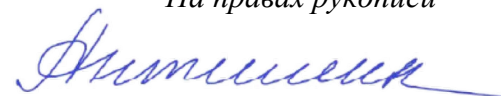


*На правах рукописи*



**Антишин Антон Сергеевич**

**Целиакия у школьников г. Москвы:  
популяционные, серологические и генетические особенности**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор биологических наук, доцент

**Эрдес Светлана Ильинична**  
**Замятнин Андрей Александрович**

**Официальные оппоненты:**

**Строкова Татьяна Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор РАН, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра гастроэнтерологии и диетологии, заведующая кафедрой

**Новикова Валерия Павловна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая кафедрой


**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «27» июня 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ДСУ 208.001.09  
кандидат медицинских наук, доцент

 **Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы целиакии в современном мире обусловлена ростом распространенности данного заболевания, как среди взрослого населения, так и среди детей.

До сих пор целиакия считалась редким заболеванием в Российской Федерации, но в последние десятилетия изменились подходы к диагностике целиакии, что привело к выявлению различных форм целиакии и непереносимости глютена, в том числе – стертых и малосимптомных.

Проведенные популяционные исследования свидетельствуют, что распространенность целиакии колеблется в пределах 0,5–1 % в общей популяции населения. Раннее выявление целиакии важно, чтобы избежать повышенного риска долгосрочных последствий нелеченого заболевания как у детей, так и у взрослых.

Имеющиеся сведения о распространенности целиакии в России и странах СНГ крайне немногочисленны. На территории Российской Федерации в Карелии частота целиакии, подтвержденная биопсией, составила 0,20% (Кондрашова А., 2008), в Архангельской и Челябинской областях, в городе Санкт-Петербург – 0,02% (Смирнова Г.П., 2005; Турчина В.Н., 2004; Василькова И.В., 2002), в Томской области – 0,05% (Янкина Г.Н., 2010), в Якутии – 0,06 %, в Якутске – 0,11% (Саввина Н.В., 2008), в Свердловской области – 0,30 % (Климин В.Г., 2009). Все эти исследования содержат разрозненные данные и распространенность целиакии варьирует от 0,20 % до 0,57 % в общей популяции, а в группах пациентов с высоким риском достигает 15,98%.

В странах СНГ, в частности, в Казахстане она составляет 1:268 человек; в Узбекистане (Ташкентский регион) - 1:366 (Шарипова М.Н., 2008; Камилова А.Т., 2006).

В России предполагаемая частота целиакии составляет 1:100 – 1:250 (Целиакия у детей. Клинические рекомендации Союза педиатров России, 2016), но до настоящего времени масштабные эпидемиологические исследования не проводились. Заболевание выявляется намного реже, чем встречается.

Существующие в настоящее время стратегии скрининга целиакии – скрининг населения в целом (массовый скрининг) и скрининг групп риска – имеют свои положительные и отрицательные стороны. Массовый скрининг является достаточно дорогостоящим способом диагностики, так как при этом необходимо обследовать большое количество испытуемых, а, с другой стороны, у массового скрининга есть неоспоримое преимущество – выявление случаев мало- и бессимптомной целиакии, которая часто остается не выявленной. Скрининг целиакии в группах риска (пациенты, страдающие сахарным диабетом I типа, заболеваниями щитовидной железы, имеющие различные синдромы (Тернера, Дауна и др.), а также имеющих

больных родственников первой степени родства), менее затратен. С учетом ограниченных финансовых ресурсов анкетирование может быть использовано как инструмент для выявления пациентов групп риска, прежде всего – детей.

В литературе имеются единичные работы по применению анкетирования, как средства формирования группы риска и дальнейшей верификации диагноза у пациентов, в том числе – у детей.

В Российской Федерации не проводились популяционные исследования для выявления лиц высокого риска по развитию целиакии. Разработка способов выявления случаев целиакии в детской популяции является актуальной задачей педиатрии.

### **Степень разработанности темы исследования**

До настоящего времени на территории Российской Федерации не проводились масштабные популяционные исследования, направленные на выявление пациентов группы высокого риска по развитию целиакии, в том числе – на основе анкетирования как способа выявления группы риска.

Проведенные исследования свидетельствуют, что распространенность целиакии колеблется в пределах 0,5–1 % в общей популяции населения. А имеющиеся сведения о распространенности целиакии на территории Российской Федерации и стран СНГ крайне немногочисленны и содержат разрозненные данные о распространенности целиакии. На территории Российской Федерации есть отдельные данные о распространенности целиакии в Карелии, Архангельской и Челябинской областях, в городе Санкт-Петербурге, Томской области, в Якутии и Якутске, а также в Свердловской области.

Вышеизложенное позволило нам сформулировать цель и задачи исследования.

### **Цель исследования**

Установить распространенность, клиничко-анамнестические, серологические и генетические особенности целиакии у детей 7–18 лет, обучающихся в школах города Москвы.

