

Для корреспонденции

Бавыкина Ирина Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
Телефон: (473) 259-89-90
E-mail: i-bavikina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В.

Безглютеновая диета в терапии внекишечных форм непереносимости глютена

Gluten-free diet in the treatment of extra-intestinal forms of gluten intolerance

Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, г. Воронеж, Российская Федерация

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 394036, Voronezh, Russian Federation

Соблюдение безглютеновой диеты рекомендовано клиническими рекомендациями при непереносимости глютена. Однако ввиду разнообразия клинической картины различных форм непереносимости исключение глютена происходит не всегда своевременно. Существуют также заболевания, в классическую схему лечения которых не включена диетотерапия, однако проведенные исследования подтверждают эффективность ее использования.

Цель – изучить современные данные об эффективности безглютеновой диеты при внекишечных проявлениях непереносимости глютена.

Материал и методы. Изучены данные литературы, касающиеся эффективности включения безглютеновой диеты в терапию различных заболеваний, по данным порталов PubMed и eLIBRARY.

Результаты. Приведены современные данные о формах непереносимости глютена и их клинических проявлениях. Представлены результаты как рандомизированных исследований, так и отдельных клинических случаев непереносимости глютена, возникших под маской иных заболеваний. Рассматривается клинический случай острого дебюта заболевания – целиакийный кризис, сопровождавшийся острым диарейным синдромом с последующей мальабсорбцией и прогрессирующей потерей массы тела, анасаркой и электролитными нарушениями. Описаны неврологические и психоневрологические проявления целиакии,

Финансирование. И.А. Бавыкина является стипендиатом Президента РФ на 2019–2021 гг. для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В. Безглютеновая диета в терапии внекишечных форм непереносимости глютена // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 2. С. 21–27. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10013

Статья поступила в редакцию 21.02.2020. **Принята в печать** 16.03.2020.

Funding. Irina A. Bavykina is a scholarship of the President of the Russian Federation for 2019–2021 for young scientists and postgraduates who carry out promising research and development in priority areas of modernization of the Russian economy.

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

For citation: Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V. Gluten-free diet in the treatment of extra-intestinal forms of gluten intolerance. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (2): 21–7. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10013 (in Russian)

Received 21.02.2020. **Accepted** 16.03.2020.

в том числе приведены современные данные о результатах включения безглютеновой диеты в терапию расстройств аутистического спектра. Вопрос использования диетотерапии при аутизме до настоящего времени остается спорным, в статье изложены аргументы сторонников и противников исключения глютена при данной патологии. Особое внимание уделено диагностике непереносимости глютена у пациентов с гематологическими нарушениями. Показано значение проведения полного обследования для выявления целиакии и своевременной диетической терапии заболевания при замедленном росте у детей после исключения других причин мальабсорбции и даже при наличии отрицательных серологических маркеров целиакии. Также статья содержит информацию о патологии почек и репродуктивной системы, которые были нивелированы только после исключения глютена из рациона питания.

Заключение. Представленные случаи демонстрируют широкое разнообразие клинических форм непереносимости глютена, приводятся примеры диагностического поиска и динамики клинической картины при своевременном назначении безглютеновой диеты.

Ключевые слова: непереносимость глютена, безглютеновая диета, аутизм, анемия, нефротический синдром, нейропатия

Following a gluten-free diet is recommended by clinical guidelines in the presence of gluten intolerance. However, due to the variety of clinical picture of various forms of intolerance, the elimination of gluten occurs not always timely. There are also diseases that classic treatment regimen does not include diet therapy, however, studies have confirmed the effectiveness of its use.

The aim of the research – to study current data on the effectiveness of a gluten-free diet for extra-intestinal manifestations of gluten intolerance.

Material and methods. Literature data concerning the effectiveness of including a gluten-free diet in the treatment of various diseases according to the PubMed and eLIBRARY portal were studied.

