у 150 (15%) детей с кожными заболеваниями показатели Z-score ИМТ/возраст был выше средних величин, что указывало на избыточную массу тела (BAZ+1+2SD) у 101 (10,1%) ребенка и ожирения (BAZ от +1 до +2SD) - у 49 (1,3%) пациентов. Недостаточность питания выявлена у 228 (22,8%) детей, легкая НП (BAZ <-1SD) - 171 (17,1%) пациентов, умеренная НП (BAZ <-2SD) - у 44 (4,4%) больных, тяжелая НП (BAZ <-3SD) - 13 (1,3%) - (таблица 3.13).

Таблица 3.13

Распределение индексов (Z-scores) физического развития пациентов с дерматологическими заболеваниями при поступлении в отделение (n, %)

Число детей	Z-scores							
Интервал	(-3)	(-3)-(-2)	(-2)-(-1)	(-1)-0	0-(+1)	(+1)-(+2)	(+2)-(+3)	(+3)
HAZ (рост)/возраст)- 1000 детей								
n	0	5	198	364	250	156	19	8
%	0	0,5	19,8	36,4	25,0	15,6	1,9	0,8
WAZ (масса тела/возраст)* – 580 детей								
n	7	28	131	164	170	55	21	4
%	1,2	4,8	22,5	28,4	29,3	9,5	3,6	0,7
BAZ (ИМТ/возраст)- 1000 детей								
n	13	44	171	349	273	101	46	3
%	1,3	4,4	17,1	34,9	27,3	10,1	4,6	0,3

*- у детей старше 10 лет показатель WAZ в программе WhoAntroPlus не рассчитывается

** - нормальные показатели выделены красным цветом

Таким образом, установлено, что антропометрические индексы, использованные для оценки физического развития детей с хроническими

заболеваниями кожи, несмотря на длительное течение кожного патологического процесса, более, чем у половины (62,2%) пациентов соответствовали средневозрастным параметрам. Вместе с тем, у 22 (22,8%) детей выявлена недостаточность питания, избыточная масса тела ожирение встречались значительно реже - у 57 (5,7)% больных. Важно отметить, что у только у 5 (0,5%) пациентов была выявлена низкорослость, что может указвать на хроническую недостаточность питания.

3.3. Результаты сплошного скрининга на целиакию с помощью экспресс-тестов у пациентов с дерматологическими заболеваниями

Для выявления глютеновой энтеропатии план обследования пациентов с дерматологической патологией строился в соответствии с «Клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с целиакией», утвержденными Минздравом России (2015) [21].

У всех детей, вошедших в скрининговое исследование на целиакию при поступлении в клинику с помощью экспресс (быстрых) тестов (POC-tests) определяли антитела (IgA, IgG, IgM) к тканевой трансглутаминазе - маркеру глютеновой энтеропатии.

При положительных результатах экспресс-теста обследование пациентов было продолжено по стандартному алгоритму диагностики целиакии: серологическое исследование – определение концентраций антител (IgA и IgG) к тканевой трансглутаминазе в сыворотке крови и HLA-типирование.

Параллельно выполняли ЭГДС с прицельной биопсией слизистой оболочки тонкой кишки и гистологическим исследованием полученных биоптатов.

Кроме того, у всех пациентов в сыворотке крови определялись уровни специфических IgE к глютену.

С помощью сплошного скрининга глютен-ассоциированная патология кожи была заподозрена у 93 (9,3%) пациентов с различными

дерматологическими заболеваниями: у 21 (2,1%) ребенка - целиакия и 72 (7,2%) детей с атопическим дерматитом, обусловленный аллергией к глютену.

На основе результатов проведенного исследования были сформированы три группы пациентов:

группа I – с подозрением на целиакию в связи с положительным результатом экспрес теста (POC-tests), n=21, 2,1%;

группа II - с атопическим дерматитом (отрицательные результаты экспресс-теста (POC-tests), но повышенный уровень sIgE к глютену), n=72, 7,2%;

группа III - с отсутствием глютен-ассоциированных состояний (отрицательные результаты экспресс-теста и отсутствие sIgE к глютену), n=907, 90,7%.

3.4. Характеристика пациентов группы I с дерматологической патологией и целиакией, заподозренной на основе положительных результатов экспресс-тестов

В результате проведения скринингового обследования с помощью экспресс-теста (POC test) 1000 пациентов с дерматологическими заболеваниями положительные были получены у 21 (2,1%) пациента, из них было 13 (62%) девочек и 8 (38%) мальчиков.

Возраст детей колебался от 4 лет 4 месяцев до 17 лет 1 месяца (средний возраст составил 10,2±4,7 лет), что свидетельствовало о крайне позднем выявлении глютеновой энтеропатии, поскольку ни одному ребенку из числа обследованных по скринингу, ранее не был поставлен диагноз «целиакия» (таблица 3.14).

При поступлении в клинику основными жалобами были: кожные высыпания – у 19 (90,5%) детей, зуд кожи – 16 (76%), выпадение волос – у 2 (9,5%) пациентов.

Нарушение строение зубной эмали и кариес были отмечены у 6 (28,6%) пациентов, частые боли в животе беспокоили 3 (14,3%) пациентов, увеличение объема живота 1 (4,8%) ребенка, неустойчивый стул – 3 (14,3%). Железодефицитная анемия I степени на основании оценки медицинской документации выявлена у 5 (23,8%) детей. Матерей 3 (14,3%) пациентов беспокоила отставание в росте их детей (рисунок 3.7).

Таблица 3.14

Возрастной состав пациентов с дерматологической патологией и заподозренной целиакией с помощью экспресс-теста

Возраст	Число детей	
	n	%
9 мес. – 1 год	-	-
1-3 года	-	-
3-7 лет	3	15
7-12 лет	11	52
12-18 лет	7	33
Всего	21	100

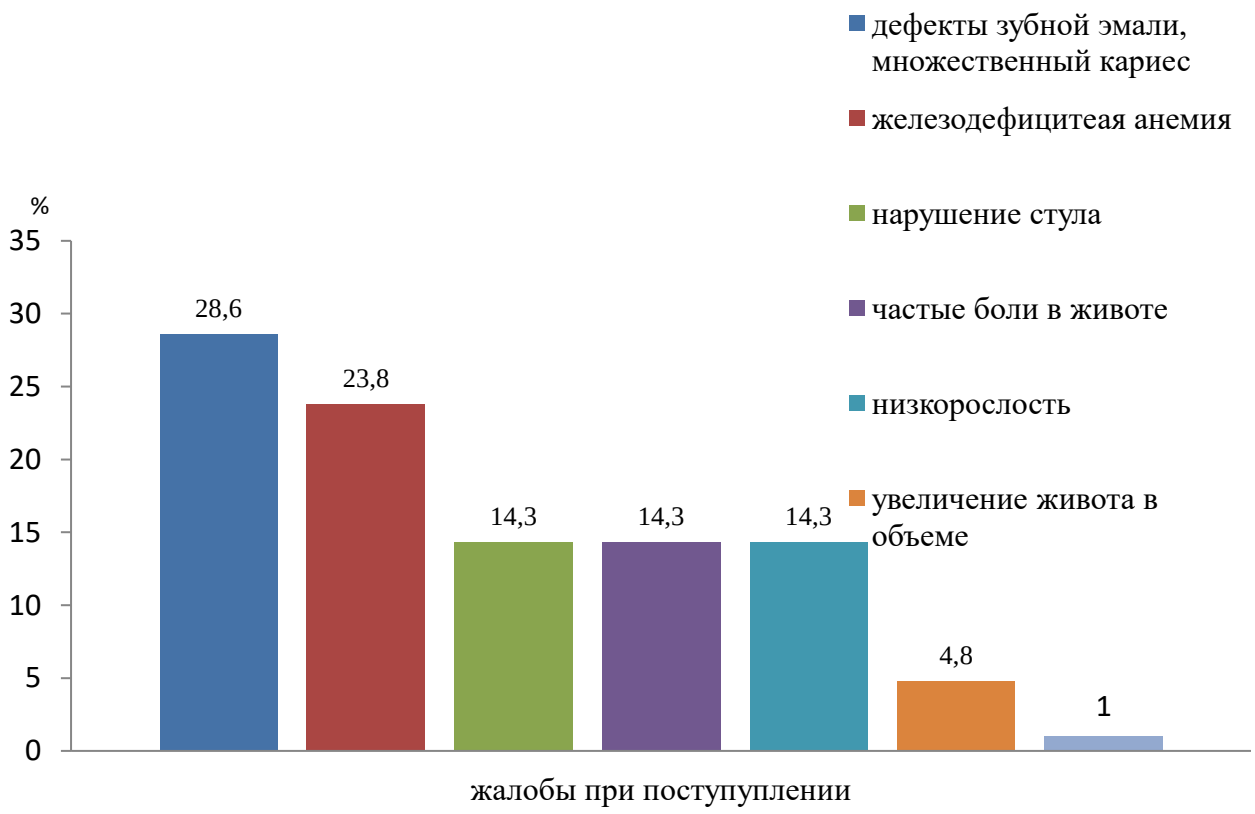


Рисунок 3.7 **Внекишечные и минимальные кишечные жалобы (%) у пациентов с дерматологическими заболеваниями и целиакией, заподозренной по сплошному скринингу**

Распределение пациентов с заподозренной целиакией в соответствии с нозологической формой дерматологического заболевания по международной классификации болезней 10-пересмотра (МКБ-10): атопический дерматит - 12 детей, локализованная склеродермия, вульгарный псориаз, герпетиформный дерматит Дюринга и гнездная алопеция по 2 ребенка, витилиго - 1 пациент. Распределение детей в зависимости от нозологической формы хронического дерматоза (таблица 3.15).

Таблица 3.15

Распределение по клиническим диагнозам пациентов с дерматологическими заболеваниями и заподозренной целиакией с помощью экспресс-теста

Клинический диагноз	Код по МКБ-10	Число детей	
		n	%
Атопический дерматит	L20.8	12	57,1
Локализованная склеродермия	L94.0	2	9,5
Гнездная алопеция	L63.0	2	9,5
Вульгарный псориаз	L40.0	2	9,5
Герпетиформный дерматит Дюринга	L13.0	2	9,5
Витилиго	L80.0	1	4,8
Всего		21	100

Анализ полученных данных показал, что большинство (57,2%) детей с заподозренной целиакией страдало атопическим дерматитом.

Графическое процентное распределение пациентов с дерматологической патологией, у которых была заподозрена целиакия, представлено на рисунке 3.8.



Рисунок 3.8. **Распределение (%) пациентов с различной дерматологической патологией и целиакией, заподозренной в результате сплошного скрининга**

Семейный анамнез по аллергическим заболеваниям был отягощен у 5 пациентов (аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергия на шерсть животных).

В семье 2 детей выявлена гнездная алопеция, 1 ребенка - вульгарный псориаз.

Важно отметить, что у всех детей заболевание протекало длительно, кожный процесс носил хронический рецидивирующий характер, по поводу чего они неоднократно госпитализировались в дерматологические стационары. Анализ продолжительности течения заболевания кожи показал, что у 81% детей оно составило более 1 года, а у 9,5% - 6 и более лет (таблица 3.16)

Таблица 3.16

Продолжительность течения дерматологического заболевания у детей с целиакией, заподозренной в результате сплошного скрининга

Длительность заболевания кожи (годы)	Число детей	
	n	%
менее 1	4	19
1	3	14,3
1-3	9	42,9
4 -5	3	14,3
6 и более	2	9,5
Всего	21	100

При оценке частоты госпитализаций установлено, что, несмотря на продолжительное течение дерматологического заболевания с частыми рецидивами, большинство (57,1%) детей на стационарное лечение в нашу клинику поступило впервые (таблица 3.17).

Таблица 3.17

Частота госпитализаций пациентов в дерматологические клиники с заподозренной целиакией по сплошному скринингу

Число госпитализаций	Число детей	
	n	%
1	12	57,1
2	5	23,8
3	3	14,3
4	1	4,8
5 и более	-	-
Всего	21	100

При первичном осмотре общее состояние большинства (14, 67%) пациентов расценивалось как среднетяжелое, тяжелое - у 7 (33%), что было

обусловлено распространенностью и выраженностью кожного патологического процесса.

Среди пациентов данной группы у большинства (12, 57,1%) диагностирован атопический дерматит. В клинической картине у этих детей превалировали зуд высокой степени выраженности и жжение кожи, местами болезненность, наличие белого дермографизма, продольная суборбитальная складка (Денни-Моргана) на нижнем веке. У 4 (19%) пациентов отмечалась гиперлинейность ладоней и подошв, что является признаком и клиническим индикатором тяжёлого течения АтД. Рецидивирующий конъюнктивит выявлен у 1 (4,8%) ребенка, у 2 (9,5%) - периорбитальная гиперпигментация.

Расположение очагов поражения кожи было симметричным. У 3 (14,3%) детей с ограниченной формой атопического дерматита на фоне гиперемии и экссудации, инфильтрации и отека отдельных участков кожи выявлялись микровезикулы с серозным содержимым, вялой покрышкой, быстро вскрывающиеся с образованием «экзематозных колодцев». Подобные высыпания локализовались чаще на лице в области щек, лба и подбородка, за исключением носогубного треугольника и симметрично на кистях. У 1 (4,8%) ребенка с распространенной (диссеминированной) формой отмечалось поражение кожи туловища, конечностей, преимущественно на их разгибательных поверхностях.

Для эритематозно-сквамозной формы АтД, установленной у 3 (14,3%) больных, были характерны гиперемия, инфильтрация и легкое шелушение кожи без экссудации на туловище, верхних и нижних конечностях. Эритема усиливалась вечером и почти не определялась в утренние часы.

Очаги лихенификации с типичной локализацией в складках кожи наблюдались у 3 (14,3%) детей. Высыпания у этих пациентов чаще локализовались в локтевых, подколенных, ягодичных складках, на коже сгибательных поверхностей локтевых и лучезапястных суставов, тыльной поверхности шеи, кистей и стоп. При этом отмечались высыпания в виде лихеноидных папул, обильное шелушение, множественные расчесы и

трещины кожи, что было расценено, как лихеноидная форма АтД. Для этой стадии атопического дерматита было характерно поражение кожи лица, определяемое как «атопическое лицо»: гиперпигментация век с подчеркнутыми складками, шелушение кожи век, выпадение бровей.

Детская форма атопического дерматита у 3 пациентов (14,3%) характеризовалась резко выраженной лихенизацией, сухостью и шелушением, преимущественным поражением кожи лица и верхней части туловища. Преобладало поражение сгибательных поверхностей в области естественных складок, лица и шеи, плеч и спины, тыльной поверхности кистей, стоп, пальцев рук и ног (рисунок 3.9).



Рисунок 3.9. **Пациент в возрасте 3,5 лет с эритематозно-сквамозной формой атопического дерматита из группы I при включении в исследование**

Положительный экспресс-тест на целиакию был получен у 2 (9,5%) больных с локализованной склеродермией, бляшечной формы. У первого пациента очаг локализовался на коже правой кубитальной ямки и передней брюшной стенки, у второго ребенка с линейной формой очаг имел протяженную форму и локализовался на коже бедра с переходом на переднебоковую поверхность кожи (рисунок 3.10).



Рисунок 3.10. **Пациент в возрасте 11 лет с линейной формой локализованной склеродермии из группы I при включении в исследование**

Двое (9,5%) пациентов этой группы наблюдались с диагнозом гнездная алопеция. У первого ребенка очаг имел распространенность в соответствии с индексом SALT 27%, у второго – поражение кожи составило 100% (рисунок 3.11).



Рисунок 3.11. **Пациент в возрасте 16 лет с гнездной алопецией из группы I при при включении в исследование**

Среди пациентов с заподозренной целиакией было двое (9,5%) детей с вульгарным псориазом. Кожный патологический процесс у обоих больных имел ограниченный характер, характеризовался многочисленными инфильтрированными бляшками, преимущественно локализованными на туловище, конечностях и волосистой части головы с мелокопластинчатым шелушением. У первого ребенка показатели индекса PASI составили 21, у второго – 16, у данного пациента, кроме поражения кожного покрова наблюдалась псориатическая ониходистрофия (рисунок 3.12).



Рисунок 3.12. **Пациент в возрасте 13 лет с вульгарным псориазом из группы I при при включении в исследование**

В скрининговое исследование попало двое (9,5%) детей с герпетиформным дерматитом Дюринга, у которых кожный патологический процесс имел распространенный характер, был представлен многочисленными сгруппированными на эритематозном фоне папулами, везикулами, эрозиями. Высыпания располагались на коже предплечий и в области крестца, сопровождались выраженным зудом. Со слов матерей обострение заболевания отмечалось, в основном, после употребления в пищу хлеба, хлебобулочных и кондитерских изделий (рисунок 3.13).



Рисунок 3.13. **Пациент в возрасте 2,5 лет с герпетиформным дерматитом Дюринга из группы I при включении в исследование**

Целиакия была заподозрена также у одного ребенка с витилиго. Манифестация кожного заболевания началась в возрасте 3 лет с единичного элемента на передней поверхности грудной клетки. Кроме него, со слов матери, в этот период на спине были выявлены несколько галоневусов. В дальнейшем заболевание приняло распространенный характер, трансформировавшись в генерализованную форму. Пациент имел VASI 100 при 100% поражении кожи, в том числе у него были выявлены такие клинические признаки заболевания, как полиоз, лейкотрихия ресниц верхнего века (рисунок 3.14).

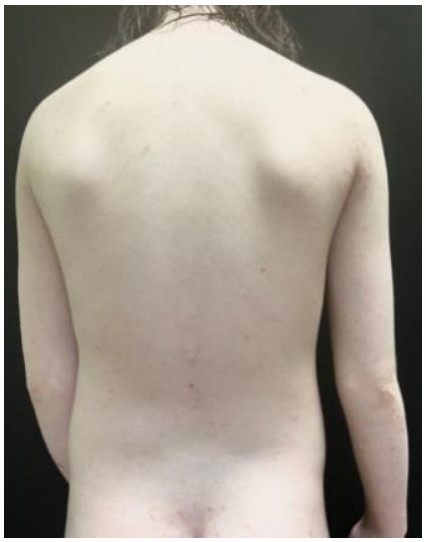


Рисунок 3.14. **Пациент в возрасте 11 лет с витилиго из группы I при включении в исследование**

У большинства 17 (81%) пациентов дерматологическая патология сопровождалась сопутствующими заболеваниями: наиболее часто бронхиальной астмой и пищевой аллергией (по 23,8%), несколько реже железодефицитной анемией I степени, хроническим гастродуоденитом и аллергическим ринитом (по 19%). В единичных случаях встречались аллергический конъюнктивит, эозинофильный эзофагит, вульгарный ихтиоз, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Важно отметить, что один ребенок страдал аутоиммунным тиреоидитом, чтов соответствии с рекомендациями ESPHGAN (2020) [128] рассматривается как ассоциированное с целиакией заболевание (таблица 3.18).

Таблица 3.18

Сопутствующие заболевания, установленные у пациентов группы I при поступлении в дерматологическое отделение

Клинический диагноз*	Число детей	
	n	%
Множественный кариес, дефекты зубной эмали	6	28,5
Бронхиальная астма	5	23,8
Пищевая аллергия	5	23,8
Железодефицитная анемия	4	19
Хронический гастродуоденит	4	19
Аллергический ринит	4	19
Аутоиммунный тиреоидит	1	4,8
Аллергический конъюнктивит	1	4,8
Эозинофильный эзофагит	1	4,8
Вульгарный ихтиоз	1	4,8
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1	4,8

*- у одного ребенка могло быть несколько сопутствующих заболеваний

У большинства (17, 80,9%) обследованных пациентов антропометрические показатели соответствовали средневозрастным стандартам. Недостаточность питания была выявлена только у 1 (4,8%) ребенка. Избыточную массу тела имело 2 (9,5%) детей, ожирением страдал 1

(4,8%) ребенок (рисунок 3.15). Низкорослость, характерная для целиакии установлена у 3 (14,3%) пациентов.



Рисунок 3.15. **Распределение (%) пациентов с различной дерматологической патологией и целиакией, заподозренной в результате сплошного скрининга в зависимости от их физического развития (n=21)**

Концентрация общего IgE была повышена (от 123 до 1560 Ед/мл) у 9 (43%) пациентов, из них у 6 (23,8%) - с атопическим дерматитом, у 1 (4,8%) ребенка - с герпетиформным дерматитом Дюринга, у 1 (4,8%) больного - с гнездной алопецией, у 1 (4,8%) ребенка - с вульгарным псориазом.

Повышение уровней специфических IgE к глютену отмечено у 3 (14,3%): от среднего (2,16 Ед/мл) до умеренно высокого (12,3 Ед/мл).

У всех больных выявлено повышение уровней антител к тТГ класса IgA, причем у 3 (14,2%) детей – в титре, превышающем 100 Ед/мл (таблица 3.19).

Отмечено, что средний уровень сывороточного железа находился в пределах референсных значений. У одного пациента был снижен до 4,3 ммоль/л).

Таблица 3.19

Биохимические и иммунологические показатели у детей группы I

Показатели	Me (Q1; Q3)	Референсные значения
Сывороточное железо, ммоль/л	18,8 (4,3; 27,2)	5-25
Гемоглобин, г/л	126,5 (89; 140)	120-145
Общий IgE, Ед/мл	262,9 (7; 1560)	< 60
Anti-tTG IgG, Ед/мл	42,4 (1,12; 128)	< 10
Anti-tTG IgA, Ед/мл	118,6 (0,4; 168)	< 10
sIgE к глютену, Ед/мл	6,17 (0,7; 11,2)	< 0,35

Эзофагогастродуоденоскопия с прицельной биопсией слизистой оболочки тонкой кишки была проведена всем пациентам группы I. При этом, у большинства 18 (85,7%) детей выявлены признаки атрофии ворсинчатого слоя, уплотнение или исчезновение циркулярных складок, поперечная исчерченность складок, микронодулярная структура слизистой.



Рисунок 3.16. **Эндоскопическая картина пациента, с выявленной целиакией, демонстрирующая атрофию ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки.**

Гистологические признаки инфильтративной энтеропатии (Marsh 1) установлены у 6 (28,65%) пациентов, гиперпластическая стадия (Marsh 2) – у 2

(9,5%) детей. У большинства (13, 62%) больных диагностированы признаки атрофической энтеропатии (стадия Marsh 3) (Рисунок 3.17).

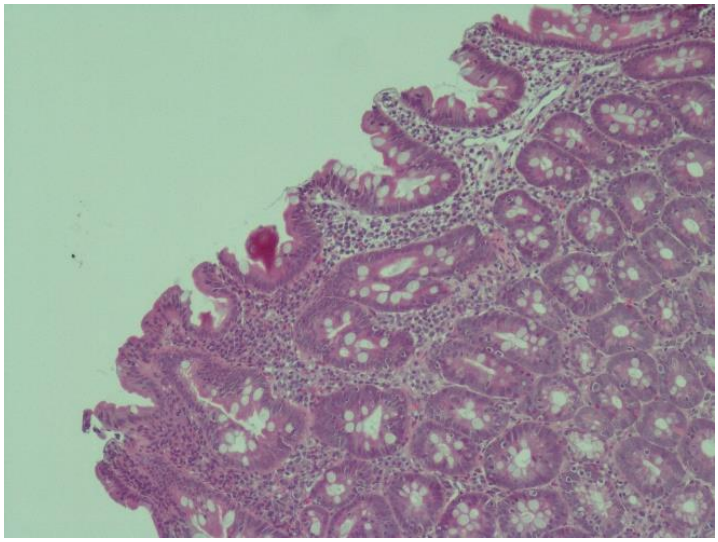


Рисунок 3.17 **Гистологическая картина атрофической энтеропатии у пациента с выявленной целиакией**

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки представлены в таблице 3.20.

Таблица 3.20.

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки у детей с дерматологическими заболеваниями и целиакией

Стадии повреждения слизистой оболочки кишечника по Marsh		Число детей		Кожное заболевание
		n	%	
0 – норма (отсутствие изменений)		3	14,3	3 - атопический дерматит
1 – инфильтративная		6	28,6	2 - атопический дерматит 1 - герпетиформный дерматит Дюринга 2 – вульгарный псориаз 1 - локализованная склеродермия
2 – гиперпластическая		2	9,5	1 -атопический дерматит 1 – гнездная алопеция
3 - деструктивная или атрофическая	3A	3	14,3	1- витилиго 1 – локализованная склеродермия 1- гнездная алопеция
	3B	6	28,6	5 -атопический дерматит 1 – герпетиформный дерматит
	3C	1	4,8	1 -атопический дерматит
Всего		21	100	

Выявление при гистологическом исследовании (стадии 2 и 3А-С по Marsh-Oberhuber) служит достаточным основанием для подтверждения диагноза целиакии у серопозитивных пациентов, даже при отсутствии у них клинических проявлений заболевания [24].

Важно отметить, что у 3 (14,3%) пациентов с атопическим дерматитом морфологических изменений, характерных для целиакии выявлено не было (стадия повреждения СОТК Marsh 0). Однако значительное повышение уровней Anti-tTG IgA и Anti-tTG IgG (34,7; 56,8; 77,1 Ед/мл, соответственно) в сочетании низкорослостью, железодефицитной анемией, дефектами зубной эмали и наличием в генотипе аллелей HLA DQ2/DQ8 позволили расценить это патологическое состояние как потенциальную целиакию.

HLA-типирование выполнено 17 пациентам, при этом были обнаружены гаплотипы предрасположенности к целиакии DQ2/DQ8 или их сочетания. Наличие в генотипе указанных аллелей выявлено у 9 (42,8%) пациентов с атопическим дерматитом, у 2 (9,5%) - с герпетиформным дерматитом Дюринга, у 2 (9,5%) - с гнездной алопецией, по одному (4,8%) - со склеродермией, витилиго, алопецией и псориазом.