### **Задачи исследования**

1. Разработать анкету для выявления детей группы риска по развитию целиакии.
2. Применить разработанную анкету для обследования обучающихся в школах г. Москвы, для выявления детей группы риска развития целиакии. Оценить диагностическую ценность разработанной анкеты-опросника.
3. Определить долю детей группы риска по развитию целиакии среди проанкетированных школьников. Провести серологическое с определением антиглиадиновых антител и генетическое (HLA-DQ-2/DQ-8 генотипирование) обследование детей группы риска с целью диагностики целиакии.

4. Провести эндоскопическое и морфологическое обследование детей с диагностически значимыми результатами серологического и генетического обследования для подтверждения диагноза целиакии.

5. Определить распространенность целиакии среди проанкетированных школьников г. Москвы.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации с помощью специально разработанной анкеты среди детей школьного возраста проведено исследование с целью выявления детей группы риска по развитию целиакии. Доля детей группы высокого риска по развитию целиакии составила 10,2%.

Диагностическими характеристиками разработанной анкеты являются: удовлетворительная эффективность (AUC = 0,9075 ( $p < 0.0001$ )), чувствительность 68,75% и специфичность 88,42% что обосновывает целесообразность её использования для выявления группы риска по развитию целиакии среди детей школьного возраста. Впервые, на основании проведённого в 2016–2020 гг. анкетирования 3070 школьников города Москвы в возрасте от 7 до 18 лет, установлено, что распространенность целиакии среди детей группы риска в городе Москве составила 7,1%.

У 38% детей группы риска выявлены гаплотипы HLA системы предрасположенности к целиакии (HLA-DQ-2/DQ-8).

Распространенность целиакии среди детей школьного возраста г. Москвы соответствует общемировым тенденциям, составляя 0,7 %.

### **Практическая значимость**

Специально разработанная анкета для определения детей группы риска по развитию целиакии является эффективным инструментом выявления случаев заболевания.

Обследование с помощью специально разработанной анкеты школьников группы риска с определением антиглиадиновых антител, HLA-DQ2/DQ8 генотипированием и, при необходимости, ЭГДС с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки позволит улучшить выявляемость целиакии среди детей школьного возраста.

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования построена в соответствии с поставленной целью и с учетом анализа научной литературы по теме диссертационной работы. Программа исследования включает эпидемиологические и статистические методы исследования. Итоговые данные проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования. На основании полученных результатов сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная анкета может быть использована для выявления детей группы риска по развитию целиакии среди школьников.
2. Диагностическая ценность разработанной анкеты характеризуется удовлетворительной эффективностью ( $AUC = 0,9075$  ( $p < 0.0001$ )), чувствительностью 68,75% и специфичностью 88,42%, что обосновывает целесообразность её использования для выявления группы риска по развитию целиакии среди детей школьного возраста.
3. На основании проведённого в 2016–2020 гг. анкетирования 3070 школьников города Москвы в возрасте от 7 до 18 лет, установлено, что дети группы риска по развитию целиакии составили 10,2 %.
4. Проведенное исследование продемонстрировало низкую осведомленность родителей в отношении целиакии, о чём свидетельствует высокий процент (68,4%) отказов родителей детей группы высокого риска от проведения предложенного лабораторного (серологического и генетического) обследования.
5. Распространенность целиакии среди школьников группы риска в Москве составила 7,1%.
6. Распространенность целиакии среди детей школьного возраста г. Москвы соответствует общемировым тенденциям, составляя 0,7%.

### **Апробация результатов**

Материалы диссертационной работы были доложены на XII Научно-практической конференции, посвященной 170-летию профессора Н. Ф. Филатова «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (23–24 ноября 2017 года, Диплом I степени), II междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания» (11–13 октября 2017 года, г. Москва), XVI Научно-практической конференции с Международным участием «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (25–26 ноября 2021 года, г. Москва).

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 16–15–10410 «Исследование распространенности глютен-зависимых заболеваний в российской популяции и разработка нового биотехнологического подхода для получения безглютеновых продуктов».

Исследование зарегистрировано в реестре ClinicalTrials.gov ID: NCT04272983. Исследование одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол №12-21 от 07.07.2021.

Апробация работы проведена на заседании кафедры пропедевтики детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 Педиатрия; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

### **Публикации результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работы, отражающие основные результаты диссертации, из них:

- в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России и индексируемые в международных базах данных – 3 статьи,
- обзор в издании, индексируемом в Scopus – 1 статья,
- материалы конференций – 2 публикации.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы. Список литературы включает 160 источников, из них 18 отечественных и 142 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 18 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

Анкетирование с помощью специально разработанной анкеты проводилось в 25 школах Центрального, Южного, Северного, Северо-Восточного, Юго-Западного, Северо-Западного, Зеленоградского, Юго-Восточного, Западного и Восточного административных округов города Москвы. В соответствии с поставленными задачами и с учётом текущих клинических рекомендаций Союза педиатров России и обновленных алгоритмов Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPHGAN), Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (NASPGHAN), Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), Британского общества гастроэнтерологов и Американского колледжа гастроэнтерологии, клинических рекомендаций по оказанию медицинской помощи детям с целиакией, была разработана анкета-вопросник для детей и их родителей. В качестве прототипа при создании

русскоязычной анкеты была использована версия «Questionnaire for Celiac Disease Screening» и «Questionnaire for Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS)» (<https://gluten.org>).

