

## Новые аспекты диагностики, профилактики и лечения целиакии у детей

**А.Т. Камилова**, <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, [okamilova@mail.ru](mailto:okamilova@mail.ru)

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3

### Резюме

Целиакия постепенно превратилась в эпидемиологически значимый феномен, привлекая внимание научного сообщества. В обзоре материалов ежегодного собрания 56<sup>th</sup> ESPGHAN 2024 Annual Meeting, прошедшего в мае 2024 г. в Милане (Италия), были рассмотрены новые направления в диагностике, выявлении факторов риска, таргетном лечении и профилактике целиакии у детей. С докладами выступили ведущие исследователи целиакии из Италии, Германии и США. В частности, профессор R. Tronconi (Италия) в качестве приоритетных направлений в изучении наметил следующие: предотвращение/ослабление прогрессирования целиакии, скрининг для ранней диагностики, неинвазивные маркеры, педиатрические особенности нового лечения, показания к таргетной терапии. Профессор S. Koletzko (Германия) изложила позиции Европейского и Североамериканского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по таргетному лечению целиакии у детей. Были озвучены основные направления таргетного лечения детей с целиакией. S. Koletzko отметила, что необходима разработка клинических руководств для новых методов лечения целиакии у детей по целевым группам. Желательным вариантом будет первичная профилактика для детей с высоким генетическим риском и вторичная профилактика для потенциальной целиакии. Особое место занимают данные о диагностике целиакии у детей, находящихся на безглютеновой диете. Рассмотрены новые направления в проведении провокации глютеном и возможность проведения биопсии залуковничного отдела двенадцатиперстной кишки без провокации, основанные на иммунофенотипировании лимфоцитов с помощью проточной цитометрии. В обзоре также обобщены данные современной литературы по темам, рассматриваемым на 56<sup>th</sup> ESPGHAN 2024 Annual Meeting.

**Ключевые слова:** целиакия, дети, диагностика, профилактика, лечение

**Для цитирования:** Камилова АТ. Новые аспекты диагностики, профилактики и лечения целиакии у детей. *Медицинский совет*. 2025;19(19):130–137. <https://doi.org/10.21518/ms2025-315>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## New aspects of the diagnosis, prevention and treatment of celiac disease in children

**Altinoy T. Kamilova**, <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, [okamilova@mail.ru](mailto:okamilova@mail.ru)

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan

### Abstract

Celiac disease has gradually become an epidemiologically significant phenomenon, attracting the attention of the scientific community. The review of the materials of the 56<sup>th</sup> ESPGHAN 2024 Annual Meeting, held in May 2024 in Milan (Italy), considered new directions in diagnostics, identification of risk factors, targeted treatment and prevention of celiac disease in children. Presentations were made by leading celiac disease researchers from Italy, Germany and the USA. In particular, Professor R. Tronconi (Italy) outlined the following areas as priority directions in celiac disease research: prevention/reduction of celiac disease progression, screening for early diagnosis, non-invasive markers, paediatric features of new treatment, indications for target therapy. Prof S. Koletzko (Germany) presented the positions of the European and North American Society of Paediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists on the target treatment of celiac disease in children. A special place is occupied by data on the diagnosis of celiac disease in children on a gluten-free diet. New directions in conducting gluten provocation and the possibility of performing a biopsy of the retrobulbar part of the duodenum without provocation, based on immunophenotyping of lymphocytes using flow cytometry, are considered. The review also summarizes the data of modern literature on the topics discussed at the 56<sup>th</sup> ESPGHAN 2024 Annual Meeting.

**Keywords:** celiac disease, children, diagnostics, prevention, treatment

**For citation:** Kamilova AT. New aspects of the diagnosis, prevention and treatment of celiac disease in children. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(19):130–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-315>.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Целиакия (Ц) – это системное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным повреждением тонкой кишки, вызванным потреблением глютена у генетически предрасположенных лиц [1–3].

Распространенность Ц в мире оценивается в 0,6–1% от общего числа населения [4]. Однако по-прежнему в значительной степени Ц недодиагностируется в развивающихся странах и в большей степени затрагивает детей [5, 6]. В то же время ошибочный диагноз Ц становится актуальной проблемой во всем мире [7]. Для оптимизации точности диагностики, чтобы избежать опасных для жизни осложнений [8], возникающих в результате нераспознанной Ц, с одной стороны, и ненужных финансовых затрат, а также ухудшения качества жизни из-за неправильного назначения пожизненной безглютеновой диеты (БГД), с другой стороны, необходимы методы диагностики, основанные на доказательных данных. В данном обзоре обобщены данные современной литературы по темам, посвященным Ц и рассматриваемым на 56<sup>th</sup> ESPGHAN 2024 Annual Meeting (Милан, Италия, 14–18 мая).

## ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОФИЛАКТИКА И РАННИЕ БИОМАРКЕРЫ ЦЕЛИАКИИ

В первый день конференции с докладом «Прошлое, настоящее и будущее в исследованиях целиакии» выступил Ricardo Tronconi (Europien Labartory for Investigation of Food-induced Diseases University Federico), который обозначил топ приоритетов для научных исследований.

● **Рисунок 1.** Естественное течение целиакии: факторы окружающей среды, возможные цели стратегий профилактики и биомаркеры для выявления детей из группы риска

● **Figure 1.** Natural history of celiac disease: environmental factors possible target of prevention strategies and biomarkers to identify at risk children



которые были озвучены как выявление факторов риска и поиск новых биомаркеров Ц. К факторам риска профессор отнес ранние инфекции, избыточное употребление глютена, HLA 2-го класса.

Как видно из *рис. 1*, еще до поступления в питание глютена происходят изменения, по которым можно предположить развитие Ц у детей: изменение липидомики, субклиническое воспаление, отставание в развитии [9].

К ранним биомаркерам (до введения в питание глютена) были отнесены также экспрессия генов, определенные цитокины, Mi RNA (молекулы РНК, принимающие участие в регуляции экспрессии генов). Было показано, что еще до введения глютена генетически предрасположенные дети, у которых в течение жизни разовьется заболевание, демонстрируют специфический профиль фосфолипидов. Специфические триглицериды, повышенные при прогрессировании Ц, могут быть обусловлены реакцией организма на нарушение поступления основных липидов в тонкий кишечник, требующее липогенеза *de novo*. Ограничено количество алкилацил-фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина, а также продолжительность грудного вскармливания позволяют отличить младенцев, у которых в будущем разовьется Ц [10–12].

До сероконверсии у младенцев, у которых впоследствии разовьется заболевание, отмечаются и другие особенности. Так, M. Galatola et al. показали, что небольшой набор не-HLA-генов по-разному экспрессируется у людей из группы риска, у которых затем развивается заболевание уже на первом году жизни, задолго до появления других клинических и серологических признаков целиакии [13].

Также микроРНК рассматривались как возможные биомаркеры, способные предсказать заболевание. Действительно, некоторые исследования показали, что как на уровне тканей, так и на уровне крови существуют профили микроРНК, способные отличить пациентов с Ц от контрольной группы [14].

Сероконверсия, т. е. появление в сыворотке крови антител к тканевой трансглутаминазе и других аутоантител, связанных с Ц, является важным этапом естественной истории заболевания. Однако они не всегда связаны с повреждением слизистой оболочки, более того, они не приводят автоматически к эволюции в сторону атрофии ворсинок. Напротив, от 30 до 90% антител могут исчезать из сыворотки [15], что указывает на то, что такое состояние, как потенциальная Ц (нормальная слизистая, но наличие аутоантител), все еще представляет собой ситуацию, поддающуюся профилактике, когда можно остановить прогрессирование до полномасштабного заболевания.

Вопрос о том, может ли количество глютена в момент отлучения от груди и на первом году жизни каким-либо образом влиять на риск развития Ц, был предметом различных исследований. В исследовании PREVENT CD было показано, что структура потребления глютена, а также количество глютена, потребляемого в первые три года жизни, не влияют на развитие Ц [16], хотя в подгруппе с более низким генетическим риском была отмечена тенденция к положительному эффекту, что позволяет предположить, что эффект, связанный с количеством глютена, может стать более заметным у лиц с более низким генетическим риском. Более того, недавно были опубликованы данные по двум когортам риска развития диабета 1-го типа [17] и по норвежской когорте матери и ребенка [18], которые свидетельствуют о том, что потребление глютена (около 3–10 г/день) связано с развитием аутоиммунитета к СД1 и Ц. Сопоставив все эти исследования, можно сделать вывод, что один лишний кусочек хлеба (2 г/день глютена) может привести к увеличению риска развития Ц на 20–50%. Интересно, что количество глютена может сочетаться с другими факторами риска, в частности инфекциями в первые годы жизни, развития Ц. На это указывает недавнее наблюдение в рамках исследования TEDDY об аддитивном эффекте более 10 г/день потребляемого глютена и вирусной инфекции [19].

В последние годы все большее распространение получает идея о том, что глютен не является единственным питательным фактором для развития Ц, а скорее, речь может идти о том, что определенный режим питания может вызывать начальное воспалительное состояние, повышая восприимчивость к хроническим заболеваниям [20]. Работа M. Barroso et al. показала, что «благоразумная» диета в течение одного года жизни, содержащая больше фруктов, овощей, растительного масла и злаков и меньше закусок, кондитерских изделий и сахара, другими словами, более похожая на средиземноморскую диету, способна снизить уровень аутоиммунитета при Ц в течение 6 лет [21].

Другая важная гипотеза заключается в том, что процесс аутоиммунитета, приводящий к Ц, стимулируется

или включается при возникновении распространенных инфекций в период, предшествующий началу заболевания. Авторы нескольких исследований предположили, что ранние инфекции могут способствовать риску развития Ц. Прежде всего повторные инфекции ротавирусом [22, 23] и пареховирусом [23] были связаны с риском развития Ц. В исследовании TEDDY желудочно-кишечные инфекции повышали риск развития аутоиммунной Ц на 33% у генетически предрасположенных детей последующие 3 мес. жизни [24].