Таким образом, в результате комплексного обследования у всех детей с дерматологическими заболеваниями и положительными экспресс-тестами на целиакию был подтвержден указанный диагноз. При этом, частота выявления глютеновой энтеропатии при сплошном скрининге составила 2,1%, что выше среднепопуляционного показателя, составляющего – 1,1% [23].

3.5. Характеристика пациентов группы II с дерматологической патологией и выявленной IgE-опосредованной сенсибилизацией к глютену

Среди пациентов группы II (с отрицательными результатами экспресс-тестов на целиакию) у 72 (7,2%) детей выявлены концентрации специфического IgE к глютену от 3,5 до 100 Ед/мл и более, что указывало на умеренно высокие или предельно высокие их уровни и требовало проведения

диагностической элиминационной диеты для подтверждения (исключения) этиологической значимости глютена в развитии заболевания.

Важно подчеркнуть, что указанная группа была представлена исключительно пациентами с диагнозом «атопический дерматит».

У детей с другими дерматологическими заболеваниями, данных за IgE-опосредованные механизмы сенсибилизации к глютену выявлено не было.

Анализ возрастного состава при госпитализации в клинику показал, что в данной группе детей преобладали пациенты раннего (31,9%) и дошкольного (45,8%) возраста. В гендерном соотношении больных преобладали девочки (57%) – таблица 3.21.

Таблица 3.21

Возрастной и гендерный состав пациентов с атопическим дерматитом и выявленной сенсибилизацией к глютену

Возраст	Число детей:					
	мальчики		девочки		Всего	
	n	%	n	%	n	%
9 мес.- 1 год	2	2,8	1	1,4	3	4,2
1-3 года	10	13,9	13	18	23	31,9
3-7 лет	14	19,4	19	26,4	33	45,8
7-11 лет	4	5,6	4	5,6	8	11,1
12-18 лет	1	1,4	4	5,6	5	7,0
Всего	31	43	41	57	72	100

У большинства (52, 72,2%), пациентов с атопическим дерматитом превалировала эритематозно-сквамозная форма, у 11 (15,4%) - экссудативная форма, у 8 (11%) - лихеноидная, у одного (1,4%) ребенка - пруригинозная форма.

Распределение пациентов по степени тяжести течения атопического дерматита, проведено в соответствии с показателями индекса SCORAD. Установлено, что большинство (48, 67,7%) детей имело среднюю степень тяжести АтД (индекс SCORAD колебался от 31 до 49 баллов), у 24 (33,3%)

пациентов течение заболевания носило тяжелый характер (SCORAD от 50 до 62 баллов) – рисунок 3.18.

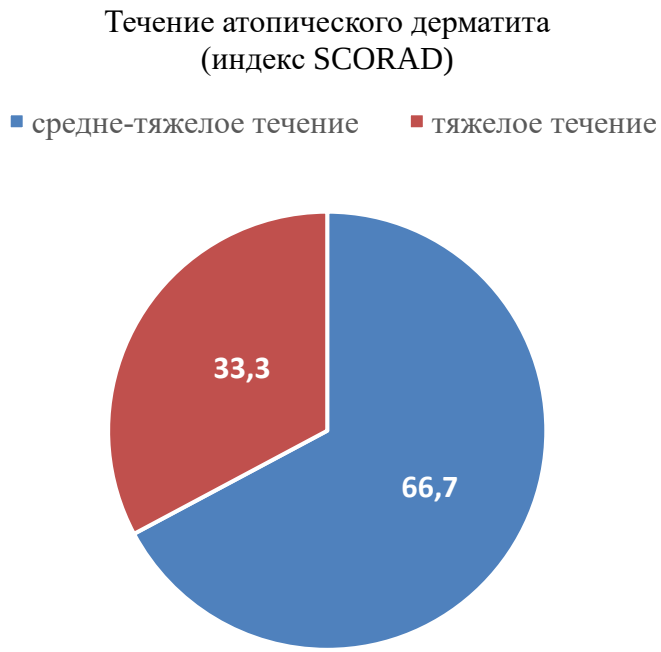


Рисунок 3.18. **Распределение (%) пациентов группы II в зависимости от степени тяжести течения атопического дерматита.**

Установлено, что атопический дерматит протекал свыше 1 года у 72% пациентов, из них у 12,5% - в течение 6 лет и более (таблица 3.22).

Таблица 3.22

Длительность течения атопического дерматита у детей до поступления в клинику

Длительность течения атопического дерматита (годы)	число детей	
	n	%
менее 1	13	18
1	3	4,2
1-3	28	38,9
4 -5	19	26,4
6 и более	9	12,5

В соответствии с данными анамнеза частота рецидивов до 2 раз в год в данной группе отмечалась у 3 (4,2%) детей, от 3 до 5 раз/год - у большинства 48 (67%) пациентов, 6 раз/год и чаще – у 21 (28,8%) ребенка (таблица 3.23).

Таблица 3.23

Частота рецидивов атопического дерматита у пациентов группы II до поступления в клинику

Частота рецидивов в год	Число пациентов	
	n	%
0-2	3	4,2
3-5	48	67
более 6	21	28,8
Всего	72	100

По поводу тяжелого рецидивирующего течения атопического дерматита большинство (82%) детей госпитализировалось в стационар 2 и более раз (таблица 3.24).

Таблица 3.24

Частота госпитализаций пациентов в дерматологические клиники

Число госпитализаций	Число детей	
	n	%
1	13	18
2	28	38,9
3	22	30,5
4	7	9,8
5 и более	2	2,8
Всего	72	100

Оценка семейного анамнеза показала, что от он был отягощен у 29 (40,3%) детей. У 16 (22,2%) пациентов среди ближайших родственников отмечался атопический дерматит, у 9 (12,5%) - аллергический ринит, у 4 (5,6%) - бронхиальная астма. Старший брат одного ребенка кроме атопического дерматита, страдал эозинофильным эзофагитом.

При исследовании уровня специфических уровней IgE к глютену выявлено его повышение до 4,35±2,45 Ед/мл.

До поступления в клинику среди всех пациентов данной группы стандартную диету получал 51 (71%) пациент. Гипоаллергенного рациона придерживалось 11 (15,2%) детей, безглютеновую и гипоаллергенную безглютеновую диету соблюдали соответственно 4 (5,5%) и 6 (8,3%) больных (рисунок 3.19).

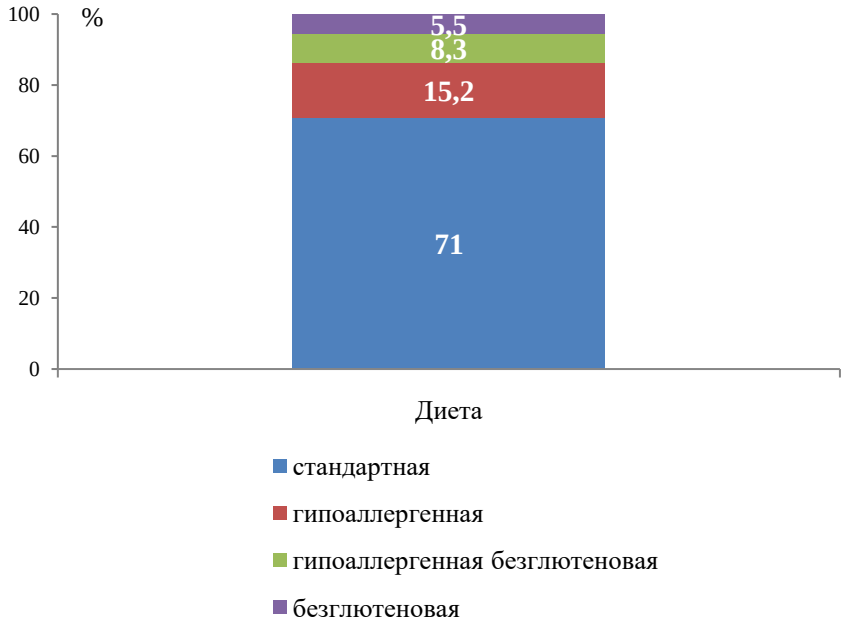


Рисунок 3.19. **Распределение (%) пациентов с дерматологической патологией в зависимости от характера питания до поступления в клинику**

Оценка физического развития пациентов с атопическим дерматитом показала, что у большинства (66, 96%) детей индекс рост/возраст (HAZ) был в пределах средневозрастных величин (диапазон от -2 до +2SD). Высокорослость (HAZ>+2SD) отмечена у 2 (2,7%) пациентов, низкорослость (HAZ<-2SD) – у 1 (1,4%) пациента.

Индекс масса тела/возраст (WAZ) в пределах средних значений (диапазон от -2 до +2SD) находился у подавляющего большинства 39 (79,6%) пациентов. Дефицит массы тела выявлен у 9 (18,3%) детей, из них у 3 (6,2%) пациентов установлен тяжелый дефицит (WAZ<-3SD). Средние показатели ИМТ/возраст (BAZ от -1 до +1SD) установлены у 36

(50%) пациентов. У 2 (2,8%) детей указанный индекс был выше средних величин, что свидетельствовало об избыточной массе тела (BAZ от +1 до +2SD) у 1 (1,4%) ребенка и ожирении (BAZ>+2SD) также у 1 (1,4%) пациента. Недостаточность питания диагностирована у 34 (47,2%) детей. Из них у 16 (22,2%) больных легкая НП (BAZ от -1 до-2SD), у 12 (16,7%) детей - умеренная НП (BAZ от -2 до -3SD), тяжелая степень НП (BAZ <-3SD) - у 6 (8,3%) пациентов. Таким образом, у половины обследованных пациентов с атопическим дерматитом установлены средневозрастные параметры физического развития, а у 1/3 детей диагностирована различной степени выраженности недостаточность питания, что свидетельствовало о неадекватно подобранном лечебном рационе (таблица 3.25).

Таблица 3.25

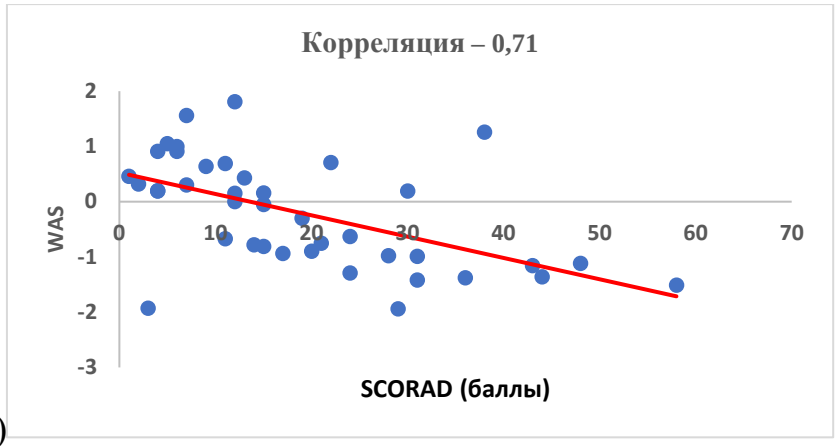
Распределение индексов (Z-scores) физического развития пациентов группы II (n, %)

Число детей	Z-scores							
Интервал	<(-3)	(-3)-(-2)	(-2)-(-1)	(-1)-0	0-(+1)	(+1)-(+2)	(+2)-(+3)	>+3
HAZ (длина тела (рост)/возраст) - 72 ребенка								
n	0	1	21	30	14	4	2	0
%	0	1,4	27,8	40,2	18,0	5,6	2,8	0
WAZ (масса тела/возраст)* - 49 детей								
n	3	6	14	13	10	2	1	0
%	6,1	12,3	28,6	26,5	20,4	4,1	2	0
BAZ (ИМТ/возраст) - 72 ребенка								
n	6	12	16	24	12	1	1	0
%	8,3	16,7	22,2	33,3	16,7	1,4	1,4	0

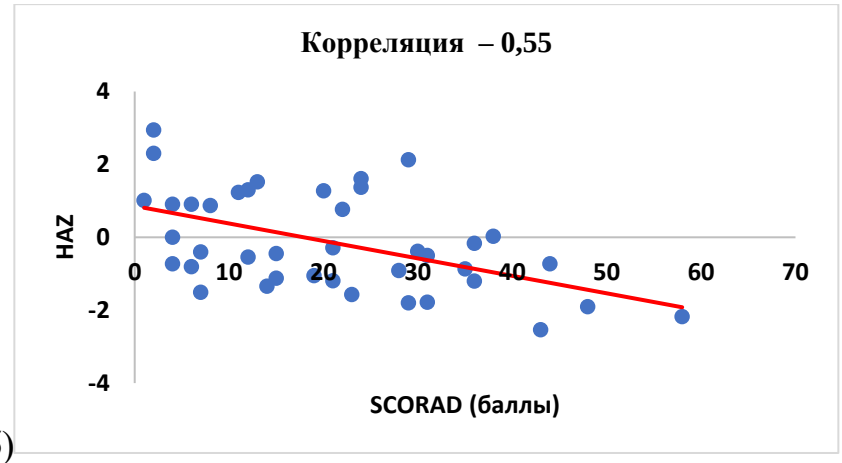
*- у детей старше 10 лет показатель WAZ в программе WhoAntroPlus не рассчитывается
** - нормальные показатели выделены красным цветом.

Нами выявлена связь индекса тяжести атопического дерматита SCORAD и Z-scores антропометрических показателей. Она оказалась обратной сильной (r=-0,71) статистически значимой (p<0,001) с индексом WAZ, обратной умеренной (r=-0,55) статистически значимой (p<0,001) – с индексом HAZ и

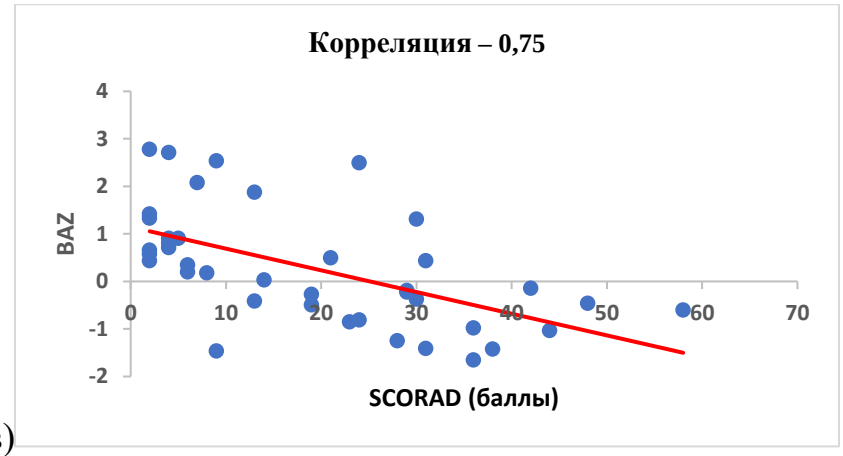
обратной сильной (r=-0,75) статистически значимой (p<0,001) – с индексом BAZ (рисунки 3.20).



а)



б)



в)

Рисунок 3.20. **Корреляция между индексом тяжести (SCORAD) атопического дерматита и антропометрическими показателями WAZ (а), HAZ (б), BAZ (в)**

Установлено, что чем выше индекс тяжести (SCORAD) атопического дерматита, тем ниже антропометрические индексы (масса/возраст, рост/возраст, ИМТ/возраст), характеризующие физическое развитие.

3.6. Характеристика пациентов группы III с атопическим дерматитом, отрицательными результатами экспресс-тестов на целиакию и отсутствием IgE-опосредованной сенсибилизации к глютену.

У 907 (90,7%) пациентов в результате скринингового исследования целиакия не была выявлена, IgE-опосредованная сенсибилизация к глютену не установлена (экспресс-тесты показали отрицательный результат, специфические IgE к глютену в сыворотке крови обнаружены не были).

В связи с тем, что в группу II входили пациенты исключительно с диагнозом «атопический дерматит», в качестве сравнения в группе III учитывались только дети с данным диагнозом (n = 328).

При оценке анамнеза этих пациентов установлено, что 34 (10,3%) ребенка до поступления в клинику соблюдали безглютеновую или гипоаллергенную безглютеновую диеты. Однако, со слов родителей, выраженного клинического эффекта получено не было.

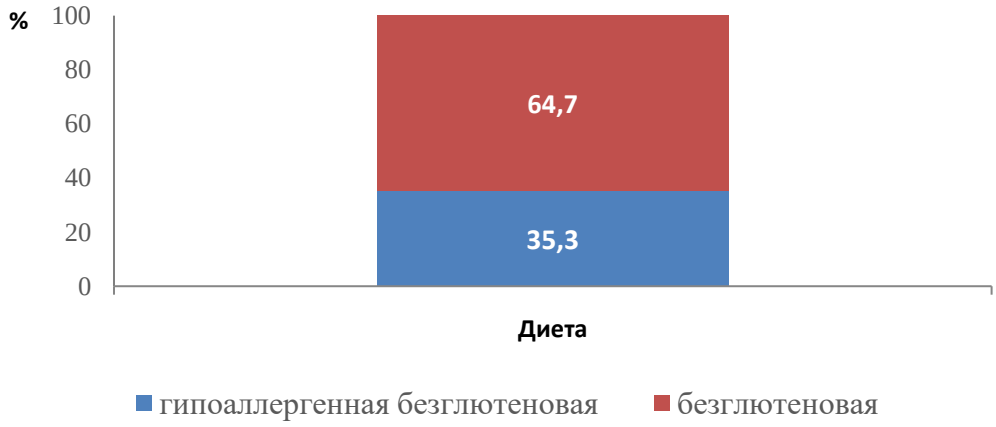


Рисунок 3.21. **Распределение (%) пациентов группы III с атопическим дерматитом в зависимости от характера питания до поступления в клинику (n=34).**

В соответствии с распределением детей относительно тяжести течения атопического дерматита отмечено, что среднетяжелое течение заболевания по индексу SCORAD было у большинства (25, 74%) пациентов, у 7 (20%) - тяжелое течение заболевания, у 2 (6%) - легкое течение АтД (рисунок 3.20).

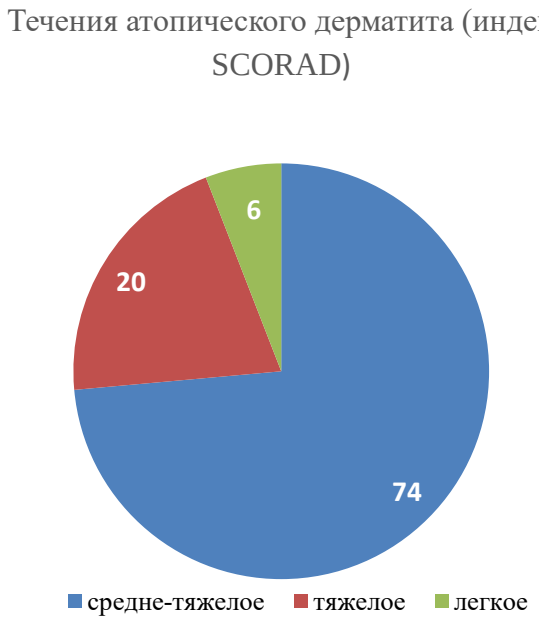


Рисунок 3.22. **Распределение (%) пациентов группы III, в зависимости от тяжести течения атопического дерматита (n=34).**

Нами была проведена оценка физического развития пациентов группы III, при этом у большинства из них (32, 86,5%) показатель роста соответствовал средневозрастным нормативам (HAZ от -2 до +2SD). Высокорослость (HAZ>+2SD) установлена у 4 (8,4%) пациентов, низкорослость (HAZ<-2SD) - только у 1 (2,9%) ребенка.

Индекс WAZ у большинства 15 (85%) пациентов находился в пределах нормальных значений (диапазон от -2 до +2SD). Дефицит массы тела выявлен у 3 (15%) детей, из них у 1 (5%) ребенка тяжелой степени (WAZ<-3SD). Средние показатели ИМТ/возраст (BAZ от -2 до +1SD) установлены у большинства 20 (58,9%) пациентов. Недостаточность питания выявлена у 10 (29,4%) детей, из них легкая НП у - 6 (17,6%), умеренная НП у 8,8% детей, тяжелая НП – у 1-2,9% ребенка. Избыточная масса тела (BAZ от +1 до +2SD) отмечена у 4 (11,7%) пациентов (таблица 3.26). Согласно полученным данным, дети с атопическим дерматитом без подтвержденной аллергии к глютену зачастую необоснованно получают безглютеновую диету, что негативно отражается на их нутритивном статусе и требует адекватной коррекции питания.

Таблица 3.26.

Распределение индексов (Z-scores) физического развития пациентов группы III (n, %).

Число детей	Z-scores							
Интервал	<-3	(-3)-(-2)	(-2)-(-1)	(-1)-0	0-(+1)	(+1)-(+2)	(+2)-(+3)	>+3
HAZ (длина тела (рост)/возраст) - 34 пациента								
n	0	1	8	10	9	2	2	1
%	0	2,9	23,5	29,4	26,5	5,9	5,9	2,9
WAZ (масса тела/возраст)* - 20 пациентов								
n	1	2	4	8	1	2	1	1
%	5	10	20	40	5	10	5	5
BAZ (ИМТ/возраст) - 34 пациента								
n	1	3	6	11	9	3	1	0
%	2,9	8,8	17,6	32,4	26,5	8,8	2,9	0

*- у детей старше 10 лет показатель WAZ в программе WhoAntroPlus не рассчитывается

** - нормальные показатели выделены-цветом

В нашем исследовании 1/3 больных атопическим дерматитом имела недостаточность питания различной степени выраженности. Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что у пациентов с хронической дерматологической патологией такие признаки целиакии, как, периодически возникающие боли в животе, увеличение живота в объеме, нарушение характера стула, отставание в физическом развитии и низкорослость были слабо выражены или отсутствовали, в связи с чем оставались без внимания ввиду тяжести основного заболевания. У больных, страдающих атопическим дерматитом, герпетиформным дерматитом Дюринга, вульгарным псориазом, гнездной алопецией, локализованной склеродермией, особенно при наличии железодефицитной анемии, низкорослости, множественного кариеса и резистентности к стандартной терапии кожного процесса, необходимо проводить обследование на целиакию, а при верифицированном диагнозе обосновано назначать строгую пожизненную безглютеновую диету. При выявлении сенсибилизации к глютену необходимо проведение диагностической элиминационной диеты для подтверждения или исключения его причинной значимости в развитии атопического дерматита.

4. АНАЛИЗ СОСТАВА И ЭФФЕКТИВНОСТИ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ У ПАЦИЕНТОВ С КОЖНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ, ВКЛЮЧЕННЫХ В СПЛОШНОЙ СКРИНИНГ НА ЦЕЛИАКИЮ

4.1. Характеристика питания детей при поступлении в клинику

В настоящей работе при включении в скрининговое исследование на целиакию пациентов с хронической патологией кожи был проведен анализ химического состава и пищевой ценности получаемых диет, в первую очередь, безглютеновых, их влияния на физическое развитие и проявления дерматологического заболевания.

Оценка рационов питания 1000 детей, прошедших скрининг на целиакию, показала, что при поступлении в клинику 57 (5,7%) пациентов (из них 39 детей с атопическим дерматитом и 18 с гнездной алопецией) уже получали безглютеновую диету, которая была им назначена по месту жительства.

Необходимо отметить, большинству 31 (54,4%) ребенку исключение глютенсодержащих продуктов из питания было рекомендовано врачами без клинико-лабораторных доказательств непереносимости глютена. В остальных 45,6% случаях решения по ограничению потребления глютена в рационе были приняты родителями, которые считали его причинно-значимым фактором в развитии заболевания у своих детей.

Половина (29, 50,8%) пациентов, получавших безглютеновый рацион, соблюдала его строго, остальные в большей или меньшей степени его нарушали.

Установлено, что несмотря на проводимую элиминационную диетотерапию, независимо от строгости ее соблюдения, заметного улучшения течения дерматологического заболевания родителями не было отмечено.

Оценка питания пациентов показала, что из него частично или полностью были исключены хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия, глютенсодержащие крупы без их адекватной замены на безглютеновые аналоги. Кроме того, многим детям из питания исключали

индивидуально непереносимые продукты и продукты, обладающие высоким аллергезирующим потенциалом, также без полноценной замены.

Анализ и расчет фактического питания показал, что такие элиминационные рационы были дефицитными, главным образом, по содержанию углеводов и энергии, в меньшей степени - белка и жира (таблица 4.1).

Таблица 4.1

Отклонения в потреблении (%) основных пищевых веществ и энергии пациентами с дерматологическими заболеваниям старше 1 года на фоне безглютеновой диеты при поступлении в клинику (n = 57)

Заболевания	n (%)	Дефицит (%) основных пищевых веществ и энергии по сравнению с нормой физиологического потребления [14]			
		Энергетическая ценность, ккал	Белки, г	Жиры, Г	Углеводы, г
Атопический дерматит	39 (68,4%)	-28,5	-19	-15	-41
p*		< 0,05	<0,05	<0,05	< 0,05
Гнездная алопеция	18 (31,6%)	- 20,0	- 11	- 10	- 31
p*		< 0,05	<0,05	<0,05	< 0,05

4.2. Оценка влияния безглютеновой диеты на физическое развитие пациентов с дерматологической патологией (при поступлении в клинику)

Представляло большой интерес провести сравнительную оценку физического развития 57 пациентов, соблюдавших безглютеновую диету и остальных 943 детей, получавших питание без выраженных пищевых ограничений в соответствии с характером заболевания.

При поступлении в клинику из 57 пациентов, находящихся на безглютеновой диете, у большинства (35, 87,5%) детей индекс масса

тела/возраст находился в пределах нормальных значений (WAZ -2+2SD), у 4 (10%) больных отмечен ее дефицит умеренной степени (WAZ -<2 SD).

Индекс HAZ соответствовал референсным значениям (от -2 до +2SD) у подавляющего большинства (53, 93%) больных, 1 (1,7%) ребенок был низкорослым (HAZ <-2 SD), 3 (5,3%) пациента - высокорослыми (HAZ>2SD).

