

ОПРЯТИН ЛЕОНИД АНДРЕЕВИЧ

ГЛЮТЕН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ У ДЕТЕЙ

3.1.21. – Педиатрия

3.1.23. – Дерматовенерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Боровик Татьяна Эдуардовна

доктор медицинских наук, профессор

Мурашкин Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор РАН,
заведующая отделением педиатрической
гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Строкова Татьяна Викторовна

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры дерматовенерологии
и косметологии Академии постдипломного
образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА» России

Матушевская Елена Владиславовна

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » _____ 2023 года в ____ на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1 и на сайте: <http://www.nczd.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН

Винярская Ирина Валериевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В последние годы во всем мире существенно возросло внимание к глютен-ассоциированным заболеваниям: аутоиммунным (целиакия, герпетиформный дерматит Дюринга), аллергическим (аллергия на пшеницу) и неаллергическим/неаутоиммунным (чувствительность к глютену, не связанная с целиакией) (Захарова И.Н., 2011; Ramírez-Sánchez A, 2020; Taraghikhah N, 2020).

Наибольший интерес представляет целиакия, ассоциированная с заболеваниями кожи, а также безглютеновая диета, как основной и единственный метод ее лечения. Глютеновая энтеропатия долгое время рассматривалась как редкое заболевание раннего детского возраста (Mustalahti K. 2010). Однако в последние десятилетия отмечено увеличение ее выявления и изменение клинической картины от классического синдрома мальабсорбции до малосимптомных случаев и внекишечных проявлений, что повышает риск осложнений (анемия, остеопения, остеопороз, нарушение репродуктивной функции, онкологические заболевания, неврологических расстройства).

Ранее считалось, что с целиакией ассоциирован только герпетиформный дерматит Дюринга (Al-Toma A, 2019). В настоящее время положительные серологические маркеры глютенной энтеропатии и/или позитивный эффект от безглютеновой диеты получены при других аутоиммунных (гнездная алопеция, псориаз, васкулит, ограниченный кожей) и аллергических (атопический дерматит и крапивница) заболеваниях кожи.

Аллергические реакции на злаковые культуры, в первую очередь на белки пшеницы, отмечаются у детей с торпидным течением atopического дерматита и нередко проявляются кишечными и внекишечными симптомами (Алексеева А.А., 2014).

Глютен-ассоциированные заболевания имеют большую социальную, медицинскую и экономическую значимость, так как отсутствие своевременной диагностики и патогенетической диетотерапии способствует ухудшению качества жизни пациента и его семьи, а нередко приводит к инвалидизации ребенка (Bonciolini V, 2015).

Степень разработанности темы

Классическая целиакия в течение многих лет рассматривалась как редкое заболевание, характеризующееся тяжелым синдромом мальабсорбции, снижением аппетита вплоть до анорексии, тяжелой белково-энергетической недостаточностью и не представляла больших трудностей для диагностики (Боровик Т.Э., 1994; Рославцева Е.А., 2017). Активное внедрение, начиная с конца XX века, в практическое здравоохранение методов серологической диагностики (определение антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и эндомизию) позволило провести массовый скрининг на целиакию в различных странах мира, и определить ее частоту, которая составила 1-1,5%. У большинства пациентов с целиакией в развитых странах отмечалось преимущественно внекишечное, малосимптомное или даже бессимптомное течение болезни, также выявлены ассоциации глютенной энтеропатии с различными хроническими заболеваниями, в том числе кожи (Canova C, 2014; Zheng X, 2020).

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

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

Цель работы

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

Задачи исследования:

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

Научная новизна

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

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

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

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

Впервые у детей с различными хроническими заболеваниями кожи проведена оценка физического развития с использованием программы WHO-AntroPlus, показавшей,

что у большинства из них, несмотря на длительное тяжелое течение кожного процесса, антропометрические индексы находятся в пределах средневозрастных показателей.

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

Впервые доказано положительное влияние безглютеновой диеты на показатели физического развития и течение кожного процесса у детей с глютен-ассоциированной патологией кожи, а также неоправданное ее использование у пациентов дерматологического профиля, не имеющих целиакии и аллергии к глютену, что способствовало у части из них снижению их антропометрических показателей.

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

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

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

Внедрение результатов работы в практику

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

Результаты исследования внедрены в лекционный курс и учебный процесс на кафедре педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет) и в программу тематического усовершенствования для врачей «Избранные вопросы детской диетологии» в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы исследования

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

Степень достоверности результатов

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

Апробация работы:

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

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

Личный вклад автора

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

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы исследования

Научное исследование выполнено в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.П. Фисенко) в период с октября 2018 г. по май 2022 г. Наблюдение за детьми и их обследование проводилось в отделении дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии (руководитель - д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин), лаборатории питания здорового и больного ребенка (заведующая - д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ Т.Э. Боровик), в клинко-диагностической лаборатории с группой экспресс диагностики (заведующая - д.м.н. Е.Л. Семикина). Инструментально-диагностические исследования выполнены в лаборатории эндоскопических, морфологических и патологоанатомических исследований (заведующий - д.м.н. М.М. Лохматов), патологоанатомическом отделении (заведующий - К.А. Куликов).

В соответствии с дизайном исследование проводилось в 2 этапа:

- 1 этап - пилотное открытое проспективное несравнительное исследование для выявления целиакии у детей с различной патологией кожи по ее минимальным кишечным и внекишечным проявлениям.
- 2 этап - сплошной скрининг на целиакию среди 1000 пациентов в возрасте от 9 месяцев до 17 лет 4 месяцев с различной дерматологической патологией: атопический дерматит, вульгарный псориаз, очаговая склеродермия, гнездная алопеция, герпетиформный дерматит Дюринга и др., проходивших стационарное лечение.

Пациентам с заподозренной «целиакией» на обоих этапах работы было проведено клинко-лабораторное исследование для подтверждения данного диагноза (рисунок 1).