Анкета содержала 15 вопросов, касающихся симптомов целиакии (боли в животе, нарушения стула, роста, развития ребенка, эмоциональные и поведенческие расстройства, аллергические заболевания); а также сопутствующих заболеваний, позволяющих отнести детей в группу риска по возможной целиакии (диабет, синдром Дауна, Тернера, аутизм и т. д.). Дополнительные 16 и 17 вопросы касались выявления не связанной с целиакией гиперчувствительности к глютену - Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS). Дети старше 14 лет заполняли анкету самостоятельно. Анкеты детей младше 14 лет заполняли их родители. Также родителями всех детей и дополнительно детьми от 14 до 18 лет подписывалось информированное согласие. Всего проанкетировано 3070 детей в возрасте от 7 до 18 лет. По результатам анкетирования все дети были распределены на две группы: дети, набравшие 25 и более баллов – группа высокого риска по развитию целиакии; и дети, набравшие 24 и менее баллов – группа низкого риска по развитию целиакии (Рисунок 1).

Дети группы высокого риска были обследованы лабораторно в ООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО». Лабораторное обследование включало в себя определение иммуноглобулинов класса А (IgA) методом иммунотурбидиметрии; определение иммуноглобулинов класса Е (IgE) (пшеничная мука, F4); определение антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (anti-tissue transglutaminase IgA, tTG); определение антител класса IgG к тканевой трансглутаминазе (anti-tissue transglutaminase IgG, tTG IgG); определение антител к эндомизию, IgA (Anti-Endomysial Antibodies, EMA, IgA); определение наследственной предрасположенности к целиакии по локусам генов системы HLA II класса Hereditary Predisposition to Celiac Disease (CD), HLA Class II Genes методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR).

Для подтверждения диагноза целиакии детям проводилось клиническое и инструментальное обследование (эзофагогастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки луковицы и нисходящей части двенадцатиперстной кишки с морфологическим исследованием - энтеропатия по M.N. Marsh, 1992) на базе гастроэнтерологического (заведующая – к.м.н. Борисова Е.В.) и эндоскопического (заведующий – к.м.н. Шавров А.А.) отделений УДКБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием компьютерных программ анализа данных Prism 9.2.0, а также с использованием языка программирования Python для построения моделей множественной логистической регрессии. Хранение данных и подготовка данных к анализу проводилась с использованием табличного





Рисунок 1 – Блок схема исследования

редактора «Microsoft Excel». Количественные показатели представлялись, как среднее значение рассматриваемого параметра ( $M$ ) со стандартным отклонением ( $\sigma$ ), в 95%-ном доверительном интервале. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и процентной доли от общего числа больных по выборке в целом или в соответствующей группе. Достоверность различий сравниваемых качественных величин определялась с помощью теста Фишера, а относительный риск демонстрации того или иного симптома или состояния с использованием асимптотической шкалы Куупмана. При необходимости была использована поправка Бенджамини-Хохберга-Йекутиелли при множественном тестировании гипотез для устранения вероятности случайного подтверждения или неподтверждения нулевой гипотезы. Модели множественной регрессии строились с учетом множественного тестирования гипотез. Для диагностического тестирования моделей использовался критерий Акаике. Для оценки диагностической ценности отдельных параметров использовали ROC-анализ. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95%-уровень значимости) и при  $p < 0,01$  (99%-уровень значимости). Результаты исследования представлялись в виде гистограмм с группировкой или с накоплением, линейчатых диаграмм, диаграмм размаха, ROC-кривых.

### Результаты

Из 3070 включенных в исследование детей число мальчиков составило 1243 (40,5%), а девочек – 1827 (59,5%). Среди всех обследованных дети в возрасте от 7 до 11 лет составили 1299 (42,3 %), а дети в возрасте от 12 до 18 лет – 1771 (57,7%). Мальчиков младшего школьного возраста было 593 (45,6%), а девочек – 706 (54,3%). Среди детей старшего школьного возраста мальчиков было 650 (36,7%), а девочек – 1121 (63,3%). Распределение детей по возрастам и гендерная характеристика представлена на Рисунке 2.