Показатель BAZ был в пределах средневозрастного диапазона (от -1-до +1 SD) у 39 (68,4%) детей данной группы. У 11 (19,3%) пациентов отмечена острая умеренная недостаточность питания, у 7 (12,3%) больных – избыточная масса тела.

Среди 943 детей, получавших стандартные рационы антропометрические индексы распределялись следующим образом:

- WAZ, рассчитанный у 711 детей моложе 10 летнего возраста, показал нормальные значения (от -2 до +2 SD) у большинства (657, 92,4%) пациентов. У 17 (2,4%) больных отмечался дефицит массы тела (WAZ <-2SD).
- HAZ у подавляющего большинства (921, 97,7%) пациентов находился в пределах нормальных значений (от -2 до +2SD). Высокорослыми (HAZ>2SD) были 20 (2,1%) пациентов, только 2 (0,21%) больных - низкорослыми (HAZ <-2SD).
- BAZ у 742 (78,7%) ребенка имели средневозрастные значения (BAZ>-1-+1), у 113 (12%) пациентов данный индекс был снижен (BAZ <-2), что указывало на острую недостаточность питания, у 88 (9,3%) - повышен (BAZ>2) и расценен, как избыточная масса тела.

Сравнение антропометрических индексов у детей с дерматологическими заболеваниями, получавших и не получавших безглютеновые диеты, при поступлении в клинику, представлено в таблица 4.2.

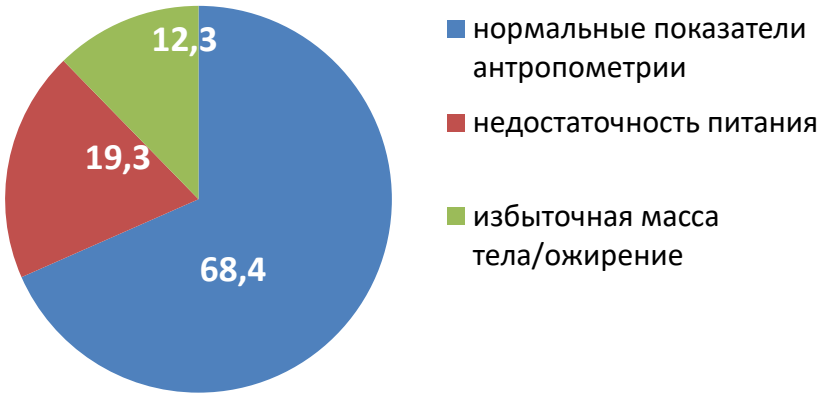
Таблица 4.2

Сравнение антропометрических индексов пациентов, получавших, при поступлении в клинику, безглютеновую диету или стандартный рацион

Индекс	Значения	Число детей, получавших				P
		безглютеновую диету (n=57)		стандартную диету (n=943)		
		n	%	n	%	
WAZ	< - 2SD	4	10	17	2,4	<0,01
	от- 2 до +2SD	35	87,5	657	92,4	>0,05
	> +2SD	1	2,5	37	5,2	<0,01
HAZ	< - 2SD	1	1,7	2	0,21	<0,01
	от- 2 до +2SD	53	93	921	97,7	>0,05
	> +2SD	3	5,3	20	2,1	<0,01
BAZ	< - 2SD	11	19,3	113	12	<0,05
	от- 1 до 2SD	39	68,4	742	78,7	<0,05
	> +1SD	7	12,3	88	9,3	>0,05

Несмотря на то, что в обеих рассматриваемых группах у большинства пациентов антропометрические индексы находились в пределах средневозрастного диапазона, число детей с недостаточностью питания было значимо больше ($p<0,01$) среди больных, получавших безглютеновые диеты. Число пациентов с избыточной массой тела/ожирением было сопоставимо ($p>0,05$) в обеих группах (рисунок 4.1).

Таким образом, преобладание детей с недостаточностью питания среди пациентов, находившихся на безглютеновой диете по сравнению больными, получавшими рационы без выраженных пищевых ограничений, можно объяснить разбалансированностью питания и отсутствием адекватной замены глютенсодержащих продуктов.



а) безглютеновая диета



б) стандартный рацион

Рисунок 4.1. **Распределение (%) пациентов, включенных в скрининговое исследование с различными показателями физического развития в зависимости от получаемого рациона питания**

Назначение безглютеновой диеты пациентам с дерматологическими заболеваниями должно быть четко обосновано и проводиться при обязательном строгом контроле за динамикой массо-ростовых показателей ребенка.

ГЛАВА 5. ОРГАНИЗАЦИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С ГЛЮТЕНАССОЦИРОВАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И КОЖИ И ОЦЕНКА ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

5.1 Обоснование и разработка безглютеновой и гипоаллергенной безглютеновой лечебных диет

Безглютеновая диета является неотъемлемой составляющей лечения глютен-ассоциированных заболеваний. При целиакии строгая пожизненная безглютеновая диета - единственный метод лечения и профилактики ее осложнений, при аллергии к глютену, она, как правило, носит временный характер [247].

Для пациентов с выявленной целиакией и с диагностированной аллергией к глютену совместно с сотрудниками лаборатории питания здорового и больного ребенка ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России разработаны 2 варианта безглютеновой диеты, построенной на основе стандартной химически щадящей диеты, дифференцированной по возрасту, которая используется в клинических отделениях Центра.

- I вариант - безглютеновая диета предназначена для пациентов с целиакией;
- II вариант - гипоаллергенная безглютеновая диета разработана для больных с аллергией к глютену и сопутствующей множественной пищевой аллергией.

Для улучшения или нормализация функционального состояния желудочно-кишечного тракта из обоих вариантов лечебных диет исключены продукты и блюда, содержащие экстрактивные вещества (бульоны), эфирные масла, жареные, жирные и острые блюда, тугоплавкие животные жиры, газированные напитки, кофе, какао, шоколад.

5.1.1. Характеристика безглютеновой диеты (I вариант).

Пожизненная безглютеновая диета назначается пациентам с подтвержденной целиакией, как при наличии симптомов заболевания, так и при их отсутствии.

Целевое назначение и характеристика диеты:

– обеспечение физиологических потребностей ребенка с целиакией в основных пищевых веществах и энергии;
- полное исключение поступления в организм пациента продуктов и блюд, содержащих глютен, его следы, а также «скрытый» глютен, применяемый в качестве пищевых добавок: хлеб пшеничный и ржаной, хлебобулочные, макаронные и кондитерские изделия из муки, хлопьев или круп, произведенных из пшеницы, ржи, ячменя, овса* и продукты их содержащие; также продукты промышленного выпуска, в состав которых глютенсодержащие составляющие включены в виде добавок – стабилизаторы, формообразователи, загустители.

*проблема токсичности овса для пациентов с целиакией еще не решена. Предполагается, что авенины овса не токсичны, однако овсяная крупа нередко бывает загрязнена примесями других злаков, преимущественно пшеницы, в связи, с чем продукты из овса исключены из безглютеновой диеты [234, 241].

Для обеспечения физиологических потребностей пациентов с целиакией в макро- и микронутриентах при составлении безглютеновой диеты все исключенные глютенсодержащие продукты адекватно заменены продуктами и блюдами с аналогичной биологической и пищевой ценностью из риса, гречи, кукурузы и пшена.

После выписки из стационара пациентам в домашних условиях было настоятельно рекомендовано продолжать строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты и, по возможности, постепенно ее расширять за счет включения безглютеновых круп, муки, хлеба и сертифицированных безглютеновых продуктов промышленного выпуска.

Список исключаемых и разрешаемых продуктов и блюд, а также примерное 7-дневное меню безглютеновой диеты для пациентов с целиакией приводятся в приложениях 1 и 2.

5.1.2. Характеристика гипоаллергенного варианта безглютеновой диеты (II вариант).

Для детей с атопическим дерматитом и другими дерматологическими заболеваниями в случаях подтвержденной аллергии к глютену и

множественной пищевой аллергией разработан гипоаллергенный вариант безглютеновой диеты.

Целевое назначение и характеристика диеты:

- обеспечение физиологических потребностей ребенка с аллергией к глютену и множественной пищевой аллергией в основных пищевых веществах и энергии;
- диетодиагностика;
- снижение антигенного и гистаминолибераторного воздействия пищи на организм больного ребенка за счет уменьшения поступления в рацион причинно-значимых аллергенов, в том числе глютенсодержащих продуктов и блюд;
- исключение (в острый и подострый периоды): продуктов, обладающих высоким сенсибилизирующим потенциалом, содержащих глютен; гистаминолибераторов;
- ограничение цельного коровьего молока и его производных (при выявленной аллергии к белкам коровьего молока из рациона полностью элиминируются все молочные продукты).

Гипоаллергенная диета выполняет не только лечебную функцию, но и носит диагностический характер, что позволяет выявлять индивидуально непереносимые продукты у конкретного пациента.

Диагностическая элиминационная диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах пищевой аллергии. Срок ее проведения зависит от клинической картины заболевания: у детей с реакциями немедленного типа до 3-5 дней, при отсроченных и хронических реакциях - до 1-2 недель, что должно способствовать уменьшению/исчезновению клинических симптомов. Ежедневное ведение родителями ребенка пищевого дневника с указанием включенного нового продукта и возможное развитие на него аллергических реакций значительно облегчает задачу врача, которая

заключается в выявлении причинно-значимого аллергена и определении переносимости того или иного продукта, в том числе и глютеносодержащего.

В домашних условиях пациентам рекомендовано продолжать соблюдение гипоаллергенной безглютеновой диеты, назначенной в клинике.

В период стойкой клинико-иммунологической ремиссии питание детей постепенно расширяли за счет продуктов и блюд с высокой биологической и пищевой ценностью ранее исключенных. Сроки назначения гипоаллергенной безглютеновой диеты были строго индивидуальными и зависели от достижения положительной динамики и стабильности ремиссии кожного заболевания. Список исключаемых и разрешаемых продуктов и блюд, а также примерное 7-дневное меню гипоаллергенной безглютеновой диеты для пациентов с аллергией и множественной пищевой аллергией приводятся в приложениях 3 и 4. Эффективность проводимых безглютеновой и гипоаллергенной безглютеновой диет оценивали через 6-12 месяцев от начала назначения. После выписки из стационара с родителями каждого пациента поддерживали телефонную или компьютерную связь, тщательно анализировали получаемое питание, его переносимость, оценивали антропометрические показатели ребенка, при необходимости проводили коррекцию рациона.

5.2. Эффективность безглютеновой диеты у пациентов с дерматологической заболеваниями и впервые выявленной целиакией

Результаты исследования, представленные в данной главе, ранее были представлены в авторских публикациях медицинских изданий [18, 20].

В связи с тем, что пациенты с кожной патологией и впервые установленной целиакией, с одной стороны на основании ее малосимптомного течения (25 пациентов) и в результате сплошного скрининга с помощью экспресс-тестов (21 ребенок) с другой, были близки по возрастному, гендерному составам, схожести кишечных и внекишечных проявлений, антропометрическим показателям, характеру и длительности течения основного

дерматологического заболевания в процессе исследования мы посчитали возможным всех детей с диагностированной глютеновой энтеропатией объединить в одну группу (n=46) - таблица 5.1.

Таблица 5.1

Распределение по клиническим диагнозам пациентов с дерматологическими заболеваниями и выявленной в процессе исследования целиакией

Клинический диагноз	Число детей (n=46)	
	N	%
Атопический дерматит	20	43,5
Герпетиформный дерматит Дюринга	10	21,7
Гнездная алопеция	8	17,4
Локализованная склеродермия	4	8,7
Вульгарный псориаз	3	6,5
Витилиго	1	2,2
Всего	46	100

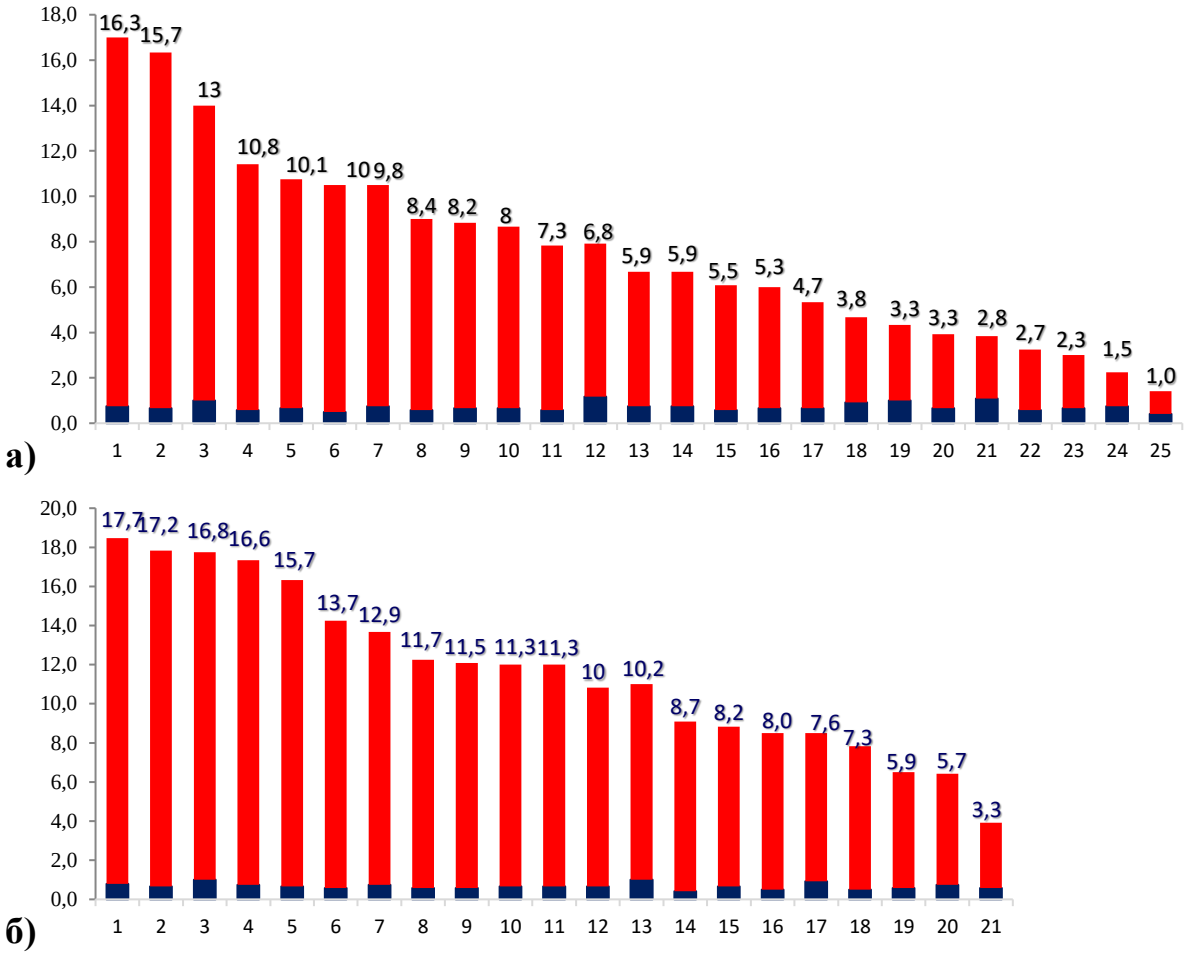
К глютен-ассоциированным заболеваниям кожи необходимо отнести атопический дерматит (43,5%), герпетиформный дерматит Дюринга (21,7%), гнездную алопецию (17,4%), локализованную склеродермию (8,7%), вульгарный псориаз (6,5%), витилиго (2,2%). Анализ сроков введения глютенсодержащих продуктов в рационы пациентов с целиакией, выявленной в нашем исследовании, представлен в таблице 5.2.

Таблица 5.2

Возраст введения глютенсодержащих продуктов в рационы пациентов с дерматологическими заболеваниями и с выявленной целиакией

Возраст (мес)	Число детей (n=46)	
	n	%
3 - 4	-	-
5 - 6	5	10,9
7 – 9	33	71,7
10-12	6	13
13 мес.	2	4,4
Всего	46	100

Как следует из таблицы 5,2, раннее введение (до 4 месяцев) глютенсодержащих продуктов не отмечено ни у одного ребенка. Большинство (95,6%) детей начало получать каши, содержащие глютен в декретированные сроки (в интервале от 5 до 12 месяцев) в соответствии с национальными рекомендациями [17]. На рисунке 5.1 представлены сроки введения глютенсодержащих продуктов в рационы детей с дерматологической патологией и возраст впервые диагностированной «целиакия».



- возраст начала введения глютенсодержащего прикорма (мес.) - возраст постановки диагноза «целиакия» (годы)

Рисунок 5.1. **Возраст пациентов на начало введения глютенсодержащих продуктов и на момент постановки диагноза «целиакия» при малосимптомном ее течении (а) и в результате сплошного скрининга (б)**

Сравнительный анализ полученных данных показал, что сроки введения глютенсодержащего прикорма практически не отличались в обеих группах, а постановка диагноза «целиакия» была недопустимо отсрочена, что имело место, как при малосимптомном течении глютеновой энтеропатии (от 1 года до 16,3 лет), так и при скрининговом обследовании детей на данное заболевание (от 3,3 до 17,7 лет).

Оценка физического развития детей с выявленной целиакией при поступлении в стационар показала, что большинство 35 (76,1%) пациентов имело средневозрастные показатели. Практически в одинаковом проценте случаев диагностированы, как недостаточность питания (5/10,9%), так и избыточная масса тела/ожирение (6/13%) – рисунок 5.2.



Рисунок 5.2. **Распределение (%) пациентов с дерматологическими заболеваниями и выявленной целиакией в зависимости от их физического развития**

Всем детям с диагнозом «целиакия» в условиях стационара была назначена разработанная нами строгая пожизненная безглютеновая диета, включенная в состав комплексного медикаментозного лечения в зависимости от характера и степени тяжести течения дерматологического заболевания.

Установлено, что из 46 пациентов с целиакией безглютеновую диету строго соблюдало большинство - 37 (80,4%) детей, нестрого или непостоянно - 7 (15,2%) пациентов. Сразу после выписки из стационара отказались от ее проведения 2 (4,4%) пациента подросткового возраста из-за опасения набрать лишний вес (рисунок 5.3.).

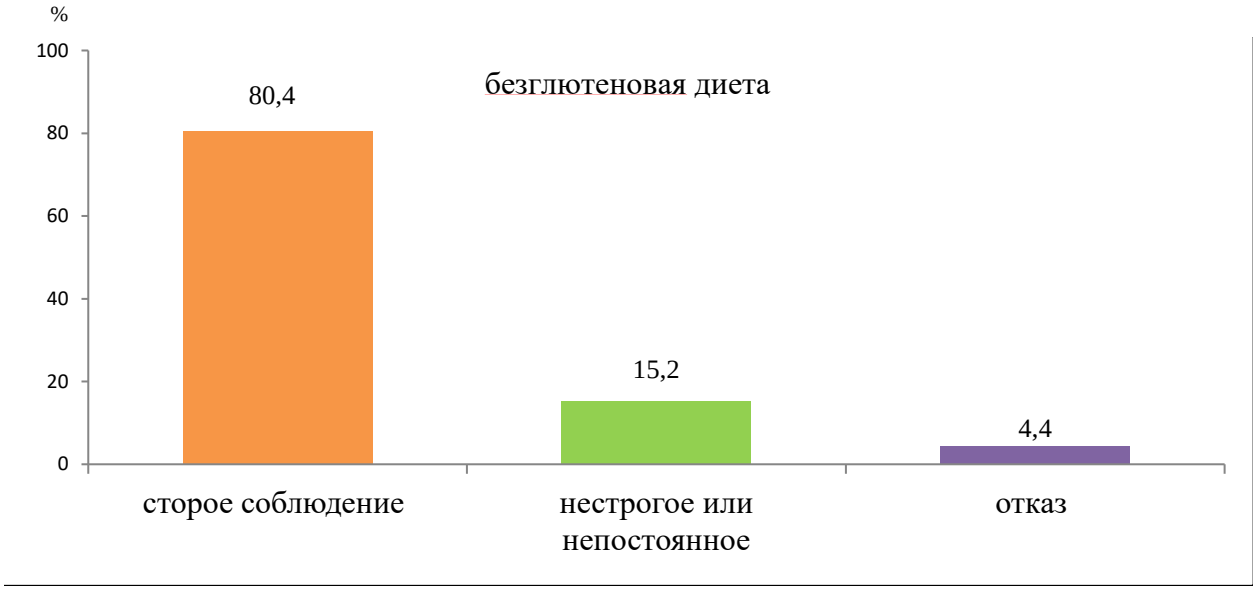


Рисунок 5.3. **Приверженность пациентов с дерматологической патологией и выявленной целиакией к назначенной безглютеновой диете (n=46)**

Как показал анализ сведений, полученных от родителей, нестрогое и непостоянное соблюдение безглютеновой диеты, в первую очередь, было связано с недопониманием близкими родственниками пациентов важности проведения строгих диетологических мероприятий, так как у детей отсутствовали явные клинические симптомы целиакии. Родители также ссылались на малую доступность и высокую цену безглютеновых продуктов, трудности при организации безглютеновой диеты в образовательных учреждениях (детских садах и школах).

Больные (n=9, отказавшиеся от безглютенового рациона и нарушавшие элиминационную диету. были исключены из исследования в связи возможной недостоверностью интерпретации полученных результатов.

Катамнестическое наблюдение через 6-12 месяцев показало, что на фоне безглютеновой диеты непостоянные боли в животе и его умеренное увеличение сохранялись лишь у 3 (8,1%) детей. Стул регулярный и нормальной консистенции был у большинства 33 (91,9%) пациентов.

Санация полости рта была проведена пациентам с кариесом, дефекты зубной эмали сохранялись у 9 (24,3%) детей.

Положительная динамика со стороны всех клинических симптомов дерматологической и сопутствующей патологии была статистически значимой ($p<0,001$) - таблица 5.3.

Таблица 5.3

Клинические проявления целиакии у пациентов с дерматологического патологией до назначения и на фоне проведения безглютеновой диеты (n=37)

Показатели	Безглютеновая диета				Уровень значимости p
	до назначения (n=37)		через 6 мес. от начала соблюдения(n=37)		
	Число детей				
	n	%	n	%	
Высыпания на коже, зуд	37	100	22	59,5	0,001
Множественный кариес, дефект зубной эмали	14	37,8	9	24,3	0,001
Железодефицитная анемия	13	35,1	7	18,9	0,001
Нарушение характера стула	11	29,7	4	10,8	0,001
Боли в животе	8	21,6	3	8,1	0,001
Увеличение живота в объеме	6	16,2	3	8,1	0,001

На фоне строгого соблюдения безглютеновой диеты, а также применения топических кортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина и эмолентов у большинства 28, (75,7%) пациентов была достигнута ремиссия дерматологического заболевания, из них полная - у 9 (24,3%) больных и частичная - у 19 (51,4%) детей. Отсутствие эффекта отмечено у 9 (24,3%) пациентов, что может быть связано с длительным, тяжелым течением кожной патологии (рисунок 5.3).

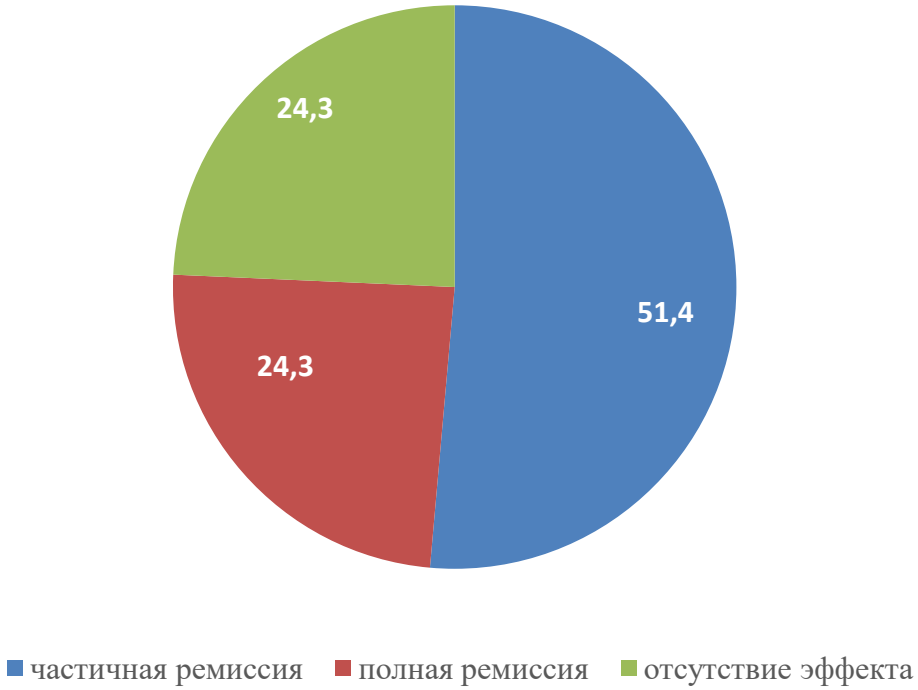


Рисунок 5.3. **Распределение (%) пациентов с дерматологическими заболеваниями и целиакией в зависимости от достижения клинического эффекта на фоне строгого соблюдения безглютеновой диеты (n=37)**

При оценке влияния безглютеновой диеты на кожный патологический процесс установлено, что наибольший эффект был получен при герпетиформном дерматите Дюринга, атопическом дерматите, гнездной алопеции (таблица 5.4.).

Таблица 5.4.

