

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-129-135>

Морфофункциональная платформа формирования клинических симптомов целиакии у детей с дисплазией соединительной ткани

Нестеренко З. В.

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет. 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская 2, Россия

Для цитирования: Нестеренко З. В. Морфофункциональная платформа формирования клинических симптомов целиакии у детей с дисплазией соединительной ткани. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 129–135. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-129-135

Нестеренко Зоя Васильевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

✉ Для переписки:

Нестеренко Зоя Васильевна
zvnesterenko@gmail.com

Резюме

Представлена обзорная статья по проблеме целиакии, имеющей широкое распространение, разнообразный спектр клинических проявлений и недостаточный уровень диагностики. Значительное распространение дисплазии соединительной ткани в детской популяции, важная роль соединительной ткани в функции всех систем человеческого организма, в том числе гастроинтестинальной системы, вызывает необходимость изучения степени влияния нарушенной структуры и функции соединительной ткани на формирование симптомов целиакии. В работе описано историческое становление понятия «целиакии», процесс изучения особенностей возникновения и развития симптомов этой патологии; современные исследования, объясняющие разнообразные, сложные механизмы заболевания.

В статье цитируются работы исследователей, занимавшихся изучением роли соединительной ткани в строении и функции всех систем организма; выявлением степени влияния дисплазии соединительной ткани на формирование патологии желудочно-кишечного тракта (моторно-тонических расстройств, рефлюксной болезни, дисбиоза, нарушение вегетативного гомеостаза) и особенностей проявления симптомов целиакии, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани.

В заключении подчеркивается необходимость рассмотрения проблемы целиакии как проявление патологии целого организма с обязательной диагностикой коморбидных заболеваний, в том числе, ассоциированных с дисплазией соединительной ткани, что обеспечит более успешную терапию целиакии, улучшение прогноза.

Ключевые слова: дети, целиакия, дисплазия соединительной ткани, рефлюксная болезнь, дисбиоз кишечника

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-129-135>

Morphofunctional platform for forming clinical symptoms of celiakia in children with connective tissue dysplasia

Z.V. Nesterenko

St. Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

For citation: Nesterenko Z.V. Morphofunctional platform for forming clinical symptoms of celiakia in children with connective tissue dysplasia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 129–135. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-129-135

✉ Corresponding author:

Zoia V. Nesterenko

zvnesterenko@gmail.com

Zoia V. Nesterenko, Dr Med Sci, Professor, Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care; ORCID: 0000-0001-9522-897X, SPIN-код-9811-0810

Summary

Review article on the problem of celiac disease, which is widespread with diverse range of clinical manifestations and inadequate diagnosis, is presented. The considerable prevalence of connective tissue disorders in the pediatric population, the important role of connective tissue in the function of all organ systems, including the gastrointestinal system, necessitates studying the impact of the impaired structure and function of connective tissue on the development of celiac symptoms. The paper describes the historical development of the concept of "celiac disease", the process of studying the pattern of the onset and development of symptoms of the disease; modern studies explaining the varied complex mechanisms of the disease.

The article cites the researchers who studied the role of connective tissue in the structure and function of all body systems with identifying the impact of connective tissue disorders on the development of the gastrointestinal pathology (abnormal motor-tonic activity, reflux disease, dysbiosis, disturbance of autonomic homeostasis) and the manifestation of celiac disease associated with connective tissue disorders.

The conclusion stresses the need to consider the problem of celiac disease as a manifestation of the pathology of the whole organism with the obligatory diagnosis of comorbid diseases, including those associated with connective tissue disorders, which will provide a more successful therapy for celiac disease and an improved prognosis.

Keywords: children, celiac disease, connective tissue dysplasia, reflux disease, intestinal dysbiosis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Первое упоминание об изменениях, характерных для дисплазии соединительной ткани, имеют место в работах Гиппократов 380 лет до нашей эры у народностей, проживавших на берегах Черного и Каспийского морей. Состояние, похожее на целиакию впервые отмечено в трудах греческого ученого Аретей и Целия Аврелиана во II веке до н.э. Современная история изучения целиакии и дисплазии соединительной ткани начинает развиваться в 17 веке: в 1669 г. V. Ketalaeer описал случай стоматита, сопровождавшегося кишечными расстройствами; в 1682 г. голландским хирургом Ван Меекереном представлен случай из практики, когда пациент имел характерные для дисплазии соединительной ткани изменения. Далее продолжено наблюдение и описание целиакии С. Ги (1888); Х. Гентером (1908); В.-К. Дике (1950). Важным этапом было открытие, сделанное в конце 20 века Д. Шуппан: обнаружение антител к тканевой

транглутаминазе и возможность проведения массового скрининга населения с выявлением высокой частоты заболевания.