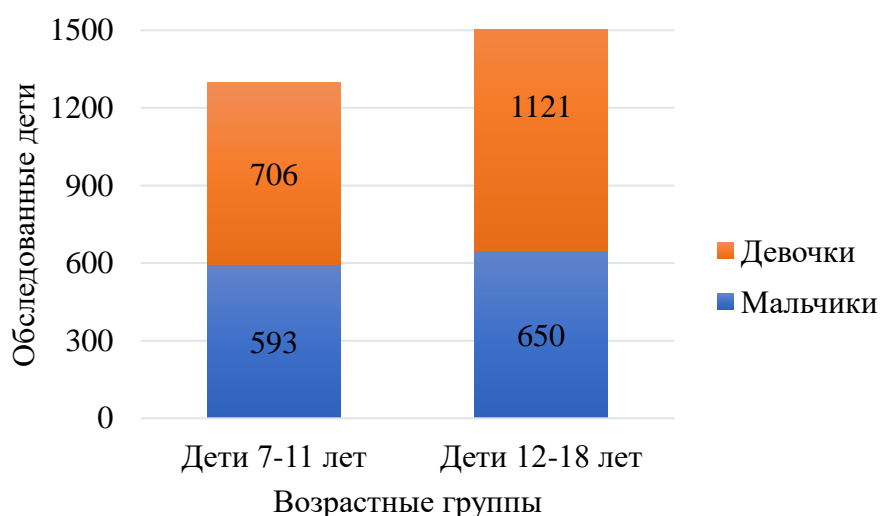


Рисунок 2 – Возрастная и гендерная характеристики детей, принявших участие в исследовании

Как уже было упомянуто выше, если сумма баллов составляла 25 и более, ребенка относили в группу высокого риска по развитию целиакии; если 24 и менее балла – в группу низкого риска по развитию целиакии.

Группа обследованных детей, которая составила 312 (10,2%) человек, была определена как группа высокого риска по развитию целиакии на основе подсчета баллов анкеты (по результатам обработки анкеты общий балл 25 и более свидетельствует о том, что этот пациент принадлежит к группе высокого риска по развитию целиакии). В группе риска детей младшего школьного возраста было 99 (26%), а детей старшего школьного возраста – 213 (74%). В возрастной группе детей младшего школьного возраста мальчиков было 42 (42,4%), а девочек – 57 (57,6%). 39 (18,3%) мальчиков и 174 (81,7%) девочки составили группу риска детей старшего школьного возраста. Возрастная и гендерная характеристика детей группы высокого риска по развитию целиакии представлена на Рисунке 3.

Группа риска составила 10,2% от обследованных. 42 детям из группы высокого риска проведено серологическое с определением антиглиадиновых антител и генетическое (HLA-DQ2/DQ8 генотипирование) обследование.

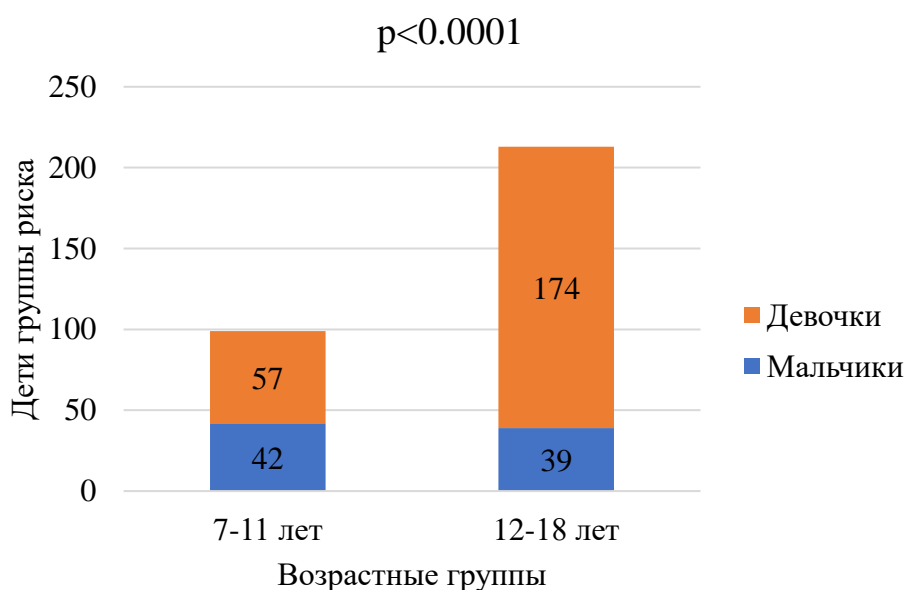


Рисунок 3 – Возрастная и гендерная характеристика детей группы высокого риска по развитию целиакии

При анализе детей группы высокого и низкого риска по развитию целиакии было установлено, что в группе высокого риска дети в среднем в 3,6 раз чаще жаловались на боли в животе, чрезмерное газообразование (вздутие живота, метеоризм) (38% против 8%,  $p < 0,0001$ ).