Динамика кожного патологического процесса у пациентов с целиакией, строго соблюдавших безглютеновую диету (n=37)

Диагноз	Число детей	Ремиссия		Отсутствие эффекта
		частичная	полная	
Атопический дерматит	16	9	5	2
Герпетиформный дерматит Дюринга	8	7	1	-
Гнездная алопеция	7	1	3	3
Витилиго	1	-	-	1
Локализованная склеродермия	3	-	-	3
Вульгарный псориаз	2	2		-
Всего	37 (100%)	19 (51,4%)	9 (24,3%)	9 (24,3%)

При атопическом дерматите полная ремиссия заболевания в виде регресса эритемы, уплощении папул, полной эпителизации экскориаций была достигнута у 5 детей, уменьшение объема поражения кожи с сохранением подострого течения кожного процесса (частичная ремиссия) - у 9 больных, у 2 пациентов эффект отсутствовал, сохранялись эритематозно-сквамозные очаги с экскориированными папулами на поверхности.

На рисунке 5.4. представлена динамика кожного патологического процесса у ребенка с атопическим дерматитом и выявленной целиакией через 6 месяцев от начала строгого соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты. Положительная динамика демонстрируется в виде исчезновения эритематозно-сквамозных очагов, уплощения папул. Геморрагические корки на месте прежних, эпителизированных экскориаций полностью отторглись, новые не визуализируются. Признаки лихенификации значительно уменьшились.



Рисунок **5.4. Пациент в возрасте 3,5 и 4 лет с эритематозно-сквамозной формой атопического дерматита и целиакией до назначения и на фоне строго соблюдения безглютеновой диеты.**

У всех 8 пациентов с герпетиформным дерматом Дюринга получена положительная динамика со стороны кожи в виде отсутствия новых пузырей, полной эпителизации эрозий на месте старых булл, при этом у одного ребенка - в виде полной, а у остальных больных – частичной ремиссии.

При гнездной алопеции у 4 из 7 детей диетотерапия была эффективной в виде восстановления роста волос на головы, а также бровей и ресниц. Полная ремиссия достигнута у 3 пациентов, частичная – у 1 ребенка. Отсутствие эффекта отмечено у 3 больных.

У наблюдавшихся пациентов с вульгарным псориазом (2 ребенка) была получена частичная ремиссия в виде уплощения бляшек, регресса шелушения.

Положительный клинический эффект отсутствовал у 3 детей с локализованной склеродермией и витилиго.

В таблице 5.5. представлены результаты расчетов антропометрических индексов пациентов с различной кожной патологией, строго в течение 6 месяцев и более, соблюдавших безглютеновую диету. При этом, отмечено статистически значимое увеличение средних значений всех изучаемых показателей (масса/возраст, рост/возраст, ИМТ/возраст).

Таблица 5.5.

Динамика антропометрических индексов пациентов с дерматологическими заболеваниями и целиакией на фоне строго соблюдения безглютеновой диеты (n=37)

Антропометрические индексы Z-score	Me (Q1;Q3)		Уровень значимости p
	Безглютеновая диета		
	до назначения	через 6 мес. от начала соблюдения	
масса масса/ возраст	0,056 [–3,78; 0,84]	0,177 [–2,91; 0,46]	0,001
рост/возраст	–0,37 [–2,16; 1,21]	–0,265 [–1,91; 1,33]	0,001
ИМТ/возраст	–0,238 [–1,48; 1,81]	–0,121 [–1,32; 1,77]	0,001

Независимо от характера кожной патологии, на фоне строго соблюдения безглютеновой диеты, значимо (p<0,05) уменьшился процент детей (в 2 раза) с признаками недостаточности питания и избыточной массой тела/ожирением (в 1,2 раза), на 10% увеличилось число детей с нормальными антропометрическими показателями (рисунок 5.5.), что свидетельствовало об эффективности проводимой диетотерапии.

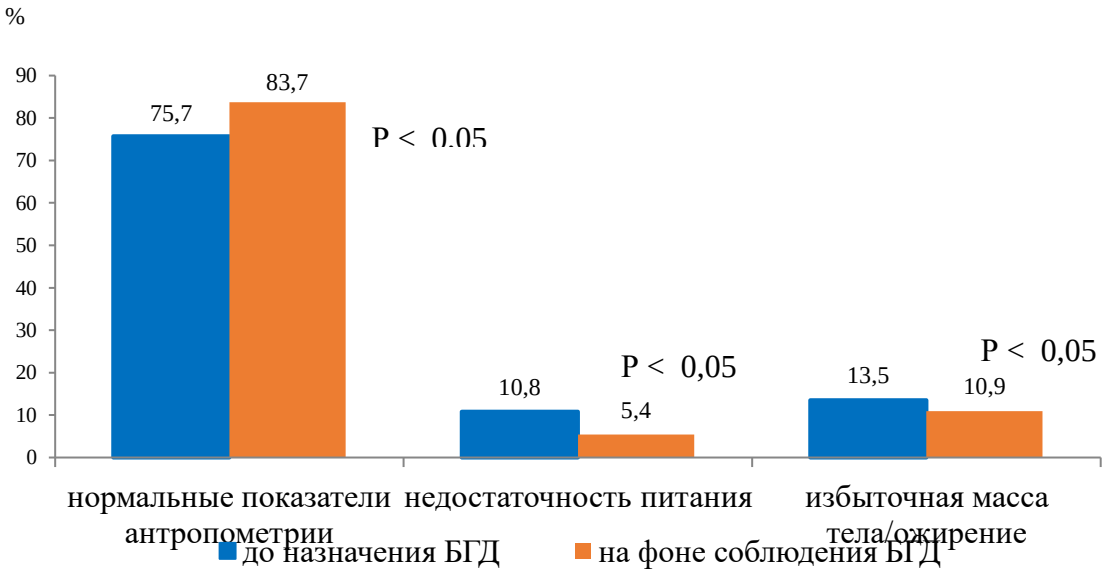


Рисунок 5.5. **Динамика показателей физического развития детей с дерматологической патологией ассоциированной с целиакией на фоне строго соблюдения безглютеновой диеты (n=37)**

При катамнестическом наблюдении отмечено выраженное статистически значимое повышение (p=0,000) концентраций сывороточного железа (с 6,2 до 7,9 ммоль/л) и уровня гемоглобина (со 115 до 132 г/л).

Высокую эффективность безглютеновой диеты при её строгом соблюдении подтверждало выраженное (p=0,000) снижение средних уровней антител к тканевой трансглутаминазе классов IgG (с 34,5 до 11,3 Ед/мл) и IgA (с 115,5 до 13,5 Ед/мл), а также уровней специфических IgE к глютену и общего IgE (таблица 5.6.).

Таблица 5.6.

Биохимические и иммунологические показатели пациентов с дерматологической патологией и целиакией, до назначения и на фоне строгого соблюдения безглютеновой диеты (n=37)

Показатели	Me (Q1;Q3)		Уровень значимости, p
	Безглютеновая диета:		
	до назначения	через 6 мес. от начала строго соблюдения	
Сывороточное железо, ммоль/л	6,2 [2,9; 10,1]	7,9 [3,6; 21,0]	0,000
Гемоглобин, г/л	115 [92; 150]	132,0 [103; 152]	0,000
Общий IgE, Ед/мл	178,2 [8; 3000]	115 [1,0; 1364]	0,000
sIgE, Ед/мл	5,2 [0,6; 10,3]	3,0 [0,2; 8,6]	0,000
Anti-tTGIgA, Ед/мл	115,5 [0,9; 220]	13,5 [0,3; 99]	0,000
Anti -tTGIgG, Ед/мл	34,5 [1,12; 139]	7,4 [0,45; 72,1]	0,000
IgA к глиадину – Ед/мл	56,2 [1,9; 166,4]	12 [0,17; 96,8]	0,000
IgG к глиадину Ед/мл	31,9 [1,1; 108,8]	11,2 [0,2; 71,2]	0,000

В соответствии с рекомендациями ESPGHAN, 2019 достоверное снижение уровней серологических показателей (Anti-tTGIgA и Anti -tTGIgG)

является убедительным доказательством эффективности строгой безглютеновой диеты у больных целиакией и проведение инвазивных исследований в динамике не целесообразно, в связи с чем в нашей работе ЭГДС повторно не проводилась [107].

Таким образом, на фоне строгого соблюдения безглютеновой диеты в составе комплексного лечения детей с дерматологической патологией ассоциированной с целиакией отмечено значительное улучшение их общего состояния, физического развития, серологических показателей, а также повышение концентраций сывороточного железа и уровня гемоглобина. Положительная динамика со стороны кожного процесса достигнута у большинства (75,5%) пациентов.

Наше исследование убедительно показало, что у детей, страдающих атопическим дерматитом, герпетиформным дерматитом Дюринга, вульгарным псориазом, гнездной алопецией, локализованной склеродермией, особенно при наличии слабовыраженных кишечных симптомов, железодефицитной анемии, низкорослости, множественного кариеса и резистентности кожного процесса к стандартной медикаментозной терапии, необходимо проводить диагностический поиск «целиакии», а при ее подтверждении назначать строгую пожизненную безглютеновую диету.

Важно разъяснять детям и их родителям необходимость строгого соблюдения диеты, не содержащей глютена, даже при наличии малосимптомного/бессимптомного течения целиакии на фоне выраженного кожного процесса, что зачастую требует оказания психологической помощи.

Клинический пример 1

Девочка Е., 5 лет, поступила в отделение дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с направительным диагнозом атопический дерматит.

Из анамнеза известно, что больна с 4 мес, когда впервые на фоне введения прикорма появились жалобы на высыпания на коже щек, верхних и нижних

конечностей. Неоднократно обращались к дерматологу по месту жительства, получала топическую терапию, с частичным положительным эффектом, однако после отмены местного лечения заболевание рецидивировало.

Настоящее обострение в течение последних двух месяцев. Жалоб со стороны органов ЖКТ не предъявляла. При осмотре: кожный патологический процесс имел распространенный, симметричный характер, представлен многочисленными пятнами, папулами, чешуйками, локализован на коже лица и верхних конечностей. На коже щек визуализировались эритематозные пятна, на фоне которых расположены сгруппированные папулы, часть которых покрыта чешуйками. Кожный покров кубитальных и подколенных ямок характеризовался аналогичными высыпаниями, а также наличием признаков лихенификации. Кожа с выраженной сухостью. Субъективно – выраженный зуд. Индекс SCORAD 53 балла.

На этапе поступления в отделение ребенок был включен в скрининговое проведена на целиакию, экспресс диагностика на выявление антител к тканевой трансглутаминазе показала положительный результат. Результаты лабораторных исследований: гемоглобин - 115 г/л; сывороточное железо 7,7 ммоль/л; IgA к трансглутаминазе 87 Ед/мл, IgG к трансглутаминазе – отрицательно, IgA к глиадину 5,6 Ед/мл, IgG к глиадину – отрицательно; уровень общего IgE - 208,7 Ед/мл; специфический IgE к глютену – отрицательно.

Ребенку проведена ЭГДС: выявлены терминальный эзофагит, недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, распространенный гастрит, дуоденит и еюнит с признаками атрофии ворсинчатого слоя слизистой оболочки. Для верификации целиакии взят биоптат слизистой оболочки тонкой кишки. Результат морфологического исследования: гистологическая картина хронического неактивного энтерита с уменьшением высоты ворсин и увеличением глубины крипт, увеличено количество межэпителиальных лимфоцитов, атрофическая энтеропатии (стадии Marsh 3B).

Проведено HLA-типирование, выявлен локус DQ2.

Учитывая результаты комплексного обследования ребенку выставлен основной диагноз: атопический дерматит, детская форма, тяжелое течение, стадия обострения. Сопутствующий диагноз: целиакия, атипичное (малосимптомное) течение, фаза манифестации.

Оценка нутритивного статуса пациента: Z-scores рост/возраст -0,47, ИМТ/возраст -0,9. Физическое развитие соответствовало средневозрастным параметрам.

Кроме терапии основного кожного заболевания, пациенту была назначена гипоаллергенная безглютеновая диета.

Через 6 мес. от постановки диагноза и назначения терапии проведены повторная оценка клинико-лабораторных данных и нутритивного статуса ребенка.

Результаты исследования: гемоглобин - 137 г/л; сывороточное железо 8,3 ммоль/л; IgA к трансглутаминазе 34 Ед/мл, IgG к трансглутаминазе – отрицательно, IgA к глиадину 1,3 Ед/мл, IgG к глиадину – отрицательно; уровень общего IgE - 112 Ед/мл, уровень sIgE к глютену отрицательный.

Оценка нутритивного статуса пациента: Z-score рост/возраст -0,12, Z-score ИМТ/возраст 0,21 (возрастная норма).

На фоне сбалансированной гипоаллергенной безглютеновой диеты у ребенка отмечен выраженный регресс со стороны кожного патологического процесса: исчезновение эритематозных очагов, папул, экскориации. Кожа влажная, сохранялись признаки лихенификации, зуд не беспокоил, сон нарушен не был. Индекс SCORAD снизился до 7 баллов. Параметры физического развития - в пределах средневозрастных показателей.

Таким образом, правомерное назначение гипоаллергенной безглютеновой диеты и строгое ее соблюдением ребенком с атопическим дерматитом ассоциированным с целиакией, оказало положительное влияние на течение кожного процесса и позволило сохранить средневозрастные антропометрические показатели

5.3. Эффективность гипоаллергенной безглютеновой диеты удетей с атопическим дерматитом и подтвержденной аллергией к глютену

Группу пациентов с атопическим дерматитом и диагностированной сенсибилизацией к глютену составили 72 ребенка, из которых 5 (6,9%) детей получали безглютеновую диету до поступления в клинику.

В условиях стационара на первом этапе диетотерапии на 7-10 дней всем пациентам с учетом данных анамнеза, клинического осмотра и результатов аллергологического обследования была назначена диагностическая

элиминационная диета с исключением продуктов с высоким сенсибилизирующим потенциалом и глютенсодержащих продуктов и блюд.

Указанная диета способствовала уменьшению остроты кожного процесса, улучшению функционального состояния кишечника, что позволило перейти на 2 этап диетотерапии и на длительный срок назначить индивидуальную гипоаллергенную безглютеновую диету с адекватной заменой глютенсодержащих продуктов и блюд на аналогичные группы безглютеновых продуктов: хлеб, макаронные и кондитерские изделия, крупы (гречневая, рисовая, кукурузная, пшено).

Катамнестическое обследование проводили через 6-12 месяцев. Установлено, что из 72 больных строго соблюдал рекомендуемую гипоаллергенную безглютеновую диету 61 (84,7%) пациент, которые в дальнейшем были включены в исследование. Переносимость назначенной лечебной диеты у всех пациентов была удовлетворительной, отмечался хороший аппетит, отсутствовали диспептические явления.

Важно отметить, что если в начале исследования у 48 (66,7%) пациентов отмечалось средне-тяжелое, а у 24 (33,3%) тяжелое течение атопического дерматита, то на фоне проведения гипоаллергенной безглютеновой диеты установлено значительное снижение числа детей с тяжелым течением АтД с 33,3 до 18% ($p<0,01$), а также достоверное уменьшение доли пациентов со средне-тяжелым течением заболевания с 66,7 до 62,3% ($p<0,01$).

При этом если до назначения лечебной диеты детей с легким течением атопического дерматита не было, то на фоне диетотерапии их насчитывалось уже 8 (13%) человек.

Полную ремиссию заболевания удалось достичь у 4 (6,6%) пациентов (рисунок 5.6.).

а) б)

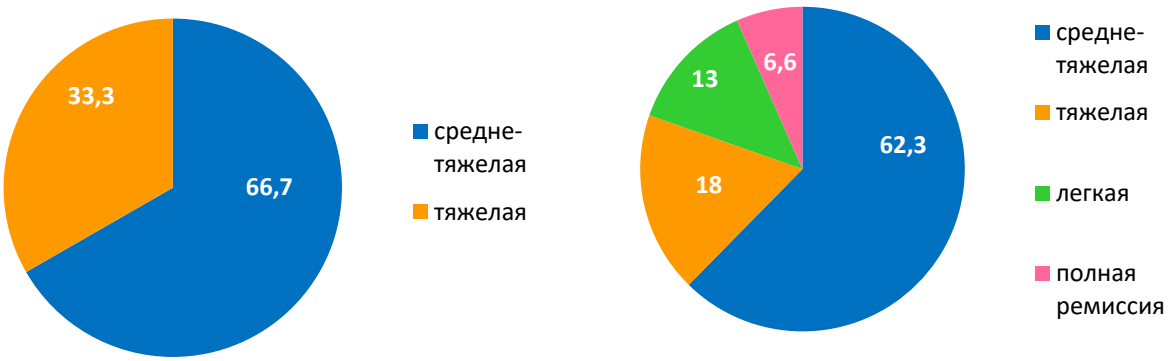
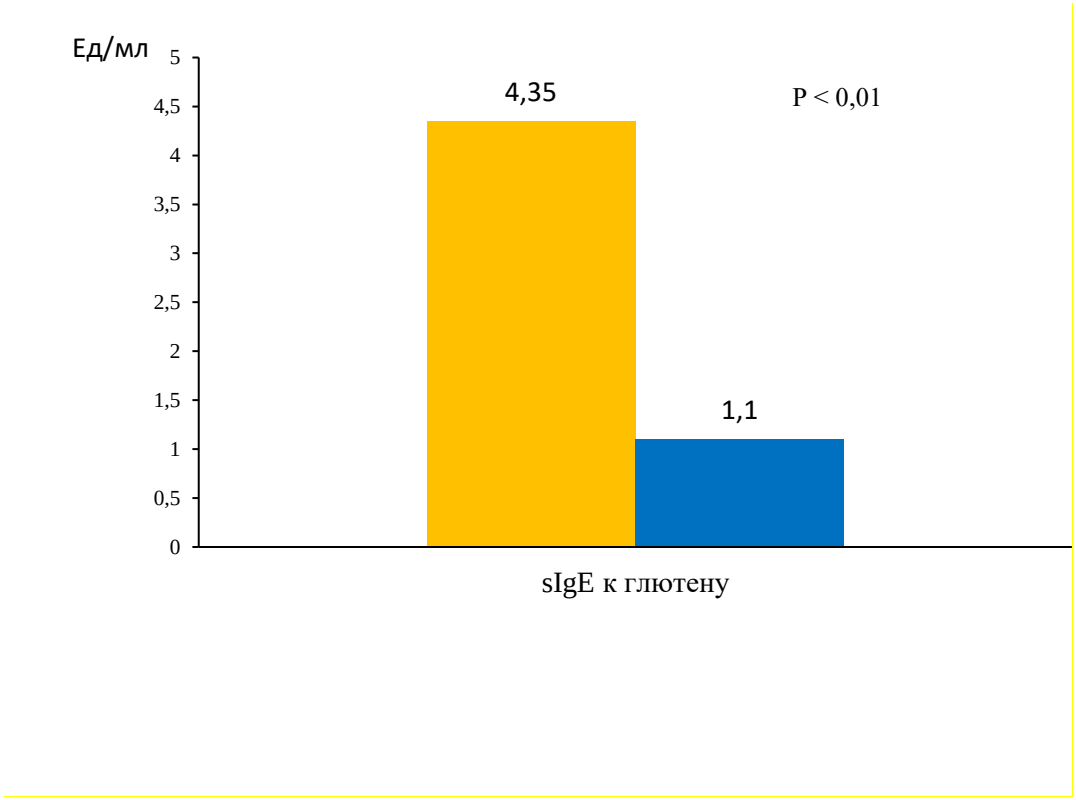


Рисунок 5.6. **Динамика (%) тяжести течения атопического дерматита до назначения (а) и после назначения (б) гипоаллергенной безглютеновой диеты (n=61).**

У пациентов с атопическим дерматитом на фоне строгого соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты отмечено достоверное ($p<0,01$) снижение концентраций специфических IgE к глютену с 4,35±0,68 до 1,1±0,25 Ед/мл, однако полной нормализации указанных иммунологических показателей достигнуто не было, что указывает на необходимость дальнейшего продолжения лечебной диеты (рисунок 5.7.).



- до назначения гипоаллергенной безглютеновой диеты

-на фоне соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты

Рисунок 5.7. **Динамика уровней специфических IgE к глютену у детей с атопическим дерматитом на фоне строго соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты (n=61).**

Уменьшение проявлений атопического дерматита у наблюдаемых пациентов можно объяснить адекватным подбором продуктов и блюд гипоаллергенной безглютеновой диеты, включая элиминацию глютенсодержащих продуктов, что подтверждается значимым снижением уровней специфических IgE к глютену ($p < 0,01$).

На фоне проводимой диетотерапии установлено статистически значимое повышение всех антропометрических индексов (масса/возраст, рост/возраст, ИМТ/возраст), характеризующих физическое развитие пациентов - таблица 5.7.

Таблица 5.7.

Динамика антропометрических показателей пациентов с атопическим дерматитом на фоне гипоаллергенной безглютеновой диеты (n=61)

Показатели	Me (Q1; Q3)		Уровень значимости, p
	Безглютеновая диета:		
	до назначения	через 6 мес. после строго соблюдения	
Z-score МТ/возраст	-1,32 [-2,01; -0,3]	-0,89 [-1,12; 0,2]	0,001
Z-score рост/возраст	-0,48 [-1,41; 1,02]	-0,34 [-1,29; 1,1]	0,001
Z-score ИМТ/возраст	-0,24 [-0,98; 1,76]	-0,17 [-0,48; 2,06]	0,001

Нами установлено, что при строгом соблюдении гипоаллергенной безглютеновой диеты процент пациентов детей с адекватным нутритивным статусом достоверно повысился (p<0,001), в то же время значимо (p<0,001) уменьшился процент пациентов с недостаточность питания (рисунок 4.10).

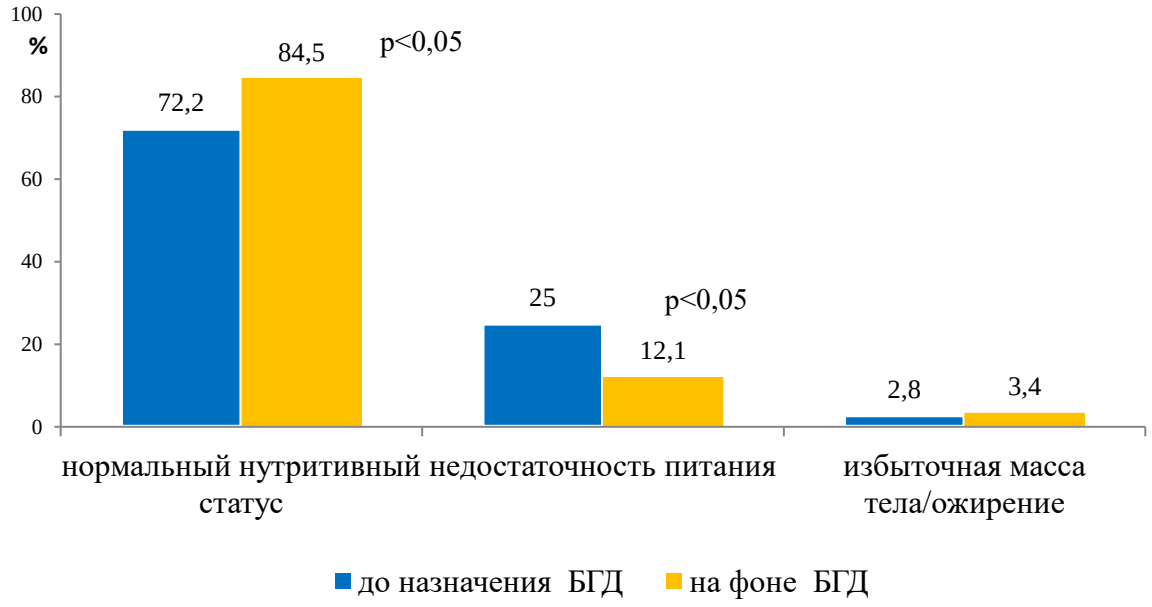


Рисунок 4.10. **Динамика (%) показателей физического развития пациентов с атопическим дерматитом на фоне строгого соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты (n= 61)**

Улучшение показателей физического развития было обусловлено строгим соблюдением пациентами рекомендаций по проведению гипоаллергенной безглютеновой диеты, сбалансированной по пищевым ингредиентам и энергии в соответствии с физиологическими нормами потребления (таблица 4.10) [15].

Таблица 4.10

Отклонения в потреблении (%) основных пищевых веществ и энергии у пациентов с атопическим дерматитом старше 1 года на фоне гипоаллергенной безглютеновой диеты (n = 61)

Заболевания	n	Дефицит основных пищевых веществ и энергии по сравнению с нормой физиологического потребления* (%)			
		Энергетическая ценность, ккал	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
Атопический дерматит	61	+6,5	-8	+3,3	+6,8
p*		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Таким образом, пациентам с атопическим дерматитом, обусловленным пищевой аллергией, в первую очередь к глютену, рекомендовано назначать индивидуальную гипоаллергенную диету с исключением глютенсодержащих продуктов. Продолжительность проведения такой диеты индивидуальна и определяется сроками достижения положительной динамики со стороны кожных проявлений аллергии, снижением уровня специфических IgE к глютену, а также улучшением антропомертических показателей.

Клинический пример 2

Девочка К., 4 лет, поступила в отделение дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с жалобами на распространенные высыпания на коже и зуд с диагнозом атопический дерматит.

Со слов матери болеет с 2-летнего возраста. В начале заболевания кожный процесс имел локализованный характер и располагался на нижних конечностях, затем распространился практически по всему телу.

Обращались к дерматологу по месту жительства, поставлен диагноз атопический дерматит, назначена наружная терапия - с частичным положительным эффектом. В весенний период отмечается выраженное обострение дерматита, кроме того, в это время возникают эпизоды заложенности носа, приступы затрудненного дыхания, кашля, особенно по ночам. Настоящее обострение продолжается более 6 мес, с периодическими незначительными улучшениями. Жалобы со стороны желудочно-кишечного отсутствуют.

При сборе анамнеза выявлено, что состояние кожи ухудшается при употреблении пшеничного, ржаного хлеба и хлебобулочных изделий.