Results. Modern data on the forms of gluten intolerance and their clinical manifestations are presented. The results of both randomized studies and individual clinical cases of gluten intolerance that occurred under the guise of other diseases are presented. A clinical case of an acute onset of the disease – celiac crisis, accompanied by acute diarrheal syndrome with subsequent malabsorption and progressive loss of body weight, anasarca and electrolyte disorders is considered. Neurological and psycho-neurological manifestations of celiac disease are described, including current data on the results of including a gluten-free diet in the treatment of autism spectrum disorders. The question of using dietary therapy for autism remains controversial to nowadays. The article outlines the arguments of supporters and opponents of excluding gluten in this pathology. Particular attention is paid to the diagnosis of gluten intolerance in patients with hematological disorders. The significance of a complete survey to identify celiac disease and timely diet therapy of the disease under stunted growth in children, after excluding other causes of malabsorption and even in the presence of negative serological markers of celiac disease is shown. The article also contains information on the pathology of kidneys and reproductive system, which were leveled only after the exclusion of gluten from the diet.

Conclusion. The presented cases demonstrate a wide variety of clinical forms of gluten intolerance, examples of diagnostic search and dynamics of the clinical picture with the timely appointment of a gluten-free diet are given.

Keywords: gluten intolerance, gluten-free diet, autism, anemia, nephrotic syndrome, neuropathy

В настоящее время в клинической практике выделяют 3 вида непереносимости глютена: целиакия, аллергия на глютен и нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену. Наиболее изученной и часто встречающейся формой непереносимости является целиакия, которая, согласно определению Всемирной гастроэнтерологической организации, представляет собой хроническую иммуноопосредованную энтеропатию, вызванную употреблением клейковины злаков у генетически восприимчивых лиц [1]. Имеющиеся эпидемиологические данные показывают, что распростра-

ненность целиакии в различных странах варьирует от 0,3 до 2% населения [2–4]. Еще в конце XX в. Ричард Логан предложил гипотезу, согласно которой проблема диагностики целиакии представляет собой айсберг, где видимая часть – это диагностированная, а невидимая, подводная часть – недиагностированная целиакия [5]. Как показывает практика, данная гипотеза не теряет своей актуальности и в начале XXI в. В значительной степени это связано с открытием атипичных, внекишечных форм данного заболевания. Клинические проявления атипичной целиакии также крайне разнообразны:

рецидивирующая анемия, головная боль, полинейропатия, алопеция, афтозный стоматит, артриты, оссалгии, бесплодие, быстрая утомляемость, раздражительность, капризность, слабость, снижение внимания, аутизм и др. [1].

Еще одной формой непереносимости глютена является аллергия. Аллергическая чувствительность к глютену определяется у 31–43% детей с клинически установленными диагнозами атопический дерматит и бронхиальная астма [6]; она характеризуется наличием IgE к глютену и отсутствием типичных для целиакии изменений в тонкой кишке и специфических антител. Как правило, это элемент поливалентной сенсибилизации при аллергических заболеваниях.

Относительно новой, третьей формой непереносимости является чувствительность к глютену (gluten sensitivity), которая характеризуется как нецелиакийная неаллергическая. Согласно клиническим рекомендациям, принятым в Салерно в 2014 г., чувствительность к глютену может сопровождаться различными внекишечными проявлениями: очень часто – общим недомоганием, слабостью, часто – головной болью, тревогой, онемением конечностей, суставной/мышечной болью, кожной сыпью/дерматитом, а к редким симптомам относят потерю/увеличение массы тела, анемию, депрессию, нарушения сна, цистит, аутизм и др. [7–9]. В связи с разнообразием клинической картины чувствительности к глютену и аналогичностью с симптомами целиакии осуществить дифференциальную диагностику этих состояний зачастую достаточно сложно. Из всех лабораторных показателей только у 50% пациентов с чувствительностью к глютену наблюдается повышение уровня антител к глиадину [9, 10], поэтому диагностика этой формы осуществляется по результатам пробной безглютеновой диеты и последующей провокации глютеном содержащим питанием.

Несмотря на разнообразие форм непереносимости глютена и клинических проявлений, терапия всех форм предполагает строгое соблюдение безглютеновой диеты (БГД) [9–11]. Диетотерапия на сегодняшний день является единственным эффективным методом лечения.