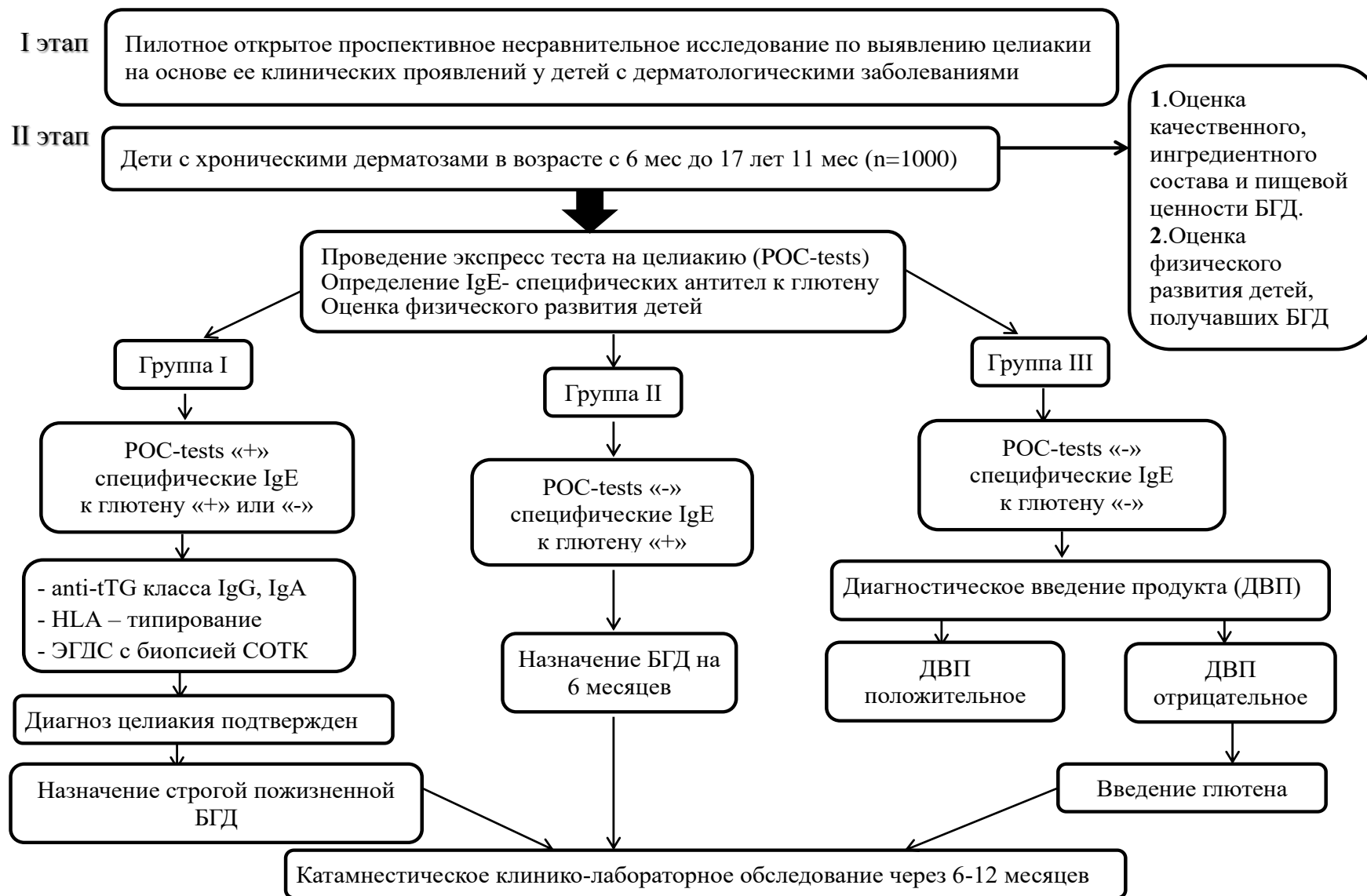


Рисунок 1. Дизайн исследования

Статистический анализ.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов с хроническими заболеваниями кожи и целиакией, заподозренной на основе ее клинических проявлений

За период с 2018 по 2019 год в отделении дерматологии прошло обследование и лечение 2740 детей, среди которых целиакия была заподозрена и диагностирована строго на основании критериев ESPGHAN 2012, 2019 г у 25 пациентов с различной дерматологической патологией.

При поступлении в клинику у 21 (84%) пациента основными жалобами были: различные кожные высыпания в виде гиперемии, инфильтрации, пятен, пузырьков, эрозией, корочек и др. на лице, туловище, верхних и нижних конечностях, из них 15 (60%) детей беспокоили мучительный зуд на обширных участках кожи. На выпадение волос на волосистой части головы, лице, туловище и конечностях предъявляли жалобы 4 (16%) больных.

Целиакия была заподозрена на основании жалоб родителей и их детей на кишечные и внекишечные проявления (рисунок 2):

- плохо поддающуюся лечению железодефицитную анемию
- патологию зубной эмали и множественный кариес
- периодически возникавшие боли в животе
- увеличение живота в объеме
- запор, периодически возникавшую диарею
- боли в суставах
- отставание в весе или росте

Клинические диагнозы пациентов в соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра представлены в таблице 1.