При поступлении в клинику индекс SCORAD 47, Ребенок был включен в группу скрининга на целиакию. Экспресс-тест на наличие антител к тканевой трансглутаминазе - результат отрицательный.

Результаты лабораторных исследований: гемоглобин - 121 г/л; сывороточное железо 6,4 ммоль/л; IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе – отрицательны. IgA к глиадину – отрицательно, IgG к глиадину – отрицательно; уровень общего IgE - 272 Ед/мл, концентрации специфического IgE к глютену - 2,2 Ед/мл, что было расценено как наличие аллергии к глютену (в дальнейшем подтверждено диагностической элиминационной диетой).

Пациенту проведено исследование функции внешнего дыхания с последующей консультацией аллерголога. Учитывая клинико-лабораторные данные ребенку выставлен основной диагноз: атопический дерматит, детская форма, тяжелое течение, стадия обострения. Сопутствующий диагноз: пищевая аллергия к глютену. Бронхиальная астма, атопическая форма, среднетяжелое течение. Аллергический персистирующий ринит, вне обострения.

Оценка нутритивного статуса пациента: Z-score рост/возраст -0,87, Z-score МТ/возраст -0,23, что соответствует средневозрастным показателям.

В комплексное лечения кожного заболевания включена гипоаллергенная безглютеновая диета. Через 6 мес. от начала диетотерапии и стандартного лечения атопического дерматита проведена повторная оценка клинико-лабораторных данных пациента и его нутритивного статуса. Отмечено снижение уровня общего IgE – до 112 Ед/мл (в 2 раза), уровня специфического IgE к глютену - 0,46 Ед/мл (в 2,6 раза).

Оценка нутритивного статуса пациента: Z-score рост/возраст -0,34, Z-score МТ/возраст 0,12, что отвечает возрастным показателям.

Отмечено улучшение течения кожного процесса за счет уменьшения выраженности эритемы, уплощении папул, отсутствия экскориаций, уменьшении степени выраженности ксероза. Субъективно - уменьшение зуда. Индекс SCORAD снизился до 7 баллов.

Таким образом, положительная динамика кожного процесса во многом связана с включением гипоаллергенной безглютеновой диеты в комплексную терапию ребенка с атопическим дерматитом и пищевой аллергией к глютену.



Рисунок 4.11. **Пациент в возрасте 4 лет и 4 лет 8 мес с эритемтозно-сквамозной формой атопического дерматита до назначения и на фоне строго соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты.**

5.4. Возможность использования гипоаллергенной глютенсодержащей диеты у пациентов с атопическим дерматитом и отсутствием аллергии к глютену

Среди 328 детей с атопическим дерматитом, у которых не была выявлена сенсибилизация к глютену, 34 (10,4%) пациента до поступления в клинику в течение 6 месяцев и более строго соблюдали гипоаллергенную безглютеновую (n=12) и безглютеновую (n=22) диеты. Перед назначением такой диеты ни в одном случае не было лабораторного подтверждения

непереносимости глютена. Клинического эффекта на фоне длительной элиминации глютена родители не отмечали.

В связи с чем, всем больным на фоне индивидуальной гипоаллергенной диеты было назначено диагностическое введение глютенсодержащих продуктов, начиная с 5 г пшеничного хлеба с постепенным увеличением его объема до 20-25 г в сутки в зависимости от их возраста.

Через 5-7 дней от начала расширения безглютенового рациона у 5 (14,7%) пациентов отмечалось выраженное ухудшение течения кожного заболевания, что было расценено как не IgE-опосредованная сенсибилизация к глютену, в связи с чем безглютеновая диета была продолжена и эти дети были исключены из исследования.

При отсутствии обострения кожного процесса 29 (85,3%) пациентам постепенно продолжали расширять элиминационную диету, за счет увеличения до возрастной нормы объема пшеничного хлеба, введения макаронных изделий, печенья, перловой и овсяной каш.

Динамика проявлений атопического дерматита и антропометрических показателей у этих детей были проанализированы через 6 месяцев.

При оценке кожного патологического процесса установлено снижение с 20,5% (n=7) до 11,8% (n=4) ($p<0,01$) числа пациентов с тяжелым течением атопического дерматита, уменьшение доли детей со среднетяжелым течением заболевания с 73,5% (n=25) до 61,8% (n=21) ($p<0,01$). Легкое течение наблюдалось у 7 (20,5%) пациентов. Полную ремиссию атопического дерматита удалось достичь у 2 (5,9%) больных (рисунок 4.12).

Значительное улучшение со стороны кожного процесса, в первую очередь, можно объяснить строгим выполнением родителями рекомендаций по системной терапии атопического дерматита, во вторую - отсутствием аллергических реакций на введение в рационы детей глютенсодержащих продуктов в комплексе с другими лечебными мероприятиями, а именно, применения топических кортикостероидов, топических ингибиторов

кальциневрина, эмолентов, а также узкополосная фототерапия спектра В 311 нм.

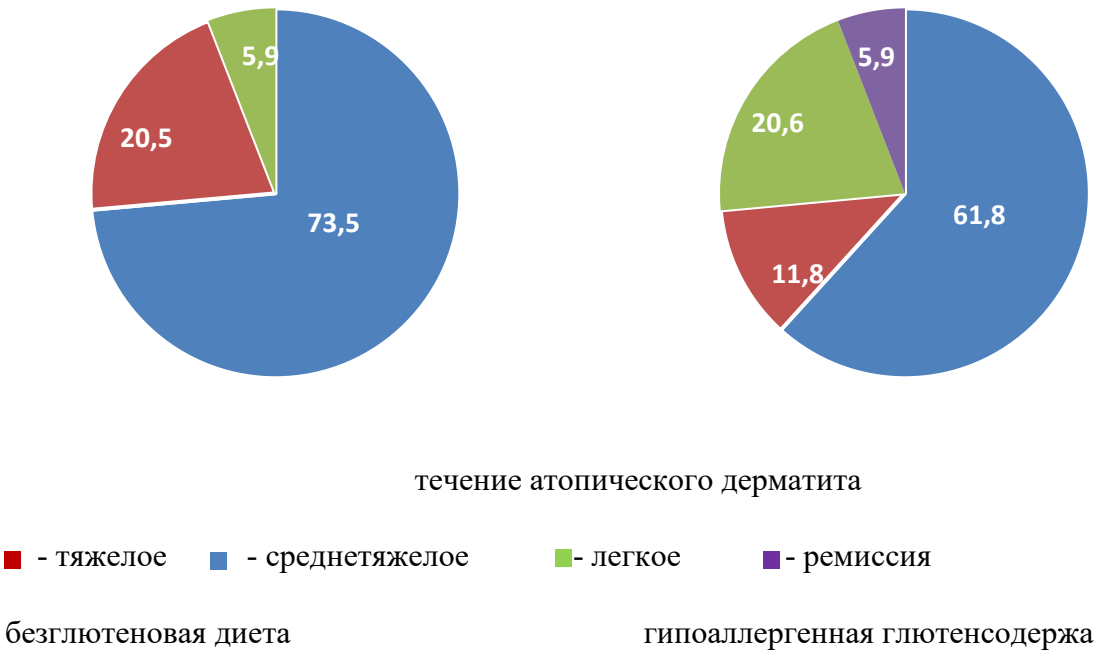


Рисунок 4.12. **Динамика (%) тяжести течения атопического дерматита на фоне гипоаллергенной глютенсодержащей диеты (n=29).**

В таблице 4.11 показано, что гипоаллергенная диета с включением глютенсодержащих продуктов, которую получали дети из рассматриваемой группы, по основным пищевым веществам и энергии обеспечивала рекомендуемые физиологические нормы потребления [15].

Таблица 4.11

Отклонения в потреблении (%) основных пищевых веществ и энергии у пациентов с атопическим дерматитом старше 1 года на фоне гипоаллергенной глютенсодержащей диеты (n = 29)

Заболевания	n	Дефицит основных пищевых веществ и энергии по сравнению с нормой физиологического потребления* (%)			
		Энергетическая ценность, ккал	Белки, г	Жиры, г	Углеводы, г
Атопический дерматит	29	+5,2	-9,3	+4,8	+3,5
p*		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

За время наблюдения (6-12 месяцев) отмечено достоверное (p<0,001) повышение антропометрических индексов (Z-score МТ/возраст, Z-score рост/возраст, Z-score ИМТ/возраст), что свидетельствовало об улучшении физического развития пациентов (таблица 4.12)

Таблица 4.12

Динамика антропометрических индексов у пациентов с атопическим дерматитом на фоне гипоаллергенной глютенсодержащей диеты (n=29)

Показатели Z-score	Me (Q1;Q3)		Уровень значимости, p
	Гипоаллергенная глютенсодержащая диета:		
	до назначения	через 6 мес., после введения	
МТ/возраст	-1,16 [-1,76;-0,5]	-0,92 [-1,51; -0,21]	0,001
рост/возраст	-0,41 [-1,23; 0,7]	-0,32 [-0,88; 0,92]	0,001
ИМТ/возраст	-0,26 [-0,69; 1,1]	-0,19 [-0,62; 1,9]	0,001

Важно отметить, что введение в рацион пациентов глютенсодержащих продуктов и повышение энергетической ценности рациона, привело к значимому (p<0,05) увеличению процента детей с нормальными антропометрическими показателями и значимому (p<0,05) уменьшению – с недостаточностью питания (рисунок 4.13).

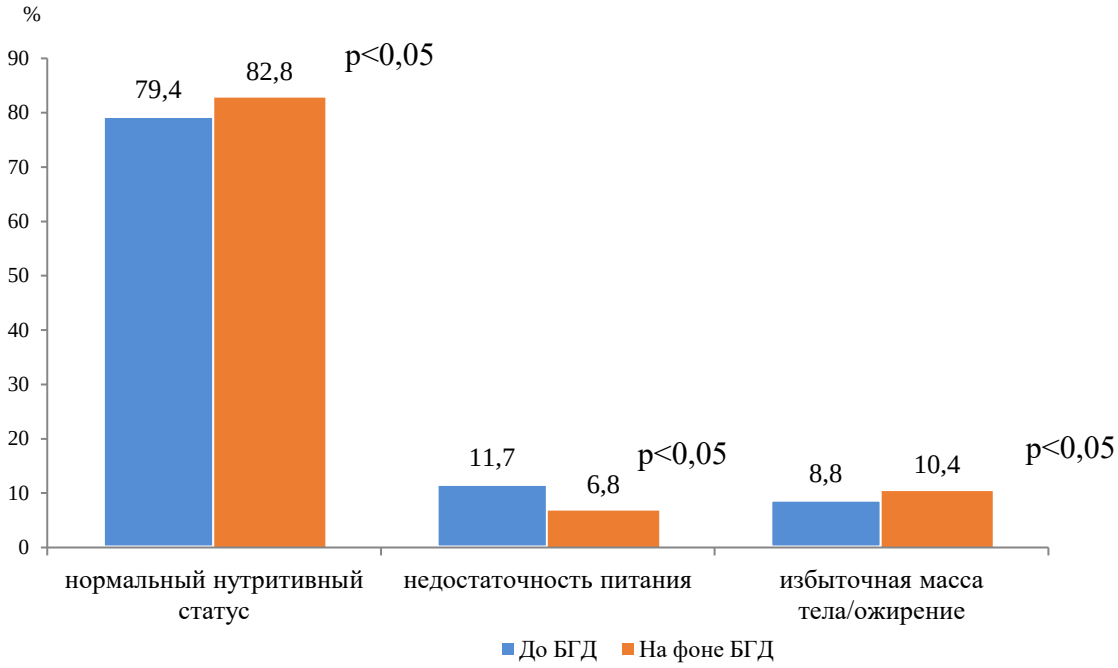


Рисунок 4.13. **Динамика (%) антропометрических показателей пациентов с атопическим дерматитом на фоне гипоаллергенной глютенсодержащей диеты (n=29).**

Таким образом, назначение безглютеновой диеты пациентам дерматологического профиля, не имеющим целиакии и аллергии к глютену, является неоправданным. Более того, оно способствует ухудшению их пищевого статуса в сравнении с детьми, соблюдающими соответствующую возрасту диету, включающую глютенсодержащие продукты.

Клинический пример 3.

Девочка А, 17 лет, поступила в отделение дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России впервые с жалобами распространенные высыпания на коже, выраженный зуд. Диагноз направившего учреждения – атопический дерматит.

Со слов девочки, болеет с раннего детства, возраст начала заболевания точно сказать не может. Неоднократно обращались к дерматологу и аллергологу по месту жительства, назначаемое лечение было эффективно в течение непродолжительного периода времени.

В последние 9-10 мес. на фоне проводимой наружной терапии заболевание носит упорный характер, без периодов ремиссии. Около 6 месяцев назад по месту жительства была назначена безглютеновая диета, однако клинико-

иммунологическое подтверждение непереносимости глютена отсутствовало. Жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта ребенок не предъявлял.

Со слов родителей на фоне употребления хлебобулочных изделий отрицательной динамики со стороны кожи не отмечается.

Status localis: кожный патологический процесс имел распространенный, симметричный характер, представлен многочисленными пятнами, папулами, чешуйками, корками, лихенификацией, расположен на коже лица, шеи, туловища, верхних и нижних конечностей. Кожа характеризовалась выраженной сухостью. В местах складок: на шее, кубитальных, подколенных ямок из-за выраженного зуда - многочисленные линейные экскориации. Отмечалось значимое нарушение сна. Индекс SCORAD 35 баллов.

Девочка была включена в группа скрининга на целиакию. Экспресс-тест на наличие антител к тканевой трансглутаминазе отрицательный.

Результаты лабораторных исследований: уровень гемоглобина - 128 г/л; сывороточного железа 8,9 ммоль/л; IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе - отрицательны, IgA к глиадину - отрицательно, IgG к глиадину - отрицательно; уровень общего IgE – 670 Ед/мл, sIgE к глютену -0,12 Ед/мл (0 класс реакции), sIgE к молоку- 4,6 Ед/мл (III класс реакции), sIgE к бородавчатой березе - 61 Ед/мл (V класс реакции).

Учитывая клинико-лабораторные данные ребенку поставлен диагноз: атопический дерматит, подростковая форма, тяжелое течение, стадия обострения. Пищевая аллергия к белкам коровьего молока и березе.

Антропометрические показатели: Z-score рост/возраст +0,12, Z-score МТ/возраст +1,01, Z-score ИМТ/возраст +0,45, что соответствует средневозрастным показателям.

Кроме назначения стандартной терапии основного кожного заболевания, ввиду отсутствия сенсибилизации к глютену в состав гипоаллергенной безмолочной диеты пациента постепенно ввели глютенсодержащие продукты, переносимость которых была удовлетворительной.

Через 6 мес. проведена повторная оценка клинико-лабораторных показателей пациента и его нутритивного статуса. Уровень общего IgE – 390 Ед/мл, (снижение в 1,7 раза), sIgE к глютену не повысился, sIgE к молоку - 2,9 Ед/мл (II класс), снижение в 1,6 раза.

Антропометрические показатели пациента: Z-score рост/возраст +0,42, Z-score МТ/возраст +0,97, Z-score ИМТ/возраст +0,86 – возрастная норма.

На фоне проводимого комплексного лечения отмечено значительное улучшение течения кожного процесса, заключающееся в уменьшении выраженности эритемы, уплощении папул, степени выраженности ксероза, отсутствии экскориаций, лихенификация сохранялась. Субъективно - зуд уменьшился. Индекс снизился до SCORAD 5 баллов. Таким образом, включение гипоаллергенной глютенсодержащей диеты в состав комплексной терапии ребенка, длительно страдающего тяжелой лихеноидной формой атопического дерматита, позволило значительно повысить энергоценность его рациона и улучшить течение основного заболевания.



Рисунок 4.14. **Пациентка А. в возрасте 13 лет 8 мес и 14 лет 6 мес с лихеноидной формой атопического дерматита до назначения гипоаллергенной глютенсодержащей диеты и на фоне ее соблюдения.**

В заключении, необходимо подчеркнуть важность дифференциального подхода к назначению безглютеновой диеты пациентам дерматологического профиля не только для достижения положительной динамики со стороны кожного патологического процесса, но и для благоприятного воздействия на нутритивный статус ребенка. На фоне безглютеновой диеты в составе комплексного лечения пациентов с дерматологической патологией ассоциированной с целиакией и больных с атопическим дерматитом отмечены значительное улучшение общего состояния, нутритивного статуса, а также регресс кожного патологического процесса у большей части наблюдаемых пациентов. У детей с отсутствием глютен-ассоциированной патологии включение в состав лечебного рациона глютенсодержащих продуктов способствовало улучшению показателей их физического развития и не приводило к ухудшению кожного процесса.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время во всем мире, как у взрослых, так и у детей стали популярными и широко используемыми безглютеновые диеты для поддержания здорового образа жизни, снижения риска развития ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, ограничительные диеты с исключением многих ежедневно потребляемых продуктов являются чрезвычайно опасными ввиду их несбалансированности, дефицита макро- и микронутриентов и могут приводить к нарушению нутритивного статуса и другим алиментарно-зависимым состояниям, особенно среди детской популяции [216].

Вместе с тем существует группа заболеваний, обусловленных непереносимостью глютена - белка пшеницы, ржи, ячменя, среди которых выделяют: аутоиммунные (целиакия, герпетиформный дерматит Дюринга), аллергические (аллергия на пшеницу) и неаллергические/неаутоиммунные (чувствительность к глютену, не связанная с целиакией) расстройства. Пациенты с данной патологией безусловно нуждаются в проведении безглютеновой диеты [11].

Целиакия - хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризуется комплексом глютенобусловленных клинических проявлений, наличием специфических антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, деамидированым пептидам глиадина, гаплотипов HLA-DQ2 или HLA-DQ8 [23]. У детей раннего возраста, как правило, манифестирует через 1,5-2 месяца после введения в их рацион глютенсодержащих продуктов и блюд прикорма [100].

Известна ассоциация целиакии и кожных заболеваний, наиболее часто с герпетиформным дерматитом Дюринга, атопическим дерматитом, псориазом, в меньшей степени с хронической крапивницей, алопецией, витилиго, красным плоским лишаем, линейным IgA-дерматозом, дерматомиозитом и др. [208].

Максимально раннее выявление таких больных и назначение им безглютеновой диеты крайне необходимо, так как ее не соблюдение ее приводит к развитию онкологических и неврологических заболеваний, различных дефицитных состояний (анемия, остеопения, остеопороз), нарушениям репродуктивной функции [8, 153].

В исследованиях последних лет подчеркивается заметный рост аллергических реакций на злаковые культуры, в первую очередь глютенсодержащие белки пшеницы. Сенсибилизация к протеинам злаков нередко развивается после введения их в рацион ребенка в качестве прикорма.

Клинические проявления аллергии на глютен разнообразны, чаще всего это кожные и/или гастроинтестинальные симптомы. В их основе лежат различные иммунологические механизмы - как IgE, так и не IgE-опосредованные, а также смешанные. При подтвержденной аллергии к глютену требуется временное его ограничение или полное исключение из рациона пациента [1].

Вместе, с тем назначение безглютеновой диеты должно быть строго аргументировано и подтверждено клинико-лабораторными исследованиями и эффективностью диагностической элиминационной диеты [14, 21, 31].

Принимая во внимание достаточно частую ассоциацию различных заболеваний кожи и целиакии, особенно с малосимптомным ее течением, у детей, поступавших на обследовании и лечении в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии лечении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в 2018-2021 гг для выявления глютен-ассоциированных заболеваний было проведено 2-х этапное научное исследование.

I этап - пилотное открытое проспективное несравнительное одноцентровое исследование по выявлению целиакии у детей с различными дерматологическими заболеваниями и минимальными кишечными и/или внекишечными проявлениями.

II этап - сплошной скрининг с помощью экспресс-тестов (POC-tests) на целиакию пациентов с кожной патологией, а также выявление детей с аллергией к глютену.

Для подтверждения диагноза «целиакия» параллельно с общеклиническим обследованием и оценкой физического развития пациентов, строго на основе критериев ESPHGAN (2012, 2019) проводили определение уровня антител к тканевой трансглутаминазе классов IgA, IgG и эзофагогастродуоденоскопию с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки, а также выявление характерных для целиакии аллелей HLA-DQ2/DQ8 [127, 128].

На I этапе в результате комплексного клинико-лабораторного и морфологического обследования диагноз «целиакия» был поставлен 25 пациентам в возрасте от 2 лет 5 мес. до 17 лет (средний возраст 8,9 лет±3,1) с различной хронической патологией кожи, минимальным кишечным и внекишечным проявлениям. У всех больных были выявлены повышенные уровни антител к тТГ класса IgA (средние значения 106,3±18,7 Ед/л) и антител к тТГ класса IgG (средние значения 32,1±8,3).

При проведении ЭГДС установлено характерное для целиакии поражение СОТК - признаки атрофии ворсинчатого слоя, уплощение циркулярных складок, поперечная исчерченность складок, ячеистый рисунок по типу «пчелиных сот». Гистологические признаки «деструктивной» или «атрофической» энтеропатии стадия Marsh 3 установлены у большинства 18 (72%) детей. У остальных больных диагностированы «инфильтративная» стадия повреждения СОТК - Marsh 1 у 4 (16%) больных и «гиперпластическая» стадия Marsh 2 - 3 (12%) ребенка.

При HLA-типировании, проведенном 14 (56%) детям, у всех, кроме одного больного, обнаружены гаплотипы предрасположенности к целиакии DQ2/DQ8 и их сочетания.

Клинические диагнозы детей с дерматологическими заболеваниями и подтвержденной целиакией распределялись следующим образом: атопический дерматит 8 (32%) пациентов, герпетиформный дерматит 8 (32%) пациентов, гнездная алопеция 6 (24%) детей, локализованная склеродермия 2 (8%) ребенка, вульгарный псориаз 1 (4%) больной.

Течение целиакии у всех пациентов с хроническими заболеваниями кожи было расценено, как малосимптомное с минимальными кишечными и/или внекишечными проявлениями. Так, при поступлении в клинику на боли в животе жаловались 5 (20%) детей, у 4 (16%) - отмечалось небольшое увеличение живота в объеме, частота, консистенция и характер стула у большинства (17, 68%) пациентов были нормальными, периодически возникавшая диарея отмечалась у 4 (16%) детей, запор - также у 4 (16%) больных.

Различные внекишечные проявления встречались у 23 (92%) детей: с одинаковой частотой выявлены железодефицитная анемия и дефекты зубной эмали у 8 пациентов (по 32%), а также ревматоидный артрит у двоих детей (8%).

Недостаточность питания установлена у 5 (20%) пациентов, из них только у одного ребенка – тяжелая форма НП, у остальных – умеренная НП. В отличие от детей с классической целиакией, одним из основных проявлений которой является резко сниженный пищевой статус, больные с малосимптомными и/или внекишечными проявлениями данного заболевания не были истощены, что согласуется с данными Захаровой Н.И. с соавт, 2013 [9].

Характерная для целиакии низкорослость была выявлена только у одного (4%) ребенка, недостаточность питания – у 20% детей, в отличие от пациентов с классической целиакией, сопровождавшейся белково-энергетической недостаточностью и отставанием в росте, описанной Рославцевой Е.А. с соавт., 2021 [22].

Избыточная масса тела/ожирение установлены у 3 (12%) пациентов, что полностью совпадают с результатами исследования Telega G. с соавт. (2008), которыми было отмечено, что к моменту постановки диагноза целиакии 11% пациентов имели избыточную массу тела [237]. Аналогичные результаты получены Reilly NR с соавт., 2011 в группе американских детей с диагнозом глютеновая энтеропатия: нормальный индекс массы тела имели 74,5%, избыточную массу тела - 12,6%, ожирение - 6% [204].

Важно отметить, что на момент постановки диагноза «целиакия» возраст наших пациентов колебался от 2 лет 5 мес. до 17 лет 7 месяцев, вместе с тем, глютенсодержащие продукты в большинстве (21/84%) случаев включались в питание в декретированные в Российской Федерации сроки: интервале от 5 до 12 месяцев, то есть [17].

Поздняя диагностика целиакии могла была связана с малосимптомным ее течением, проявлявшимся минимальными кишечными и внекишечными нарушениями.

Скрининговые исследования, проводимые во многих странах, позволяют значительно раньше выявлять целиакию у детей [135, 194]. Согласно систематическому обзору (2018 г), выявление специфичных для глютеновой энтеропатии anti-tTG и EMA в среднем в мире составляет 1,4%, при этом, у 0,7% населения заболевание было подтверждено гистологически [200, 226].

В отечественной педиатрической практике скрининговые исследования по выявлению целиакии малочисленны, предполагаемая ее частота в России может составлять 1:100 - 1:250 [22], а у пациентов с дерматологическими заболеваниями неизвестна [8].

На II этапе настоящего исследования для определения частоты целиакии у пациентов с кожными заболеваниями нами впервые был проведен сплошной скрининг с помощью экспресс-тестов (POC-tests) среди 1000 пациентов в возрасте от 9 месяцев до 17 лет 7 месяцев (средний возраст 12,3±4,3 мес.) с различной хронической патологией кожи и последующая

верификация диагноза. Кроме того, у всех пациентов проводилось определение концентрации уровней sIgE к глютену в сыворотке крови.

На основе результатов проведенного скрининга на целиакию были сформированы три группы пациентов: группа I – с положительными экспресс-тестами и заподозренной целиакией (n=21); группа II - с выявленной сенсибилизацией к глютену (n=72); группа III – с отрицательным экспресс-тестом и без сенсибилизации к глютену (n=907).

У всех детей с хронической патологией кожи, включенных в скрининговое исследование проведена оценка физического развития с помощью программы «WHOAntroPlus», 2009 с расчетом Z-scores: длина тела (рост)/возраст, масса тела/возраст, ИМТ/возраст.