Диарея, запор, рвота в среднем в 5,7 раз чаще беспокоили детей группы высокого риска, чем группы сравнения (23% против 2%,  $p < 0,0001$ ).

Дети группы высокого риска в 2,5 раз чаще страдали астмой или другими формами аллергии (43% против 9%,  $p < 0,0001$ ). Усталость, слабость, быстрая утомляемость наблюдались в 2,2 раза чаще у детей группы высокого риска по сравнению с группой низкого риска (70% против 16%,  $p < 0,0001$ ).

У детей группы высокого риска перепады настроения, депрессия, беспокойство или эпизоды эмоционального возбуждения отмечались в 7 раз чаще (84% против 28%,  $p < 0,0001$ ), а головные боли, боли в суставах или ломота в теле в 4,9 раз чаще (65% против 13%,  $p < 0,0001$ ).

Также в группе высокого риска чаще регистрировали низкий или задержку роста, веса, задержку физического или полового развития (в 2,2 раза, 20% против 2%,  $p < 0,0001$ ); дефекты зубной эмали (в 2 раза, 20% против 3%,  $p < 0,0001$ ) и кожные заболевания (в 2,3 раза, 25% против 3,5%,  $p < 0,0001$ ).

Мы не обнаружили статистически значимых различий между группами высокого и низкого риска по числу участников с диабетом I типа ( $p = 0,4329$ ). Однако в группе высокого риска в 2,9 раз чаще встречались аутоиммунные синдромы (например, аутоиммунный тиреоидит, селективный дефицит IgA); они были зарегистрированы в 3% против 1% ( $p = 0,0027$ ). Также чаще встречались хромосомные патологии – синдромы Дауна, Тернера, Уильямса - у 2% против 0,4% (в 3,5 раз чаще,  $p = 0,0049$ ) и расстройств аутистического спектра - у 12% против 2% (в 4,3 раза чаще,  $p < 0,0001$ ).

Опрошенные из группы высокого риска в 3,7 раз чаще сообщали о наличии родственников первой степени с целиакией (3% против 0,5% ( $p < 0,0001$ )). Дети из группы риска в 3,7 раз чаще пропускали школу по болезни (23% против 6%,  $p < 0,0001$ ).

Распределение частоты клинических симптомов у пациентов группы высокого и низкого риска по развитию целиакии представлено на Рисунке 4.

Серологическое и генетическое исследование было предпринято только у 42 из 312 детей группы высокого риска. Это связано с тем, что только 190 родителей детей из группы высокого риска предоставили обратную связь, а 130 из ответивших родителей (68%) отказались от продолжения участия в лабораторном этапе исследования (Рисунок 4). Причины отказов - отсутствие интереса и уверенность в том, что ребенок здоров и не нуждается в обследовании, что они не могут в настоящее время прийти в лабораторию и сдать анализы. Таким образом, согласие на дальнейшие исследования было получено от родителей 60 детей, но лабораторные обследования были проведены 42 детям, так как 18 детей не пришли в лабораторию, несмотря на предварительное согласие. Таким образом, 68,4 % родителей детей группы высокого риска по развитию целиакии, с которыми удалось связаться, отказались от

проведения предложенного лабораторного (серологического и генетического) обследования. Это является свидетельством недостаточной осведомленности родителей в отношении целиакии.

Из 42 детей мальчиков было 20 (48%), девочек – 22 (52%). Средний возраст обследованных детей составил  $12,6 \pm 3,7$  года (Таблица 1).

Значимых различий в возрастном и гендерном составе участников исследования из группы высокого риска с положительными результатами серологического и генетического тестирования не выявлено ( $p=0,1058$ ).

Таблица 1 - Возрастные группы детей, прошедших серологическое обследование

Возрастные группы детей	Обследованные дети (n=42)	
	абс.	%
Дети младшего школьного возраста (7–11 л.)	22	52
Дети старшего школьного возраста (12–18 л.)	20	48

Определение антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (anti-tissue transglutaminase IgA, tTG) показало положительный результат у 4 детей (9,5 %, все дети – девочки) из группы. При этом определение антител класса IgG к тканевой трансглутаминазе (anti-tissue transglutaminase IgG, tTG) показало отрицательный результат у всех 42 детей, которые были обследованы в независимой лаборатории (Таблица 2).

Трое детей показали положительный результат при определении антител к эндомицию, IgA (Anti-Endomysial Antibodies, EMA, IgA), что составило 7,1 %.