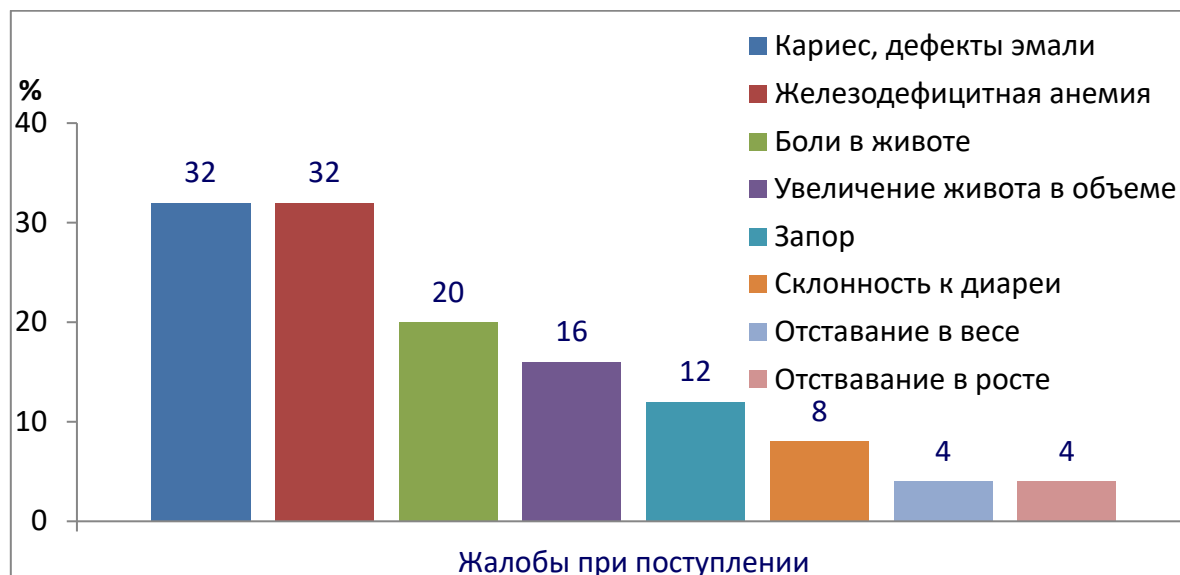


Рисунок 2. Внекишечные и кишечные жалобы (%) у пациентов с дерматологическими заболеваниями и целиакией, заподозренной по клиническим признакам (у одного ребенка могло быть несколько жалоб)

Таблица 1. Клинические диагнозы у пациентов с дерматологическими заболеваниями и заподозренной целиакией по клиническим проявлениям

Клинический диагноз	Код по МКБ-10	Число детей	
		n	%
Атопический дерматит	L20.8	8	32
Герпетиформный дерматит	L13.0	8	32
Гнездная алопеция	L63.0	6	24
Локализованная Склеродермия	L94.0	2	8
Вульгарный псориаз	L40.0	1	4
Всего		25	100

При первичном осмотре общее состояние большинства (19/76%) детей расценивалось как среднетяжелое, у 6 (24%) - как тяжелое, что было обусловлено распространенностью и тяжестью кожного патологического процесса.

У всех больных выявлены повышенные уровни антител к тТГ класса IgA, причем у 14 (56%) детей - в титре, превышающем 100 Ед/мл. У 4 (16%) пациентов отмечено повышение уровня sIgE к глютену до среднего (2,6; 0,78 Ед/мл), и умеренно высокого (6,4; 13,5 Ед/мл).

По результатам ЭГДС у 12 (48%) пациентов были выявлены признаки атрофии ворсинчатого слоя, уплощение циркулярных складок, поперечная исчерченность складок, ячеистый рисунок по типу «пчелиных сот». Гистологические признаки атрофической энтеропатии (стадии энтеропатии по Marsh 3) установлены у большинства 18 (72%) детей, из них у всех больных с атопическим дерматитом.

HLA-типирование выполнено 14 (56%) пациентам. У всех, кроме одного больного, обнаружены гаплотипы предрасположенности к целиакии DQ2/DQ8 и их сочетания.

Таким образом, результаты иммунологического, генетического и инструментального обследования позволили подтвердить диагноз «целиакия» у всех больных, с заподозренным диагнозом по клиническим проявлениям.

При оценке антропометрических показателей установлено, что у большинства (17/68%) детей они соответствовали средневозрастным показателям. Недостаточность питания была выявлена у 5 (20%) больных, из них у 4 пациентов - умеренная недостаточность питания (BAZ <-2SD), у одного ребенка - тяжелая недостаточность питания (BAZ <-3SD). Избыточную массу тела/ожирение имели 3 (12%) ребенка. Характерная для целиакии низкорослость выявлена у 1 пациента (рисунок 3).



Рисунок 3. Распределение (%) пациентов с дерматологической патологией и выявленной целиакией в зависимости от их нутритивного статуса (n=25)

Клиническая характеристика пациентов, включенных в сплошной скрининг на целиакию

Скрининговое исследование на глютенную энтеропатию включавшее выполнение экспресс тестов (РОС-tests) и определение специфических IgE к глютену было проведено среди 1000 детей с различными хроническими заболеваниями кожи в возрасте от 9 месяцев до 17 лет 4 месяцев (средний возраст 12,4±4,3 лет).

На основе результатов проведенного исследования было сформировано три группы пациентов:

группа I – с подозрением на целиакию в связи с положительным результатом экспресс теста (n=21/2,1%);

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

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

Таким образом, глютен-ассоциированные заболевания кожи были заподозрены у 93 (9,3%) пациентов: из них у 21 (2,1%) ребенка - целиакия и 72 (7,2%) детей - атопический дерматит, обусловленный аллергией к глютену.

Оценка рационов питания 1000 детей, прошедших скрининг на целиакию, показала, что при поступлении в клинику 57 (5,7%) пациентов (из них 39 детей с атопическим

дерматитом и 18 с гнездной алопецией) получали безглютеновую диету, которая была им назначена по месту жительства.

Большинству детей (31/54,4%) исключение глютеновых продуктов из питания было рекомендовано врачами без клинико-лабораторных доказательств непереносимости глютена. В остальных 45,6% случаях решения по ограничению потребления глютена в рационе были приняты родителями, которые считали его причинно-значимым фактором в развитии заболевания у своих детей. Половина (29/50,8%) пациентов, получавших безглютеновый рацион, соблюдала его строго, остальные в большей или меньшей степени его нарушали. Вместе с тем, независимо от строгости соблюдения проводимой элиминационной диетотерапии, заметного улучшения течения дерматологического заболевания родителями не было отмечено.

