

Целиакия у детей с сахарным диабетом: как не пропустить?

Дмитриева Ю.А.^{1,2}, Миянова А.Р.¹, Гостюхина А.Д.¹, Сураева У.С.¹, Коломина И.Г.²,
Букин С.С.², Стрункина И.В.², Холодова И.Н.¹, Османов И.М.^{2,3}, Захарова И.Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, г. Москва, 125993, Россия)

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы», (ул. Героев Панфиловцев 28, Москва, 125373, Москва)

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Дмитриева Ю.А., Миянова А.Р., Гостюхина А.Д., Сураева У.С., Коломина И.Г., Букин С.С., Стрункина И.В., Холодова И.Н., Османов И.М., Захарова И.Н. Целиакия у детей с сахарным диабетом: как не пропустить? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 119–124 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-119-124

✉ Для переписки:

Дмитриева

Юлия Андреевна

jadmitrieva@mail.ru

Дмитриева Юлия Андреевна доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского к.м.н., врач-гастроэнтеролог
Миянова Алия Ренатовна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, врач педиатр, гастроэнтеролог
Гостюхина Анастасия Дмитриевна аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, врач-педиатр, гастроэнтеролог

Сураева Ульяна Сергеевна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского

Коломина Ирина Геннадьевна заведующая эндокринологическим отделением

Букин Сергей Сергеевич, врач-эндокринолог эндокринологического отделения

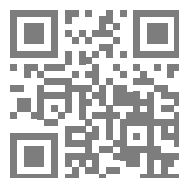
Стрункина Ирина Викторовна, врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения

Холодова Ирина Николаевна, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ

Османов Исмаил Магомедтагирович, главный врач; д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заслуженный врач Москвы, главный внештатный специалист педиатр Департамента здравоохранения города Москвы, директор Университетской педиатрической клиники

Захарова Ирина Николаевна, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ

EDN: ECHXTC



Резюме

Особенности патогенеза целиакии определяют ее частую ассоциацию с аутоиммунными заболеваниями, в частности, с сахарным диабетом 1 типа. В качестве возможных причин ассоциации рассматриваются наличие у пациентов общих генетических маркеров, перекрестная реакция образующихся при целиакии аутоантител и активированных Т-лимфоцитов с собственными антигенами организма, системное воздействие провоспалительных цитокинов, сходные провоцирующие средовые факторы. Целиакия при ассоциации с сахарным диабетом 1 типа характеризуется малосимптомным или бессимптомным течением, что приводит к несвоевременной постановке диагноза, повышает риск развития осложнений обоих заболеваний, снижает эффективность контроля диабета и ухудшает качество жизни пациентов. Единственной возможностью своевременного выявления глютенковой энтеропатии является проведение регулярного скрининга на целиакию среди пациентов с диабетом.

Ключевые слова: целиакия, дети, глютен, сахарный диабет 1 типа, коморбидность, тканевая трансглутаминаза, гены главного комплекса гистосовместимости HLA DQ2/DQ8, не-HLA гены, CD4⁺ лимфоциты, провоспалительные цитокины, селективный дефицит IgA, безглютеновая диета

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-233-1-119-124>

Celiac disease in children with diabetes: how not to miss it?

Yu.A. Dmitrieva^{1,2}, A.R. Miyanova¹, A.D. Gostyukhina¹, U.S. Suraeva¹, I.G. Kolomina²,
S.S. Bukin², I.V. Strunkina², I.N. Kholodova¹, I.M. Osmanov^{2,3}, I.N. Zakharova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (2/1, building 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russia)

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Department of Health of Moscow, (28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia)

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, (11, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia)

For citation: Dmitrieva Yu.A., Miyanova A.R., Gostyukhina A.D., Suraeva U.S., Kolomina I.G., Bukin S.S., Strunkina I.V., Kholodova I.N., Osmanov I.M., Zakharova I.N. Celiac disease in children with diabetes: how not to miss it? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 119–124. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-119-124