Таблица 2 - Наличие специфических антител, характерных для целиакии, и IgE к пшенице у детей, прошедших серологическое тестирование

Возрастные группы детей	Пол	Обследованные дети, (Abs. (%))			
		АТ к ТТГ, IgA	АТ к ТТГ, IgG	АТ к эндомицию, IgA	IgE (пшеничная мука, F4)
Дети 7–11 лет	мальчики	0	0	0	0
	девочки	4 (9,52%)	0	3 (7,14%)	1 (2,38%)
Дети 12–18 лет	мальчики	0	0	0	
	девочки	0	0	1 (2,38%)	0

У трёх пациентов было выявлено сочетание повышенных более чем в 10 раз АТ к тканевой трансглутаминазе, IgA (норма <20) и значительно повышенных АТ к эндомицию, IgA (норма <1:5). Согласно рекомендациям Союза педиатров России и ESPHGAN, этим пациентам может быть поставлен диагноз целиакии на основании результатов лабораторного обследования. Таким образом, частота целиакии среди детей группы риска составила 7,1 %.

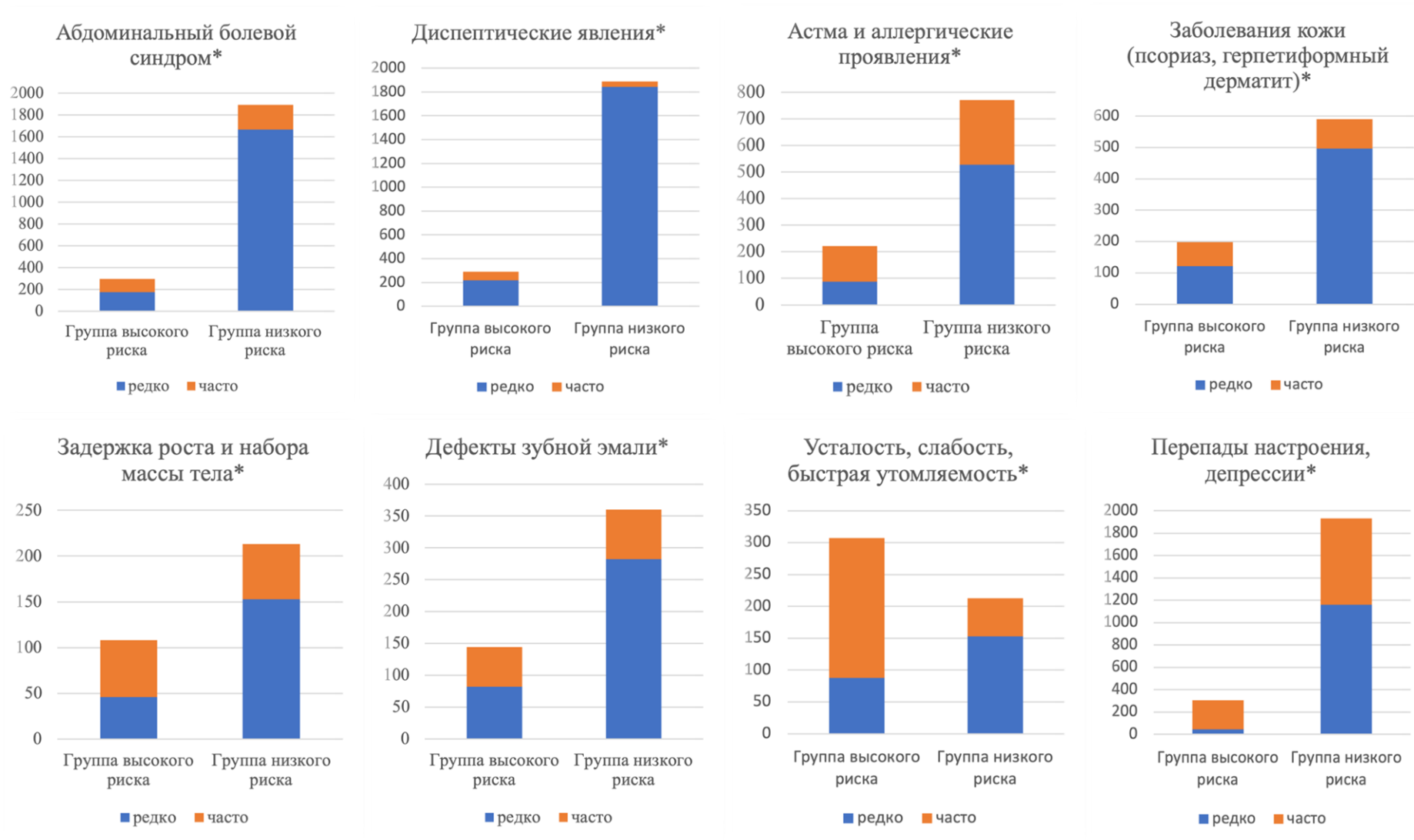


Рисунок 4 - Распределение частоты клинических симптомов у пациентов группы высокого и низкого риска по развитию целиакии.  
\* -  $p < 0.0001$  – достоверность различий доли детей с данным признаком в группах высокого и низкого риска

Двое из этих трёх пациентов прошли стационарное обследование, им диагноз целиакии был подтвержден результатами ЭГДС и морфологического исследования. Родители одной пациентки отказались от проведения ЭГДС.