В настоящее время до 60% случаев целиакии у взрослых характеризуется атипичным течением заболевания. Тяжелое острое начало целиакии называется целиакийный кризис, это очень редкое явление. Известен случай 58-летнего мужчины, у которого в течение 45 дней наблюдался диарейный синдром с последующей мальабсорбцией и прогрессирующей потерей массы тела, анасаркой и электролитными нарушениями. При проведении гистологического исследования биоптата тонкой кишки и серологических тестов было установлено наличие целиакии, а при назначении БГД наблюдался стойкий клинический эффект. Авторы рекомендуют у всех пациентов с явно необъяснимой хронической диареей рассматривать вариант кризисного течения целиакии [12].

Ç.G. Sel и соавт. (2017 г.) проанализировали 117 медицинских карт пациентов с атипичной целиакией, кото-

рые находились под наблюдением в госпитале Анкары (Турция). Для более детального анализа были отобраны 8 карт пациентов, которые имели неврологические симптомы в качестве первых проявлений заболевания. Установлено, что первыми признаками заболевания у данных 8 пациентов стали приступы генерализованных тонико-клонических судорог, сложные парциальные припадки, тяжелая аксиальная гипотония и синдром Дауна, мультифокальная лейкоэнцефалопатия, легкий оптический неврит, синдром дефицита внимания с гиперактивностью и кратковременные головные боли. Исключение глютена снижало степень неврологических жалоб, кратность и продолжительность эпизодов эпилептических приступов. Авторы отмечают, что описанные ими явления могут быть лишь небольшой частью полного спектра неврологических расстройств неизвестного происхождения, связанных с целиакией. Клиническое подозрение должно быть правилом для точной диагностики заболевания и своевременного назначения БГД [13].

Н. Bashiri и соавт. (2016 г.) обследовали 113 больных эпилепсией, при этом у 7 (6%) пациентов была диагностирована целиакия. После 5 мес соблюдения БГД у 6 из 7 пациентов приступы были полностью под контролем и противосудорожные препараты были отменены, а в одном случае дозировка противосудорожных препаратов была снижена наполовину и приступы были под контролем. Данное исследование подтверждает, что назначение БГД в ряде случаев полезно для контроля приступов у пациентов с эпилепсией [14].

Известны случаи, когда целиакия дебютировала под маской бокового амиотрофического склероза. Н. Нам и соавт. наблюдали мужчину, у которого двигательная слабость прогрессировала в течение 2 лет, а за последние 7 мес клиническая картина осложнилась диареей и потерей массы тела. В этой связи наряду с неврологическим обследованием мужчине была проведена эзофагогастродуоденоскопия, при которой была обнаружена атрофия слизистой оболочки кишки. В дуоденобиоптатах были выявлены выраженная лимфоцитарная инфильтрация и уплощение ворсинок. Антитела к эндомизию (IgA) были превышены более чем в 10 раз относительно нормы. У мужчины была диагностирована целиакия, незамедлительно начата БГД. Контроль состояния здоровья через 4 мес показал нормализацию стула, прибавку массы тела и отсутствие прогрессирования неврологических проявлений [15]. Схожее наблюдение описывают S. Lefter и соавт., когда хорей стала редким, но обратимым неврологическим проявлением целиакии. Под наблюдением находился пациент с быстро прогрессирующей генерализованной хореей, но без предшествующих желудочно-кишечных симптомов. При проведении диагностических тестов была установлена целиакия, а назначение БГД привело к полному разрешению хореи [16].

Интересно наблюдение А. Pacitto и соавт. (2017 г.), которые представили случай синдрома Гийена–Барре как первого проявления целиакии у ребенка [17]. В воз-