Анализ и расчет фактического питания этих пациентов показал, что элиминационные безглютеновые рационы были дефицитными, главным образом, по содержанию углеводов (41%) и энергии (28,5%), в меньшей степени - белка (19%) и жира (15%).

Результаты сравнения антропометрических индексов у исследуемых детей с дерматологическими заболеваниями, получавших и не получавших безглютеновые диеты показали, что в обеих группах у большинства пациентов средние антропометрические индексы находились в пределах возрастной нормы, вместе, с тем, число детей с недостаточностью питания было значимо больше ($p < 0,01$) среди больных, соблюдавших безглютеновые диеты. Сравнение антропометрических индексов у детей с дерматологическими заболеваниями, получавших и не получавших безглютеновые диеты представлено в таблице 2.

Таблица 2. Сравнение антропометрических индексов пациентов, получавших, при поступлении в клинику, безглютеновую диету или стандартный рацион

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

Таким образом, назначение элиминационной диеты пациентам с дерматологическими заболеваниями должно быть четко обосновано и проводиться при обязательном строгом контроле за динамикой различных массо-ростовых показателей ребенка.

В группу I включен 21 (2,1%) пациент, из них 13 (62%) девочек и 8 (38%) мальчиков с положительными результатами экспресс тестов на целиакию. При поступлении в клинику их основными жалобами являлись: кожные высыпания – у 19 (90,5%) детей, зуд кожи – у 16 (76%) больных, выпадение волос – у 2 (9,5%) пациентов.

При клиническом осмотре нарушение строения зубной эмали и кариес отмечены у 6 (28,6%) пациентов, частые боли в животе беспокоили 3 (14,3%) пациента, увеличение объема живота - 1 (4,8%) ребенка, неустойчивый стул – 3 (14,3%).

Железодефицитная анемия I степени на основании оценки медицинской документации выявлена у 5 (23,8%) детей. Матерей 3 (14,3%) пациентов беспокоило отставание их детей в росте.

Большинство пациентов (n=12/57,1%) с заподозренной целиакией составляли дети с атопическим дерматитом.

Распределение больных в зависимости от нозологической формы хронического дерматоза по МКБ-10 представлено в таблице 3.

Таблица 3. Клинические диагнозы пациентов с дерматологическими заболеваниями и целиакией, заподозренной с помощью экспресс тестов

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

Общее состояние больных расценивалось как среднетяжелое у большинства (14/67%) детей, тяжелое - у 7 (33%) пациентов. что было связано с персистирующим течением дерматологического заболевания.

У всех больных выявлено повышение уровня антител к тТГ класса IgA, причем у 3 (14,2%) детей – в титре, превышающем 100 Ед/мл. У 3 (14,3%) пациентов отмечалось повышение уровня специфических IgE к глютену до среднего (2,16Ед/мл) и умеренно высокого (12,3 Ед/мл) уровней.

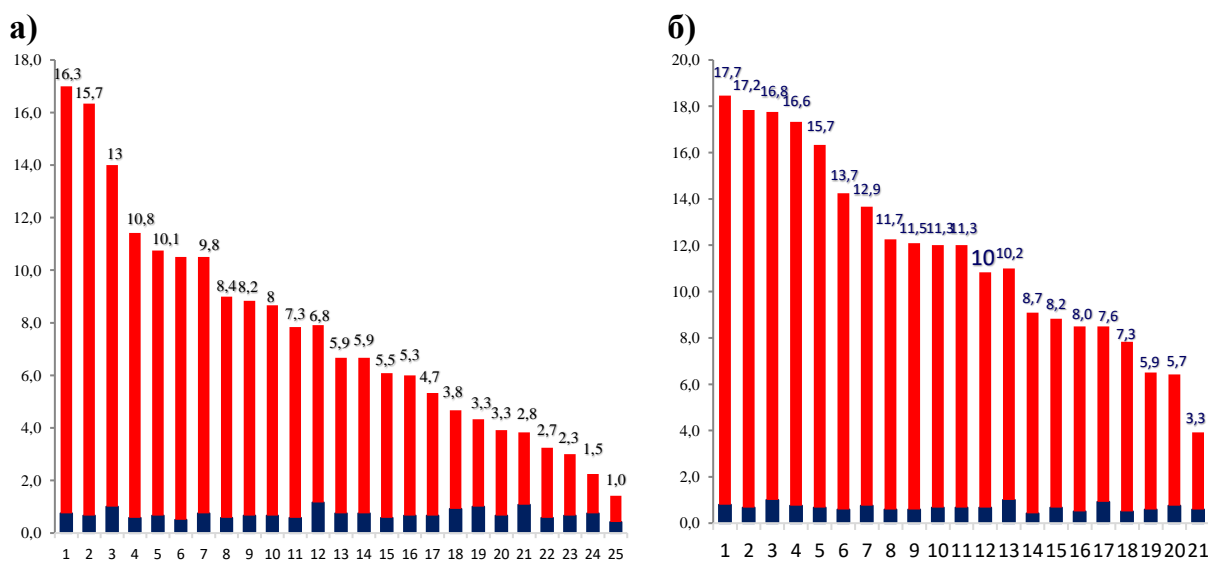
ЭГДС с прицельной биопсией СОТК была проведена всем пациентам группы I. При этом, у большинства (n=18/85,7%) детей выявлены признаки атрофии ворсинчатого слоя, уплотнение или исчезновение циркулярных складок, поперечная исчерченность складок, микронодулярная структура слизистой. Гистологические признаки инфильтративной

энтеропатии (Marsh 1) установлены у 6 (28,7%) больных, гиперпластическая стадия (Marsh 2) – у 2 (9,5%) детей, у большинства (n=13/25%) пациентов диагностированы признаки атрофической энтеропатии (стадия Marsh 3).

Полученные данные позволили подтвердить диагноз «целиакия» у всех пациентов (n=21), выявленных на основе сплошного скрининга.