Таким образом, частота целиакии среди детей группы риска составила 7,1 %. С учетом того, что дети группы риска, определенные с помощью анкетирования (312 человек), составили 10,2% от общего количества проанкетированных школьников (3070 человек), можно предположить, что распространенность целиакии составляет 0,7%. Полученные нами предварительные данные позволяют предположить, что распространенность целиакии среди детей школьного возраста московской популяции соответствует общемировым тенденциям.

Для исключения не связанной с целиакией гиперчувствительности к глютену, всем детям из группы риска было проведено определение иммуноглобулинов класса E (IgE) к пшеничной муке. Положительный тест был выявлен у двух пациентов из группы риска. Ими были мальчик 16 лет и девочка 10 лет. У этих детей была изучена клиничко-anamnestическая характеристика по данным опросника и были детально исследованы лабораторные показатели. При анализе анкеты мальчика 16 лет было установлено, что признаки плохой переносимости продуктов, содержащих глютен, отмечаются редко. В анамнезе – многократно определялся высокий уровень общего IgE. Подросток страдает среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой, круглогодичным аллергическим ринитом на фоне поливалентной сенсибилизации к пыльцевым, бытовым и эпидермальным аллергенам. Результаты серологического и генетического исследования были отрицательными.

При анализе анкеты девочки 10 лет было установлено, что признаков плохой переносимости продуктов, содержащих глютен, никогда не отмечалось. Отмечено, что между употреблением в пищу глютен-содержащих продуктов и появлением симптомов проходит менее 6 часов. Диагноз целиакии был подтвержден результатами серологического, генетического, эндоскопического и морфологического обследования.

Стратегия скрининга с использованием анкетирования может быть использована как вспомогательный инструмент выявления целиакии среди детей школьного возраста. Как и любой другой диагностический инструмент в здравоохранении, анкеты-опросники обладают чувствительностью, специфичностью и эффективностью.

Для того, чтобы скрининговый инструмент был полезным, сумма чувствительности и специфичности должна составлять не менее 1,5 (сумма равная 1 указывает на бесполезность теста, а равная 2 говорит об идеальной работе теста). Для оценки общей эффективности теста используется ROC-кривая. Она представляет собой график зависимости чувствительности от специфичности. Чем лучше тест, тем ближе кривая ROC приближается к верхнему левому

углу графика, который представляет собой комбинацию 100% чувствительности и 100% специфичности.

Так как в настоящем исследовании был использован оригинальный опросник, была проанализирована его возможная диагностическая ценность с расчетом чувствительности, специфичности и эффективности, а также потенциал его дальнейшего использования для массового скрининга целиакии среди детей младшего и старшего школьного возраста.

Вопросы использованной анкеты по наличию той или иной симптоматики целиакии и ассоциированным с ней состояниям/заболеваниям были разделены на 3 блока:

- блок №1 – наиболее часто встречающиеся при целиакии проявления – с вопроса 1 по вопрос 5;
- блок №2 – заболевания или состояния, ассоциированные с целиакией – с вопроса 6 по вопрос 11;
- блок №3 – психические и генетические заболевания, наследственная отягощенность по целиакии – с вопроса 12 по вопрос 14.

Вопросы 16 и 17 относятся к возможному скринингу нецелиакийной непереносимости глютена, а вопрос 15 в большей степени отражает влияние симптоматики на качество жизни.

Для оценки диагностической ценности (в том числе чувствительности и специфичности) предложенного нами варианта скрининга было проведено статистическое моделирование с использованием различных подходов, где главным исходом (зависимой переменной) считалось наличие у участников исследования гетеродимеров DQ2, DQ8 – как истинного признака высокого риска развития целиакии. Данный подход можно считать оптимальным, так как цель скрининга – выявить детей с высоким риском развития целиакии из общей популяции. Также достаточно большое число детей из группы высокого риска отказались от комплексного обследования, в связи с чем двое пациентов с подтвержденной целиакией, по всей видимости, не являются репрезентативными для данного статистического моделирования.

На первом этапе для оценки возможной диагностической ценности всей анкеты и ее блоков по отдельности был проведен ROC-анализ.

По его данным были получены удовлетворительные модели с использованием общей суммы баллов анкеты (с вопроса 1 по вопрос 15) – по данному фактору проводилось изначальное распределение детей в группы риска (площадь под ROC – кривой – AUC = 0.6478), и с использованием суммы баллов второго блока (AUC = 0.6815) в качестве классификаторов. Однако, обе модели не продемонстрировали статистической значимости. Использование суммы блока 1 и блока 3 в качестве дискриминационного фактора не принесло значимых результатов (Рисунок 5).



Подобные результаты говорят об удовлетворительной изначальной стратегии распределения общей популяции детей школьного возраста на основе конечно набранного балла по результатам анкетирования, которой мы придерживались с самого начала исследования. Данные результаты свидетельствуют об эффективности именно комплексного опросника: ни один из блоков не продемонстрировал результативности, превосходящей результативность полной анкеты.