В Норвежском когортном исследовании матери и ребенка у детей с более чем 10 инфекциями в возрасте до 18 мес. риск развития Ц на более позднем этапе жизни был значительно выше, чем у детей с менее чем 4 инфекциями [25]. Впоследствии в той же когорте было показано, что повышенный риск развития Ц связан с желудочно-кишечными инфекциями, вызванными преимущественно энтеровирусами, особенно если инфекция была получена до сероконверсии [26].

Было предположено, что существует кумулятивный эффект воздействия энтеровируса и большего количества глютена, потребляемого в первые 2 года жизни [19]. Интересно, что в итальянском проспективном когортном исследовании с риском Ц были связаны и нежелудочные инфекции: более высокая частота инфекций дыхательных путей среди пациентов с Ц в первые 24 мес. жизни значительно способствовала дискриминации больных по сравнению с контрольной группой [27]. Учитывая важную роль инфекций, вакцинация была показана в качестве стратегии профилактики. Так, в нескольких исследованиях было показано снижение частоты заболеваний у людей, вакцинированных против ротавируса [24, 28]. Кроме того, в настоящее время проводится исследование с использованием вакцины против вируса Коксаки для профилактики сахарного диабета и Ц (клиническое исследование №NCT04690426) [29].

В ряде исследований изучалась потенциальная роль микробного состава в развитии Ц. Было показано, что дети с высоким риском имеют иную микробиоту по сравнению с детьми без генетического риска или с низким риском развития Ц [30].

Таким образом, по мнению R. Tronconi [31], стратегия первичной профилактики Ц (до введения глютена) заключается в воздействии на внешнюю экспозицию (external exposome) предшествования конфликту, на внутреннюю экспозицию (микробиом), после введения глютена защищена от инфекций, позднее введение глютена, низкое содержание глютена в раннем детстве (low gluten grade), блокирование иммунного ответа слизистой кишки на глютен иммуномодуляцией.

Говоря о клинических аспектах, R. Tronconi [31] отметил гетерогенность клинических проявлений и очевидное отсутствие корреляции между симптомами, нутритивной недостаточностью, тяжестью повреждения слизистой и возможностью восстановления слизистой тонкой кишки.

В отношении новой (альтернативной) терапии Ц профессор указал, что невозможно экстраполировать исследования у взрослых на детей. Следует не только

рассматривать новые методы лечения как дополнение к безглютеновой диете, но и заниматься вопросами первичной и вторичной профилактики. В качестве приоритетных направлений в изучении Ц были озвучены следующие направления: предотвращение/ослабление прогрессирования заболевания, скрининг для ранней диагностики, неинвазивные маркеры, педиатрические особенности нового лечения, показания к таргетной терапии.

## ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ТАРГЕТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

С докладом по лечению Ц с изложением позиции ESPGHAN and NASPGHAN по лечению Ц выступила Sibylle Koletzko (The head of the Division of Paediatric Gastroenterology and Hepatology at the Kinderpoliklinik and since 2002 of the Dr. v. Haunersches Kinderspital at the Ludwig Maximilians University; Мюнхен, Германия) [32], которая изложила 5 позиций профилактики и лечения Ц у детей.

1. Первичная профилактика до развития Ц: здоровые дети, имеющие генетический риск, – носители DQ2 и DQ8.

2. Вторичная профилактика с целью перехвата потенциальной Ц: DQ2 D68: позитивные TTG и EMA, Marsh 0-1.

3. Дополнение к безглютеновой диете (БГД) при персистирующей энтеропатии (non-responsive celiac disease).

4. Дополнительная терапия выздоравливающим пациентам для предупреждения повреждения слизистой тонкой кишки при воздействии глютена.

5. Терапия как альтернатива к БГД: при недавно диагностированной или нелеченой Ц с нормальными значениями физического развития и ростом, отсутствием или слабовыраженными симптомами, доказанной энтеропатией.

В табл. 1–5 приводятся более детально принципы лечения указанных таргетных групп.

В заключение S. Koletzko сказала, что необходима разработка клинических руководств для новых методов лечения Ц у детей по целевым группам. Желательным вариантом будет первичная профилактика для детей с высоким

**Таблица 1.** Первичная профилактика целиакии

**Table 1.** Primary prevention of celiac disease

Целевая группа	Здоровые груднички с генетической предрасположенностью к целиакии, с отр. TTgA
Возрастной диапазон	0–12 мес. до введения глютена
Возможное вмешательство	Пробиотики, лекарства, вакцинация
Роль плацебо	Да. Группа без вмешательства
Биопсия без вмешательства	Нет
Биопсия после вмешательства	Да, детям с подтвержденной целиакией
Введение глютена	Да, ограниченно или неограниченно
Первичный результат	Подтверждение целиакии по гайдлайнам
Вторичный результат	CeDa/симптомы. Антропометрия
Комментарии	Высокая степень безопасности, пол, история семьи, генетическая предрасположенность

генетическим риском и вторичная профилактика для потенциальной Ц. Строгие критерии включения и исключения, включая реальную гистопатологию, использование плацебо и централизованную гистоморфометрию в качестве основного результата, являются обязательными для большинства исследований, чтобы доказать или опровергнуть их результаты.