Установлено, что, несмотря на длительное течение дерматологических заболеваний, все антропометрические индексы у большинства 793 (79,3%), пациентов соответствовали средневозрастным параметрам. Недостаточность питания выявлена только у 57 (5,7%) больных, избыточное питание/ожирение встречалось в 2,6 раза чаще - у 150 (15%) детей. Высокорослость диагностирована у 27 (2,7%) детей, низкорослость, характерная для целиакии и других тяжелых хронических заболеваний, имелась только у 5 (0,5%) пациентов.

При оценке фактического питания детей, прошедших сплошной скрининг отмечено, что 57 (5,7%) пациентов (39 детей с атопическим дерматитом, 18 - с гнездной алопецией) до поступления в клинику придерживались безглютеновой диеты, назначенной по месту жительства. Остальные 943 пациента с различной дерматологической патологией не получали строгой элиминационной диеты.

В результате проведения скринингового обследования на целиакию положительные результаты экспресс-тестов получены у 21 (2,1%) пациента в возрасте от 4 лет 4 месяцев до 17 лет 7 месяцев, средний возраст 10,2±4,7 лет (группа I).

У большинства (17, 80,9%) детей антропометрические показатели соответствовали средневозрастным стандартам. Недостаточность питания была установлена только у 1 (4,8%) ребенка, избыточную массу тела/ожирение имело 3 (14,3%) ребенка. Низкорослость, характерная для целиакии установлена у 3 (14,3%) пациентов.

При проведении серологической и генетической диагностики у всех детей данной группы были выявлены высокие уровни антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA (118,6±23,9 Ед/мл), IgG (42,4±11,4 Ед/мл), а также и HLA-гаплотипы DQ2/DQ8, характерные для целиакии.

Морфологически диагноз «целиакия» был подтвержден у 18 (%) детей. У трех пациентов были диагностированы только высокие уровни anti-tTG и выявлены аллели HLA DQ2/DQ8, без морфологической картины глютеновой энтеропатии, что было расценено, как потенциальная целиакия и данным больным была назначена строгая безглютеновая диета, что соответствует рекомендациями Trovato CM с соавт, 2019 [240].

Среди пациентов с выявленной по скринингу целиакией подавляющее большинство составляли дети с атопическим дерматитом (57,1%), больные герпетиформным дерматитом, вульгарным псориазом, склеродермией, гнездной алопецией, встречались - в 9,5% случаев каждая патология, у одного (4,8%) ребенка диагносцировано витилиго.

Таким образом, частота целиакии у детей с дерматологическими заболеваниями при проведении сплошного скрининга составила 2,1%, что выше среднемировой частоты (1,4%), представленной в исследовании Singh P. с соавт, 2018 г [225].

Согласно данным анамнеза у всех детей отмечено недопустимо позднее выявление глютеновой энтеропатии (средний возраст 10,2±4,7 лет), поскольку ни одного ребенка до проведения скринингового обследования ранее не была заподозрена целиакия в связи с ее минимальными клиническими проявлениями на фоне тяжелого течения дерматологического заболевания.

При поступлении в клинику основными жалобами этих пациентов были: кожные проявления - у 19 (90,5%) детей, зуд кожи - 16 (76%), выпадение волос – 2 (9,5%). На частые боли в животе жаловались 3 (14,3%) пациента, на увеличение объема живота – 1 (5%) ребенок. Дефекты зубной эмали и множественный кариес обнаружены у 6 (28,5%) детей. Железодефицитная анемия на основании клинико-лабораторного обследования была диагностирована у 5 (23,8%) детей.

Большой интерес представляло сравнение жалоб, предъявляемых пациентами с целиакией, первоначально заподозренной по минимальным клиническим проявлениям и установленной в результате сплошного скрининга.

Установлено, что такие внекишечные проявления, как множественный кариес, дефекты зубной эмали, железодефицитная анемия в обеих группах детей встречались практически с одинаковой частотой (92 vs 90%, $p>0,05$). Однако, минимальные кишечные симптомы у пациентов, выявленных при проведении скрининга, встречались достоверно реже, чем у детей с целиакией, диагностированной на *I этапе* исследования, а именно: боли в животе (14,3 vs 20%, $p<0,01$), увеличение живота в объеме (4,8 vs 16%, $p<0,01$), нарушение стула (14,3 vs 32%, $p<0,01$), а также недостаточность питания (4,8 vs 20%, $p<0,01$). Напротив, тяжелое течение дерматологического заболевания отмечалось у больных с глютеновой энтеропатией, выявленной при проведении скрининга в 1,4 раза чаще (33 vs 24%, $p<0,01$) по сравнению с пациентами, у которых первоначально целиакия была заподозрена по клиническим проявлениям.

Таким образом, малосимптомное течение целиакии, средневозрастные показатели физического развития у большинства детей на фоне тяжелых и длительных проявлений дерматологических заболеваний отодвигали постановку диагноза «целиакия» до 4-18-летнего возраста детей, что является

чрезвычайно высоким риском развития бесплодия, онкологических и неврологических заболеваний у взрослых [218].

В условиях стационара всем 46 детям с установленным диагнозом «целиакия» в комплексную стандартную терапию была включена разработанная нами безглютеновая диета, дифференцированная по возрасту, которую было предписано соблюдать строго и пожизненно.

Отмечено, что после выписки из стационара строго придерживалось безглютеновой диеты большинство - 37 (80,4%) детей, нестрого или непостоянно - 7 (15,2%) пациентов, отказались от ее проведения 2 (4,4%) подростка из-за опасения набрать лишний вес.

Катамнестическом наблюдение было проведено через 6-12 месяцев за 37 пациентами, строго соблюдавшими безглютеновую диету. При этом непостоянные боли в животе и умеренное увеличение его объема сохранялись лишь у 3 (8,1%) детей, стул стал регулярным и нормальной консистенции у большинства 33 (89,2%) больных. Число пациентов с дефектом зубной эмали снизилось с 14 (37,8%) до 9 (24,3) человек. У большинства (86,5%) детей отмечены средневозрастные показатели физического развития, недостаточность питания полностью купировалась у 3 (8,1%) больных, избыточная масса тела сохранялась у 3 (8,1%) пациентов. Низкорослость определялась у 2 детей.

При оценке влияния безглютеновой диеты на кожный патологический процесс установлено, что у 75,7% детей была достигнута полная (24,3%) или частичная (51,4%) ремиссия. Отсутствие эффекта отмечено у 24,3% пациентов и было связано с длительным торпидным течением кожного заболевания.

Наиболее эффективной безглютеновая диета оказалась при герпетиформном дерматите Дюринга, у всех 10 пациентов отмечалась положительная динамика со стороны кожи, при этом у одного ребенка в виде полной, а у остальных больных - частичной ремиссии. При атопическом дерматите полная ремиссия достигнута у 5 (31,2%) из 16 детей в виде

уменьшения объема пораженной кожи, сохранение подострого течения кожного процесса (частичная ремиссия) - у 9 (56,2) больных, у 2-х (12,5%) пациентов эффект отсутствовал. У 2 детей с вульгарным псориазом получена частичная ремиссия. Лечение было эффективным у 4 (57,1%) детей с гнездной алопецией, при этом полная ремиссия достигнута у 3, частичная – у 1 ребенка. У больных с локализованной склеродермией и с витилиго положительного клинического эффекта получено не было.

На фоне безглютеновой диеты отмечена статистически значимое повышение уровней сывороточного железа (с 6,2±1,8 до 7,9±1,5 ммоль/л) и гемоглобина (со 115±21,3 до 132±28 г/л).

Высокую эффективность строгого соблюдения безглютеновой диеты подтверждает выраженное (p=0,000) снижение уровней антител к тканевой трансглутаминазе классов IgG (с 34,5±7,9 до 11,3±2,9 Ед/мл) и IgA (с 115,5±17,2 до 13,5±2,0 Ед/мл). В соответствии с рекомендациями ESPGHAN (2019) снижение уровней серологических показателей является весьма убедительным доказательством эффективности строгой безглютеновой диеты у больных целиакией и проведение инвазивных исследований в динамике становится не целесообразным [128]. Учитывая вышесказанное, в нашей работе ЭГДС повторно не проводилась.

Таким образом, на фоне безглютеновой диеты в составе комплексного лечения детей с дерматологической патологией, ассоциированной с целиакией отмечены, значительное улучшение их общего состояния, физического развития, а также положительная динамика со стороны кожного процесса у большей части пациентов на фоне нормализации серологических показателей.

Группу II (после проведения сплошного скрининга на целиакию) составили 72 (7,2%) ребенка в возрасте от 9 мес. до 12 лет 2 мес. (средний возраст 5,4 лет±3,4), с отрицательными результатами экспресс-теста на глютеновую энтеропатию, но с выявленными sIgE к глютену (от 3,5±0,8 до

100±11,6 и более Ед/мл). Это указывало на наличие от умеренных до очень высоких концентраций sIgE к данному белку.

Важно подчеркнуть, что эта группа была представлена исключительно пациентами с диагнозом «атопический дерматит». У детей с другими заболеваниями, данных за IgE-опосредованные механизмы сенсибилизации к глютену выявлено не было.

Анализ возрастного состава показал преобладание пациентов раннего (31,9%) и дошкольного (45,8%) возраста, в отличие от больных целиакией, средний возраст которых составлял 10,2±4,7 лет.

У большинства (48, 67%) детей отмечена средняя степень тяжести АтД, у остальные 24 (33%) пациентов - тяжелая.

В соответствии с данными анамнеза установлено, что атопический дерматит имел хроническое течение и протекал свыше 1 года у 72% пациентов, из них у 12,5% больных - 6 лет и более, частота рецидивов у большинства (67%) детей колебалась от 3 до 5 раз в год, в 28,8% случаев обострения кожного процесса отмечались 6 раз/год и чаще.

Большинство (72,2%) пациентов с АтД имели средневозрастные параметры физического развития, однако у 25% обследованных детей отмечены низкие антропометрические индексы. Недостаточность питания можно объяснить исключением из рациона больных от 3 до 7 продуктов, при отсутствии их адекватной замены, что значительно снижало пищевую ценность рациона, что совпадает с данными Макаровой С.Г. с соавт., 2021 [14].

Выявлена связь индекса тяжести атопического дерматита SCORAD и Z-scores антропометрических показателей. Она оказалась обратной сильной ($r=-0,71$) статистически значимой ($p<0,001$) с индексом WAZ, обратной умеренной ($r=-0,55$) статистически значимой с индексом HAZ и обратной сильной ($r=-0,75$) статистически значимой ($p<0,001$) – с индексом BAZ. Таким образом, установлено, что чем выше индекс тяжести атопического дерматита SCORAD,

тем ниже антропометрические индексы, характеризующие физическое развитие детей.

При поступлении в клинику пациентам на 7-10 дней была назначена диагностическая элиминационная гипоаллергенная безглютеновая диета, которая показала свою эффективность в виде уменьшения остроты кожного процесса, улучшения функционального состояния кишечника, что позволило на длительный срок назначить индивидуальную лечебную гипоаллергенную диету с исключением глютенсодержащих продуктов.

Катамнестическое наблюдение через 6-12 месяцев показало, что гипоаллергенную безглютеновую диету строго соблюдало большинство (n=61) детей, которые были включены в дальнейшее исследование.

Установлено, что если при поступлении в клинику у пациентов отмечалось только средне-тяжелое и тяжелое течение атопического дерматита, то на фоне строгого соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты отмечено значительное снижение до 18% ($p<0,01$) числа детей с тяжелым течением АтД, а также достоверное до 62,3% ($p<0,01$) уменьшение доли пациентов со средне-тяжелым течением заболевания. На фоне проводимой диетотерапии у 8 (13%) детей отмечено легкое течение АтД, а у 4 (6,6%) пациентов удалось достичь полную ремиссию заболевания, что свидетельствовало об эффективности проводимой диетотерапии.

У пациентов данной группы отмечено достоверное ($p<0,05$) снижение sIgE к глютену с 4,35±0,68 Ед/мл до 1,1±0,25 Ед/мл, однако полной нормализации указанных иммунологических показателей достигнуто не было, что указывает на необходимость дальнейшего продолжения лечебной диеты.

Установлено, что при строгом соблюдении гипоаллергенной безглютеновой диеты достоверно повысился процент детей со средневозрастными антропометрическими показателями ($p<0,05$) и избыточной массой тела, в тоже время статистически значимо ($p<0,001$) уменьшился процент детей с недостаточностью питания.

Таким образом, при атопическом дерматите, обусловленном пищевой аллергией, в первую очередь к глютену, необходимо назначать индивидуальную гипоаллергенную диету с исключением глютенсодержащих продуктов. Продолжительность диетотерапии определяется достижением устойчивой положительной динамики со стороны кожных проявлений аллергии, снижением уровня сенсибилизации к глютену, а также улучшением антропометрических показателей.

Группа III была представлена 907 пациентами, у которых в результате скрининга не было выявлено глютен-ассоциированных заболеваний кожи (отрицательный результаты экспресс-теста на целиакию и отсутствие sIgE к глютену). В связи с тем, что в группе II находились пациенты исключительно с диагнозом «атопический дерматит», в качестве сравнения в группе III учитывались только пациенты с указанным диагнозом (n=328). Данные группы были взяты для сравнения в связи с однородностью по дерматологическому заболеванию, что благодаря индексам тяжести АтД позволяет объективно оценивать динамику лечения.

Среди 328 пациентов с атопическим дерматитом группы III, до поступления в клинику 34 (10,4%) ребенка в возрасте от 9 мес. до 12 лет 2 мес. (средний возраст 5,4 лет±3,4 года) соблюдали гипоаллергенную безглютеновую (n=12) и безглютеновую (n=22) диеты в течение 6 месяцев и более.

Большинству (26, 76,5%) пациентов исключение глютена из питания было рекомендовано врачами без клинико-лабораторных доказательств его непереносимости. Установлено, что половина (17, 50%) пациентов строго соблюдала безглютеновую диету, остальные - в большей или меньшей степени ее нарушали. На фоне ограничения/исключения глютена значимого снижения тяжести течения АтД родителями отмечено не было.

В соответствии с распределением пациентов относительно тяжести течения атопического дерматита отмечено, что среднетяжелое течение

заболевания по индексу SCORAD было у большинства (25, 73,5%) детей, у 7 (20,5%) пациентов - тяжелое течение заболевания, у 2 (6%) - легкое течение АтД.

Оценка антропометрических индексов показала, что у большинства – 27 (79,4%) больных они находились в средневозрастных пределах. Практически с одинаковой частотой выявлялись дети, как с недостаточным 4 (11,7%), так и избыточным питанием 3 (8,8%), что совпадает с ранее проведенными исследованиями [14].

Развившуюся недостаточность питания у больных, находившихся на безглютеновой диете, можно объяснить сниженной пищевой ценностью их рационов в связи с отсутствием адекватной замены глютенсодержащих продуктов; в то же время избыточная масса тела могла быть обусловлена заменой глютенсодержащих продуктов и блюд, высококалорийными продуктами, а также увеличением объема съеденной пищи.

Всем 34 больным с атопическим дерматитом на фоне назначенной гипоаллергенной диеты проводилось диагностическое введение глютен-содержащих продуктов. При этом, через 5-7 дней от начала расширения безглютенового рациона у 5 (14,7%) пациентов отмечалось выраженное обострение АтД, что было расценено как не IgE-опосредованная аллергия к глютену, этим детям продолжили безглютеновое питание и они были исключены из дальнейшего исследования.

При отсутствии ухудшения кожного процесса - 29 пациентам постепенно продолжили расширение безглютеновой диеты за счет увеличения объема пшеничного хлеба до возрастной нормы, введения макаронных изделий, печенья, перловой и овсяной каш.

Динамика проявлений атопического дерматита и антропометрических показателей у этих детей были оценены через 6-12 месяцев. Установлено снижение числа детей с тяжелым течением атопического дерматита с 20,5 до 11,8% ($p<0,01$), уменьшение доли пациентов со среднетяжелым течением

заболевания с 73,5 до 61,8% ($p<0,01$). Легкое течение наблюдалось у 7 (20,6%) пациентов. Полную ремиссию атопического дерматита удалось достичь у 2 (5,9%) больных. Улучшение со стороны кожного процесса, в первую очередь, можно объяснить строгим выполнением родителями рекомендаций по терапии основного заболевания, во вторую – хорошей переносимостью глютенсодержащих продуктов, отсутствием аллергических реакций на их прием, при этов повышения уровня специфических IgE к глютену не наблюдался. На фоне рациона с включением глютенсодержащих продуктов отмечено достоверное ($p<0,001$) увеличение антропометрических показателей, что свидетельствует об улучшении физического развития пациентов. Так, установлено достоверное ($p<0,05$) увеличение процента детей с нормальным физическим развитием (с 75,7 до 82,5%) и уменьшение (в 2 раза, $p <0,05$) – с недостаточностью питания (с 13,8 до 6,8%).

Таким образом, что в результате проведенного сплошного скрининга глютен-ассоциированные заболевания кожи установлены у 9,3% пациентов, из них целиакия выявлена у 2,1%, аллергией к глютену – у 7,2% с атопическим дерматитом. У больных с дерматологическими заболеваниями целиакия характеризовалась малосимптомным течением с минимальными кишечными и/или внекишечными проявлениями.

Пациентам с атопическим дерматитом необходим дифференцированный подход к назначению безглютеновой диеты ориентируясь на наличие/отсутствие аллергии к глютену. Для доказательств этиологической значимости глютена в развитии атопического дерматита у детей необходимо проведение диагностической элиминационной диеты, заключающейся в полном исключении глютена на 7-10 дней и получение положительного ответа, а затем назначение лечебной гипоаллергенной безглютеновой диеты сроком на 6 месяцев и более.

Адекватно организованная безглютеновая диета для пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями оказывает положительное

воздействие на их нутритивный статус и способствует регрессии кожных проявлений заболевания.

В процессе исследования разработан алгоритм оптимизации диагностического поиска целиакии среди пациентов с дерматологической патологией и диетотерапии при глютен-ассоциированных заболеваниях кожи (рисунок 4.15)

Проведенное исследование позволило обосновать и выделить группу риска по развитию целиакии у детей с дерматологической патологией для своевременного назначения безглютеновой диеты, предотвращения прогрессирования основного заболевания и развития тяжелых необратимых осложнений глютеновой энтеропатии, также для проведения селективного скрининга серологических исследований (таблица 4.13).

Таблица 4.13

Группа риска по развитию целиакии у пациентов с дерматологической патологией

Дерматологическое заболевания	атопический дерматит, герпетиформный дерматит Дюринга, гнездная алопеция, вульгарный псориаз, склеродермия, витилиго
Стандартная терапия	- отсутствие эффекта
Отягощенный семейный анамнез	- родственники первой степени родства (родители, сибсы, страдающие целиакией), аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит
Клиническая картина:	
минимальные кишечные правления	- увеличение живота в объеме
	- боли в животе
	- неустойчивый стул и диарея
	- запоры
внекишечные проявления	- дефекты зубной эмали, множественный кариес
	- задержка физического развития
	- отставание в росте
	- избыточная масса тела и ожирение
	- анемия



Рисунок 4.15 **Алгоритм диагностики и диетотерапии при глютен-ассоциированых заболеваниях кожи**

ВЫВОДЫ

1. Скрининг на глютен-ассоциированные заболевания детей с дерматологической патологией показал частоту целиакии у 2,1% пациентов, что в 2 раза выше по сравнению с общепопуляционными эпидемиологическими данными, аллергия к глютену при атопическом дерматите была диагностирована в 7,2% случаев.
2. В результате комплексного обследования, включающего серологическое, морфологическое и генетическое исследование, проведенного у детей с хроническими дерматозами и положительными результатами экспресс-тестов, диагноз «целиакия» был подтвержден у 86% пациентов, у 14% детей выявлена «потенциальная целиакия».
3. Частота кишечных и внекишечных симптомов глютеновой энтеропатии (нарушение характера стула, абдоминальные боли, увеличение живота в объеме, железодефицитная анемия, дефекты зубной эмали) у пациентов, выявленных по результатам сплошного скрининга, была значимо ниже ($p<0,01$), чем у больных с целиакией, диагностированной по клиническим признакам.
4. Средний возраст постановки диагноза «целиакия» у пациентов с хроническими дерматозами составил 8,1±3,8 лет, несмотря на то, что все дети начали получать глютенсодержащие продукты на первом году жизни.
5. Среди больных целиакией, диагностированной посредством сплошного скрининга, число детей с нормальным нутритивным статусом было существенно выше, чем в группе пациентов с целиакией, выявленной по клиническим симптомам (81% vs 68%, $p <0,005$), с сопоставимой частотой (14,3% vs 12%, $p>0,05$) встречались избыточная масса тела и ожирение.

Недостаточность питания, характерная для классической целиакии, отмечалась редко - в 4,8% и 4% случаев соответственно.

6. Безглютеновые рационы, необоснованно назначенные пациентам с отсутствием сенсибилизации к глютену, были дефицитны по содержанию углеводов на 41%, белка – 19% жира – 15% и энергетической ценности – 28,5% по сравнению с нормами физиологических потребностей. Включение в состав гипоаллергенной безглютеновой диеты глютенсодержащих продуктов оптимизировало ее пищевую ценность, не вызывало повышения уровня специфических IgE к глютену и способствовало улучшению нутритивного статуса детей.
7. Разработанные 2 варианта лечебных диет для пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями кожи: безглютеновый - при целиакии и гипоаллергенный безглютеновый - при пищевой аллергии, в том числе с непереносимостью глютена, показали себя высокоэффективными, что подтверждалось положительной динамикой со стороны кожного процесса у 75,5% пациентов с глютеновой энтеропатией и у 39,3 % детей с аллергией к глютену, а также снижением уровня аутоантител к тканевой трансглутаминазе классов IgA (с 123,5 до 13,5 Ед/мл) и IgG (с 34,5 до 7,4 Ед/мл) - $p<0,000$) при целиакии и уровня специфических IgEк глютену с 4,35 до 1,1 Ед/мл ($p<0,05$) при атопическом дерматите.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Среди пациентов с хроническими дерматозами следует выделять группы риска по развитию целиакии. К ним относятся дети с отсутствием эффекта от стандартной терапии, с отягощенным семейным анамнезом по глютеновой энтеропатии, аутоиммунному тиреоидиту, ревматоидному артриту, а также больные с наличием внекишечных и/или минимальных кишечных проявлений.
2. Для скрининга на целиакию у пациентов с различной патологией кожи целесообразно использовать экспресс-тесты (POC tests), которые обеспечивают быструю диагностику (не более 10 мин), и не требуют наличия вспомогательного лабораторного оборудования, что делает возможным ее проведение в условиях лечебно-профилактических учреждений дерматологического профиля.
3. Пациенты с длительно протекающим, неподдающимся стандартному лечению атопическим дерматитом, нуждаются в определении уровня специфических IgE к глютену для решения вопроса о необходимости элиминации глютенсодержащих продуктов.
4. Пациентам с глютен-ассоциированными заболеваниями кожи необходимо назначение комплексной терапии, включающей наряду с лечением основной патологии назначение безглютеновой или гипоаллергенной безглютеновой диеты.
5. Безглютеновая диета назначается пациентам дерматологического профиля строго по показаниям, к которым следует отнести подтвержденные диагнозы «целиакия» или «пищевая аллергия к глютену», поскольку необоснованное ее применение способствует развитию у детей нутритивной недостаточности.
6. В условиях отделения целесообразно руководствоваться алгоритмом диагностики и диетотерапии при подозрении на глютен-ассоциированные заболевания кожи у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева А.А., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Вишнёва Е.А., Левина Ю.Г., Томилова А.Ю., Вознесенская Н.И. Пищевая аллергия к глютену. Современная диетотерапия. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(5): 71-75.
2. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Триада-Х. 1998: 496.
3. Бавыкина И.А. Нутритивный статус и оптимизация диетотерапии у детей с непереносимостью глютена. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. 2016:23.
4. Балаболкин И.И., Баранов А.А. Детская аллергология. Руководство для врачей. 2006: 688.
5. Балаболкин И.И., Чистова Л.В., Шавров А.А. Гастродуодениты у детей с атопическим дерматитом и дермореспираторным синдромом. Вопросы современной педиатрии. 2003; 2(2): 8-10.
6. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А. Целиакия: состояние проблемы. Лечащий врач. 2003; 6: 18-21.
7. Боровик Т.Э. Медико-биологические основы диетотерапии при пищевой непереносимости у детей раннего возраста. Диссертация доктора медицинских наук. 1994: 238.
8. Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Фисенко А.П., Гусева И.М., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Скворцова В.А., Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Лукоянова О.Л., Епишев Р.В., Материкин А.Ю., Амбарчян Э.Т., Радыгина Т.В., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Лохматов М.М., Куликов К.А. Целиакия у детей с патологией кожи: мультидисциплинарная проблема. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(5): 247–256.
9. Захарова И.Н., Боровик Т. Э., Коровина Н. А., Рославцева Е. А., Касаткина Е.Н., Дмитриева Ю.А. Целакия у детей: современный взгляд на проблему. Учебное пособие для врачей. 2013: 90.

10. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Андрюхина Е.Н., Дмитриева Ю.А., Дзебисова Ф.С. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10(4): 30-35.
11. Камалова А.А., Тимофеева Д.О., Шакирова А.Р. Современные аспекты диагностики целиакии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19(5):371-378.
12. Клинические рекомендации. Гнездная алопеция, Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020.
13. Кубанов А.А., Махнева Н.В., Знаменская Л.Ф. Клинические рекомендации. Дерматит герпетиформный. 2020: 24.
14. Макарова С.Г., Балаболкин И.И., Фисенко А.П. Пищевая аллергия у детей и подростков. Монография. 2021: 288.
15. Методические рекомендации «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». 2021.
16. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Кубанова А.А., Ильина Н.И., Курбачёва О.М., Вишнёва Е.А., Новик Г. А., Петровский Ф И., Макарова С.Г, Мурашкин Н.Н., Алексеева А.А., Селимзянова Л.Р., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 279–294.
17. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации»: методические рекомендации. 2019: 112.
18. Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Мурашкин Н.Н. Безглютеновая диета у детей с дерматологической патологией. Педиатрическая фармакология. 2022; 19(1): 27–32.
19. Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Мурашкин Н.Н. Распространенность целиакии среди детей с дерматологической патологией: одномоментное исследование с описанием серии госпитальных случаев. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(5):402–406.