Рост частоты проявлений дисплазии соединительной ткани в популяции вызвал необходимость тщательного изучения этого феномена. Активные исследования проводились в этом направлении в 18–20 веках: А. Н. Черногобуевым, Э. Элерсом, А. Данло (1901 и 1906, соответственно); А. Марфаном, Г. Стиклером (1965). Об уникальности соединительной ткани писали И. И. Мечников, А. А. Максимов, Л. Ашоф, А. А. Богомолец, который предложил называть соединительную ткань «физиологической системой соединительной ткани», придавая громадное значение её функции.

Но работы по исследованию целиакии и дисплазии соединительной ткани проводились параллельно, не перекрещиваясь в описании особенностей симптомов этих состояний.

Цель: провести анализ публикаций отечественных и зарубежных исследователей по изучению особенностей клинического течения целиакии у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани.

Материал и методы

В работе использованы данные российских и иностранных ученых, изучавших особенности клинических симптомов у детей с признаками дисплазии соединительной ткани с использованием базы данных Cochrane Library's, E-library.

Результаты

Изучение состояния желудочно-кишечного тракта у детей с проявлениями дисплазии соединительной ткани способствовало формированию новых представлений о значимости нарушений соединительной ткани для функциональной деятельности гастроинтестинальной системы: отмечена более высокая частота гастроэнтерологической патологии у пациентов с дисплазией соединительной ткани, свидетельствующая о значении ее в развитии патологии органов пищеварения [1–3]. Установлены основные факторы риска, наличие которых у ребенка с диспластическим синдромом может привести к заболеваниям пищеварительного тракта: неблагоприятная наследственность, мутация генов под воздействием средовых факторов; нарушения вегетативной нервной регуляции

с ваготоническим типом вегетативной дистонии, моторно-тонические нарушения и изменения сфинктерного аппарата желудочно-кишечного тракта. Отмечалось также, что, степень дисфункциональных расстройств и их клинические проявления нарастают по мере увеличения выраженности признаков дисплазии [4–8].

Нарушения микробиоценоза кишечника у детей с дисплазией соединительной ткани выявляли значительно чаще, чем у обследуемых, не имеющих зарегистрированного диспластического статуса [8].

В 21 веке идет активное направленное изучение клинических особенностей заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе, целиакии, у пациентов с проявлениями дисплазии соединительной ткани [5, 8, 9].

Определение целиакии, патогенез, клинические симптомы

Целиакия рассматривается как иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов, характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений.

Целиакию можно считать мультифакториальным заболеванием, где наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена, определенное значение имеют средовые факторы, роль которых в развитии заболевания требует дальнейшего изучения [10–12].

Основным звеном патогенеза целиакии является связывание пептидов глиадина с HLA-DQ2/DQ8 молекулами для презентации их глютен-специфическим CD4+ Т-лимфоцитам с последующим развитием иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. Активированные CD4 клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , TNF α , TNF β , IL10, IL1 β , TGF β), повреждающие эпителиоциты слизистой оболочки кишечника, и стимулирующие В-лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и структурам слизистой оболочки тонкой кишки, которые могут быть выявлены при проведении серологического исследования. Образующиеся иммунные комплексы могут быть выявлены не только в слизистой оболочке тонкой кишки, но и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг и периферические нервы, лимфатические узлы, почки,

кожу, что обуславливает системность клинических проявлений целиакии [11, 12].

Воспалению кишечника способствует нарушение экспрессии специфических рецепторов врожденного иммунитета, распознающих паттерны микроорганизмов, в воспаленном эпителии кишечника. Нарушение целостности плотных контактов (так называемый синдром «дырявой кишки») позволяет бактериям проникать в подслизистую оболочку, где они активируют тучные клетки и лимфоциты. Иммунные клетки, в свою очередь, высвобождают протеазы, цитокины и хемокины, поддерживающие воспаление и активирующие сенсорные нейроны [10, 11].