расте 23 мес мальчик внезапно отказался от ходьбы, у него отмечалось отсутствие глубоких сухожильных рефлексов на нижних конечностях. За 2 мес до возникновения неврологических симптомов родители заметили появление желудочно-кишечных симптомов (рвота, вздутие живота), а также явные признаки потери массы тела. При клинико-лабораторном обследовании ребенка через полгода после появления первых симптомов заболевания отмечены явные признаки периферической нейропатии, связанной с недостаточностью питания, в этой связи пациенту были проведены диагностические тесты с целью выявления целиакии. Уровень антител к глиадину более чем в 16 раз превышал норму, а уровень антител (IgA) к тканевой трансглутаминазе (ТТГ) оказался в 4 раза выше нормы, антитела к эндомизию также превышали норму, а типирование подтвердило генетическую предрасположенность к целиакии (выявлен гаплотип DQ2). Учитывая связь между клиническими проявлениями заболевания и результатами скрининговых тестов на целиакию, диагноз целиакия был поставлен без биопсийного подтверждения энтеропатии. Соблюдение БГД в течение 3 мес привело к полному устранению периферической нейропатии, восстановлению ходьбы, рефлексов и общему улучшению состояния. Авторы утверждают, что знание внекишечных проявлений целиакии необходимо для быстрого введения БГД, что, в свою очередь, может быть полезно в терапии неврологических симптомов.

Таким образом, представленные нами данные литературы с описанием клинических наблюдений показывают, что именно соблюдение БГД позволило подтвердить роль белка злаковых культур в развитии ряда неврологических нарушений и достигнуть терапевтического эффекта.

Среди психоневрологических заболеваний, относящихся к глютен-ассоциированной патологии, особое место занимает аутизм. Несмотря на то что в официальные протоколы ведения пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС) соблюдение БГД не входит, зачастую пациенты используют данный вид диеты как дополнение к основному курсу лечения [18]. E. Rubenstein и соавт. установили, что среди пациентов 30–68 мес с РАС, 11,1% ($n=71$) придерживались БГД на момент исследования, а 20,4% ($n=130$) когда-либо использовали диетотерапию. При этом родители всех детей отмечали положительную динамику при исключении глютена из рациона питания. Однако лишь половине (50,7%) детей БГД была назначена врачом [19]. F. Ghalichi и соавт. (2016 г.) определили, что чуть более половины (53,9%) из 80 детей с РАС предъявляли гастроэнтерологические жалобы. При назначении БГД группе из 40 человек была установлена положительная динамика: количество детей с жалобами на патологию желудочно-кишечного тракта сократилось более чем в 2 раза (с 40,57 до 17,10%, $p<0,05$), а в группе из 40 человек, которые не исключали из рациона глютен, частота симптомов не изменилась – 44,05 против 42,45%

($p>0,05$). Также авторы отмечают, что соблюдение БГД способствовало стабилизации поведенческих расстройств: с $80,03\pm14,07$ до $75,82\pm15,37$ ($p<0,05$), в отличие от пациентов контрольной группы, где клинические аутистические проявления заболевания практически не изменились (с $79,92\pm15,49$ до $80,92\pm16,24$) [20]. По другим данным, клиническая эффективность при соблюдении БГД, проявляющаяся сокращением жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, нивелированием поведенческих расстройств, диагностируется у 30–40%, а механизм непереносимости глютена у таких детей характеризуется как нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену [21].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное F. Navarro и соавт. (2015 г.) в течение 4 нед, показало отсутствие положительной динамики при соблюдении БГД у детей с РАС [22]. H.D. Pusponegoro и соавт. (2015 г.) провели рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование, суть которого заключалась в исключении глютена из рациона 74 детей. Авторы отмечали отсутствие клинического эффекта, однако констатировали факт необходимости всестороннего изучения проблематики и выработки единой тактики [23]. Данный вопрос остается поводом для дальнейших исследований и дискуссий, но уже сейчас ясно, что назначение БГД при РАС должно быть обоснованным и индивидуальным [24, 25].

Среди внекишечных проявлений целиакии можно выделить также гематологические нарушения, которые проявляются анемией, тромбоцитозом (также тромбоцитопенией, но редко), селективным дефицитом IgA, гипоспленизмом и лимфомами. Зачастую данные гематологические изменения могут быть единственным проявлением заболевания, а своевременная диагностика и назначение БГД способны привести к значительному улучшению состояния, в то время как традиционные лекарственные препараты не будут приносить ожидаемого результата. По мнению D.V. Balaban и соавт., целиакия в настоящее время является одним из наиболее недооцененных хронических расстройств пищеварения во всем мире, и следует особое внимание уделять диагностике данной патологии у пациентов с гематологическими нарушениями [26].