Оценка нутритивного статуса детей с хроническими заболеваниями кожи и выявленной целиакией показала, что у большинства из них (n=17/80,9%), несмотря на длительное течение патологического процесса, антропометрические индексы соответствовали средневозрастным стандартам. Недостаточность питания была выявлена только у 1 (4,8%) ребенка, низкорослость - у 3 (14,3%) больных, избыточная масса тела/ожирение тела - также у 3 (14,3%) детей, что отличается от данных Рославцевой Е.А. (2017), полученных у больных с типичной целиакией, проявляющейся синдромом мальабсорбции, истощением, отставанием в росте.

Таким образом, в настоящем исследовании у 46 пациентов с хроническими дерматозами была выявлена целиакия. Сроки введения глютенсодержащих продуктов прикорма в рационы этих детей, а также их возраст при постановке диагноза «целиакия» представлены на рисунке 4.



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

Рисунок 4. Возраст пациентов при начале введения глютенсодержащих продуктов и постановке диагноза «целиакия», заподозренной по ее клиническим проявлениям (а) и в результате сплошного скрининга (б).

Анализ полученных данных показал, что сроки начала введения глютенсодержащего прикорма практически не отличались в обеих группах и соответствовали национальным рекомендациям, однако постановка диагноза «целиакия» была недопустимо отсрочена, как у пациентов с первоначально заподозренной патологией по клиническим проявлениям (от 1 года до 16,3 лет), так и у больных, выявленных по скринингу (от 3,3 до 17,7 лет), что можно объяснить отсутствием острых типичных симптомов данного заболевания.

Группу II составили 72 (7,2%) ребенка в возрасте от 9 месяцев до 12 лет 2 месяцев (средний возраст $5,4 \pm 3,4$ лет), с отрицательными результатами экспресс теста на

целиакию, но у которых были выявлены повышенные концентрации sIgE к глютену (от $3,5 \pm 0,8$ до $100 \pm 11,6$ Ед/мл и более). Данная группа была исключительно представлена пациентами с диагнозом «атопический дерматит». У детей с другими заболеваниями кожи, данных за IgE-опосредованные механизмы сенсибилизации к глютену выявлено не было.

У большинства (48/67%) детей отмечена средняя степень тяжести атопического дерматита, у остальных 24 (33%) пациентов - тяжелая. В соответствии с данными анамнеза установлено, что АД имел хроническое течение и протекал свыше 1 года у 72% пациентов, из них у 12,5% больных - 6 лет и более. Частота рецидивов у большинства (67%) детей колебалась от 3 до 5 раз/год, в 28,8% случаев отмечалась 6 раз/год и чаще.

У пациентов ($n=52/72,2\%$) с атопическим дерматитом преобладали средневозрастные параметры физического развития, но у 25% детей отмечены низкие антропометрические индексы, что может быть связано с исключением из рациона от 3 до 7 продуктов, отсутствием их адекватной замены, что приводило к разбалансированности питания. Выявлена связь индекса тяжести атопического дерматита SCORAD и Z-scores антропометрических показателей. Она оказалась обратной сильной статистически значимой ($p < 0,001$) с индексами WAZ и BAZ, обратной умеренной ($r = -0,55$) статистически значимой с индексом HAZ (рисунок 5).