Микробиота кишечника связана с патогенезом целиакии. Под влиянием кишечной микробиоты формируется иммунологическая толерантность. Дисбиоз при целиакии характеризуется уменьшением количества пробиотических (противовоспалительных) микроорганизмов (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*), увеличением численности провоспалительных бактерий (*Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.* и др.), а также повышенным значением отношения *Bacteroides fragilis* к пробиотической бутират-продуцирующей бактерии *Faecalibacterium prausnitzii*.

Нарушения микробиоценоза кишечника, в том числе специфические изменения микробного метаболизма, играют значимую роль в повышении проницаемости кишечного барьера, формировании аномального иммунного ответа, развитии и поддержании хронического воспаления. Изменения

микробиоценоза толстой кишки у пациентов с целиакией сопровождались значимыми изменениями концентраций метаболитов микробного происхождения в сыворотке крови (метаболический дисбиоз кишечника). Роль этих метаболитов и нарушений в соответствующих метаболических путях (цикл Кребса, метаболизм триптофана, фенилаланина и тирозина, микробный метаболизм и др.) имеет значение в развитии и поддержании воспалительного процесса, как в толстой, так и в тонкой кишке [9–11].

Хроническое воспаление слизистой оболочки тонкого кишечника может приводить к атрофии ворсинок кишечника, мальабсорбции и различным клиническим проявлениям в детском возрасте и у взрослых.

Согласно современным представлениям, целиакию можно считать мультифакториальным, генетически детерминированным аутоиммунным воспалительным заболеванием, при котором, наряду с генетической предрасположенностью и токсическим действием глютена, важное значение имеет микробиота кишечника [10, 11].

Целиакия традиционно определяется как гастроинтестинальное мальабсорбтивное расстройство, которое проявляется в раннем детстве после введения глютена. В настоящее время известно, что клинические проявления очень вариабельны, могут проявиться в любом возрасте и вовлекают многие

системы органов. Задержка с установлением диагноза – обычное явление, так как целиакия – мультисистемное расстройство, её клинические проявления очень разнообразны. Гастроинтестинальные расстройства могут включать диарею, потерю веса, задержку роста, рвоту, абдоминальную боль, метеоризм, вздутие, анорексию и запор.

Целиакия может привести к витаминной и минеральной недостаточности (дефицит кальция, магния, фолиевой кислоты, ниацина, рибофлавина, витамина В12, витамина Д, реже дефицит меди, витамина В6), с формированием остеопороза и другим экстраинтестинальным проблемам: герпетиформный дерматит с интенсивной пруриной сыпью на поверхностях разгибательных мышц конечностей, железодефицитная анемия, которая может быть единственным симптомом, необъяснимо малый рост, задержка полового созревания, бесплодие, повторные выкидыши, гиповитаминоз, слабость, белковая и калорийная недостаточность, псевдоасцит, повторный афтозный стоматит, повышение трансаминаз и гипоплазия зубной эмали.

Целиакия может быть ассоциирована с аутоиммунными эндокринологическими расстройствами такими как тиреоидит [10–12].

Возможны различные нервно-психические расстройства: депрессия, беспокойство, периферическая невропатия, атаксия, эпилепсия, мигренозные головные боли [10, 12].

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани

ДСТ – не является нозологической единицей, это генетически детерминированный системный прогрессирующий процесс, формирующий фенотипические признаки генетической патологии, и служит важным условием изменения клинических симптомов при ассоциированных заболеваниях [6, 7].

Достижения молекулярной генетики свидетельствуют о наличии наследственных дефектов коллагена. Вариабельность дефектов в генах, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена, компонентов межклеточного вещества и их многообразные сочетания ведут к выраженной гетерогенности и полиморфизму наследственной патологии соединительной ткани. Гены коллагенов локализованы в разных хромосомах. В настоящее время хромосомная локализация генов определена более чем для 30 заболеваний.

Различные вариации генетических дефектов обуславливают характер и выраженность несовершенства фибриллогенеза, неполноценность внеклеточного матрикса в определенных органах и тканях, которые в совокупности с факторами внешней среды формируют специфический фенотип отдельного индивидуума [1].