При определении частоты развития целиакии у больных железодефицитной анемией были обследованы 290 пациентов с впервые выявленной анемией в возрасте старше 12 лет, проживающие в Пакистане [27]. Исключались пациенты с явной кровопотерей (травма/операция), активной глистной инвазией, недостаточным поступлением железа. Все пациенты были обследованы на наличие ТТГ IgA. Установлено, что 11% ($n=32$) детей с железодефицитной анемией имели целиакию ($p=0,0002$) [27].

M. Bozzola и соавт. описали клинический случай девочки, страдающей задержкой роста и недостаточной прибавкой массы тела. В возрасте 14 мес врачами зафиксировано снижение физического развития при

полном отсутствии желудочно-кишечных нарушений. При проведении серологической диагностики целиакии была исключена, так как уровень антител к ТТГ был в пределах нормы. В 4 года у ребенка наблюдалась гипоплазия базальной зубной эмали, железодефицитная анемия, несмотря на проводимую терапию препаратами железа, с постоянным снижением роста (-2,79 SDS), индекса массы тела (-0,76 SDS), скорости роста (-1,79 SDS) и снижение костного возраста (1,5 года). При повторной диагностике уровень антител (ТТГ IgA) составлял уже 128 МЕ/мл (при референсном значении <7 МЕ/мл), а IgG – 77 МЕ/мл. У девочки был выявлен гаплотип HLA-DQ2, с которым ассоциируется генетическая предрасположенность к целиакии [11]. При морфологическом исследовании дуоденобиоптатов диагностирована выраженная ворсинчатая атрофия с криптогиперплазией и повышенным уровнем интраэпителиальных лимфоцитов (>40/100 эпителиоцитов), что подтвердило наличие заболевания. Через 4 мес использования БГД скорость ее роста увеличилась с 4,83 (-1,79 SDS) до 6,53 см/год (-0,15 SDS). Таким образом, при замедленном росте у детей, после исключения других причин мальабсорбции и даже при наличии отрицательных серологических маркеров целиакии необходимо полное обследование для выявления целиакии и своевременной диетической терапии заболевания [28].

G. Nunes и соавт. (2017 г.) сообщили о случае болезни 53-летнего мужчины, сопровождающейся нервно-мышечными симптомами, кожной сыпью, умеренной хронической диареей, выраженной потерей массы тела и биохимическими маркерами мальабсорбции. После проведения полного обследования и подтверждения целиакии мужчине была назначена БГД. Сразу после исключения глютена отмечался постепенный регресс симптомов. Авторы отмечают, что БГД восстанавливает гомеостаз и предотвращает долгосрочные осложнения, которые могут возникнуть при длительной мальабсорбции [29].

Имеются данные, что целиакия имеет место у 1–19% бесплодных мужчин [30]. Проведение скрининга на наличие целиакии у женщин и мужчин в бесплодном браке является одним из диагностических вариантов при отсутствии очевидной причины бесплодия. Известны случаи нивелирования признаков гипогонадизма, нарушения качества спермы и сексуальной дисфункции после использования БГД [30].

I. Nabura и соавт. (2019 г.) наблюдали 24-летнего мужчину, у которого непереносимость глютена дебютировала нарушением функции почек. Пациенту был установлен диагноз нефротического синдрома, а также подозрение на сопутствующую целиакию. Действительно, при проведении лабораторной диагностики целиакии подтверждалась наличием в сыворотке крови антител IgA и IgG к эндомизию и глиадину, а при эндоскопической биопсии двенадцатиперстной кишки были выявлены характерные для этой патологии изменения. При проведении чрескожной биопсии почки установлен I класс IgA-нефропатии. Пациенту назначены БГД, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента и пероральный прием препаратов железа. При дальнейшем наблюдении отмечено улучшение клинико-лабораторных показателей целиакии, а также постепенная ремиссия нефротического синдрома. Авторы отмечают, что существует небольшая группа пациентов с IgA-нефропатией, у которых заболевание сопровождается целиакией, а БГД, по-видимому, является способом лечения болезни почек [31].