20. Опрятин Л.А. Целикия у детей с патологией кожи: мультидисциплинарная проблема. Российский педиатрический журнал. 2020; 23(6): 408.
21. Ревякина В.А., Сенцова Т.Б., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А., Мухортых В.А., Шехет А.А., Черняк О.О. Новые подходы к диагностике непереносимости глютена у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(4): 144.
22. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Боровик Т.Э. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 4(188): 199-227.
23. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с атопическим дерматитом. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. 2015.
24. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. 2015.
25. Чебуркин А.А. Диагностика аллергической и неаллергической формы пищевой непереносимости у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013; 2: 44-51.
26. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. Immunol Rev. 2014; 260: 221–34.
27. Abenavoli L, Dastoli S, Bennardo L , Boccuto L, Passante M, Silvestri M, Proietti I, Potenza C, Luzza F, Nisticò SP. The skin in celiac disease patients: the other side of the coin. Medicina (Kaunas). 2019; 55 (9): 578.
28. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, Capizzi R, Rotoli M, Amerio PL, Gasbarrini G, Addolorato G. Cutaneous manifestations in celiac disease. World J. Gastroenterol. 2006; 12: 843–852.
29. Akbulut S, Gür G, Topal F, Senel E, Topal F, Alli N, Saritas Ü. Coeliac Disease-Associated Antibodies in Psoriasis. Ann. Dermatol. 2013; 25:298.
30. Akhondi H, Ross AB. Gluten Associated Medical Problems. 2022.
31. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. Nutrients. 2021; 13(11): 3993.

32. Almeida RC, Gandolfi L, De Nazaré Klautau-Guimarães M, Ferrari Í,Sandra MBS, Barbosa AAL,. Simões AL, Pratesi R, Oliveira SF. Does celiac disease occur in Afro-derived Brazilian populations? Am J Hum Biol. 2012; 24: 710–12.
33. 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; 7 (5): 583–613.
34. Antiga E, Maglie R, Quintarelli L, Verdelli A, Bonciani D, Bonciolini V, Caproni M. Dermatitis Herpetiformis: Novel Perspectives. Frontiers in Immunology. 2019; 10:1290.
35. Antiga E, Caproni M., Pierini I., Bonciani D, Fabbri P. Gluten-free diet in patients with dermatitis herpetiformis: not only a matter of skin. Archives of Dermatology. 2011; 47(8), 988–989.
36. Aronsson CA, Lee HS, Liu E, Uusitalo U, Hummel S, Yang J, Hummel M, Marian Rewers M, She J-X, Simell O, MD, Toppari J, Ziegler A-G, Krischer J, Virtanen SM, Norris JM, Agardh D and for the TEDDY STUDY GROUP. Age at gluten introduction and risk of celiac disease. Pediatrics. 2015; 135: 239–45.
37. Aronsson CA, Lee HS, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, Liu E, Lernmark Å, Norris JM, Agardh D; TEDDY Study Group. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish birth cohort. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14(3): 403-409.
38. Baigrie D, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis (Hypersensitivity Vasculitis). Treasure Island, FL, USA, 2018 .
39. Bartyik K; Varkonyi A, Kirschner A, Endreffy E, Turi S, Karg E. Erythema Nodosum in Association with Celiac Disease. Pediatr. Dermatol. 2004; 21: 227–230.
40. Bhatia BK, Millsop JW, Debbaneh M, Koo J, Linos E, & Liao W. Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a gluten-free diet. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014; 71(2): 350–358.
41. Bieber T. Atopic Dermatitis. N. Engl. J. Med. 2008; 358: 1483–1494.

42. Birkenfeld S, Dreiher J, Weitzman D, Cohen A. Coeliac disease associated with psoriasis. Br. J. Dermatol. 2009; 16: 1331–1334.
43. Bischof SC, Mayer JH, Manns MP. Allergy and the gut. Int Arch Allergy Immunol. 2000; 121:270–283.
44. Boehncke W, Boehncke S. More than skin-deep: The many dimensions of the psoriatic disease. Swiss Med. Wkly. 2014: 144.
45. Bonatto M, Kotze L, Orlandoski, M., Tsuchyia, R., de Carvalho, C., Lima, D., Kotze, L. Endoscopic evaluation of celiac disease severity and its correlation with histopathological aspects of the duodenal mucosa. Endoscopy International Open. 2016; 04(07): 767–777.
46. Bonciolini V, Antiga E, Fabbri P, Caproni M. Skin manifestations of celiac disease: Not always dermatitis herpetiformis. Int. J. Dermatol. 2014; 53: 352–353.
47. Bonciolini V, Bianchi B, Del Bianco E, Verdelli A, Caproni M. Cutaneous manifestations of non-celiac gluten sensitivity: Clinical histological and immunopathological features. Nutrients 2015; 7: 7798–7805.
48. Bramanti E, Cicciù M, Matacena G, Costa S, Magazzù G. Clinical Evaluation of Specific Oral Manifestations in Pediatric Patients with Ascertained versus Potential Coeliac Disease: A Cross-Sectional Study. Gastroenterol. Res. Pract. 2014: 1–9.
49. Buderus S, Wagner N, Lentze M. Concurrence of Celiac Disease and Juvenile Dermatomyositis: Result of a Specific Immunogenetic Susceptibility? J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1997; 25: 101–103.
50. Caminiti L, Passalacqua G, Magazzu G et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study, Pediatric Allergy and Immunology. 2005; 16 (5): 428–432.
51. Canova C, Zabeo V, Pitter G, Romor P, Baldovin T, Zanotti R, Simonato L. Association of maternal education, early infections, and antibiotic use with celiac disease: a population-based birth cohort study in northeastern Italy. Am J Epidemiol. 2014; 180(1):76-85.

52. Caproni M, Bonciolini V, D'Errico A, Antiga E, Fabbri P. Celiac disease and dermatologic manifestations: Many skin clue to unfold gluten-sensitive enteropathy. Gastroenterol. Res. Pract. 2012.
53. Cardinali C, Degl'innocenti D, Caproni M, Fabbri P. Is the search for serum antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase meaningful in psoriatic patients? Relationship between the pathogenesis of psoriasis and coeliac disease. Br. J. Dermatol. 2002; 147: 187–188.
54. Castellanos-Rubio A, Fernandez-Jimenez N, Kratchmarov R, Luo X, Bhagat G, Green PH, Schneider R, Kiledjian M, Bilbao JR, Ghosh S. A long noncoding RNA associated with susceptibility to celiac disease. Science. 2016; 352(6281):91-95.
55. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in firstdegree relatives of patients with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003; 36: 470–473.
56. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabrò A, Carroccio A, Castillejo G, Ciacci C, Cristofori F, Dolinsek J, et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: The new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013; 5: 3839–3853.
57. Catassi C, Elli L, Bonaz B, Bouma G, Carroccio A, Castillejo G, Cellier C, Cristofori F, de Magistris L, Dolinsek J et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients. 2015; 7: 4966–4977.
58. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, Sturgeon C, Helzlsouer K, Clipp SL, Gelfond D, Puppa E, Sferruzza A, Fasano A.. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. Ann Med. 2010; 42: 530–38.
59. Chang ALS, Raber I, Xu J, Li R, Spitale R, Chen J, Kiefer AK.; Tian C, Eriksson NK, Hinds DA.; et al. Assessment of the genetic basis of rosacea by genome-wide association study. J. Investig. Dermatol. 2015; 135: 1548–1555.
60. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: A review. J. Oral Pathol. Med. 2012; 41: 577–583.
61. Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115(1): 3-12.

62. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, Camilleri MJ, Rajkumar SV, Landgren O, Everhart JE, Murray JA. Trends and racial/ ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. Am J Gastroenterol. 2015; 110: 455–61.
63. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, Larson JJ, Lahr BD, Poland GA, Camilleri MJ, Murray JA. Prevalence and morbidity of undiagnosed celiac disease from a community-based study. Gastroenterology. 2017; 152: 830–839.
64. Christophers E. Psoriasis -Epidemiology and clinical spectrum. Clin. Exp. Dermatol. 2001; 26: 314–320.
65. Ciacci C, Cavallaro R, Iovino P et al. Allergy prevalence in adult celiac disease. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 1199–1203.
66. Cianferoni A, Khullar K, Saltzman R, et al. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. World Allergy Organ J. 2013; 6(1):14.
67. Cianferoni A, Muraro A. Food-induced anaphylaxis. Immunol Allergy Clin North Am. 2012; 32(1): 165–195.
68. Cianferoni A, Spergel JM. Food allergy: review, classification and diagnosis. Allergol Int.. 2009; 58(4): 457–466.
69. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. Journal of Asthma and Allergy. 2016: 13.
70. Ciccocioppo R, Kruzliak P, Cangemi G, Pohanka M, Betti E, Lauret E, Rodrigo L. The spectrum of differences between childhood and adulthood celiac disease. Nutrients. 2015$ 7: 8733–8751.
71. Cigic L, Gavic L, Simunic M, Ardalic Z, Biocina-Lukenda D. Increased prevalence of celiac disease in patients with oral lichen planus. Clin. Oral Investig. 2015; 19: 627–635.
72. Cipriani F, Marzatico A, Ricci G. Autoimmune diseases involving skin and intestinal mucosa are more frequent in adolescents and young adults sufering from atopic dermatitis. J Dermatol. 2017; 44:1341–1348.

73. Collin P, Korpela M, Hällström O, Viander M, Keyriläinen O, Mäki M. Rheumatic Complaints as a Presenting Symptom in Patients with Coeliac Disease. Scand. J. Rheumatol. 1992; 21: 20–23.
74. Compilato D, Carroccio A, Campisi G. Hidden coeliac disease in patients suffering from oral lichen planus. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012; 26: 390–391.
75. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. hronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study, Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012; 129: 1307-1313.
76. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity of scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Dermatology. 1993; 186: 23–31.
77. Corazza GR, Andreani ML, Venturo N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarrini G. Celiac disease and alopecia areata: Report of a new association. Gastroenterology. 1995; 109: 1333–1337.
78. Counsell CE, Taha A, Ruddell W. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. Gut. 1994; 35: 844–846.
79. Crespo-Escobar P, Mearin ML, Hervás D, Auricchio R, Castillejo G, Gyimesi J, Martinez-Ojinaga E, Werkstetter K, Vriezinga SL, Korponay-Szabo IR, Polanco I, Troncone R, Stoopman E, Kolaček S, Shamir R, Szajewska H, Koletzko S, Ribes-Koninckx C. The role of gluten consumption at an early age in celiac disease development: a further analysis of the prospective PreventCD cohort study. Am J Clin Nutr. 2017; 105: 890–96.
80. Cribier B, Caille A, Heid E, Grosshans E. Erythema nodosum and associated diseases. A study of 129 cases. Int. J. Dermatol. 1998; 37: 667–672.
81. Dahan S, Roth-Walter F, Arnaboldi P, Agarwal S, Mayer L. Epithelia: lymphocyte interactions in the gut. Immunol Rev. 2007; 215: 243-553.
82. Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszy´nski T. Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2008; 22: 1055–1061.

83. Daoud W, El Euch D, Mokni M Cherif F, Ben Tekaya N, Azaiz MI, Ben Osman-Dhahri A. Linear IgA bullous dermatosis associated with celiac disease. Ann. Dermatol. Venereol. 2006; 133: 588–589.
84. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, Doliner B, Delcanto G, Jimenez JJ. Alopecia Areata: Review of Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis, and New Treatment Options. Int. J. Trichol. 2018; 10: 51–60.
85. De Bastiani R, Gabrielli M, Lora L, Napoli L, Tosetti C, Pirrotta E, Ubaldi E, Bertolusso L, Zamparella M, De Polo M. et al. Association between Coeliac Disease and Psoriasis: Italian Primary Care Multicentre Study. Dermatology. 2015; 230: 156–160.
86. De D. Eruptive lichen planus in a child with celiac disease. Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol. 2008; 74: 164–165.
87. De Vos R, Boer W, Haas F. Is there a relationship between psoriasis and coeliac disease? J. Intern. Med. 1995; 237: 118.
88. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med. 1997; 3(7): 797-801.
89. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D, for the Guideline Development Group. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. BMJ 2015; 351: 4513.
90. Durand, J.; Lefevre, P.; Weiller, C. Erythema nodosum and coeliac disease. Br. J. Dermatol. 1991; 125: 291–292.
91. Egeberg A, Hansen P, Gislason G, Thyssen. J. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. J. Am. Acad. Dermatol. 2016; 74: 667–672.
92. Egeberg A, Weinstock LB, Thyssen EP, Gislason GH, Thyssen JP. Rosacea and gastrointestinal disorders: A population-based cohort study. Br. J. Dermatol. 2017; 176: 100–106.
93. Elli L, Bonura A, Garavaglia D, Rulli E, Floriani I, Tagliabue G, Contiero P, Bardella M. Immunological comorbity in coeliac disease: Associations, risk factors and clinical implications. J. Clin. Immunol. 2012; 32: 984–990.

94. Ertekin V, Tosun M, Erdem T. Screening of celiac disease in children with alopecia areata. Indian J. Dermatol. 2014; 59: 317.
95. Essoussi, A.S.; Jomaa, B.; El Fehaiel, A. Association of celiac disease with sclero-atrophic lichen in a child with the HLA-B8 group. Tunis. Med. 1981; 59: 506–507.
96. Evron E, Abarbanel JM, Branski D, Sthoeger ZM. Polymyositis, arthritis, and proteinuria in a patient with adult celiac disease. J. Rheumatol. 1996; 23: 782–783.
97. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003; 163: 286–92.
98. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology. 2001; 120: 636–651.
99. Fasano A, Sapone A, Zevallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. Gastroenterology. 2015; 148(6): 1195-204.
100. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. Gastroenterology. 2005; 128 (4): 68–73.
101. Fasano A. Systemic autoimmune disorders in celiac disease. Current Opinion in Gastroenterology. 2006; 22(6), 674–679.
102. Ferguson M, Wray D, Carmichael H, Russell R, Lee F. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. Gut. 1980; 21: 223–226.
103. Ferguson R, Basu M, Asquith P, Cooke W. Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. BMJ. 1976; 1: 11–13.
104. Fortune F, Buchanan J. Oral lichen planus and coeliac disease. Lancet. 1993; 341: 1154–1155.
105. Foti C, Cassano N, Palmieri VO, Portincasa P, Conserva A, Lamuraglia M, Palasciano G, Vena GA. Transverse leukonychia in severe hypocalcemia. Eur. J. Dermatol. 2004; 14: 67–68.
106. Fredriksson T, Pettersson U: Severe psoriasis: Oral therapy with a new retinoid. Dermatologica. 1978; 157: 238-244.

107. Freeman HJ. Adult celiac disease followed by onset of systemic lupus erythematosus. J. Clin. Gastroenterol. 2008; 42: 252–255.
108. Gabrielli M, Candelli M, Cremonini F et al. Idiopathic chronic urticaria and celiac disease, Digestive Diseases and Sciences. 2005; 50 (9): 1702–1704.
109. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, Capelli A, Valori A, Boldorini R, Oderda G. Clinical Pattern of Celiac Disease Is Still Changing. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2007; 45(5): 611–614.
110. García-Patos V, Pujol R, Barnadas M, Pérez M, Moreno A, Condomines J, Gelpi C, Rodríguez J, De Moragas J. Generalized acquired cutis laxa associated with coeliac disease: Evidence of immunoglobulin A deposits on the dermal elastic fibres. Br. J. Dermatol. 1996; 135: 130–134.
111. Goodenberger DM, Lawley TJ, Strober W, Wyatt L, Sangree MH, Jr, Sherwin R, Rosenbaum H, Braverman I, Katz SI. Necrolytic Migratory Erythema Without Glucagonoma. Arch. Dermatol. 1979; 115: 1429–1432.
112. Gray AM, Papanicolas IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. BMC Health Serv Res. 2010; 10: 105.
113. Greaves MW. Chronic idiophatic urticaria. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2003; 4: 363–368.
114. Greco L. The first large population based twin study of coeliac disease. Gut. 2002; 50(5): 624–8.
115. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N. Engl. J. Med. 2007; 357: 1731–1743.
116. Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, Raychaudhuri S, van Heel DA, Wijmenga C, de Bakker PI. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. Nat Genet. 2015; 47(6): 577-78.
117. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. Neurology. 2013; 80:1740–1745.
118. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay A, Grünewald R, Jarratt J, Kandler R, Rao D, Sanders D, Wharton S, Davies-Jones G. Myopathy associated with gluten sensitivity. Muscle Nerve 2007, 35, 443–450.

119. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2002; 72: 560–563.
120. Hallaji Z, Akhyani M, Ehsani A.H, Noormohammadpour P, Gholamali F, Bagheri M, Jahromi J. Prevalence of anti-gliadin antibody in patients with alopecia areata: A case-control study. Tehran Univ. Med. J. 2011; 68: 738–742.
121. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, & Lui H. Parametric Modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool. Archives of Dermatology. 2004; 140(6).
122. Hautekeete ML, De Clerck LS, Stevens WJ. Chronic urticaria associated with coeliac disease. Lancet. 1987; 1 (8525): 157.
123. Holdstock D, Oleesky S. Vasculitis in coeliac diseases. BMJ. 1970; 4: 369.
124. Holick, M. Vitamin D: A millenium perspective. J. Cell. Biochem. 2003; 88: 296–307.
125. http://www.who.int/childgrowth/software/en/
126. Humbert P, Pelletier F, Dreno B, Puzenat E, Aubin, F. Gluten intolerance and skin diseases. Eur. J. Dermatol. 2006; 16: 4–11.
127. Husby S, Koletzko S, . Korponay-Szabo´ I.R, Mearin M.L., Phillips A, Shamir R, Troncone R.,. Giersiepen K, Branski D., Catassi C., Lelgeman M., Maki M., Ribes-Koninckx C, Ventura A., Zimmer K.P., for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 136–160.
128. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K, Wessels M. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2020; 70(1): 141-156.

129. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. Acta Paediatr. 2000; 89: 165–71.
130. Jabri B, Sollid LM. T Cells in Celiac Disease. J. Immunol. 2017; 198: 3005–3014.
131. Jacobs L, Gilliam A, Khavari N, Bass D. Association between Lichen Sclerosus and Celiac Disease: A Report of Three Pediatric Cases. Pediatr. Dermatol. 2014; 31: 128–131.
132. Jones G, Wu S, Jang N, Fulcher D, Hogan P, Stewart G. Polymorphisms within the CTLA4 gene are associated with infant atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2006; 154: 467–71.
133. Jones SM, Burks AW, Dupont C. State of the art on food allergen immunotherapy: oral, sublingual, and epicutaneous. J Allergy Clin Immunol. 2014; 133(2): 318–323.
134. Jones FA. The skin: A mirror of the gut. Geriatrics. 1973; 28: 75–81.
135. Kang JY, Kang AHY, Green A, et al. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38: 226–245.
136. Karadag A, Kavala M, Ozlu E, Zindancı I, Ozkanlı S, Turkoglu Z, Zemheri E. The co-occurrence of lichen sclerosus et atrophicus and celiac disease. Indian Dermatol. Online J. 2014; 5: 106.
137. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. Hum Immunol. 2003; 64: 469–477.
138. Karhus LL, Skaaby T, Madsen AL, Thuesen BH, Schwarz P, Rumessen JJ, Linneberg A. The association of celiac disease and allergic disease in a general adult population. United European Gastroenterol. J. 2019; 7 (1): 78–89.
139. Katsikas G, Maragou M, Rontogianni D, Gouma P, Koutsouvelis I, Kappou-Rigatou I. Secondary cutaneous nodular AA amyloidosis in a patient with

primary Sjögren syndrome and celiac disease. J. Clin. Rheumatol. 2008; 14: 27–29.

140. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009; 102(5):410-415.
141. Kell C, Johnston C, Nolan N, Keeling P, Weir D. Necrolytic Migratory Erythema with Elevated Plasma Enteroglucagon in Celiac Disease. Gastroenterology. 1989; 96: 1350–1353.
142. Kelsey CE, & Torok KS. The Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: Responsiveness to change in a pediatric clinical population. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013; 69(2): 214–220.
143. Kia K, Nair R, Ike R, Hiremagalore R, Elder J, Ellis C. Prevalence of Antigliadin Antibodies in Patients with Psoriasis is Not Elevated Compared with Controls. Am. J. Clin. Dermatol. 2007; 8: 301–305.
144. King AL, Moodie SJ, Fraser JS, et al. Coeliac disease: investigation of proposed causal variants in the CTLA4 gene region. Eur J Immunogenet. 2003; 30: 427–432.
145. Kolchak N, Tetarnikova M, Theodoropoulou M, Michalopoulou A, Theodoropoulos D. Prevalence of antigliadin IgA antibodies in psoriasis vulgaris and response of seropositive patients to a gluten-free diet. J. Multidiscip. Healthc. 2017; 11: 13–19.
146. Krigel A, Turner KO, Makharia GK, Green PH, Genta RM, Lebwohl B. Ethnic variations in duodenal villous atrophy consistent with celiac disease in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14: 1105–1111.
147. Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PK, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. Gut 2016; 65: 1793–1798.
148. Lahteenoja H, Toivanen A, Viander M, Maki M, Irjala K, Raiha I, Syrjanen S. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. Eur. J. Oral Sci. 1998; 106: 899–906.

149. Lahteenoja H. Oral Mucosa Is Frequently Affected in Patients with Dermatitis Herpetiformis. Arch. Dermatol. 1998; 134: 756–758.
150. Lamarti F, Benelbarhdadi I, Khallaayoune M, Meziane M, Senouci K, Hassam, Ajana F-Z. Celiac disease and associated dermatological manifestations: a study of 280 patients. 2019.
151. Latif S, Jamal A, Memon I, Yasmeen S., Tresa V, Shaikh S. Multiple autoimmune syndrome: Hashimoto's thyroiditis, Coeliac disease and systemic lupus erythematosus (SLE). J. Pak. Med. Assoc. 2010; 60: 863–865.
152. Lebwohl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, Genta RM Decreased risk of celiac disease in patients with Helicobacter pylori colonization. Am J Epidemiol. 2013; 178: 1721–1730.
153. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. Lancet. 2018; 391 (10115): 70–81.
154. Lee LA, Burks AW. Food allergies: prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies. Annu Rev Nutr. 2006; 26: 539-65.
155. Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 12, 561–567.
156. Lemajic-Komazec S, Abenavoli L. Celiac disease and hearing loss. Bratislava Medical Journal. 118(09): 570–570.
157. Leonard, M. M., Sapone, A., Catassi, C., & Fasano, A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity. JAMA. 2017; 318(7): 647.
158. Lewis F, Lewis-Jones S, Gipson M. Acquired cutis laxa with dermatitis herpetiformis and sarcoidosis. J. Am. Acad. Dermatol. 1993; 29: 846–848.
159. Lindqvist U, Rudsander Å, Boström Å, Nilsson B, Michaëlsson G. IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis. Rheumatology. 2002; 41: 31–37.
160. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, lio Tonutti E, Amarri S, Barbato M, Barbera C, Barera G, Bellantoni A, Castellano E, Guariso G, et al. for the SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk.

Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. N Engl J Med. 2014; 371: 1295–303.

161. Liu E, Dong F, Barón AE, et al. High incidence of celiac disease in a long-term study of adolescents with susceptibility genotypes. Gastroenterology. 2017; 152: 1329–36.
162. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al, for the TEDDY Study Group. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. N Engl J Med 2014; 371: 42–49.
163. Losurdo G, Principi M, Iannone A, Amoruso A, Ierardi E, Di Leo A, Barone M. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: An expanding paradigm. World J. Gastroenterol. 2018; 24: 1521–1530.
164. Lu Y, Che H, Nikamo P, Qi Low H, Helms C, Seielstad M, Liu J, Bowcock A, Stahle M, Liao W. Association of Cardiovascular and Metabolic Disease Genes with Psoriasis. J. Investig. Dermatol. 2013; 133: 836–839.
165. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut. 2013; 62: 43–52.
166. Lundin KE, Scott H, Hansen T, Paulsen G, Halstensen TS, Fausa O, Thorsby E, Sollid LM. Gliadin-specific, HLA-DQ (alpha 1*0501,beta 1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. J Exp Med. 1993; 78:187-96.
167. Macho V, Coelho A, Veloso e Silva DM, Andrade D. Oral Manifestations in Pediatric Patients with Coeliac Disease -A Review Article. Open Dent. J. 2017; 11: 539–545.
168. Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene LC, Størdal K. Infections and risk of celiac disease in childhood: a prospective nationwide cohort study. Am J Gastroenterol. 2015; 110: 1475–84.
169. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. BMC Gastroenterol. 2013; 13: 109.