Изначально неполноценная соединительная ткань более чувствительна к воздействию различных неблагоприятных факторов: нерациональное питание, несбалансированные физические нагрузки и др. Факторы внешней среды, взаимодействуя с наследственными факторами, играют значительную роль в происхождении клинического полиморфизма нарушений.

Проявления ДСТ разделяют на группы в зависимости от органов, систем и тканей, вовлеченных в диспластический процесс.

Внешние фенотипические признаки выявляются при объективном обследовании: астенический тип конституции, долихоцефалия, микрогения, низкое расположение и асимметрия ушей, голубые склеры, гипер-гипотелоризм, эпикант, миопия, зубо-челюстные аномалии, аркообразное небо, длинные конечности, короткие, кривые мизинцы, нарушение роста ногтей; искривление ног, плоскостопие, варикозное расширение вен; деформация грудной клетки, сколиоз, кифоз, лордоз; тонкая, легко ранимая гиперэластичная, сухая кожа, очаги депигментации, гипертрихоз.

Внутренние фенотипические признаки выявляют при исследовании систем: изменения центральной нервной системы, характерные для ДСТ- мальформация сосудов мозга, врожденные арахноидальные кисты головного мозга, вегетативная дисфункция, дефекты речи, шизоциклотимия. Органов дыхания: трахеобронхиальная дискинезия, трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, бронхоэктазы, поликистоз, спонтанный пневмоторакс, легочная гипертензия, склонность к бронхообструкции. Сердечно-сосудистой системы: пролапсы клапанов сердца, внутрижелудочковые эктопически расположенные хорды, дистопия папиллярных мышц, расширение корня аорты, аневризмы сосудов сердца, артерий среднего и мелкого калибра, идиопатическая артериальная гипотензия, нарушение ритма

сердца. Органов пищеварения: висцероптоз, мегаколон, долихосигма, аномалии развития желчного пузыря, дискинезия желчевыделительной системы, дивертикулы пищевода и диафрагмы, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс. Мочевыделительной системы: нефроптоз, атопия чашечно-лоханочной системы, удвоение почки, аномалия развития мочеточников, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, дисметаболическая нефропатия. Репродуктивной системы: задержка формирования вторичных половых признаков, дисменорея, опущение матки, влагалиты, поликистоз яичников, самопроизвольные выкидыши, крипторхизм, варикоцеле, евнухоидизм. Системы крови: повышенная кровоточивость, гемоглобинопатия, тромбоцитопатии, тромбофилии. [2, 6, 7].

Аномалии органов пищеварения не относятся к проявлениям ДСТ, но они достаточно часто выявляются у пациентов с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани [7].

Диспластикозависимые изменения стенки полых органов ведут к развитию дивертикулов пищевода, желудка, желчного пузыря, тонкого и толстого кишечника. Удлинение полого органа, нарушение моторики и, как следствие, повышение внутриполостного давления, развитие грыжевидного выпячивания слоев стенки полого органа [3, 5, 7].

Изменения формы и длины полых органов, как правило, сочетаются с моторно-тоническими расстройствами этих органов.

Двигательная функция желудочно-кишечного тракта – важный компонент пищеварительного процесса. Длительно текущие моторно-тонические расстройства нередко действуют как ведущие патогенетические факторы воспалительных заболеваний органов пищеварения, являясь основой формирования органической патологии (эзофагиты, холециститы, желчнокаменная болезнь и др.). При ДСТ чаще встречаются гипомоторные расстройства.

Недостаточность клапанов или сфинктеров вследствие слабости их соединительнотканых структур и изменение градиента давления в полых органах могут быть причиной рефлюксной болезни у пациентов с ДСТ: гастроэзофагеальный, дуодено-гастральный, дуоденопанкреатический, дуоденобилиарный, билиарно-панкреатический, панкреато-холедохо-пузырный, цекоилеальный рефлюксы (причина микробной контаминации тонкого кишечника) [1, 3].

Развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей с ДСТ может быть связано с отклонениями от нормальных величин концентрации адренокортикотропного гормона и кортизола. Имеет значение и аномалия строения, расположения, перегибов желчного пузыря.