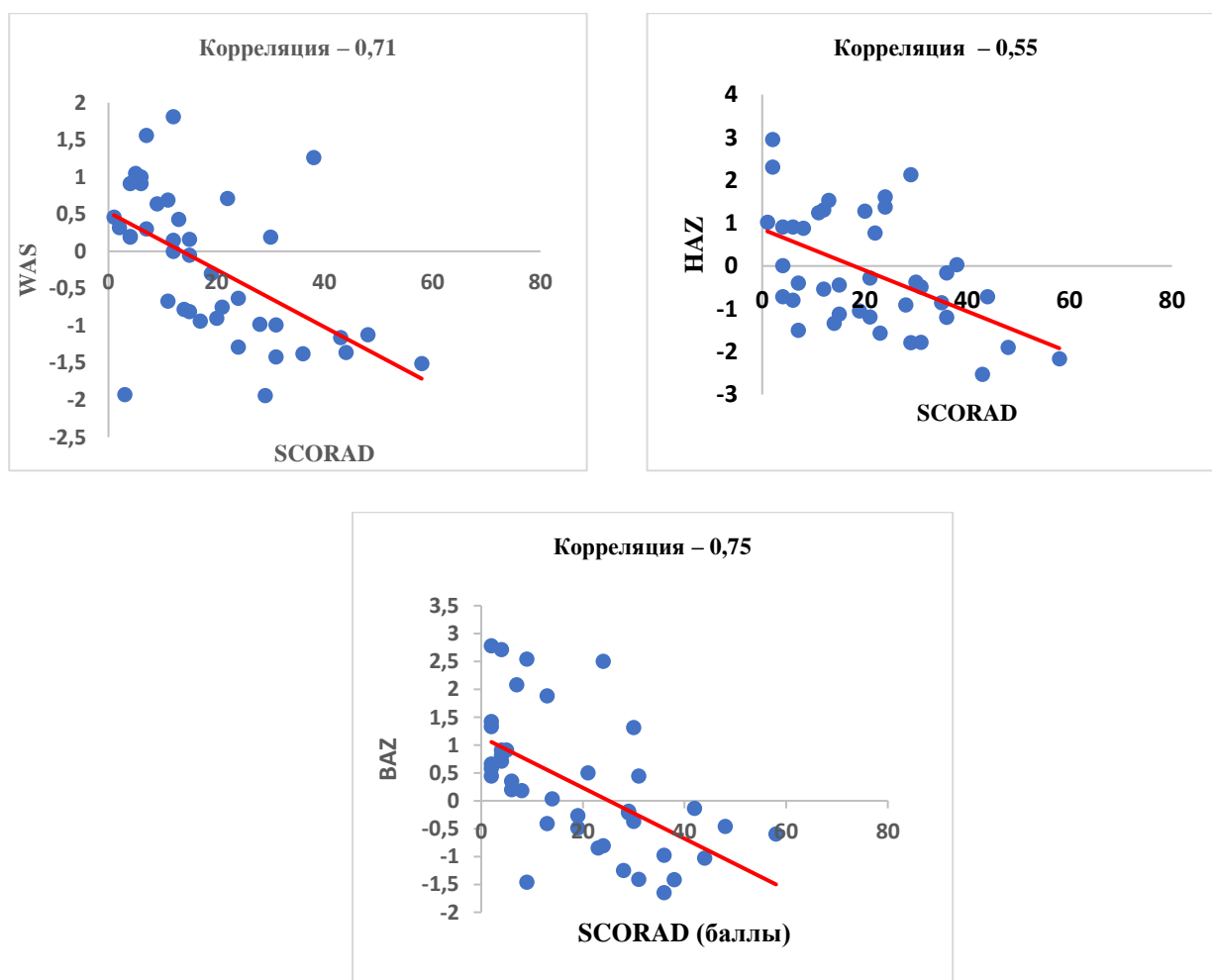


Рисунок 5. Корреляция между индексом тяжести (SCORAD) атопического дерматита и антропометрическими показателями WAZ (а), HAZ (б), BAZ (в)

Группа III. В результате сплошного скрининга у 907 (90,7%) пациентов глютен-ассоциированные заболевания установлены не были.

В данную группу вошло 328 детей с атопическим дерматитом без установленной сенсibilизации к глютену. Из них 34 (10,3%) ребенка до поступления в клинику соблюдали безглютеновую или гипоаллергенную безглютеновую диеты, однако выраженного клинического эффекта получено не было.

У большинства (25, 74%) пациентов отмечено среднетяжелое течение АД по индексу SCORAD (20–50 баллов), у 7 (20%) - тяжелое течение SCORAD (>50 баллов), только у 2 (6%) - легкое течение.

Оценка нутритивного статуса показала, что дети с атопическим дерматитом без подтвержденной непереносимости глютена, зачастую необоснованно получают безглютеновую диету, что у 1/3 больных привело к развитию недостаточности питания различной степени выраженности и требовало проведения диетической коррекции.

Обоснование и разработка безглютеновой и гипоаллергенной безглютеновой лечебных диет

Для пациентов с выявленной целиакией и/или подтвержденной аллергией к глютену разработаны 2 варианта безглютеновой диеты, построенной на основе стандартной химически щадящей диеты, дифференцированной по возрасту, которая применяется в клинических отделениях Центра. I вариант - безглютеновая диета для пациентов с выявленной целиакией; II вариант - гипоаллергенная безглютеновая диета для больных с аллергией к глютену.

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

Из 46 пациентов с целиакией назначенную безглютеновую диету строго соблюдало большинство - 37 (80,4%) детей, нестрого или непостоянно - 7 (15,2%) пациентов. Сразу после выписки из стационара отказались от ее проведения 2 (4,4%) пациента подросткового возраста из-за опасения набрать лишний вес. Катамнестическое наблюдение через 6–12 месяцев показало, что на фоне безглютеновой диеты непостоянные боли в животе и его умеренное увеличение сохранялись лишь у 3 (8,1%) детей ($p < 0,001$). Стул регулярный и нормальной консистенции был у большинства 33 (91,9%) пациентов ($p < 0,001$). Санация полости рта была проведена всем пациентам с кариесом, дефекты зубной эмали сохранялись у 9 (24,3%) детей.

Недостаточность питания полностью купировалась у 3 (8,1%) пациентов, у 3 (8,1%) сохранялась избыточная масса тела ($p < 0,001$). При оценке влияния безглютеновой диеты на кожный патологический процесс установлено, что наибольший эффект был получен при герпетиформном дерматите, атопическом дерматите, гнездной алопеции (таблица 4).

Таблица 4. Динамика кожного патологического процесса у пациентов, строго соблюдавших безглютеновую диету (n=37)

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

В целом на фоне строгого соблюдения безглютеновой диеты в комплексе с топическими кортикостероидами, топическими ингибиторами кальциневрина и эмолентами у большинства (28/75,7%) пациентов была достигнута ремиссия дерматологического заболевания, из них полная - у 9 (24,3%) больных, частичная - у 19 (51,4%) детей. Отсутствие эффекта отмечено у 9 (24,3%) пациентов, что может быть связано с хроническим, тяжелым течением кожной патологии.

Независимо от характера кожной патологии, на фоне строго соблюдения безглютеновой диеты, значимо ($p < 0,05$) уменьшился процент детей с недостаточностью питания (с 10,8 до 5,4%) и избыточной массой тела/ожирением (с 13,5 до 10,9%), на 10% увеличилось число детей с нормальными антропометрическими показателями, что свидетельствовало об эффективности проводимой диетотерапии.

Эффективность гипоаллергенной безглютеновой диеты у детей с атопическим дерматитом и выявленной аллергией к глютену

Группу пациентов с атопическим дерматитом и установленной сенсibilизацией к глютену составили 72 ребенка. В условиях стационара была проведена пробная диагностическая элиминационная диета с исключением глютеносодержащих продуктов и блюд, а также продуктов с высоким сенсibilизирующим потенциалом.

Диета оказалась эффективной, что позволило подтвердить этиологическую значимость глютена и на длительный срок назначить разработанную нами гипоаллергенную безглютеновую диету.

Катамнестическое обследование через 6-12 месяцев установило, что у 61 (84,7%) пациент строго соблюдал назначенную лечебную диету, ее переносимость была удовлетворительной. Анализ и расчет фактического питания показал, что пищевая и энергетическая ценность получаемой гипоаллергенной безглютеновой диеты была близка к рекомендуемым нормам потребления, что привело к достоверному ($p < 0,001$) повышению (с 61 до 82%) доли пациентов со средневозрастными индексами и к значимому ($p < 0,001$) уменьшению процента детей с клинически выявляемой недостаточностью питания (с 47 до 31 %).

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

Если до назначения диеты детей с легким течением АтД не было, то на фоне диетотерапии их насчитывалось уже 8 (13%) человек. Полную ремиссию заболевания удалось достичь у 4 (6,6%) пациентов (рисунок 6).