170. Marks J, Shuster S. Psoriatic enteropathy. Arch Dermatol. 1971;103: 676–678.
171. Matthias T, Pfeiffer S, Selmi C, Gershwin ME, Diagnostic challenges in celiac disease and the role of the tissue transglutaminase-neo-epitope. Clinical Reviews in Allergy and Immunology. 2010; 38 (2-3): 298–301.
172. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, Ben-Khalifa K, Dugave C, Tamouza H, van Niel G, Bouhnik Y, Lamarque D, Chaussade S, Malamut G, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Monteiro RC, Heyman M. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. J Exp Med. 2008; 205(1): 143-154.
173. Menni S, Boccardi D, Brusasco A. Ichthyosis revealing coeliac disease. Eur. J. Dermatol. 2000; 10: 398–399.
174. Menzies I, Pounder R, Heyer S, Laker M, Bull J, Wheeler P, Creamer B. Abnormal intestinal permeability to sugars in villous atrophy. Lancet. 1979; 314: 1107–1109.
175. Messenger AG, McKillop J, Farrant P, McDonagh AJ, Sladden M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopиecia areata 2012. British Journal of Dermatology. 2012; 166: 916-926.
176. Meyers S, Dikman S, Spiera H, Schultz N, Janowitz H. Cutaneous vasculitis complicating coeliac disease. Gut 1981; 22: 61–64.
177. Mičetić-Turk D. Epidemiology of coeliac disease. In:Dolinšek J, Ornik T, eds. Proceedings of International Coeliac Disease Meeting. Maribor University Medical Center. 2007: 37–48.
178. Michaelsson G, Gerden B, Ottosson M, Parra A, Sjoberg O, Hjelmquist G, Loof L. Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. Br. J. Dermatol. 1993; 129: 667–673.
179. Mirza N, Bonilla E, Phillips P. Celiac disease in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report and review of literature. Clin. Rheumatol. 2006; 26: 827–828.

180. Mokhtari F, Panjehpour T, Naeini F, Hosseini S, Nilforoushzadeh M, Matin M. The frequency distribution of celiac autoantibodies in alopecia areata. Int. J. Prev. Med. 2016; 7: 109.
181. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, Fugger L, Scott H, Norén O, Roepstorff P, Lundin KE, Sjöström H, Sollid LM. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. Nat Med. 1998; 4(6):713-717.
182. Montalto M, Diociaiuti A, Alvaro G, Manna R, Amerio PL, Gasbarrini G. Atypical mole syndrome and congenital giant naevus in a patient with celiac disease. Panminerva Med. 2003; 45: 219–221.
183. Moore M, Disler P. Drug sensitive diseases-I-acute porphyrias. Advers. Drug React. Bull. 1988; 129: 484–487.
184. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. Nat Rev Immunol. 2003; 3(4): 331-41.
185. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Mäki M; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. Ann Med 2010; 42: 587–95.
186. Nagui N, El Nabarawy E, Mahgoub D, Mashaly H, Saad N, El-Deeb D. Estimation of (IgA) anti-gliadin, anti-endomysium and tissue transglutaminase in the serum of patients with psoriasis. Clin. Exp. Dermatol. 2011; 36: 302–304.
187. Nieri M, Tofani E, Defraia E, Giuntini V, Franchi L. Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. J. Dent. 2017; 65: 1–10.
188. Not T, Tommasini A, Tonini G, Buratti E, Pocecco M, Tortul C, Valussi M, Crichiutti G, Berti I, Trevisiol C, Azzoni E, Neri E, Torre G, Martelossi S, Soban M, Lenhardt A, Cattin L, Ventura A. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type I diabetes mellitus. Diabetologia. 2001; 44: 151–155.

189. O'Mahony D, O'Mahony S, Whelton M, McKiernan J. Partial lipodystrophy in coeliac disease. Gut. 1990; 31: 717–718.
190. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. Th e histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999; 11 (10): 1185–1194.
191. Ojetti V, Aguilar Sánchez J, Guerriero C, Fossati B, Capizzi R, De Simmone C, Migneco A, Amerio P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. High prevalence of celiac disease in psoriasis. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98: 2574–2575.
192. Ojetti V, De Simone C, Aguilar Sanchez J, Capizzi R, Migneco A, Guerriero C, Cazzato A, Gasbarrini G, Amerio P, Gasbarrini A. Malabsorption in psoriatic patients: Cause or consequence? Scand. J. Gastroenterol. 2006; 41: 1267–1271.
193. Olsen, E. A., & Canfield, D. SALT II: A new take on the Severity of Alopecia Tool (SALT) for determining percentage scalp hair loss. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016; 75(6): 1268–1270.
194. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, et al. Prevalence of celiac disease in Latin America: a systematic review and meta-regression. PLoS One. 2015; 10:e0124040.
195. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Muzio L. Oral Manifestations of Celiac Disease. J. Clin. Gastroenterol. 2008; 42: 224–232.
196. Pinto-Sánchez MI, Verdu EF, Liu E, Bercik P, Green PH, Murray JA, Guandalini S, Moayyedi P.Gluten introduction to infant feeding and risk of celiac disease: systematic review and meta-analysis. J Pediatr. 2016; 168: 132-143.
197. Dieli-Crimi, R., Cénit, M. C., & Núñez, C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. Journal of Autoimmunity.2015; 64: 26–41.
198. Pulido-Pérez A, Avilés-Izquierdo J, Suárez-Fernández R. Cutaneous vasculitis. Actas Dermo-Sifiliogr. 2012; 103: 179–191.
199. Rachakonda T, Schupp C, Armstrong A, Psoriasis prevalence among adults in the United States. J. Am. Acad. Dermatol. 2014; 70: 512–516.

200. Ramakrishna BS, Makharia GK, Chetri K, Dutta S, Mathur P, Ahuja V, Amarchand R, Balamurugan R, Chowdhury SD, Daniel D, Das A, George G, Gupta SD, Krishnan A, Prasad JH, Kaur G, Pugazhendhi S, Pulimood A, Ramakrishna K, Verma AK. Prevalence of adult celiac disease in India: regional variations and associations. Am J Gastroenterol. 2016; 111: 115–123.
201. Ramírez-Sánchez AD, Tan IL, Gonera-de Jong BC, Visschedijk MC, Jonkers I, Withoff S. Molecular Biomarkers for Celiac Disease: Past, Present and Future. Int J Mol Sci. 2020; 21(22): 8528.
202. Randle HW, Winkelmann RK. Pityriasis rubra pilaris and celiac sprue with malabsorption. Cutis. 1980; 25: 626–627.
203. Reeves GE, Squance ML, Duggan AE, Murugasu RR, Wilson RJ, Wong RC, Gibson RA, Steele RH, Pollock WK. Diagnostic accuracy of coeliac serological tests: a prospective study. European Journal of Gastroenterology and Hepatology. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006; 18(5): 493-501.
204. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, Defelice AR, Kazlow P, Bhagat G, Gree PH. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2011; 53 (5): 528–531.
205. Ress K, Annus T, Putnik U, Luts K, Uibo R, Uibo O. Celiac Disease in Children with Atopic Dermatitis. Pediatr. Dermatol. 2014; 31: 483–488.
206. Riddle MS, Murray JA, Cash BD, Pimentel M, Porter CK. Pathogen-specific risk of celiac disease following bacterial causes of foodborne illness: a retrospective cohort study. Dig Dis Sci. 2013; 58: 3242–3245.
207. Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time, Aliment Pharm Ther. 2007; 26(9): 1217-1225.
208. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gómez de Castro C, de Dios A, Palacios L, & Santos-Juanes J. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. Nutrients. 2018; 10(7): 800.

209. Rodríguez-García C, González-Hernández S, Pérez-Robayna N, Guimerá F, Fagundo E, Sánchez R. Repigmentation of Vitiligo Lesions in a Child with Celiac Disease after a Gluten-Free Diet. Pediatr. Dermatol. 2011; 28: 209–210.
210. Rodriguez-Serna M, Fortea J, Perez A; Febrer I, Ribes C, Aliaga A. Erythema elevatum diutinum associated with celiac disease: Response to a gluten-free diet. Pediatr. Dermatol. 1993; 10: 125–128.
211. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Murray JA. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. Gastroenterology. 2009; 137: 88–93.
212. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. Am J Gastroenterol 2012; 107: 1538–44.
213. Russell P; Floridis J. Hypertrichosis Lanuginosa acquisita: A rare dermatological disorder. Lancet. 2016; 387: 2035.
214. Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103(5 Pt 1): 717-28.
215. Sander SD, Andersen AM, Murray JA, Karlstad Q, Husby S,Stordal K. Association Between Antibiotics in the First Year of Life and Celiac Disease. Gastroenterology. 2019; 156(8): 2217-2229.
216. Sansotta N., Guandalini S., Romano S., Amirikian K., Cipolli M., Tridello G., Jericho H. The Gluten Free Diet's Impact on Growth in Children with Celiac Disease in Two Different Countries. Nutrients. 2020; 12(6), 1547.
217. Saunders S, Moran T, Floudas A, Wurlod F, Kaszlikowska A, Salimi M, Quinn E, Oliphant C, Núñez G, McManus R et al. Spontaneous atopic dermatitis is mediated by innate immunity, with the secondary lung inflammation of the atopic march requiring adaptive immunity. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 137: 482–491.
218. Scherf KA, Catassi C, Chirdo F., Ciclitira PJ, Feighery C, Gianfrani C, Koehler P. Recent Progress and Recommendations on Celiac Disease From

the Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity. Frontiers in Nutrition. 2020.

219. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan 14;3(2):150-162
220. Schuppan D, Hahn E. Celiac Disease and its Link to Type 1 Diabetes Mellitus. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001; 14 (Suppl. S1): 597–605.
221. Scully C, Porter SR, Eveson JW. Oral lichen planus and coeliac disease. Lancet 1993; 341: 1660.
222. Shahmoradi Z, Najafian J, Naeini FF, Fahimipour F. Vitiligo and autoantibodies of celiac disease. Int. J. Prev. Med. 2013; 4: 200–203.
223. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, Sollid LM, Khosla C. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science. 2002; 297: 2275-2279.
224. Similä S, Kokkonen J, Kallioinen M. Cutaneous vasculitis as a manifestation of coeliac disease. Acta Paediatr. Scand. 1982; 71: 1051–1054.
225. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018; 16(6): 823–836.e2.
226. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, Kelly CP, Ahuja V, Makharia GK. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2018; 16 (6): 823–836.
227. Song M, Farber D, Bitton A, Jass J, Singer M, Karpati G. Dermatomyositis Associated with Celiac Disease: Response to a Gluten-Free Diet. Can. J. Gastroenterol. 2006; 20: 433–435.
228. Spencer J, Sollid LM. The human intestinal B-cell response. Mucosal Immunol. 2016; 9: 1113–1124.
229. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, Taki I, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Rotavirus infection

frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. Am J Gastroenterol. 2006; 101(10): 2333-2340.

230. Strazzulla L, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, Shapiro J. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. J. Am. Acad. Dermatol. 2018; 78: 1–12.
231. Sultan S, Ahmad Q, Sultan S. Antigliadin antibodies in psoriasis. Australas. J. Dermatol. 2010; 51: 238–242.
232. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, Fewtrell MS, Husby S, Papadopoulou A, Vandenplas Y, Castillejo G, Kolacek S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Lionetti E, Polanco I, Troncone R. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62(3): 507-513.
233. Takeshita J, Grewal S, Langan S, Mehta N, Ogdie A, Van Voorhees A, Gelfand J. Psoriasis and comorbid diseases. J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 76: 377–390.
234. Taraghikhah N, Ashtari S, Asri N, Shahbazkhani B, Al-Dulaimi D, Rostami-Nejad M, Zali MR. An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. BMC Gastroenterology. 2020; 20(1): 258.
235. Tasanen K, Raudasoja R, Kallioinen M, Ranki A. Erythema elevatum diutinum in association with coeliac disease. Br. J. Dermatol. 1997; 136: 624–627
236. Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ, Zone JJ. Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. J Invest Dermatol. 2015; 135: 623–25.
237. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2008; 162 (2): 164–168.
238. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease. Journal of Clinical Gastroenterology. 2020; 54(1): 8–21.

239. Thorisdottir K, Camisa C, Tomecki K, Bergfeld W. Necrolytic migratory erythema: A report of three cases. J. Am. Acad. Dermatol. 1994; 30: 324–329.
240. Trovato CM, Montuori M, Valitutti F, Leter B, Cucchiara S, Oliva S. The Challenge of Treatment in Potential Celiac Disease. Gastroenterology Research and Practice. 2019: 1–6.
241. Trynka G, Hunt K, Bockett N, Romanos J, Mistry V, Szperl A, Bakker S, Bardella M, Bhaw-Rosun L, Castillejo G et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. Nat. Genet. 2011; 43: 1193–1201.
242. TsoiL, Spain S, Knight J, Ellinghaus E, Stuart P, Capon F, Ding J, Li Y, Tejasvi T, Gudjonsson J et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. Nat. Genet. 2012; 44: 1341–1348.
243. Twaddl S, Wassif WS, Deacon AC, Peters TJ. Celiac disease in patients with variegate porphyria. Dig. Dis. Sci. 2001; 46: 1506–1508.
244. Two AM, Wu W, Gallo RL, Hata TR. Rosacea: Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. J. Am. Acad. Dermatol. 2015; 72: 749–758.
245. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Kittanamongkolchai W. Psoriasis and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. Indian J. Dermatol. 2017; 62: 41–46.
246. Vaz S, Franco C, Santos P, Amaral R. Skin and coeliac disease, a lot to think about: A case series. BMJ Case Rep. 2018.
247. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology 1999; 117: 297–303.
248. Villaverde R, Blasco Melguizo J, Menéndez García Estrada A, Díez García F. Erosive mucosal lichen associated to hyper IgE syndrome and coeliac disease. An. Pediatr. 2004; 60: 281–282.

249. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1165: 195–205.
250. Volta U, Bardazzi F, Zauli D, Franceschi L, Tosti A, Mounaro N, Ghetti S, Tetta C, Grassi A, Bianchi F. Serological screening for coeliac disease in vitiligo and alopecia areata. Br. J. Dermatol. 1997; 136: 801–802.
251. Vriezinga, S. L., Auricchio, R., Bravi, E., Castillejo, G., Chmielewska, A., Crespo Escobar, P., Mearin, M. L. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. N Engl J Med. 2014; 371: 1304–1315.
252. Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. Pediatrics. 2010; 125: e530–536.
253. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018; 32(5): 657–682.
254. Woo W, McMillan S, Watson R, Mccluggage W, Sloan J, McMillan J. Coeliac disease-associated antibodies correlate with psoriasis activity. Br. J. Dermatol. 2004; 151: 891–894.
255. Wray, D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. Dig. Dis. Sci. 1981; 26: 737–740.
256. Zamani F, Alizadeh S, Amiri A, Shakeri R, Robati M, Alimohamadi S, Abdi H, Malekzadeh R. Psoriasis and Coeliac Disease; Is There Any Relationship? Acta Derm.-Venereol. 2010; 90: 295–296.
257. Zauli D, Grassi A, Granito A, et al. Prevalence of silent coeliac disease in atopics. Dig Liver Dis. 2000; 32: 775–779.
258. Zis P., Hadjivassiliou M. Treatment of Neurological Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. Current Treatment Options in Neurology. 2019; 21(3): 10.

Приложение 1

Список исключаемых и разрешаемых продуктов и блюд безглютеновой диеты

Строго запрещаются продукты и блюда, имеющие в своем составе пшеницу, рожь, ячмень и овес:

- хлеб, сушки, сухари, печенье, в том числе овсяное, баранки, соломка, хлебцы, булочки и др. выпечка, торты, кондитерские изделия, блины и пироги;
- мука, отруби, крупы;
- кондитерские изделия с ячменной патокой, кукурузные хлопья с ячменным солодом,
- макароны, вермишель, рожки, спагетти, лапша и др.;
- вареные колбасы, сосиски, котлеты, биточки, тефтели из рубленого мяса и рыбы;
- полуфабрикаты из измельченного мяса и рыбы, мясные и рыбные консервы, имитации морепродуктов - крабовые палочки, крабовое мясо и др.
- мука и сухари для панировки,
- пельмени, вареники, сырники, творожные пасты и сырки;
- консервы в томатном соусе, подливы к мясным и рыбным блюдам на пшеничной муке;
- томатная паста, кетчуп; готовый майонез и горчица, соевый соус;
- концентрированные сухие супы, бульонные кубики, картофельное пюре быстрого приготовления; картофельные и кукурузные чипсы, замороженный картофель «фри»;
- овощные консервы (икра);
- мороженое, йогурты, творожные сырки и пасты, плавленые сыры;
- карамель, соевые и шоколадные конфеты с начинкой, повидло промышленного выпуска и др.;

- кофейные напитки (суррогат кофе), квас

Разрешаются:

- безглютеновые аналоги хлеба, хлебобулочных, кондитерских и макаронных изделий;
- молочные каши из рисовой, гречневой, кукурузной и пшенной круп или хлопьев;
- отварные безглютеновые макароны и вермишель;
- супы вегетарианские овощные, овоще-крупяные (из разрешенных круп) или молочные;
- молоко и кисломолочные продукты, творог, сыр, сметана (в блюдах),
- яйца вареные или в виде парового омлета;
- нежирные сорта мяса и рыбы;
- овощи отварные и в сыром виде, зелень петрушки и укропа, спелые сладкие фрукты и ягоды, различные соки;
- сладости (мед, варенье и джем домашнего приготовления);
- масло сливочное и растительное (в блюдах).

В домашних условиях ассортимент разрешаемых продуктов может быть расширен за счет таких безглютеновых круп, как чумиза, киноа, амарант, саго, сорго, тэфф, безопасных муки и крахмала, полученный из картофеля, риса, кукурузы, а также сертифицированных безглютеновых продуктов промышленного производства, содержание глютена в которых не превышает 20 ppm.

Пища готовится на пару, отваривается, запекается, тушится, не измельчается или пюрируется.

Приложение 2

Примерное 7-дневное меню безглютеновой диеты для детей 3 лет и старше

Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	воскресенье
Завтрак						
Каша гречневая на молоке	Каша кукурузная на молоке	Каша пшенная на молоке	Каша рисовая на молоке	Каша кукурузная на молоке	Каша гречневая на молоке	Каша рисовая на молоке
Омлет	Сыр	Творог детский	Сыр	Омлет	Сыр	Творог детский
Масло слив.	Масло слив.	Масло слив.	Масло слив.	Масло слив.	Масло слив.	Масло слив.
Какао с молоком	Чай	Чай	Какао с молоком	Чай	Чай	Какао с молоком
2 завтрак						
Сок фруктовый	Бананы	Сок фруктовый	Груши свежие	Яблоки свежие	Груши свежие	Яблоки свежие
Обед						
Свекла тушеная с яблоками	Огурец свежий	Горошек зеленый отварной	Томат свежий	Огурец свежий	Горошек зеленый отварной	Огурец свежий
Суп гороховый	Щи из свежей капусты, вегетарианские	Суп картофельный с рисом	Суп из сборных овощей вегетарианский	Рассольник со сметаной вегетарианский	Борщ из свежей капусты Вегетарианский	Суп из сборных овощей вегетарианский
Мясо кролика тушеное с растительным маслом	«Ежики» с рисом	Индейка тушеная с растительным маслом	Мясо отварное	«Ежики» с рисом	Куры отварные	Мясо отварное
Рис отварной	Макароны безглютеновые. отварные с растительным маслом	Пюре картофельное	Каша гречневая рассыпчатая	Пюре картофельное	Рис отварной	Каша гречневая рассыпчатая
Напиток из вишни с	Отвар шиповника	Напиток из компотной смеси	Компот из свежих яблок	Компот из черной смородины	Напиток из вишни	Компот из свежих яблок

Приложение 2, продолжение

Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	воскресенье
Полдник						
Хлебцы безглютеновые + чай	Печенье безглютеновое + чай	Хлебцы безглютеновые + чай	Печенье безглютеновое + чай	Хлебцы безглютеновые + чай	Печенье безглютеновое + чай	Хлебцы безглютеновые + чай
Ужин						
Огурец свежий	Томат свежий	Икра морковная	Огурец свежий	Свекла тушеная с яблоками	Огурец свежий	Томат свежий
Рыба отварная	Голубцы ленивые	Рыба отварная	Индейка тушеная с растительным маслом	Плов с говядиной	Индейка тушеная с растительным маслом	Рагу из овощей с отварным мясом
Пюре картофельное		Рис отварной	Макароны безглютеновые, отварные с растительным маслом	Кекс безглютеновый с яблоком	Вермишель безглютеновая, отварная с растительным маслом	Кекс безглютеновый с яблоком
Чай	Чай	Чай	Чай	Чай	Чай	Чай
На ночь						
Ряженка	Ряженка	Кефир	Ряженка	Кефир	Биолакт	Биойогурт детский
Хлеб безглютеновый на весь день - 50-300 г						
Пищевая ценность среднесуточного рациона при соблюдении возрастных (от 3 до 18 лет) объемов пищи колеблется в пределах: белок 55-80 г, жиры 56-89 г, углеводы 240-390 г. Энергоценность рационов - 1700-2700 ккал Рекомендуемые нормы потребления: белок 54 -81 г, жиры 60- 90 г, углеводы 251-392 г, энергоценность 1800 – 2700 ккал.						

Приложение 3

Список исключаемых и разрешаемых продуктов и блюд гипоаллергенной безглютеновой диеты.

Из диеты исключаются:

- продукты, обладающих высоким сенсибилизирующим потенциалом (рыба, яйца, морепродукты, шоколад, кофе, какао, орехи, мед и др.);
- продукты, содержащие глютен и его добавки;
- продукты, содержащие гистамин и являющиеся гистаминолибераторами– квашеная капуста, шпинат, ферментированные сыры, соя, какао, ветчина, томаты, клубника, цитрусовые, шоколад, кофе, помидоры, бананы, арахис;
- пищевые добавки (искусственные красители, ароматизаторы, консерванты, эмульгаторы).

Цельное коровье молоко и его производные исключаются или ограничиваются (по показаниям)

Разрешаются (с учетом индивидуальной переносимости):

- крупы: гречневая, рисовая, кукурузная и пшенная;
- кефир, йогурты, ряженка без фруктовых добавок, неострые сорта твердого сыра
- нежирные сорта мяса: кролик, индейка, говядина, детские мясные консервы промышленного выпуска (без глютенсодержащих добавок);
- кабачки, все виды капусты, стручковая фасоль, картофель, молодой зеленый горошек, зелень петрушки, укропа;
- зеленые и белые яблоки, груши; белая и красная смородина, крыжовник, слива;
- растительное масло (кукурузное, подсолнечное, оливковое), топленое сливочное масло.

Пища готовится на пару, отваривается, запекается, тушится, не измельчается или пюрируется.

Приложение 4

Примерное 7-дневное меню гипоаллергенной безглютеновой диета для детей 3 лет и старше

Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	Воскресенье
1-й завтрак						
Каша гречневая на ½ молока с маслом растительным или сливочным топленым	Каша кукурузная на ½ молока с маслом растительным или сливочным топленым	Каша пшенная на ½ молока с маслом растительным или сливочным топленым	Каша рисовая на ½ молока с маслом растительным или сливочным топленым	Каша кукурузная на ½ молока с маслом растительным или сливочным топленым	Каша гречневая на ½ молока с маслом растительным или сливочным топленым	Каша рисовая на ½ молока с маслом растительным или сливочным топленым
Пюре мясное детское						
Яблоко печеное	Груша печеная	Яблоко печеное	Груша печеная	Банан	Яблоко печеное	Груша печеная
Чай	Чай	Чай	Чай	Чай	Чай	Чай
2-й завтрак						
Груши свежие	Банан	Яблоки свежие зеленые	Груши свежие	Яблоки свежие зеленые	Груши свежие	Яблоки свежие зеленые
Обед						
Огурец свежий	Огурец свежий	Цветная капуста отварная	Огурец свежий	Огурец свежий	Капуста брокколи отварная	Огурец свежий
Суп картофельный с мелкошинкованным и овощами вегетарианский	Щи из свежей капусты, вегетарианские	Суп картофельный с рисом	Суп из сборных овощей вегетарианский	Суп рисовый с кабачками вегетарианский	Щи из свежей капусты, вегетарианские	Суп рисовый с кабачками вегетарианский,
Мясо кролика тушеное с растительным маслом	«Ежики» с рисом	Индейка тушеная с растительным маслом	Мясо отварное	«Ежики» с рисом	Куры отварные	Мясо отварное
Рис отварной	Макароны безглютеновые отварные с растительным. маслом	Пюре картофельное на воде с растительным маслом	Каша гречневая рассыпчатая	Пюре картофельное пюре на воде с растительным маслом	Рис отварной	Каша гречневая рассыпчатая
Компот из свежих яблок	Компот из свежих яблок	Компот из свежих яблок	Компот из свежих яблок	Компот из свежих яблок	Компот из свежих яблок	Компот из свежих яблок

Приложение 4, продолжение

Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница	Суббота	Воскресенье
Полдник						
Хлебцы безглютеновые. рисовые Кефир	Хлебцы безглютеновые гречневые Йогурт	Хлебцы безглютеновые кукурузные Кефир	Хлебцы безглютеновые рисовые Йогурт	Хлебцы безглютеновые. кукурузные Ряженка	Хлебцы безглютеновые. гречневые Йогурт	Хлебцы безглютеновые. рисовые Кефир
Ужин						
Огурец свежий	Огурец свежий	Капуста брокколи отварная	Огурец свежий	Цветная капуста отварная.	Огурец свежий	Огурец свежий
Пюре картофельное на воде с растительным маслом	Голубцы ленивые	Рис отварной	Макароны безглютеновые. отварные с растительным маслом	Плов из мяса птицы (индейка)	Вермишель безглютеновая отварная с растительным маслом	Пюре картофельное на воде с растительным маслом
Индейка отварная		Мясо отварное	Кролик тушеный с растительным маслом		Индейка тушеная с растительным маслом	Рагу из овощей с отварным мясом
Чай	Чай	Чай	Чай	Чай	Чай	Чай
На ночь						
Ряженка	Ряженка	Йогурт	Ряженка	Кефир	Биолакт	Биойогурт детский
Хлеб безглютеновый (на весь день) 150-300г						
Пищевая ценность среднесуточного рациона в зависимости от возраста (от 3 до 18 лет) колеблется в пределах: белок 51-80 г, жиры 57-86 г, углеводы 230-360 г. Энергоценность рационов - 1650-2550ккал Рекомендуемые нормы потребления: белок 54 -81 г, жиры 60- 90 г, углеводы 251-392г, энергоценность 1800 – 2700 ккал						