С выраженностью локомоторных и висцеральных проявлений ДСТ коррелирует степень дисбиоза кишечника [4, 5, 7, 8].

Нарушения микробиоценоза кишечника у детей с дисплазией соединительной ткани выявляли в 8 раз чаще, чем у обследуемых, не

имеющих зарегистрированного диспластического статуса. У детей с низкой степенью выраженности основных клинических симптомов дисплазии лидирующее положение в кишечном микробиоценозе занимали грамотрицательные условно-патогенные энтеробактерии (*Klebsiella*, лактозонегативная *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Serratia*). У детей с высокой экспрессивностью основных клинических симптомов дисплазии соединительной ткани установлена высокая частота гиперколонизации кишечника грибами рода *Candida*, грамположительными энтерококками и лактозонегативной *E. coli*. Среди анаэробных микроорганизмов у детей-диспластиков часто выделяли *Prevotella* и пропионибактерии [5].

Нарушения вегетативного гомеостаза у больных с заболеваниями органов пищеварения и ДСТ предрасполагают к формированию синдрома висцеральной гиперчувствительности и ассоциированы с большей выраженностью вегетативной дисфункции, депрессивно-ипохондрическим типом реагирования на болезнь и тревожностью. Большинство исследователей отмечают у больных с патологией органов пищеварения и синдромом вегетативной дисфункции не только нарушение двигательной активности желудочно-кишечного тракта, гипомоторную, так и гипермоторную дискинезию; но и наличие множества жалоб со стороны других органов и систем: это проявления функциональной кардиопатии, нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и др. [4, 5, 7].

Присоединение к маловыраженному диспластическому фону патологии органов пищеварения ведет к разворачиванию, усложнению соматогенных неврастеноподобных расстройств с формированием дезадаптивной тревоги или невротической депрессии [5, 7].

ДСТ оказывает влияние на патологические процессы в слизистой желудочно-кишечного тракта, усугубляя нарушения местного лимфо- и кровообращения, дистрофические процессы в органах. В биопсийном материале двенадцатиперстной кишки обнаруживаются явные признаки деструкции соединительной ткани в виде накопления гликозаминогликанов, изменений формы эластиновых волокон, скудной эозинофильной инфильтрации, гиалиноза сосудов. Нередко выявляются антитела к коллагену, эластину, тканям тонкого и толстого кишечника, печени.

Снижение активности сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов, повышение показателей перекисного окисления липидов, активности протеиназ, поражение сосудов двенадцатиперстной кишки с их гиалинозом отмечалось при синдроме раздраженного кишечника, ассоциированном с дисплазией [5, 7, 8].

В элементном составе волос у детей-диспластиков с гастродуоденальной патологией был обнаружен разнонаправленный полиэлементный дисбаланс: дефицит кремния, селена, калия, кальция, цинка, магния, меди и марганца, накопление мышьяка и никеля [2, 5, 6].

Роль дисплазии соединительной ткани в формировании клинических симптомов целиакии

У пациентов с целиакией часто выявляется клинически значимая дисплазия соединительной ткани, которая сопровождается нарушением гомеостаза и различными висцеральными нарушениями на всех системных уровнях организма и служит основой для формирования разнообразных клинико-функциональных нарушений.

В данной группе больных чаще определяются диспластикозависимые морфологические изменения гастроинтестинальной системы в сочетании с моторно-тоническими расстройствами ее составляющих органов (рефлюксная болезнь, спастические и гиперкинетические дискинезии, формирование эзофагитов, холециститов, желчнокаменной болезни, деформация органов).

С выраженностью локомоторных и висцеральных проявлений ДСТ коррелирует степень дисбиоза кишечника, что усугубляет проявления нарушений микробиоценоза кишечника при целиакии, поддерживая воспалительный процесс, усиливающийся вегетативными расстройствами, нарушениями местного лимфо- и кровообращения [13–15].