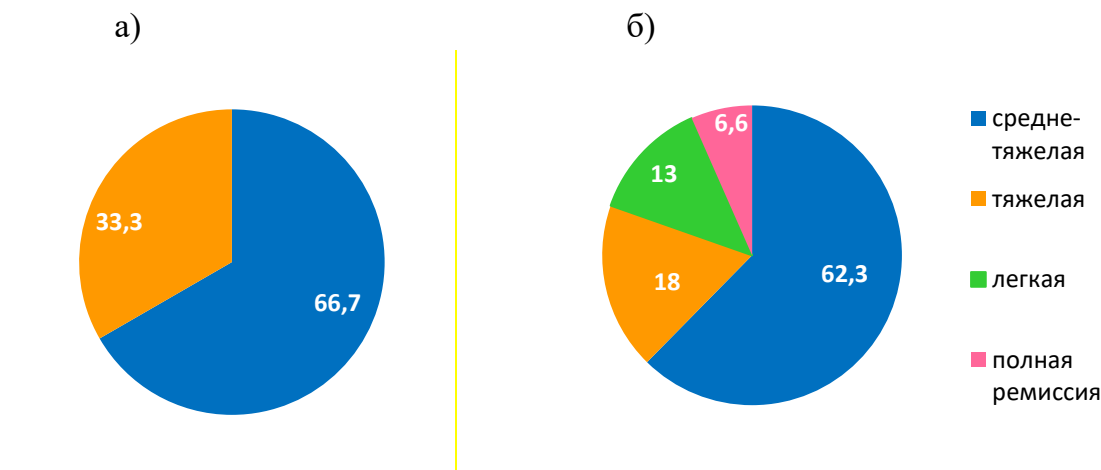
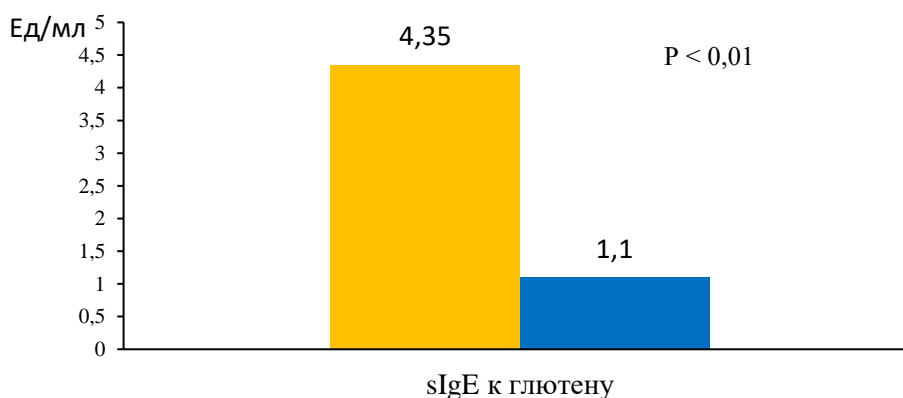


Рисунок 6. Динамика (%) тяжести атопического дерматита до назначения (а) и после назначения (б) гипоаллергенной безглютеновой диеты (n=61)

У пациентов с атопическим дерматитом на фоне строгого соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты отмечено достоверное ($p < 0,01$) снижение концентраций sIgE к глютену с $4,35 \pm 0,68$ до $1,1 \pm 0,25$ Ед/мл, однако полной нормализации указанных иммунологических показателей достигнуто не было, что указывает на необходимость дальнейшего продолжения данной лечебной диеты (рисунок 7).



■ - до назначения гипоаллергенной безглютеновой диеты

■ - на фоне соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты

Рисунок 7. Динамика уровней специфических IgE к глютену у детей с атопическим дерматитом на фоне строго соблюдения гипоаллергенной безглютеновой диеты (n=61).

Возможность использования гипоаллергенной глютенсодержащей диеты у пациентов с атопическим дерматитом и отсутствием сенсибилизации глютену

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

В клинике всем больным в состав индивидуальной гипоаллергенной диеты проводилось диагностическое введение глютенсодержащих продуктов. Через 5-7 дней от начала расширения безглютенового рациона у 5 (14,7%) пациентов отмечалось выраженное ухудшение кожного заболевания, что было расценено как не IgE-опосредованная сенсибилизация к глютену, в связи с чем безглютеновая диета была продолжена и этих детей исключили из исследования. При отсутствии обострения кожного процесса 29 (85,3%) пациентам постепенно продолжали расширять элиминационную диету, за счет увеличения до возрастной нормы объема пшеничного хлеба, введения макаронных изделий, печенья, перловой и овсяной каш.

Анализ и расчет фактического питания через 6-12 месяцев показал, что пищевая и энергетическая ценность гипоаллергенной глютенсодержащей диеты практически соответствовала рекомендуемым нормам потребления, что приводило к значимому ($p<0,05$) увеличению процента детей с нормальными антропометрическими индексами и достоверному ($p<0,05$) уменьшению больных с недостаточностью питания.

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

Значительное улучшение со стороны кожного процесса, в первую очередь, можно объяснить строгим выполнением родителями рекомендаций по системной терапии атопического дерматита, во вторую - отсутствием аллергических реакций на введение в рацион детей глютенсодержащих продуктов в комплексе с другими лечебными мероприятиями. Таким образом, глютен-ассоциированные заболевания кожи в результате сплошного скрининга установлены у 9,3% пациентов, из них целиакия - у 2,1% детей, аллергия к глютену – у 7,8% больных с атопическим дерматитом.