✉ **Corresponding author:**

Yulia A. Dmitrieva
jadmitrieva@mail.ru

Yulia A. Dmitrieva, Associate Professor, Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, PhD, Pediatric Gastroenterologist; ORCID: 0000-0003-0668-7336

Aliya R. Miyanova, Postgraduate Student, Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Pediatrician, Gastroenterologist; ORCID: 0000-0003-3774-2633

Anastasia D. Gostyukhina, Postgraduate Student, Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Pediatrician, Gastroenterologist; ORCID: 0000-0003-3774-2633

Ulyana S. Suraeva, Resident, Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky; ORCID: 0000-0002-3806-497X

Irina G. Kolomina, Head of the Endocrinology Department

Sergey S. Bukin, Endocrinologist, Endocrinology Department; ORCID: 0000-0003-1775-8582

Irina V. Strunkina, Endocrinologist, Consultative and Diagnostic Department

Irina N. Kholodova, Professor, Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation; ORCID: 0000-0003-0090-6980

Ismail M. Osmanov, Chief Physician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, MD, Professor, Honored Doctor of Russia, Honored Doctor of Moscow, Chief Freelance Pediatrician of the Moscow City Department of Health; Director of the University Pediatric Clinic; ORCID: 0000-0003-3181-9601

Irina N. Zakharova, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, MD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation; ORCID: 0000-0003-4200-4598

Summary

The pathogenesis of celiac disease is characterized by its frequent association with autoimmune diseases, in particular, with type 1 diabetes mellitus. Possible causes of the association include the presence of common genetic markers in patients, cross-reaction of autoantibodies and activated T-lymphocytes formed in celiac disease with the body's own antigens, systemic effects of proinflammatory cytokines, and similar provoking environmental factors. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus is characterized by a low-symptom or asymptomatic course, which leads to untimely diagnosis, increases the risk of complications of both diseases, reduces the effectiveness of diabetes control, and worsens the quality of life of patients. The only way to timely detect gluten enteropathy is to conduct regular screening for celiac disease among patients with diabetes.

Keywords: celiac disease, children, gluten, type 1 diabetes mellitus, comorbidity, tissue transglutaminase, major histocompatibility complex genes HLA DQ2/DQ8, non-HLA genes, CD4+ lymphocytes, proinflammatory cytokines, selective IgA deficiency, gluten-free diet

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Целиакия представляет собой иммунно-опосредованное системное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных лиц под воздействием глютена и характеризующееся формированием энтеропатии, наличием разнообразных глютензависимых симптомов и появлением в сыворотке специфических аутоантител [1, 2]. Центральным событием патогенеза глютенной энтеропатии является связывание пептидов глиадина с молекулами главного комплекса

гистосовместимости HLA-DQ2/DQ8- на поверхности антигенпрезентирующих клеток с последующим их представлением глютен-специфическим CD4+ Т-лимфоцитам и развитием иммунновоспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки [3]. В процессе абсорбции пептиды глиадина подвергаются модификации при воздействии фермента тканевой трансглутаминазы, катализирующей реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую

Таблица 1.
Заболевания,
ассоциированные
с целиакией

Заболевания эндокринной системы	Сахарный диабет I типа Аутоиммунные заболевания щитовидной железы Аутоиммунный полиглангулярный синдром
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия Аутоиммунный миокардит
Заболевания гепатобилиарной системы	Первичный билиарный цирроз Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный холангит
Другие заболевания	Ревматоидный артрит Болезнь Крона Селективный дефицит IgA
Генетические синдромы	Синдром Дауна Синдром Шерешевского-Тернера Синдром Шегрена

кислоту в белковых молекулах [4]. В процессе деамилирования в молекуле глиадины формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает сродство (аффинность) пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами CD4⁺ Т-лимфоцитов [5]. Активированные CD4⁺ клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , TNF α , TNF β , IL10, IL1 β , TGF β), повреждающие эпителиоциты слизистой оболочки кишечника и определяющие широкий спектр внекишечных проявлений после попадания в системную циркуляцию [6]. CD4⁺ лимфоциты также стимулируют В-клетки к продукции антител как к глиадину, так и тканевой трансглутаминазе и структурам слизистой оболочки (кальрецикулину, эндомиозию), которые могут быть выявлены при проведении серологического исследования и составляют основу скрининга на целиакию [7, 8].