Приведенные клинические наблюдения подтверждают факт широкого клинического разнообразия целиакии и терапевтической эффективности своевременного назначения БГД. Важным аспектом практической деятельности врача является исключение непереносимости глютена у пациентов в случае, когда классические способы терапии не приводят к успешному купированию симптоматики. В таких случаях важно провести полное диагностическое обследование до назначения БГД [32].

Сведения об авторах

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Воронеж, Российская Федерация):

Бавыкина Ирина Анатольевна (Irina A. Bavykina) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины

E-mail: i-bavikina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

Попов Валерий Иванович (Valery I. Popov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены

E-mail: vipopov@vsmaburdenko.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5386-9082>

Звягин Александр Алексеевич (Alexander A. Zvyagin) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии

E-mail: zvyagaa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3896-3297>

Бавыкин Дмитрий Вадимович (Dmitry V. Bavykin) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры судебной медицины и правоведения

E-mail: d.bavykin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-7468-2485>

Литература

- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>
- Szaflarska-Popławska A., Karczewska K., Żabka A. et al. Incidence of celiac disease in Poland – multicenter study // *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dz.* 2009. Vol. 11. P. 111–116.
- Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A. et al. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project // *Ann. Med.* 2010. Vol. 42. P. 587–595.
- Barada K. et al. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden? // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16, N 12. P. 1449–1457.
- West J., Logan R.F., Hill P.G., Khaw K.T. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007. Vol. 5. P. 59–62.
- Субботина О.А., Геппе Н.А., Примак Е.А., Орехова В.П. Аллергические реакции на крупы у детей с атопией // *Вопросы питания.* 2013. № 4. С. 34–38.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of coeliac disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 54, N 1. P. 136–160.
- Catassi C., Elli L., Bonaz B., Bouma G., Carroccio A. et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria // *Nutrients.* 2015. Vol. 7. P. 4966–4977.
- Звягин А.А., Бавыкина И.А., Губанова А.В. Нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2018. Т. 97, № 6. С. 147–151.
- Камалова А.А., Шакирова А.Р., Афраймович М.Г. Глютен-ассоциированные заболевания: современные данные // *Вопросы детской диетологии.* 2016. Т.14, № 4. С. 42–48.
- Бельмер С.В. Гасилина Т.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике // *Лечащий врач. Педиатрия.* 2012. № 8. С. 56–60.
- do Vale R.R., Conci N.D.S., Santana A.P., Pereira M.B., Menezes N.Y.H., Takayasu V. et al. Celiac Crisis: an unusual presentation of gluten-sensitive enteropathy // *Autops. Case Rep.* 2018. Vol. 8, N 3. Article ID e2018027.
- Sel Ç.G., Aksoy E., Aksoy A., Yüksel D., Özbay F. Neurological manifestations of atypical celiac disease in childhood // *Acta Neurol. Belg.* 2017. Vol. 7, N 3. P. 719–727.
- Bashiri H., Afshari D., Babaei N., Ghadami M.R. Celiac disease and epilepsy: the effect of gluten-free diet on seizure control // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2016. Vol. 25, N 4. P. 751–754.
- Ham H., Lee B.I., Oh H.J., Park S.H., Kim J.S., Park J.M. et al. A case of celiac disease with neurologic manifestations misdiagnosed as amyotrophic lateral sclerosis // *Intest. Res.* 2017. Vol. 15, N 4. P. 540–542.
- Lifter S., Corcoran L., McAuliffe E., Khan R., Burke L., Regan M. et al. Coeliac disease presenting with chorea // *Pract. Neurol.* 2019. Vol. 8. pii: practneurol-2019-002396.
- Pacitto A., Paglino A., Di Genova L., Leonardi A., Farinelli E., Principi N. et al. Celiac disease presenting with peripheral neuropathy in children: a case report // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2017. Vol. 14, N 7. P. 785–792.
- Звягин А.А., Бавыкина И.А. Использование диетологических подходов в лечении расстройств аутистического спектра у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2019. Т. 98, № 6. С. 171–176.
- Rubenstein E., Schieve L., Bradley C., DiGuseppi C., Moody E., Thomas K. et al. The prevalence of gluten free diet uses among preschool children with autism spectrum disorder // *Autism Res.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 185–193.
- Ghalichi F., Ghaemmaghami J., Malek A., Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial // *World J. Pediatr.* 2016. Vol. 12, N 4. P. 436–442.
- Звягин А.А., Бавыкина И.А., Бавыкин Д.В. Гастроэнтерологическая симптоматика у детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы детской диетологии.* 2018. Т. 16, № 2. С. 52–55.
- Navarro F., Pearson D.A., Fatheree N. et al. Are «leaky gut» and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? // *Nutr. Neurosci.* 2015. Vol. 18, N 4. P. 177–185.
- Pusponogoro H.D., Ismael S., Firmansyah A. et al. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder // *Acta Paediatr.* 2015. Vol. 104, N 11. P. 500–505.
- Lange K.W., Hauser J., Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2015. Vol. 18, N 6. P. 572–575.
- Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В. Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88, № 4. С. 41–47.
- Balaban D.V., Popp A., Ionita Radu F., Jinga M. Hematologic manifestations in celiac disease – a practical review // *Medicina (Kaunas).* 2019. Vol. 55, N7. Article ID E373.
- Khatoon S., Ahmed A., Yousaf S. Iron deficiency anaemia in Pakistan: celiac disease an underlying cause // *J. Ayub Med. Coll. Abbottabad.* 2018. Vol. 30, N 3. P. 372–376.
- Bozzola M., Bozzola E., Pagani S., Mascolo A., Porto R., Meazza C. Late diagnosis of celiac disease in an asymptomatic infant with growth failure // *Ital. J. Pediatr.* 2014. Vol. 40, N 1. P. 4.
- Nunes G., Barosa R., Patita M., Fernandes V., Gonçalves D., Fonseca J. Adult celiac disease: the importance of extraintestinal manifestations // *GE Port. J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 24, N 6. P. 292–295.
- Новикова В.П. Целиакия и мужское репродуктивное здоровье // *Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи : сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург.* 2017. С. 32–42.
- Habura I., Fiedorowicz K., Woźniak A., Idasiak-Piechocka I., Kosikowski P., Oko A. IgA nephropathy associated with coeliac disease // *Cent. Eur. J. Immunol.* 2019. Vol. 44, N 1. P. 106–108.
- Trovato C.M., Montuori M., Valitutti F., Leter B., Cucchiara S., Oliva S. The challenge of treatment in potential celiac disease // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019. Vol. 20. Article ID 8974751.

References

- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. URL: <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>
- Szaflarska-Popławska A., Karczewska K., Żabka A., et al. Incidence of celiac disease in Poland – multicenter study. *Pediatr Współcz Gastroenterol Hepatol Żyw. Dz.* 2009; 11: 111–6.
- Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., et al. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010; 42: 587–95.
- Barada K., et al. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden? *World J Gastroenterol.* 2010; 16 (12): 1449–57.
- West J., Logan R.F., Hill P.G., Khaw K.T. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 59–62.
- Subbotina O.A., Geppe N.A., Primak E.A., Orekhova V.P. Allergic reactions to cereals in children with atopy. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2013; (4): 34–8. (in Russian)

7. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54 (1): 136–60.
8. Catassi C., Elli L., Bonaz B., Bouma G., Carroccio A., et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients.* 2015; 7: 4966–77.
9. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Gubanova A.V. Non-celiac non-allergic sensitivity to gluten. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speranskiy]. 2018; 97 (6): 147–51. (in Russian)
10. Kamalova A.A., Shakirova A.R., Afraymovich M.G. Gluten-associated diseases: current data Issues of children's dietetics. *Voprosy detskoy dietologii* [Problems of Pediatric Nutrition]. 2016; 14 (4): 42–8. (in Russian)
11. Bel'mer S.V., Gasilina T.V. Celiac disease: outcomes and new approaches to diagnosis. *Lechashchiy vrach. Pediatriya* [Attending Physician. Pediatrics]. 2012; (8): 56–60. (in Russian)
12. do Vale R.R., Conci N.D.S., Santana A.P., Pereira M.B., Menezes N.Y.H., Takayasu V., et al. Celiac Crisis: an unusual presentation of gluten-sensitive enteropathy. *Autops Case Rep.* 2018; 8 (3): e2018027.
13. Sel Ç.G., Aksoy E., Aksoy A., Yüksel D., Özbay F. Neurological manifestations of atypical celiac disease in childhood. *Acta Neurol Belg.* 2017; 7 (3): 719–27.
14. Bashiri H., Afshari D., Babaei N., Ghadami M.R. Celiac disease and epilepsy: the effect of gluten-free diet on seizure control. *Adv Clin Exp Med.* 2016; 25 (4): 751–4.
15. Ham H., Lee B.I., Oh H.J., Park S.H., Kim J.S., Park J.M., et al. A case of celiac disease with neurologic manifestations misdiagnosed as amyotrophic lateral sclerosis. *Intest Res.* 2017; 15 (4): 540–2.
16. Lefter S., Corcoran L., McAuliffe E., Khan R., Burke L., Regan M., et al. Coeliac disease presenting with chorea. *Pract Neurol.* 2019; 8. pii: practneurol-2019-002396.
17. Pacitto A., Paglino A., Di Genova L., Leonardi A., Farinelli E., Principi N., et al. Celiac disease presenting with peripheral neuropathy in children: a case report. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; 14 (7): 785–92.
18. Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Use of dietary approaches in the treatment of autism spectrum disorders in children. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speranskiy]. 2019; 98 (6): 171–6. (in Russian)
19. Rubenstein E., Schieve L., Bradley C., DiGuseppi C., Moody E., Thomas K., et al. The prevalence of gluten free diet uses among preschool children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2018; 11 (1): 185–93.
20. Ghalichi F., Ghaemmaghami J., Malek A., Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr.* 2016; 12 (4): 436–42.
21. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Bavykin D.V. Gastroenterological symptoms in children with autism spectrum disorders. *Voprosy detskoy dietologii* [Problems of Pediatric Nutrition]. 2018; 16 (2): 52–5. (in Russian)
22. Navarro F., Pearson D.A., Fatheree N., et al. Are «leaky gut» and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci.* 2015; 18 (4): 177–85.
23. Pusponogoro H.D., Ismael S., Firmansyah A., et al. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr.* 2015; 104 (11): 500–5.
24. Lange K.W., Hauser J., Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015; 18 (6): 572–5.
25. Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V. Frequency of detection of casein and gluten intolerance markers in children with autism spectrum disorders. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 41–7. (in Russian)
26. Balaban D.V., Popp A., Ionita Radu F., Jinga M. Hematologic manifestations in celiac disease – a practical review. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (7): E373.
27. Khatoon S., Ahmed A., Yousaf S. Iron deficiency anaemia in Pakistan: celiac disease an underlying cause. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2018; 30 (3): 372–6.
28. Bozzola M., Bozzola E., Pagani S., Mascolo A., Porto R., Meazza C. Late diagnosis of celiac disease in an asymptomatic infant with growth failure. *Ital J Pediatr.* 2014; 40 (1): 4.
29. Nunes G., Barosa R., Patita M., Fernandes V., Gonçalves D., Fonseca J. Adult celiac disease: the importance of extraintestinal manifestations. *GE Port J Gastroenterol.* 2017; 24 (6): 292–5.
30. Novikova V.P. Celiac disease and male reproductive health. In: *Sovremennye problemy podrostkovoy mediciny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi: sbornik trudov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Modern problems of adolescent medicine and reproductive health of youth. Proceedings of the all-Russian Scientific and Practical Conference]. Saint Petersburg, 2017: 32–42. (in Russian)
31. Habura I., Fiedorowicz K., Woźniak A., Idasiak-Piechocka I., Kosikowski P., Oko A. IgA nephropathy associated with coeliac disease. *Cent Eur J Immunol.* 2019; 44 (1): 106–8.
32. Trovato C.M., Montuori M., Valitutti F., Leter B., Cucchiara S., Oliva S. The challenge of treatment in potential celiac disease. *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 20: 8974751.