В настоящее время проводятся исследования по остановке прогрессирования Ц по аналогии с СД1. Наряду с этим, Ц имеет общие с сахарным диабетом гены, обуславливающие риск (как HLA, так и не-HLA) [33], и иммунологические механизмы, вызывающие повреждение

**Таблица 2.** Вторичная профилактика потенциальной целиакии

**Table 2.** Secondary prevention of potential celiac disease

Целевая группа	Позитивная генетика, положительные антитела к TTgA + ЭМА Marsh 0–1
Возрастной диапазон	1–18 лет
Возможное вмешательство	Пробиотики, лекарства, вакцинация
Роль плацебо	Да. Группа без вмешательства
Биопсия без вмешательства	Нет
Биопсия после вмешательства	Да, детям с подтвержденной целиакией
Введение глютена	Неограниченно
Первичный результат	Подтверждение целиакии по биопсии
Вторичный результат	Симптомы. Косвенные маркеры
Комментарии	Исключение ложноположительной целиакии, рассматривать стратификацию по возрасту и генетическому риску

**Таблица 3.** Дополнительная терапия для персистирующей энтеропатии, несмотря на диету (Non-responsive)

**Table 3.** Adjunctive therapy for persistent enteropathy despite diet (Non-responsive)

Целевая группа	Подтвержденная целиакия с выраженной атрофией слизистой оболочки, более 2 лет БГД
Возраст	Старше 6 лет
Возможное вмешательство	Лекарства: обезвреживание глютена, эндопептидазы, модуляторы плотных контактов, ингибиторы TTG2, иммунная модуляция
Плацебо	Да
Биопсия до	Да
Биопсия после	Да
Глютен	БГД
Первичный результат	Гистоморфологическое улучшение
Вторичный результат	Гистоморфологическое улучшение, потому что наиболее вероятной причиной является нарушение диеты
Комментарии	Самая сложная для изучения группа, потому что наиболее вероятной причиной является нарушение диеты

БГД – безглютеновая диета.

● **Таблица 4.** Дополнительная терапия выздоравливающим пациентам для предупреждения повреждения слизистой тонкой кишки при воздействии глютена

● **Table 4.** Additional therapy for recovering patients to prevent damage to the small intestine mucosa when exposed to gluten

Целевая группа	Подтвержденная целиакия с выздоровлением слизистой тонкой кишки с +/- жалобами
Возраст	6–10 лет
Возможное вмешательство	Обезвреживание глютена, иммуномодуляторы
Плацебо	Нет, заживление слизистой оболочки не будет происходить при приеме плацебо
Биопсия до	Да
Биопсия после	Да
Введение глютена	Необходимо ограничение глютена, можно использовать БГД в качестве компаратора-плацебо
Первичный результат	Нормализация соотношения «крипта – ворсинка»
Вторичный результат	Симптомы, TTG, косвенные маркеры
Особые вопросы	Этический вопрос при лечении растущих детей или детей с умеренными/тяжелыми симптомами/признаками, поэтому строгие критерии включения и исключения

БГД – безглютеновая диета.

тканей-мишеней (слизистой оболочки кишечника или островков поджелудочной железы). Уроки, полученные при профилактике сахарного диабета, могут быть особенно полезны при Ц.

Была предпринята попытка использования пробиотиков для лечения и профилактики Ц. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus paracasei* для подавления аутоиммунитета при Ц у младенцев из группы риска привело к снижению титров антиTG2-антител и изменению фенотипа кишечной микрофлоры [34].

В целом одна из задач таких испытаний – сбалансировать потенциальные преимущества и риски, и это особенно верно, когда речь идет о стратегиях, изменяющих иммунный ответ. Таким образом, патогенез Ц неждается в уточнении: необходимо лучше понять факторы окружающей среды и генетические факторы. Проспективные исследования значительно улучшили наши знания о естественной истории болезни и позволили получить биомаркеры, которые помогают определить различные уровни вмешательства. Первичная профилактика остается главной целью, которую необходимо достичь, планируя вмешательство как можно раньше, даже до рождения. С другой стороны, даже если развиваются аутоантитела, связанные с Ц, все равно существует потенциальная терапевтическая польза от вмешательства, чтобы остановить и, возможно, обратить болезнь вспять. Профилактика Ц делает первые шаги. Попытки, основанные на сроках введения глютена в рацион питания младенцев, не дают никаких результатов. Сейчас ожидаются результаты испытаний, основанных на противовирусных прививках. Однако нет сомнений в том,