Заключение

Клинические проявления целиакии у пациентов с ДСТ характеризуется ухудшением моторно-эвакуаторной деятельности в виде гипертонической и спастической дискинезии различных отделов желудочно-кишечного тракта, поддержанием воспалительного процесса в кишечнике, усугублением дисметаболизма; астеновегетативными расстройствами, снижением толерантности к физической нагрузке, общей слабостью, утомляемостью, эмоциональной неустойчивостью. Отличительной особенностью клинического течения целиакии у детей с ДСТ является коморбидность с поражением нескольких систем, что существенно влияет на проявление симптомов целиакии. Пациенты с ДСТ нуждаются в тщательном обследовании и контроле состояния органов и тканей, являющихся

Дисмикрэлементоз, формирующийся при ДСТ, усиливает изменения микроэлементного и витаминного дисбаланса при целиакии, метаболический дисбаланс.

Все биологические системы стремятся к поддержанию внутренней стабильности, приспосабливаясь к оптимальным для выживания условиям. Стабильность – это динамическое равновесие, в котором происходят непрерывные изменения, но преобладают относительно однородные условия. При нарушении целостности системы встроенные регулирующие устройства реагируют на отклонения, чтобы установить новый баланс. Нарушения структуры и функции соединительной ткани, приводящие к морфофункциональным расстройствам нескольких систем организма, имеют большое значение в изменении клинических симптомов заболеваний. Для оценки значимости ДСТ в модификации клинических симптомов при целиакии необходимо рассматривать это влияние как взаимодействие отдельных систем и целостного организма. Принцип системности в медицине – основной для поддержания целостности организма [14–16].

важными мишенями генетически обусловленной системностью соединительнотканых нарушений. Определение потенциальных целей для терапевтического вмешательства при целиакии является долгосрочной целью проводимых и предстоящих исследований [13, 17, 18]. Выявление даже незначительных признаков ДСТ у пациентов с целиакией требует тщательного, полного обследования ребенка, что позволит исключить полипрагмацию, формирование лекарственной интеракции. Диагностированная коморбидность у детей с целиакией, имеющих признаки ДСТ, ставит перед врачом сложную задачу системного обследования больного, привлечения других специалистов для определения адекватного медикаментозного направления [13].

Литература | References

1. Nechaeva GI, Lialukova EA, Rozhkova MI. Pathology of the digestive system in patients with connective tissue dysplasia. *Kazan Medical Journal*. 2007; 88 (5): 76–81. (in Russ).
Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Рожкова М. Ю. Дисплазия соединительной ткани: основа гастроэнтерологических проявлений. *Казанский мед. журнал*. 2007; 88(5): 76–81.
2. Connective tissue dysplasia / Ed. T. I. Kadurina, V. N. Gorbunova: A Guide for Physicians. St. Petersburg-Elby; 2009: 714. (in Russ.)
Дисплазия соединительной ткани/ Под ред. Т. И. Кадуриной, В. Н. Горбуновой: Руководство для врачей. СПб-Элби; 2009: 714.
3. Nechaeva GI, Lialukova EA, Rozhkova MI. Connective tissue dysplasia: the main gastrointestinal manifestations. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2010;(6):66–9. (In Russ.) PMID: 20731168.
Нечаева Г. И., Лялюкова Е. А., Рожкова М. Ю. Дисплазия соединительной ткани: основа гастроэнтерологических проявлений. *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология*. 2010; 6:66–69.
4. Zarate N., Farmer A. D., Grahame R. et al. Unexplained gastrointestinal symptoms and joint hypermobility: is connective tissue the missing link? *Neurogastroenterol. Motil*. 2010; 22 (3): 252–278. Doi:10.1111/j.1365–2982.2009.01421.x
5. Ivanova I., Gnusaev S. F., Apenchenko Yu. S., Kapustina L. V., Gerasimov N. A., Soldatova I. A. The characteristic manifestations of digestive tract disorders in children with connective tissue dysplasia. *Current Pediatrics*. 2012; 11(5): 50–55. (In Russ.) doi:10.15690/vsp.v11i5.428

- Иванова И. И., Гнусаев С. Ф., Апенченко Ю. С., Капустина Л. В., Герасимов Н. А., Солдатова И. А. Особенности проявлений заболеваний пищеварительного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. *Вопросы современной педиатрии*. 2012; 11 (5): 50–55.
6. Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Project Russian Recommendations. *Pediatrics*. 2014; 93 (5) supplement 1. (in Russ). <http://www.pediatrjournal.ru>
Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Проект Российских рекомендаций. *Педиатрия*. 2014; 93(5) (Приложение 1)
 7. Martynov A. I., Nechaeva G. I., Viktorova I. A., Vershinina M. V., et al. National guidelines for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(1):4–75. (in Russ). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001
Мартынов А. И., Нецаева Г. И., Викторова И. А., Вершинина М. В., и др. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани. *Мед. Вестн. Сев. Кав.* 2016;11(1):4–75. 2016.
 8. Botrus G., Baker O., Borrego E., Ngamdu K. S., Telep M., Martinez J. G. et al. Spectrum of Gastrointestinal Manifestations in Joint Hypermobility Syndromes. *Am J Med Sci*. 2018; 355 (6): 573–80. Doi: 10.1016/j.amjms.2018.03.001
 9. Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, Eusebi LH, Iughetti L, Ravaioli F, Scaioli E, Colecchia A, Festi D. Gut Microbiota and Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1461–72. DOI 10.1186/s12967-016-1058-7
 10. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Eng J Med*. 2002; 346:180–188. DOI: 10.12691/ijcd-1-1-4
 11. Celiac disease in children. Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia. 2016. (in Russ).
Целиакия у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России. 2016.
 12. Parfenov A. I., Maev I. V., Baranov A. A., Bakulin I. G., Sabelnikova E. A., Krums L. M., et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Almanac of clinical medicine*. 2016. Vol. 44. No. 6, pp. 661–688. (in Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6
Парфенов А. И., Маев И. В., Баранов А. А., Бакулин И. Г., Сабельникова Е. А., Крумс Л. М. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2016. Т. 44. № 6. С. 661–688.
 13. Tkachenko E, Oreshko LS, Soloveva EA, Shabanova AA, Zhuravleva MS. Connective tissue dysplasia in patients with celiac disease as a problem of violation of adaptation reserve islands of the body. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(2):4–10. (In Russ.) PMID: 25993866.
Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Соловьева Е. А., Шабанова А. А., Журавлева М. С. Дисплазия соединительной ткани у больных целиакией как проблема нарушенных резервов организма. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; 2(114):4–10.
 14. Belmer S., Khavkin A. Gluten intolerance and indications for a gluten-free diet. *Doctor*. 2011. No. 5, pp. 17–21. (in Russ.)
Бельмер С., Хавкин А. Непереносимость глютена и показания к безглютеновой диете. *Врач*. 2011. № 5. С. 17–21.
 15. Shapovalova N.S., Novikova V. P., Revnova M. O., Kalinina E. Yu., Belmer S. V., Khavkin A. I. Seronegative celiac disease in the light of the recommendations of the European Society for the Study of Celiac Disease (ESSCD) 2019. *Questions of children's nutrition*. 2019. Vol. 17. No. 6, pp. 14–22. (In Russ.) DOI: 10.20953/1727-5784-2019-6-14-22
Шаповалова Н. С., Новикова В. П., Ревнова М. О., Калинина Е. Ю., Бельмер С. В., Хавкин А. И. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций европейского общества изучения целиакии (ESSCD) 2019 года. *Вопросы детской диетологии*. 2019. Т. 17. № 6. С. 14–22. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-6-14-22
 16. Komarova O.N., Khavkin A. I. Features of the actual nutrition and nutritional status of children with celiac disease. *Pediatrics*. 2018. Vol. 97. No. 6, pp. 99–103. (In Russ) DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-99-103
Комарова О. Н., Хавкин А. И. Особенности фактического питания и нутритивного статуса детей с целиакией. *Педиатрия*. 2018. Т. 97. № 6. С. 99–103. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-99-103
 17. Belmer S. V., Razumovsky A. Yu., Khavkin A. I., Alkhasov A. B., Bekhtereva M. K., Volynets G. V., et al. *Bowel disease in children*. Volume 1. Moscow. Publishing House MEDPRAKTIKA-M, 2018, 436 p.
Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Алхасов А. Б., Бехтерева М. К., Вольнец Г. В. и др. *Болезни кишечника у детей*. Том 1. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2018, 436 с.
 18. Shapovalova N. S., Novikova V. P., Revnova M. O., Lapin S. V., Kholopova I. V., Khavkin A. I. The role of HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 19–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23
Шаповалова Н. С., Новикова В. П., Ревнова М. О., Лапин С. В., Холопова И. В., Хавкин А. И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;159(11): 19–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23 DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23