Целиакия у пациентов с дерматологическими заболеваниями имела малосимптомное течение с минимальными кишечными и внекишечными проявлениями. Несмотря на атипичное течение болезни, эти дети нуждаются в строгой пожизненной безглютеновой диете. Назначение безглютеновой диеты больным с атопическим дерматитом зависит от наличия/отсутствия аллергии к глютену. Для доказательств этиологической значимости глютена в развитии атопического дерматита у детей необходимо проведение диагностической элиминационной диеты. Адекватно разработанная безглютеновая диета для пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями оказывает положительное воздействие на их нутритивный статус и способствует регрессии кожных проявлений заболевания. В процессе исследования разработан алгоритм оптимизации диагностического поиска целиакии среди пациентов с дерматологической патологией и диетотерапии при глютен-ассоциированных заболеваниях кожи (рисунок 8).

Группы риска по развитию глютен-ассоциированных заболеваний кожи



Рисунок 8. Алгоритм диагностики и диетотерапии при глютен-ассоциированных заболеваниях кожи у детей

ВЫВОДЫ

1. Скрининг на глютен-ассоциированные заболевания детей с дерматологической патологией показал частоту целиакии у 2,1% пациентов, что в 2 раза выше по сравнению с общепопуляционными эпидемиологическими данными, аллергия к глютену при атопическом дерматите была диагностирована в 7,2% случаев.
2. В результате комплексного обследования, включающего серологическое, морфологическое и генетическое исследование, проведенного у детей с хроническими дерматозами и положительными результатами экспресс-тестов, диагноз «целиакия» был подтвержден у 86% пациентов, у 14% детей выявлена «потенциальная целиакия».
3. Частота кишечных и внекишечных симптомов глютенной энтеропатии (нарушение характера стула, абдоминальные боли, увеличение живота в объеме, железодефицитная анемия, дефекты зубной эмали) у пациентов, выявленных по результатам сплошного скрининга, была значимо ниже ($p < 0,01$), чем у больных с целиакией, диагностированной по клиническим признакам.
4. Средний возраст постановки диагноза «целиакия» у пациентов с хроническими дерматозами составил $8,1 \pm 3,8$ лет несмотря на то, что все дети начали получать глютеносодержащие продукты на первом году жизни.
5. Среди больных целиакией, диагностированной посредством сплошного скрининга, число детей с нормальным нутритивным статусом было существенно выше, чем в группе пациентов с целиакией, выявленной по клиническим симптомам (81% vs 68%, $p < 0,005$), с сопоставимой частотой (14,3% vs 12%, $p > 0,05$) встречались избыточная масса тела и ожирение.
Недостаточность питания, характерная для классической целиакии, отмечалась редко - в 4,8% и 4% случаев соответственно.
6. Безглютеновые рационы, необоснованно назначенные пациентам с отсутствием сенсибилизации к глютену, были дефицитны по содержанию углеводов на 41%, белка - 19% жира - 15% и энергетической ценности - 28,5% по сравнению с нормами физиологических потребностей. Включение в состав гипоаллергенной безглютеновой диеты глютеносодержащих продуктов оптимизировало ее пищевую ценность, не вызывало повышения уровня специфических IgE к глютену и способствовало улучшению нутритивного статуса детей.
7. Разработанные 2 варианта лечебных диет для пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями кожи: безглютеновый - при целиакии и гипоаллергенный безглютеновый - при пищевой аллергии, в том числе с непереносимостью глютена, показали себя высокоэффективными, что подтверждалось положительной динамикой со стороны кожного процесса у 75,5% пациентов с глютенной энтеропатией и у 39,3 % детей с аллергией к глютену, а также снижением уровня аутоантител к тканевой трансглютаминазе классов IgA (с 123,5 до 13,5 Ед/мл) и IgG (с 34,5 до 7,4 Ед/мл) - $p < 0,000$ при целиакии и уровня специфических IgE к глютену с 4,35 до 1,1 Ед/мл ($p < 0,05$) при атопическом дерматите.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Фисенко А.П., Гусева И.М., Бушуева Т.В., Звонкова Н.Г., Скворцова В.А., Мурашкин Н.Н., Опрятин Л.А., Лукоянова О.Л., Епишев Р.В., Материкин А.И., Амбарчян Э.Т., Радыгина Т.В., Петричук С.В., Семикина Е.Л., Копыльцова Е.А., Лохматов М.М., Куликов К.А. Целиакия у детей с патологией кожи: мультидисциплинарная проблема. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (5): 247–256.
2. Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Мурашкин Н.Н. Распространенность целиакии среди детей с дерматологической патологией: одномоментное исследование с описанием серии госпитальных случаев. Вопросы современной педиатрии. 2021; 20(5): 402–406.
3. Рославцева Е. А., Дмитриева Ю. А., Захарова И. Н., Боровик Т. Э., Потапов А. С., Сурков А. Н., Опрятин Л. А., Бельмер С. В., Хавкин А. И., Ревнова М. О., Корниенко Е. А., Бушуева Т. В., Скворцова В. А., Звонкова Н. Г., Новикова В. П., Шаповалова Н. С., Звягин А. А., Романовская И. Э. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 188(4): 199–227.

4. **Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Мурашкин Н.Н. Безглютеновая диета у детей с дерматологической патологией. Педиатрическая фармакология. 2022; 19(1): 27–32.**
5. **Опрятин Л.А. Атопический дерматит и целиакия как коморбидные состояния в детской дерматологии. Медицинский алфавит. 2022; 8: 86-88.**
6. **Опрятин Л.А. Целикия у детей с патологией кожи: мультидисциплинарная проблема. // Российский педиатрический журнал. 2020; 23 (6): 408.**
7. **Опрятин Л.А., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Гусева И.М., Мурашкин Н.Н. Распространенность целиакии у детей с хроническими кожными заболеваниями. Трудный диагноз в педиатрии. Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием. Сб. тезисов. 2021: 48-49.**

Список сокращений:

БГД – безглютеновая диета

ДБЭ – дистрофический буллезный эпидермолиз

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СОТК – слизистая оболочка тонкой кишки

НП – недостаточность питания

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

BAZ – Z-score индекс массы тела/возраст

HAZ - Z-score длина тела (рост)/возраст

РОС – point of care

WAZ - z-score масса тела/возраст

WHO – world health organization

Z-score - отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения