УДК [616.341:612.3:616.379 – 008.64:612.398]-616.07

Н. В. ПОРОДЕНКО[1], В. В. СКИБИЦКИЙ[1], В. В. ЗАПЕВИНА[1], М. В. СКИБИЦКАЯ[2]

ТИПИЧНЫЕ И АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ ЦЕЛИАКИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

[1]Кафедра госпитальной терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Седина, д. 4, Краснодар, Россия, 350063.
[2]Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Городская поликлиника №3, ул. Ставропольская, д. 142, Краснодар, Россия, 350001.

АННОТАЦИЯ
В обзоре проанализированы материалы, посвященные изучению различных форм целиакии. Особое внимание уделено систематизации клинических проявлений и особенностям диагностики атипичной формы целиакии. Приведены данные о частоте встречаемости и механизмах прогрессирования нарушений при сочетании целиакии и ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе – сахарного диабета 1 типа.
Данный обзор литературы способствует лучшему пониманию специалистами проблемы целиакии, что позволит улучшить раннюю диагностику и определить рациональную тактику ведения пациентов с разными формами заболевания.

Ключевые слова: целиакия, атипичная форма, сахарный диабет 1 типа, диагностика

Для цитирования: Породенко Н.В., Скибицкий В.В., Запевина В.В., Скибицкая М.В. Типичные и атипичные формы целиакии: трудности диагностики. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018; 25(1): 189-194. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-189-194

For citation: Porodenko N.V., Skibitskiy V.V., Zapevina V.V., Skibitskaya M.V. Typical and atypical forms of celiac desease: difficulties in the diagnosis. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018; 25(1): 189-194. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-1-189-194

N. V. PORODENKO[1], V. V. SKIBITSKIY[1], V. V. ZAPEVINA[1], M. V. SKIBITSKAYA[2]

TYPICAL AND ATYPICAL FORMS OF CELIAC DESEASE: **DIFFICULTIES IN THE DIAGNOSIS**

[1]Department of the hospital therapy, Federal state budgetary educational institution for higher education "Kuban state medical university" of the Ministry of health care of the Russian Federation, Sedina str., 4, Krasnodar, Russia, 350063.
[2]Municipal budgetary healthcare institution City hospital №3, Stavropolskaya str., 142, Krasnodar, Russia, 350001.

ABSTRACT
The review analyzes materials devoted to the study of various forms of celiac disease. Particular attention is paid to the systematization of clinical manifestations and features of diagnosis of atypical forms of celiac disease. Data are given on the incidence and mechanisms of progression of disorders in the combination of celiac disease and a number of autoimmune diseases, including type 1 diabetes mellitus.
This literature review promotes a better understanding of the problem of celiac disease by specialists, which will improve early diagnosis and determine the rational tactics of managing patients with different forms of the disease.

Keywords: celiac desease, atypical form, diabetes mellitus type 1, diagnostics

Целиакия («coeliakia»; греч.; «koiliakos» кишечный, страдающий расстройством кишечника, от «koilia» – брюшная полость) – хроническое аутоиммунное генетически обусловленное нарушение функции тонкого кишечника, связанное с дефицитом ферментов, расщепляющих пептид глютен и проявляющееся снижением питания, стеатореей, резким увеличением живота, признаками авитаминоза и нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Заболевание имеет высокую медико-социальную значимость в связи с частыми осложнениями, снижением качества жизни и инвалидизацией пациентов [1, 2].

Распространенность целиакии недостаточно изучена, что во многом связано с затруднением ее диагностики и прижизненной верификацией диагноза, чему способствуют, в ряде случаев, маловыраженные кишечные проявления, либо их отсутствие, а также различная внекишечная симптоматика [3]. Вместе с тем заболевание достаточно широко встречается в современной популяции. Специальных крупных эпидемиологических исследований, посвященных распространенности целиакии в России, не проводилось. Результаты локальных (региональных) исследований, как правило, отражают данные по встречаемости заболевания в детском возрасте. В настоящее время частота целиакии в России колеблется, в среднем, от 1:250 до 1:1000 населения. По некоторым данным в стране болеют целиакией от 3 до 6 млн человек [1, 2, 3].

Напротив, в зарубежных исследованиях неоднократно оценивалась распространенность целиакии, в частности в популяциях Северной и Южной Америки, Ближнего Востока и Северной Африки (около 1-2% населения). Следует подчеркнуть, что по некоторым данным, за последние десятилетия встречаемость целиакии возросла, особенно в Северной Америке и Европе [4].

Целиакия распространена в разных возрастных группах приблизительно с одинаковой частотой. Существуют два пика заболеваемости – в возрасте 1 года и в 30-60 лет. Заболевание особенно часто развивается у пациентов, имеющих какие-либо другие аутоиммунные заболевания. К сожалению, оно относительно редко диагностируется прижизненно – лишь у 10-15% людей.

Этиология заболевания до конца не установлена. В настоящее время рассматриваются несколько гипотез происхождения целиакии. В соответствии с вирусной теорией у больных целиакией в крови определяется повышение титра антител к аденовирусам, вероятно вследствие антигенного сходства между глютеном и некоторыми видами аденовирусов. Дипептидазная теория построена на гипотезе о дефиците или полном отсутствии фермента, расщепляющего глютен. Согласно иммуногенетической теории, в организме появляются аутоантитела к клеткам кишечника, в частности, к внутриэпителиальным лимфоцитам и антитела к глютену, вызывая иммунный ответ на «глютеновую угрозу» и дальнейшее повреждение кишечной стенки. Рецепторная гипотеза рассматривает наличие аномального белкового состава клеточной стенки, приводящее к повышенной ее чувствительности к глютену. Вероятнее всего, целиакия развивается в результате персонализированного сочетания факторов – генетических и «внешнесредовых», что и обуславливает большое разнообразие клинических проявлений.

Установлено, что патологические процессы в кишечнике «запускаются» поступлением с пищей глютенов, которые не подвергаются расщеплению и всасыванию вследствие недостаточности фермента трансглютаминазы [5, 6]. В слизистой активируются и местные процессы, способствующие тому, что эпителий слизистой оболочки тонкой кишки становится мишенью для повреждения, развивается лимфоплазмоцитарная инфильтрация, субатрофия и атрофия ворсинок, изменение регенераторной зоны крипт [7]. Наряду с нарушением расщепления пищи (мальдигестией), возникает и синдром нарушения всасывания (мальабсорбции). Локальные изменения активно поддерживаются наследственно-обусловленным хроническим воспалением в кишечнике, благодаря выработке фактора некроза опухолей, интерлейкинов, цитокинов и других биологически активных субстанций. Именно они определяют особенности течения и форму заболевания, изменчивость патогенетически значимых показателей иммунитета, развитие осложнений и дефицитных состояний при целиакии.

В специальной медицинской литературе довольно полно представлена информация о проявлениях, диагностике и тактике ведения пациентов детского возраста [8]. Однако сведений о целиакии у взрослых гораздо меньше, что, по-видимому, связано с особенностями локализации у них процесса в тонком кишечнике, значительно затрудняющими его диагностику [9]. Кроме того, в большинстве случаев клинические признаки являются нетипичными, часто (почти в 50% случаев) приобретая системный, полисиндромный характер, а также нередко имеют место малосимптомные, скрытые формы, которые обусловливают увеличение времени для верификации заболевания и начала терапии.

Почти в ¾ случаев целиакия у взрослых манифестирует различными проявлениями: кишечными и внекишечными [10]. Среди кишечных проявлений, в первую очередь, выделяют мальабсорбцию, мальдигестию, хроническую диарею. Из внекишечных чаще встречаются: железодефицитная анемия, артропатия, бесплодие, язвенный стоматит, признаки эндокринной недостаточности, геморрагические высыпания.

Целиакия имеет различные формы: типичную, атипичную, рефрактерную и латентную. Типичная форма заболевания может наблюдаться у лиц разных возрастных групп, сопровождается появлением гастроинтестинальных жалоб и развитием синдрома мальабсорбции.

При атипичной форме преобладают внекишечные проявления при незначительных гастроинтестинальных симптомах [11]. Очень часто при таком варианте течения развиваются преимущественно системные нарушения в кроветворной, эндокринной, гепато-билиарной, костно-мышечной, половой системах, присоединяются аллергические аутоиммунные процессов и ряд других признаков [12].

Латентная или бессимптомная форма может не сопровождаться яркими клиническими проявлениями, диагноз чаще подтверждается морфологическими исследованиями слизистой кишечника и повышенными значениями титров специфических антител.

Наиболее сложными в отношении тактики ведения являются пациенты с рефрактерным течением. У них имеют место яркие гастроинтестинальные проявления, неэффективна безглютеновая диета. Коррекция изменений при этой форме осуществляется с помощью иммуносупрессорной терапии [13].

Тяжесть целиакии определяется выраженностью белково-энергетической недостаточности, дефицитных состояний и осложнений заболевания. Первая степень характеризуется незначительными нарушениями белково-энергетического обмена, анемией легкой степени, дисметаболизмом кальция, легкими дисбиотическими расстройствами. При второй степени выявляются умеренно выраженные признаки белково-энергетической недостаточности, остеопороз и дисбиотические расстройства. Третья степень отличается значительной белково-энергетической недостаточностью, тяжелой анемией, выраженным дисбиозом кишечника, витаминно-минеральной недостаточностью.

Кроме мальдигестии и мальабсорбции при целиакии наблюдаются синдромы диспепсии, нарушения моторной функции кишечника (запор или диарея), динамической кишечной непроходимости. Довольно часто появляются изменения в ротовой полости, повышение секреторной активности желез желудка, контаминация *Helicobacter pylori,* нарушение работы гепато-билиарной области.

Неспецифические аутоиммунные процессы при целиакии могут способствовать «параллельному» развитию изменений, приводящих к появлению первичного билиарного цирроза печени, аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных изменений, в том числе и в поджелудочной железе.

Особый интерес и большую практическую значимость представляет атипичная форма целиакии со скудной гастроинтестинальной симптоматикой, но многочисленными внекишечными проявлениями. Этот вариант болезни очень часто требует проведения длительного и скрупулёзного дифференциально-диагностического поиска, поскольку возникающие системные проявления могут значительно маскировать течение заболевания.

Появление внекишечных расстройств связано с развитием развернутого синдрома мальабсорбции и прогрессированием генерализованных аутоиммунных нарушений. В ряде случаев атипичная форма целиакии может проявляться только системными внекишечными расстройствами без кишечных симптомов.

Среди наиболее часто встречающихся внекишечных симптомов целиакии можно выделить поражение кожного покрова, проявляющееся герпетиформным и буллезным дерматитом, псориазом, атопическим нейродермитом, алопецией, угревой болезнью. Изменения на коже волнообразно рецидивируют, отличаются полиморфностью, герпетиформностью и симметричностью высыпаний. Нередко появляются интенсивный кожный зуд, озноб, жжение и парестезии. Типичная локализация – локти, разгибательная поверхность предплечий, бедер, ягодицы, спина [14].

Гематологические расстройства проявляются, в первую очередь, развитием изолированной железодефицитной анемии, рефрактерной к терапии препаратами железа. Иногда анемия возникает раньше других проявлений нарушения абсорбции или может быть единственным симптомом заболевания [15].

Нередко в патологический процесс вовлекается щитовидная железа. Выявляется аутоиммунный тиреоидит, сопровождающийся изменением тиреоидного статуса различной степени тяжести. Для нормализации тиреоидного статуса требуется коррекция гормональными препаратами и назначение безглютеновой диеты.

Следствием нарушения всасывания кальция, магния и витамина D у больных целиакией являются оссалгии, остеопороз, остеомаляция, спонтанные переломы костей, некариозные поражения зубов, гипоплазия эмали зубов системного характера, скученность и дистопия зубного ряда. Наряду с нарушением обмена коллагена и других белков кости диагностируют недифференцированные дисплазии соединительной ткани.

Атипичное течение целиакии нередко сопровождается бесплодием, спонтанными абортами, привычным невынашиванием беременности у женщин, вторичным бесплодием у мужчин. У женщин с белково-энергетической недостаточностью III степени развивается гипо- или аменорея.

Довольно рано при целиакии происходят нарушение белкового обмена, потеря массы тела, гипопротеинемия, отеки, локализующиеся чаще всего в области голеней и стоп, асцит.

Аллергические и псевдоаллергические проявления сопровождаются непереносимостью продуктов и лекарственных средств, респираторной аллергией, астмой, холодовой и холинергической крапивницей и другими проявлениями.

В патологический процесс может вовлекаться и нервная система, в частности – мозжечок, что приводит к атаксии, речевым и зрительным нарушениям, когнитивным расстройствам, миоклонусу, тремору, хореическим гиперкинезам, миопатическим поражениям. Частым проявлением является и периферическая нейропатия, эпилепсия из-за скопления кальцификатов в головном мозге [16].

Явления полигиповитаминоза при целиакии тяжелой степени появляются несколько отсрочено и сопровождаются дефицитом витаминов группы В с развитием глоссита, стоматита, гингивита и

нарушением всасывания жирорастворимых витаминов – А, Д, Е, К с нарушением трофики в виде сухости и шелушения, снижением тургора кожи.

Внекишечные проявления нередко сопровождаются и геморрагическим синдромом в виде кровотечений (гематурия, метроррагия) и множественных подкожных кровоизлияний, частых гингивитов, являющихся, в первую очередь, следствием значительного дефицита витаминов С, Р и К.

Современная лабораторно-инструментальная диагностика целиакии включает выполнение обязательных и дополнительных исследований (таблица).

Инструментальная диагностика дополняется компьютерной томографией, гидро-магнитно-резонансной томографией кишечника, капсульной эндоскопией.

В зависимости от показаний больной целиакией может быть осмотрен врачами смежных специальностей. Как правило, это требуется при атипичном течении целиакии и развитии системных проявлений.

Вместе с тем целиакия может сочетаться с многочисленными ассоциированными заболеваниями, связанными общими аутоиммунными механизмами прогрессирования и значительно затрудняющими диагностику и дифференциальную диагностику. Поиск, в первую очередь, направлен на исключение патологии желудочно-кишечного тракта. Нередко при атипичном течении целиакии доминируют заболевания, имеющие и внекишечные проявления.

Однако целиакия может развиваться и на фоне уже имеющихся наследственных аутоиммунных процессов. По мнению Smyth D.J. с соавт. (2008), относительно часто (от 1,4% до 19,7%) целиакия сочетается с сахарным диабетом (СД) 1 типа [17]. В среднем около 10% детей и 2% взрослого населения с СД 1 типа имеют антитела к трансглютаминазе.

Сахарный диабет 1 типа, как и целиакия, является аутоиммунным заболеванием, встречающим-

Таблица

Основные и дополнительные методы диагностики целиакии с интерпретацией параметров

Основные методы	Изменение параметров
anti-TG2 (сывороточные антитела к тканевой трансглютаминазе) IgA и IgG*	Повышение
Уровень общего Ig A*	Повышение
anti-DGP (антитела к дезаминированным пептидам глиадина) классов IgA и IgG*	Повышение
EMA (антитела к эндомизию) IgA и IgG*	Повышение
Общий анализ крови	Анемия, тромбоцитопения
Общий белок	Снижение
Альбумин	Снижение
Билирубин и фракции	Повышение
Холестерин, ЛПНП	Повышение
Глюкоза крови	Повышение/снижение
Сывороточное железо	Снижение
Копрограмма	Признаки синдрома мальабсорбции
Исследование кала на простейшие и яйца гельминтов	Отрицательный результат
Исследование кала на дисбиоз	Положительный результат
Фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией	Признаки гастрита с повышенной секрецией, язвенной болезни, контоминация H.Pylori
Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости	Патология гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы
Дополнительные методы	
AGA (антиглиадиновые антитела) IgA и IgG*	Повышение
Ультразвуковое исследование щитовидной железы	Изменение структуры
Определение уровней ТТГ, свободных фракций Т3, Т4, уровня антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО или антитела к микросомам), антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ)	Чаще сдвиг в сторону гипотиреоза, повышение титра АТ-ТПО, АТ-ТГ
Внутрижелудочная pH-метрия	Повышение кислотности
Исследование биологических сред (кровь, моча, волосы) на минеральный состав	Снижение уровней кальция, магния, железа, витаминов
Рентгеновская денситометрия для определения минеральной плотности костей	Снижение плотности
Фиброколоноскопия с биопсией слизистой оболочки прямой кишки	Признаки хронического воспаления

Примечание: * – отрицательный результат не является основанием для верификации диагноза.

ся менее, чем у 1% населения. При этом ежегодно число заболевших, чаще среди лиц детского возраста, увеличивается на 3% [18]. Патогенез диабета до конца не изучен, но имеет существенное сходство с целиакией по влиянию на развитие заболевания как наследственных факторов, так и внешней среды.

Существует предположение, что в возникновении и прогрессировании СД 1 типа определенную роль играют изменения в микробиоме человека, приводящие к повышению кишечной проницаемости и нарушению иммунорегуляции. Это подтверждается экспериментальными исследованиями и наблюдением за пациентами с СД 1 типа, у которых выявлены корреляции между началом заболевания и снижением разнообразия и постоянства состава кишечной микрофлоры, в том числе – нарушением соотношения между бактериями-фирмикутами и бактероидами [19]. Помимо этого, имеются данные о влиянии глютена на возможность развития СД 1 типа. Однако эти сведения еще далеки от окончательной интерпретации [20]. Так, введение глютена в прикорм детям до 3 или после 6 месяцев, сопряжено с риском появления аутоантител к инсулину и развитию СД 1 типа. Если же глютенсодержащие продукты вводились в рацион после 6 месяцев – увеличивался риск появления антител к глутаматдекарбоксилазе и тирозинфосфатазе.

Взаимосвязь между целиакией и СД 1 типа изучается уже давно. Чаще диабет развивается гораздо раньше поражения кишечника. Однако именно более раннее начало диабета и приводит к тому, что по поводу целиакии пациенты не проходят полного, многоэтапного скрининга. Серологические маркеры целиакии у пациентов с диабетом не всегда бывают высокоспецифичными и надежными. Кроме того, при наличии СД 1 типа сложнее мониторировать симптомы целиакии. Также выявлено, что при таком коморбидном фоне наблюдаются более высокие значения гликогемоглобина, повышается потребность в инсулине и чаще возможны эпизоды развития гипогликемических состояний. Вместе с тем применение безглютеновой диеты оказывает благотворное влияние как на проявления целиакии, так и на уменьшение частоты развития осложнений диабета, повышает уровень липопротеинов высокой плотности, реже встречается ретинопатия, снижается систолическое артериальное давление [21]. По мнению ряда специалистов, СД 1 типа чаще сопутствуют такие аутоиммунные заболевания, при которых выборочно повреждается определенный орган, как, например, при целиакии или аутоиммунном тиреоидите. На этом фоне течение целиакии становится более тяжелым, чаще проявляется атипичной формой с развернутыми системными проявлениями, существенно влияющими на отдаленный прогноз.

Заключение

Таким образом, по нашему мнению, особое внимание при установлении диагноза целиакии, особенно при ее атипичных формах, сопровождающихся системным поражением, необходимо уделять более тщательному сбору анамнеза, подробному анализу жалоб и клинических проявлений, современной лабораторно-инструментальной диагностике, что позволит избежать дальнейших ошибок. Несмотря на применение современных методов диагностики, целиакия остается одной из наиболее сложных проблем медицины. Этому способствует вариабельность генетической и клинической гетерогенности целиакии, невыясненный характер наследования генов предрасположенности. В то же время исследователи сходятся во мнении, что трудность диагностики и выбора стратегии лечения обусловлены и возможностью присоединения к основному заболеванию других состояний, имеющих схожую аутоиммунную природу, что диктует необходимость дальнейшего изучения проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.) 2016; 1: 6-19. [All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. Consilium Medicum. Pediatric. 2016; 1: 6-19].*

2. *Орешко Л.С. Исторические и клинические аспекты целиакии. СПб., 2011. 108 с. [Oreshko L.S. Historical and clinical aspects of celiac disease. SPb., 2011. 108 p. (In Russ.)].*

3. *Бельмер С.В. Эпидемиология целиакии: факты и выводы. Лечащий врач. 2013; 1: 16-19. [Belmer S.V. Epidemiology of celiakia: facts and conclusions. Lechaschii Vrach Journal. 2013; 1: 16-19. (In Russ.)].*

4. *Catassi C., Kryszak D., Bhatti B.et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. Ann. Med. 2010; 42: 530-538.*

5. Парфенов А.И. *Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии.* М.: Анахарсис; 2007. 376 с. [Parfenov A.I. *Celiac disease. Evolution of the notions of prevalence, clinical manifestations and the importance of etiotropic therapy.* M.: Anakcharsis; 2007. 376 p. (In Russ.)].

6. Serena G., Camhi S., Sturgeon C. et al. The role of gluten in celiac desease and type 1 diabets. *Nutrients*. 2015; 7: 7143-7162.

7. Kupfer S.S., Jabri B. Celiac Disease Pathophysiology. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2012; 22: 639-660.

8. Narula P., Porter L., Langton J. et al. Gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes screened for celiac disease. *Pediatrics*. 2009; 124(3): 489-95.

9. Орешко Л.С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: дис. … д-ра мед. наук: 14.00.47. СПб., 2008. 291 с. [Oreshko L.S. Celiac disease in adults: features of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of complications. Diss. dokt. med. nauk. Sankt-Peterburg, 2008. 291 p.]

10. Kelly C.P., Bai J.C., Liu E., Leffler D.A. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2015; 148: 1175-1186.

11. Admou B., Essaadouni L., Krati K., Zaher K. et al. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. *Gastroenterology Research and Practice*. Volume 2012 (2012), Article ID 637187, 9 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2012/637187.

12. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Ситкин С.И. и соавт. Рекомендации по диагностике и лечению целиакии взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 117(5): 3-12. [Lazebnik L.B., Tkachenko Ye.I., Oreshko L.S., Sitkin S.I. et al. Guidelines for diagnosis and treatment of celiac disease. *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2015; 117(5): 3-12.

13. Cellier C., Grosdidier E. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet.* 2000; 356: 203-208.

14. Marietta E. A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice. *J. Clin. Invest*. 2004; 114: 1090-1097.

15. Сабельникова Е.А. Глютенчувствительная целиакия: распространенность в группах риска, клинические формы, лечение и диспансерное наблюдение: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2008. 39 с. [Sabelnikova E.A. (2008) Gluten-sensitive celiac disease: prevalence in risk groups, clinical forms, treatment and dispensary observation. Avtopef. diss. dokt. med. nauk. Moscow, 2008. 39 p.].

16. Mäki M., Kaukinen K. Associated Disorders in Coeliac Disease. Tamper, 1998. 89-91.

17. Smyth D.J., Vincent P., Neil M. Walker et al. Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2767-2777.

18. Tuomilehto, J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr. Diab. Rep*. 2013; 13: 795-804.

19. De Goffau M.C., Fuentes S., van den Bogert B. et al. Aberrant gut microbiota composition at the onset of type 1 diabetes in young children. *Diabetologia.* 2014; 57: 1569-1577.

20. Mojibian M., Chakir H., Lefebvre D.E. et al. Diabetes-specific HLA-DR-restricted proinflammatory T-cell response to wheat polypeptides in tissue transglutaminase antibody-negative patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2009; 58: 1789-1796.

21. Warncke K.; Liptay S.; Frohlich-Reiterer E. et al. Vascular risk factors in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes complicated by celiac disease: Results from the DPV initiative. *Pediatr. Diabetes.* 2016; 17(3): 191-8.

Поступила / Received 20.12.2017
Принята в печать / Accepted 24.01.2018

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest

Контактная информация: *Породенко Наталья Валерьевна; тел.: (861) 2683684, +7 (960) 483-88-90; e-mail: nporodenko@mail.ru; Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, д. 123, кв. 34.*

Corresponding author: *Natalya V. Porodenko; tel.: +7 (960) 483-88-90; e-mail: nporodenko@mail.ru; flat 34, 123, Stavropolskaya str., Krasnodar, Russia, 350040.*