● **Таблица 5.** Дополнительная терапия выздоравливающим пациентам для предупреждения повреждения слизистой при воздействии глютена

● **Table 5.** New aspects of the diagnosis, prevention and treatment of celiac disease in children

Целевая группа	Подтвержденная целиакия с выздоровлением слизистой тонкой кишки с +/- жалобами
Возраст	Старше 6 лет
Возможное вмешательство	Лекарства: обезвреживание глютена, эндопептидазы, модуляторы плотных контактов, ингибиторы TTG2, иммунная модуляция
Плацебо	Да
Биопсия до	Да
Биопсия после	Да
Введение глютена	Обычная БГД/умеренное количество глютена
Первичный результат	Улучшение гистоморфологии
Вторичный результат	Симптомы, косвенные маркеры
Комментарии	Наиболее подходящая группа для исследования, надежные пациенты/родители, но этические проблемы с воздействием глютена на растущих детей, но краткосрочный период кажется приемлемым

БГД – безглютеновая диета.

что исследования, направленные на поиск стратегии профилактики Ц, в ближайшие годы будут представлять собой один из фронтов исследований Ц с важными последствиями и для лечения других аутоиммунных заболеваний [33].

В настоящее время единственным эффективным методом лечения остается пожизненное полное исключение глютена. Примерно 40% пациентов с Ц не удовлетворены безглютеновой диетой из-за негативного влияния на качество жизни и ищут альтернативные методы лечения [35–37].

Клинические исследования в области лечения Ц продолжаются. Ларазотид ацетат – антагонист зонулина, который блокирует плотный узел, тем самым ограничивая прохождение глютена через проницаемую слизистую оболочку кишечника [38]. Этот препарат показал эффективность в борьбе с симптомами, связанными с глютеном [38]. Существует также ограниченная информация о том, что ларазотид может позволить пациентам перенести минимальное количество глютена (непроизвольное загрязнение глютеном или кратковременное питание небольшим количеством глютена).

ALV003 (латиглютеназа) уменьшает глютен на мелкие кусочки в желудке, прежде чем он попадет в двенадцатерстную кишку [39]. В исследовании с участием 494 пациентов с Ц латиглютеназу сравнивали с плацебо. Было показано, что латиглютеназа не улучшает гистологических данных или симптомов [38].

В 2010 г. разработана вакцина Nexvax 2 для развития устойчивости глютену Т-клеток, участвующих в воспалительной реакции слизистой оболочки тонкой кишки. Вакцинация (Nexvax 2) – еще один вариант терапии, который предполагается использовать для десенсибилизации пациентов

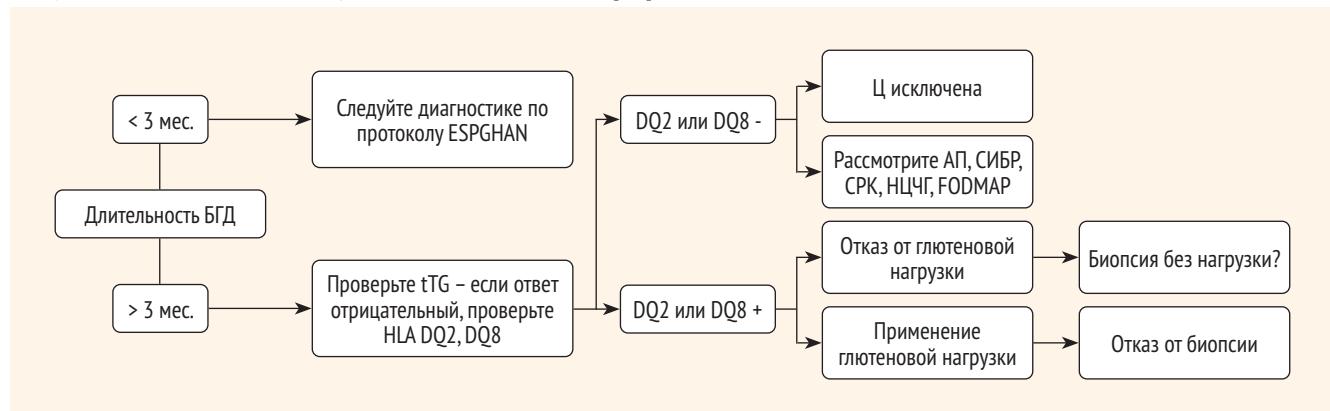
с Ц против пептидов глиадина. Хотя ее основными побочными эффектами являются боль в животе и рвота, она прошла первую фазу. Учитывая эффективность вакцин, она может стать окончательным лекарством от Ц [40].

## ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ НА БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЕ

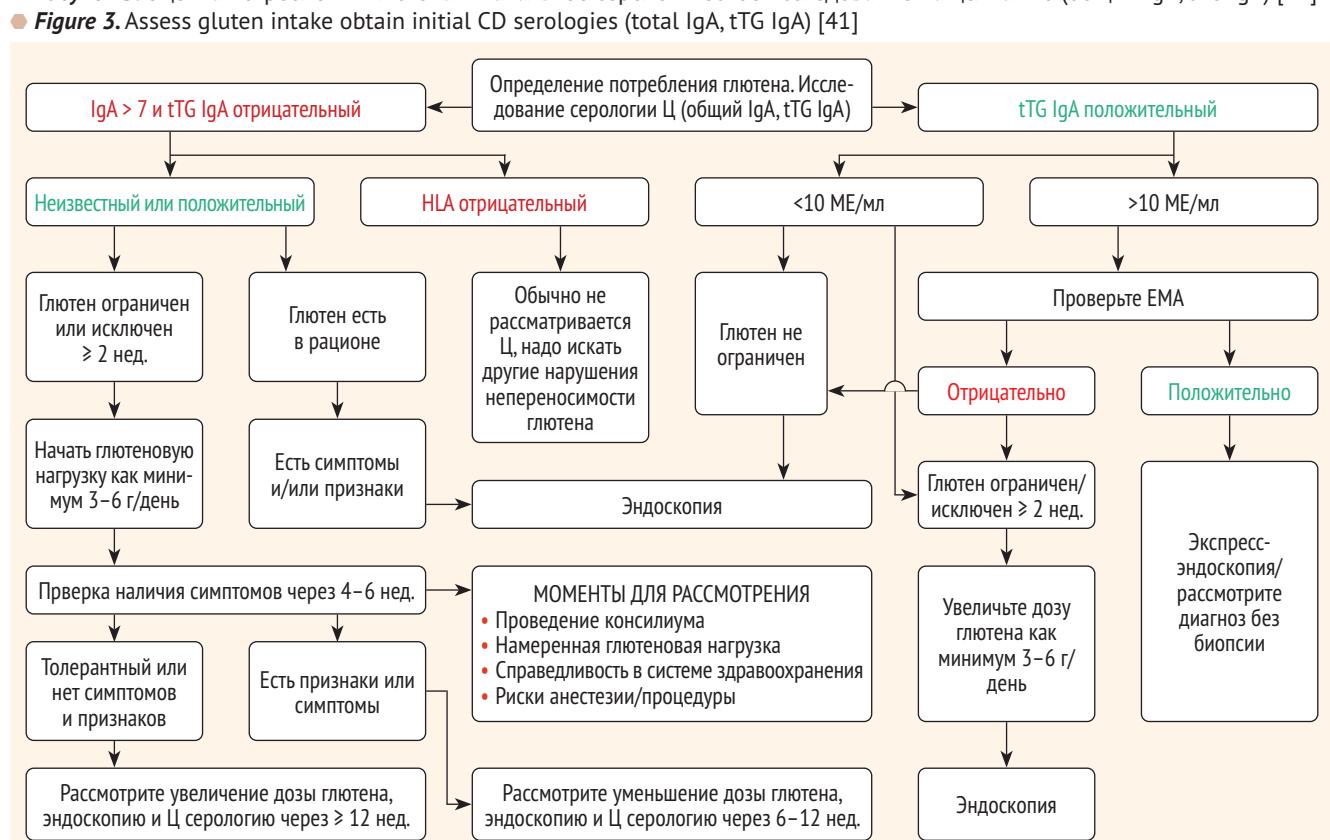
Большой интерес представил доклад Steffano Guandalini (University of Chicago; США) «Как диагностировать целиакию на БГД». В своем докладе профессор ссыпался на статью A. Singh et al. [41], а также представил следующий алгоритм диагностики Ц (рис. 2).

■ Рисунок 2. Подход к диагностике целиакии у пациента на безглютеновой диете [32]

■ Figure 2. Approach to CeD diagnosis in a patient on GFD [32]



■ Рисунок 3. Оценка потребления глютена и начальное серологическое исследование на целиакию (общий IgA, tTG IgA) [41]



При соблюдении БГД более 3 мес. рекомендуется проведение провокации глютеном и биопсия слизистой двенадцатиперстной кишки. Авторы предлагают проводить базовую серологию с последующим приемом минимум 3–6 г глютена в день в течение 12 нед. для оптимизации диагностической точности при оценке симптомов. Формальный контроль врача через 4–6 нед. необходим для того, чтобы врач и семья могли скорректировать дозировку или продолжительность при необходимости. Дальнейшее увеличение дозы глютена может улучшить диагностику при хорошей переносимости, хотя в отдельных случаях может быть достаточно более низкой дозы и более короткого курса (6–12 нед.) (рис. 3) [41].

Steffano Guandalini остановился на новых методах оценки биопсийного материала в случаях диагностики Ц без провокации глютеном с помощью иммунофенотипирования лимфоцитов методом проточной цитометрии. Интраэпителиальная лимфограмма основана на определении процента TCR-γ, -δ и снижении поверхностных CD3: белковый комплекс и корецептор Т-клеток, который участвует в активации как цитотоксических Т-клеток (CD8+-наивных Т-клеток), так и Т-хелперных клеток (CD4+-наивных Т-клеток). Одновременное увеличение TCR-γ, -δ и снижение CD3 называется целиакийной лимфограммой и является дискриминантным при серонегативной, слабовыраженной Ц [42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обзор докладов ведущих европейских и американских исследователей по изучению Ц у детей и современной литературы продемонстрировал значительный прогресс в профилактике, диагностике и лечении заболевания. Представленный обзор новых научных направлений в изучении Ц у детей позволит наметить общие пути их решения.

Поступила / Received 11.02.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 07.07.2025  
Принята в печать / Accepted 21.07.2025



## Список литературы / References

- Leonard MM, Sapone A, Catassi C Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA*. 2017;318(7):647–656. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>.
- Kamilova AT, Azizova GK, Poddighe D, Umarnazarova ZE, Abdullaeva DA, Geller SI, Azimova ND. Celiac Disease in Uzbek Children: Insights into Disease Prevalence and Clinical Characteristics in Symptomatic Pediatric Patients. *Diagnostics*. 2023;13(19):3066. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13193066>.
- Камилова АТ, Умарназарова ЗЕ, Абдуллаева Да, Геллер СИ, Азизова ГК, Азимова НД, Усманова КШ. Частота выявления и структура глютензависимых заболеваний среди гастроэнтерологических пациентов детского возраста Республики Узбекистан (когортное проспективное исследование). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024;103(4):100–109. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-4-100-109>.
- Kamilova AT, Umarnazarova ZE, Abdullaeva DA, Geller SI, Azizova GK, Azimova ND, Usmanova KSh. Incidence and structure of gluten-dependent diseases among gastroenterological pediatric patients in Uzbekistan: a cohort prospective study. *Pediatriya – Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2024;103(4):100–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-4-100-109>.
- Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419–2426. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1113994>.
- Poddighe D, Abdukhakimova D. Celiac Disease in Asia beyond the Middle East and Indian subcontinent: Epidemiological burden and diagnostic barriers. *World J Gastroenterol*. 2021;27:2251–2256. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i19.2251>.
- Камилова АТ, Азизова ГК, Геллер СИ. Современное состояние диагностики целиакии в Узбекистане: проблемы и решения. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(4):15–22. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-15-22>.
- Kamilova AT, Azizova GK, Geller SI. Current state of celiac disease diagnosis in Uzbekistan: problems and solutions. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(4):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-15-22>.
- Ianiro G, Bibbò S, Bruno G, Ricci R, Arena V, Gasbarrini A, Cammarota G. Prior Misdiagnosis of Celiac Disease Is Common Among Patients Referred to a Tertiary Care Center: A Prospective Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e139. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.48>.
- Biagi F, Schieppati A, Maiorano G, Fraternale G, Agazzi S, Zingone F et al. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Dig Liver Dis*. 2018;50:549–552. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.001>.
- Auricchio R, Troncone R. Can Celiac Disease Be Prevented? *Front Immunol*. 2021;12:672148. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672148>.
- Auricchio R, Galatola M, Cielo D, Amoresano A, Caterino M, De Vita E et al. A Phospholipid Profile At 4 Months Predicts the Onset of Celiac Disease in at Risk Infants. *Sci Rep*. 2019;9:14303. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50735-7>.
- Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, Cristofori F, Vendemiale M, Ortolani F et al. High Rate of Spontaneous Normalization of Celiac Serology in a Cohort of 446 Children With Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Care*. 2015;38(5):760–766. <https://doi.org/10.2337/dc14-2890>.
- Sen P, Carlsson C, Virtanen SM, Simell S, Hyöty H, Ilonen J et al. Persistent Alterations in Plasma Lipid Profiles Before Introduction of Gluten in the Diet Associated With Progression to Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(5):1–10. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000044>.
- Galatola M, Cielo D, Panico C, Stellato P, Malamisura B, Carbone L et al. Pre-Symptomatic Diagnosis of Celiac Disease in Predisposed Children: The Role of Gene Expression Profile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(3):314–320. <https://doi.org/10.1097/MPG.00000000000001519>.
- Amr KS, Bayoumi FS, Eissa E, Abu-Zekry M. Circulating microRNAs as Potential non-Invasive Biomarkers in Pediatric Patients With Celiac Disease. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51:159–164. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.90>.
- Auricchio R, Mandile R, Del Vecchio MR, Scapaticci S, Galatola M, Maglio M et al. Progression of Celiac Disease in Children with Antibodies Against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal Architecture. *Gastroenterology*. 2019;157(2):413–420.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.004>.
- Crespo Escobar P, Mearin ML, Hervas D, Auricchio R, Castillejo G, Gyimesi J et al. The Role of Gluten Intake At an Early Age in Celiac Disease Development: A Further Analysis of the Prospective Prevent CD Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105:890–896. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144352>.
- Mårlind K, Dong F, Lund-Blix NA, Seifert J, Barón AE, Waugh KC et al. Gluten Intake and Risk of Celiac Disease: Long-Term Follow-Up of an At – Risk Birth Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1307–1314. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000255>.
- Lund-Blix NA, Mårlind K, Tapia G, Norris JM, Stene LC, Størål K. Gluten Intake in Early Childhood and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1299–1306. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000331>.
- Lindorff K, Lin J, Lee HS, Hyöty H, Nykter M, Kurppa K et al. Metagenomics of the Fecal Virome Indicate a Cumulative Effect of Enterovirus and Gluten Amount on the Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Genetically At Risk Children: The TEDdy Study. *Gut*. 2020;69:1416–1422. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319809>.
- Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærke Dahl RB et al. Whole Grain Rich Diet Reduces Body Weight and Systemic Low Grade Inflammation Without Inducing Major Changes of the Gut Microbiome: A Randomized Cross-Over Trial. *Gut*. 2019;68:83–93. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314786>.
- Barroso M, Beth SA, Voortman T, Jaddoe VW, van Zelm MC, Moll HA et al. Dietary Pattern After the Weaning and Lactation Period are Associated With Celiac Disease Autoimmunity in Children. *Gastroenterology*. 2019;154(8):2087–2096. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.024>.
- Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L et al. Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: A Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2006;100:1233–1240. <https://doi.org/10.1111/j.1522-0241.2006.00741.x>.
- Tapia G, Chudá K, Kahrs CR, Stene LC, Kramna L, Marild K et al. Parechovirus Infection in Early Childhood and Association With Subsequent Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;116(4):788–795. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000001003>.
- Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, Lonrot M, Simmell V, Briese T et al. Factors That Increase the Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:694–702. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.033>.
- Marild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene L, Størål K. Infections and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Prospective Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1475–1484. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.287>.
- Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, Stene LC, Marild K, Rasmussen T et al. Enterovirus as Trigger of Coeliac Disease: Nested Case-Control Study Within Prospective Birth Cohort. *BMJ*. 2019;364:l231. <https://doi.org/10.1136/bmj.l231>.
- Auricchio R, Cielo D, de Falco R, Galatola M, Bruno V, Malamisura B et al. Respiratory Infections and the Risk of Celiac Disease. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20164102. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4102>.
- Hemmings-Harbo M, Lähdeaho ML, Markku Mäki M, Vesikari T. Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(5):539–541. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002281>.

29. Hyöty H, Kääriäinen S, Laiho JE, Comer GM, Tian W, Häkkinen T et al. Safety, tolerability and immunogenicity of PRV-101, a multivalent vaccine targeting coxsackie B viruses (CVBs) associated with type 1 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled Phase I trial. *Diabetologia*. 2024;67(5):811–821. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06092-w>.
30. Olivares M, Neef A, Castillejo G, De Palma G, Varea V, Capilla A et al. The HLA-DQ2 Genotype Selects for Early Intestinal Microbiota Composition in Infants At High Risk of Developing Celiac Disease. *Gut*. 2015;64:406–417. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306931>.
31. Meijer CR, Auricchio R, Putten H, Castillejo G, Crespo P, Gyimesi J et al. Prediction Models for Celiac Disease Development in Children From High-Risk Families: Data From the PreventCD Cohort. *Gastroenterology*. 2022;163(2):426–436. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.030>.
32. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G et al. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):369–386. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003540>.
33. Beik P, Ciesielska M, Kucza M, Kurczewska A, Kuźmirska J, Maćkowiak B et al. Prevention of Type 1 Diabetes: Past Experience and Future Opportunities. *J Clin Med*. 2020;9:2805. <https://doi.org/10.3390/jcm9092805>.
34. Hakansson A, Aronsson CA, Brundin C, Oscarsson E, Molin G, Agardh D. Effects of Lactobacillus Plantarum and Lactobacillus Paracasei on the Peripheral Immune Response in Children With Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2019;11(8):1925. <https://doi.org/10.3390/nu11081925>.
35. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):53–71. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.53>.
36. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(1):27–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21451794>.
37. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics*. 2005;116:e754–e759. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0904>.
38. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148:1311–9.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.008>.
39. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;146:1649–1658. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.031>.
40. Anderson RP, Jabri B. Vaccine against autoimmune disease: antigen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2013;25:410–417. <https://doi.org/10.1016/j.coim.2013.02.004>.
41. Singh A, Kleinhenzl J, Brill H, Fahey L, Silvester JA, Sparks B et al. A Clinician's Guide to Gluten Challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(6):698–702. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003923>.
42. Camarero C, De Andrés A, García-Hoz C, Roldán B, Muriel A, León F, Roy G. Assessment of Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Composition (Lymphogram) for Accurate and Prompt Diagnosis of Celiac Disease in Pediatric Patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(11):e00426. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000426>.

### Информация об авторе:

**Камилова Алтиной Турсуновна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; okamilova@yahoo.com

### Information about the author:

**Altinoy T. Kamilova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; okamilova@mail.ru