Понимание целиакии не только как энтеропатии, но и как системной аутоиммунной патологии

стало платформой для изучения ее ассоциации с различными аутоиммунными заболеваниями [9]. Спектр ассоциированных с целиакией заболеваний представлен в табл. 1 [10, 11].

Связь целиакии и сахарного диабета 1 типа была обнаружена еще в конце 1960-х годов и подтверждена в последующем многочисленными клиническими исследованиями [12, 13]. Распространенность целиакии среди детей и подростков с диабетом варьирует в пределах 1,1% – 16,6% [14, 15, 16], что значимо превышает частоту глютенной энтеропатии в общей популяции. Целиакия при ассоциации с сахарным диабетом 1 типа часто характеризуется малосимптомным или бессимптомным течением [17, 18], что может приводить к несвоевременной постановке диагноза, повышает риск развития осложнений обоих заболеваний, снижает эффективность контроля диабета и ухудшает качество жизни пациентов [19, 20].

С целью повышения настороженности практикующих врачей к пациентам с коморбидной патологией мы представляем три клинических наблюдения.

Клиническое наблюдение 1

Мальчик 15 лет был направлен на консультацию гастроэнтеролога с целью окончательной верификации диагноза. Жалоб диспепсического характера на момент консультации не отмечалось.

Перинатальный и ранний анамнез пациента без особенностей. Наследственность по эндокринной патологии не отягощена. В возрасте 4 лет родители обратились с жалобами на снижение массы тела, слабость, утомляемость, полиурию и полидипсию. По результатам первичного амбулаторного обследования у ребенка было определено повышение глюкозы сыворотки до 10 ммоль/л, гликированного гемоглобина до 6% (N 4,8–5,9). Последующее углубленное обследование в эндокринологическом отделении позволило диагностировать сахарный диабет 1 типа. Начата инсулинотерапия с четким положительным эффектом. С момента манифестации течение диабета неосложненное, самоконтроль регулярный. В возрасте 15 лет при плановом обследовании у пациента пальпаторно было определено увеличение щитовидной железы. По результатам дополнительных исследований выявлено повышение концентрации тиреотропного гормона до 7 мкМЕ/л (N 0,34–5,6), снижение свободного Т4 до 6 пмоль/л (N 9–22,2), повышение

антител к тиреопероксидазе до 30 МЕ/мл (N 0–5). По данным ультразвукового исследования выявлено увеличение объема щитовидной железы до 6,5 см³ (N до 5,7 см³), диффузные изменения ее структуры. С учетом объективного осмотра, лабораторно-инструментальных данных у подростка был диагностирован аутоиммунный тиреоидит, начата заместительная гормональная терапия левотироксином. С учетом сочетанной аутоиммунной эндокринной патологии был проведен скрининг на целиакию. По результатам серологического исследования выявлено повышение концентрации аутоантител к тканевой трансглутаминазе IgG 81,36 Ед/мл, при нормальной концентрации антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA 0,71 Ед/мл в условиях впервые выявленного селективного дефицита IgA (концентрация сывороточного IgA < 0,01 г/л). С целью окончательной верификации диагноза выполнено эндоскопическое исследование с забором биоптатов слизистой луковицы и нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки. По результатам гистологического исследования определена картина атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфлцитозом в стадии Marsh 3A-3B. По результатам дополнительных

лабораторных исследований у пациента были верифицированы дефицитные состояния: латентный дефицит железа (ферритин 10 мкг/л (N >30)), недостаточность витамина D (25ОНD 25,40 нг/мл (N>30)), недостаточность фолиевой кислоты 2,89 нг/мл (N 5,2–22,4). На основании общепринятых критериев диагноз целиакии был верифицирован, начата безглютеновая диета, проведена коррекция выявленных дефицитных состояний.

Данный клинический пример демонстрирует сочетание у пациента трех аутоиммунных заболеваний. Целиакия в данном случае была диагностирована по результатам скринингового обследования

в отсутствии у пациента характерных жалоб. Ввиду бессимптомного течения глютенной энтеропатии определить вероятные сроки ее дебюта не представляется возможным, однако нельзя исключить, что недиагностированная целиакия стала фоном для развития тиреоидита, а при ее своевременном выявлении безглютеновая диета могла бы оказать протективный эффект в отношении развития аутоиммунного поражения щитовидной железы. Обращает на себя внимание, что даже в отсутствии клинических проявлений, энтеропатия у пациента явилась причиной формирования полидефицитных состояний, потребовавших коррекции и контроля в динамике.

Клиническое наблюдение 2

Девочка 4 лет 8 месяцев с установленным диагнозом сахарный диабет I типа, поступила для планового обследования в отделение эндокринологии с жалобами на лабильные показатели гликемии увеличение в объеме живота, неустойчивый стул.

Из анамнеза стало известно, что до 3,5 лет девочка росла и развивалась по возрасту, инфекционными заболеваниями болела редко, в весе прибавляла достаточно. Дебют сахарного диабета в 3 года 11 месяцев. Несмотря на неоднократно проводимую коррекцию инсулинотерапии в течение 8 месяцев добиться стабилизации показателей гликемии не удалось. В течение полугода до обследования мама стала отмечать увеличение в объеме живота ребенка, периодически учащенный кашицеобразный непереваренный стул. Девочка стала отставать в росте, появился множественный кариес временных зубов, извращение вкуса, в повторных анализах крови обращало на себя внимание стойкое сохранение гипохромной микроцитарной анемии. Клинические проявления синдрома мальабсорбции (учащенный разжиженный стул, увеличение живота в объеме), отставание ребенка в физическом развитии (рост 95 см (SDS -2,6), вес 14,7 кг (SDS -1,3), ИМТ 16,3 кг/м² (SDS 0,77)), множественный кариес, а также результаты проведенных лабораторных исследований, подтвердившие наличие у пациентки железодефицитной анемии средней степени тяжести (HGB 85 г/л, RBC 4,26, MCV 64,1fl, MCH20 pg, сывороточное железо 3 мкмоль/л (N 5,9–18,3), ферритин 3,03 мкг/л (N > 30)) и гипокальциемии (Ca общий 1,8 ммоль/л (N 2,2–2,6 ммоль/л), Ca ионизированный 1,07 ммоль/л (N 1,13–1,32 ммоль/л)) потребовали исключения целиакии. При первичном серологическом скрининге у ребенка было выявлено резкое снижение уровня общего IgA (<0,01 г/л) при нормальном сывороточном уровне иммуноглобулинов класса М и G. На этом фоне уровень специфических антител к тканевой трансглутаминазе IgA определялся в пределах нормальных значений 9,8 Ед/мл

(N 0–10). Исследование антител класса IgG продемонстрировало значимое повышение концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgG 280 Ед/мл (N 0–10), титра антител к эндомизию IgG 1:1280 (N <1:5). При последующем исследовании биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки были выявлены морфологические признаки атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом в стадии Marsh 3В. На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов проведенных лабораторно-инструментальных исследований диагноз целиакии был окончательно подтвержден, начато соблюдение безглютеновой диеты с четким положительным клиническим эффектом в отношении кишечного синдрома. Проведена коррекция дефицитных состояний.

Данный клинический пример также демонстрирует наличие частой ассоциации сахарного диабета I типа и целиакии, развившихся на фоне бессимптомного течения селективного дефицита иммуноглобулина А. Следует отметить, что диагноз целиакии у ребенка в данном случае был установлен несвоевременно. На основании оценки динамики физического развития пациентки (патологическая задержка роста у ребенка определялась за год до развития сахарного диабета) можно предполагать, что целиакия у нее стартовала первой и явилась дополнительным триггерным фактором для развития диабета. В то же время течение сахарного диабета на фоне сохраняющейся активности целиакии определило недостаточную эффективность проводимой инсулинотерапии и лабильные показатели гликемии.

Обе клинические демонстрации акцентируют внимание специалистов на необходимость определения уровня общего IgA сыворотки при первичном серологическом обследовании, поскольку часто ассоциируемый с целиакией селективный дефицит IgA может приводить к ложно отрицательным результатам выполняемых тестов на определение антител к тканевой трансглутаминазе Ig А.

Клиническое наблюдение 3

Девочка 6 лет обследована в отделении гастроэнтерологии с жалобами на потерю в весе, повторные эпизоды рвоты. Из анамнеза стало известно, что ребенок из семьи с отягощенным наследственным

анамнезом по эндокринной патологии: у тети по линии матери гипертиреоз; у двоюродной сестры по линии отца сахарный диабет I типа. В возрасте 3 лет ребенку установлен диагноз сахарный диабет I типа.

С 4 лет девочка находилась на помповой инсулинотерапии, контроль диабета оставался удовлетворительным. С 5 лет в клинической картине отмечены ежемесячные эпизоды рвот, расцениваемые как проявления гипогликемических состояний. С 6 лет эпизоды гипогликемии стали возникать до нескольких раз в неделю, отмечено снижение потребности в инсулине. К моменту обследования в отделении гастроэнтерологии рвота у ребенка отмечалась ежедневно при нормальном характере и частоте стула; в течение месяца девочка потеряла в весе 1,5 кг. С учетом особенностей течения сахарного диабета проведен скрининг на целиакию, по результатам которого выявлено повышение концентрации антител

к тканевой трансглутаминазе IgA до 80 ед/мл. Для окончательной верификации диагноза девочка была госпитализирована в отделение гастроэнтерологии, где было выполнено эндоскопическое исследование. При гистологическом исследовании биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки выявлена картина атрофической энтеропатии в стадии Marsh 3В-3С. По результатам генетического исследования у пациентки определен характерный генотип HLA DQA1* 03:01, 05:01 DQB1* 02, 03:02 (HLA DQ2/DQ8), определяющий ассоциацию целиакии и сахарного диабета 1 типа. На фоне начала соблюдения строгой безглютеновой диеты эметический синдром был купирован в течение недели, достигнута стабильная прибавка в весе.

Обсуждение

Ассоциация целиакии и сахарного диабета 1 типа обусловлена сложным взаимодействием между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды. Целиакия является генетически детерминированным заболеванием, ассоциированным с генами главного комплекса гистосовместимости (HLA-DQ2 и HLA-DQ8), расположенными на хромосоме 6 (в локусе 6p21) [21]. В то же время HLA-гены играют важную роль в развитии и других аутоиммунных заболеваний и генетических синдромов. В частности, сочетание гаплотипов HLA-DQ2 и HLA-DQ8 определяет наибольший риск развития сахарного диабета [22]. Аналогичное сочетание аллелей, как правило, имеют пациенты с ассоциацией целиакии и сахарного диабета [23]. В настоящее время установлена связь развития целиакии с не-HLA-генами, расположенными на хромосомах 5 (5q31–33), 2 (2q33), 19 (19p13), 4 (4q27). Из 39 типичных не-HLA-генов, определяемых у пациентов с целиакией, 64% могут быть выявлены еще хотя бы при одном аутоиммунном заболевании [24]. Крупное исследование, включившее более 8 тысяч человек, продемонстрировало, что пациенты с сахарным диабетом и целиакией имеют в генотипе 26 однотипных не-HLA-генов [25], участвующих в осуществлении регуляции продукции цитокинов (TNFα, IFNγ, IL2, IL21, IL10), активации естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов, а также в поддержании барьерной функции СОТК слизистой оболочки тонкой кишки.

Наряду с генетическими факторами, определяющими ассоциацию целиакии и сахарного диабета 1 типа, важную роль в реализации коморбидности играют средовые факторы. Американской группой исследователей была продемонстрирована ассоциация перенесенной реовирусной инфекции и целиакии [26]. В качестве вероятных патогенетических механизмов формирования ассоциации может рассматриваться нарушение иммунологического

баланса на уровне слизистой оболочки тонкой кишки под воздействием вирусной инфекции с последующей потерей толерантности к пищевым антигенам, в частности к глютену. Аналогичные данные имеются об ассоциации вирусной инфекции и дебюта сахарного диабета 1 типа. Исследователи показали, что перенесенная энтеровирусная инфекция повышает относительный риск развития инсулинзависимого сахарного диабета более чем в 9 раз [27].

Еще одним возможным механизмом взаимосвязи целиакии с аутоиммунными заболеваниями может являться перекрестная реакция антител к тканевой трансглутаминазе и активированных Т-лимфоцитов с аутоантигенами организма. В частности, под действием тканевой трансглутаминазы может происходить деамидирование пептидов в структуре различных органов и тканей, что ведет к образованию неоантигенов и провоцирует развитие реакций иммунного ответа за пределами кишечника. Образующиеся иммунные комплексы антител к тканевой трансглутаминазе с самим ферментом могут быть выявлены как в слизистой оболочке тонкой кишки, так и в других органах и тканях, включая печень, головной мозг, лимфатические узлы, почки, кожу. В патогенезе сахарного диабета у пациентов с целиакией определенную роль может играть связывание аутоантител с трансглутаминазой поджелудочной железы, участвующей в процессе секреции инсулина островковыми клетками [28].

Ввиду часто бессимптомного и малосимптомного течения целиакии при ассоциации с диабетом 1 типа, своевременное выявление глютенной энтеропатии возможно только при проведении регулярного скрининга. Проведенные исследования демонстрируют, что наибольший риск развития целиакии наблюдается у пациентов, у которых диабет диагностируется в возрасте до 5 лет [29, 30], что определяет данную группу детей как целевую для проведения регулярного серологического исследования.

Литература | References

1. Roslavtseva E.A., Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N. et al. Celiac Disease in Children: Draft Clinical Guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(4):199–227. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–199–227.

- Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. и соавт. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4): 199–227. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–199–227.

2. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Jan;54(1):136–60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
3. Iversen R., Sollid L.M. The Immunobiology and Pathogenesis of Celiac Disease. *Annu Rev Pathol.* 2023 Jan 24;18:47–70. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-032634.
4. Iversen R., Amundsen S.F., Kleppa L. et al. Evidence That Pathogenic Transglutaminase 2 in Celiac Disease Derives From Enterocytes. *Gastroenterology.* 2020 Aug;159(2):788–790. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.018.
5. Sollid L.M. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease. *Immunogenetics.* 2017 Aug;69(8–9):605–616. doi: 10.1007/s00251-017-0985-7.
6. Goel G., Tye-Din J.A., Qiao S.W. et al. Cytokine release and gastrointestinal symptoms after gluten challenge in celiac disease. *Sci Adv.* 2019 Aug 7;5(8): eaaw7756. doi: 10.1126/sciadv.aaw7756.
7. Kalliokoski S., Piqueras V.O., Frías R. et al. Transglutaminase 2-specific coeliac disease autoantibodies induce morphological changes and signs of inflammation in the small-bowel mucosa of mice. *Amino Acids.* 2017 Mar;49(3):529–540. doi: 10.1007/s00726-016-2306-0.
8. du Pré M.F., Blazeviski J., Dewan A.E. et al. B cell tolerance and antibody production to the celiac disease autoantigen transglutaminase 2. *J Exp Med.* 2020 Feb 3;217(2): e20190860. doi: 10.1084/jem.20190860.
9. Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N., Osmanov I.M. et al. Celiac disease and associated endocrine diseases. *Pediatric Practice.* 2022;2: 23–31.
Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Османов И.М. и соавт. Целиакия и ассоциированные эндокринные заболевания. *Практика педиатра.* 2022;2: 23–31
10. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Dzebisova F.S. Celiac disease and associated diseases. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2014;59(3):44–49. (In Russ.)
Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Дзебисова Ф.С. Целиакия и ассоциированные заболевания. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(3):44–49.
11. Kahaly G.J., Frommer L., Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients.* 2018 Jun 25;10(7):814. doi: 10.3390/nu10070814.
12. Goh C., Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population. *Postgrad Med J.* 2007 Feb;83(976):132–6. doi: 10.1136/pgmj.2006.049189.
13. Fröhlich-Reiterer E., Elbarbary N.S., Simmons K. et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022 Dec;23(8):1451–1467. doi: 10.1111/pedi.13445.
14. Sahin Y., Cakir M.D., Isakoca M., Aydin Sahin D. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus in the south of Turkey. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2019;30(1, article e97306) doi: 10.5812/ijp.97306.
15. Marie Lindgren, Fredrik Norström, Martina Persson, et al.; Prevalence and Predictive Factors for Celiac Disease in Children With Type 1 Diabetes: Whom and When to Screen? A Nationwide Longitudinal Cohort Study of Swedish Children. *Diabetes Care.* 2024 25 March; 47 (4): 756–760. doi: 10.2337/dc23-1671.
16. Jalilian M., Jalali R. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 May-Jun;15(3):969–974. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.023.
17. Volta U., Tovoli F., Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Aug;5(4):479–87. doi: 10.1586/egh.11.38.
18. Flores Monar G.V., Islam H., Puttagunta S. et al. Association Between Type 1 Diabetes Mellitus and Celiac Disease: Autoimmune Disorders With a Shared Genetic Background. *Cureus.* 2022 Mar 7;14(3): e22912. doi: 10.7759/cureus.22912.
19. Rubin J.E., Crowe S.E. Celiac Disease. *Ann Intern Med.* 2020 Jan 7;172(1): ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC202001070.
20. Freemark M., Levitsky L.L. Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes: two views of the controversy. *Diabetes Care.* 2003 Jun;26(6):1932–9. doi: 10.2337/diacare.26.6.1932.
21. Dmitrieva Y.A., Roslavtseva E.A., Kuryaninova V.A. et al. Structure of the HLA-DR-DQ-genotype in children with coeliac disease. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(10):74–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.
Дмитриева Ю.А., Рославцева Е.А., Курьянинова В.А. и соавт. Структура HLA-DR-DQ-генотипа у детей с целиакией. *Медицинский Совет.* 2020;(10):74–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-10-74-80.
22. Erlich H., Valdes A.M., Noble J. et al.; Type 1 Diabetes Genetics Consortium. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes.* 2008 Apr;57(4):1084–92. doi: 10.2337/db07-1331.
23. Viken M.K., Flåm S.T., Skrivarhaug T. et al. HLA class II alleles in Norwegian patients with coexisting type 1 diabetes and celiac disease. *HLA.* 2017 May;89(5):278–284. doi: 10.1111/tan.12986.
24. Holopainen, P., Mustalahti, K., Uimari, P. et al. Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. *GUT.* 48(5), 696–701. doi: 10.1136/gut.48.5.696.
25. Smyth D.J., Plagnol V., Walker N.M. et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med.* 2008 Dec 25;359(26):2767–77. doi: 10.1056/NEJMoa0807917.
26. Bouziat R., Hinterleitner R., Brown J.J. et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science.* 2017 Apr 7;356(6333):44–50. doi: 10.1126/science.aah5298.
27. Yeung W.C., Rawlinson W.D., Craig M.E. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ.* 2011 Feb 3;342: d35. doi: 10.1136/bmj.d35.
28. Gomis R., Sener A., Malaisse-Lagae F., Malaisse W.J. Transglutaminase activity in pancreatic islets. *Biochim Biophys Acta.* 1983 Nov 8;760(3):384–8. doi: 10.1016/0304-4165(83)90378-1.
29. Vajravelu M.E., Keren R., Weber D.R. et al. Incidence and risk of celiac disease after type 1 diabetes: A population-based cohort study using the health improvement network database. *Pediatr Diabetes.* 2018 Dec;19(8):1422–1428. doi: 10.1111/pedi.12770.
30. Pham-Short A., Donaghue K.C., Ambler G. et al. Coeliac disease in Type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration. *Diabet Med.* 2012 Sep;29(9): e286–9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03720.x.