Получение подобного исхода было ожидаемо, так как был использован комплексный дизайн анкеты-опросника с максимальным учетом всех возможных факторов.

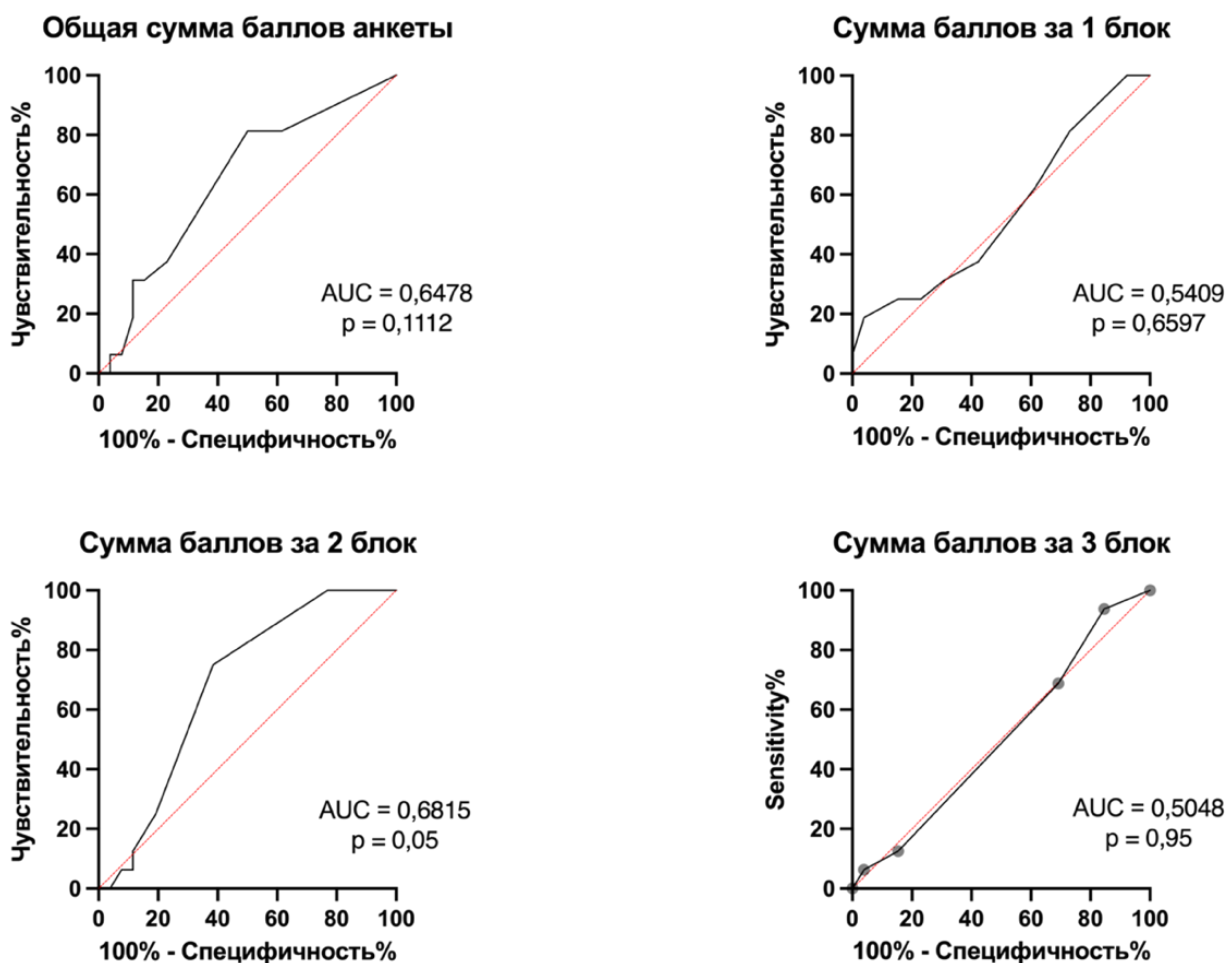


Рисунок 5 - ROC-кривые для общей суммы баллов за анкету, для суммы баллов отдельных блоков вопросов. Уровень  $p < 0,05$  статистически значимый.

ROC – характеристическая кривая обнаружения, AUC – площадь под ROC-кривой

Вторым этапом валидации стало построение комплексных статистических моделей с использованием множественной логистической регрессии в связи с бинарным состоянием зависимой переменной.

Также, как и для предыдущего этапа в качестве исхода (зависимой переменной) считалось наличие (маркер "1") или отсутствие (маркер "0") у участников исследования гетеродимеров DQ2, DQ8 и DR7. Для внутреннего тестирования полученных моделей с целью

поиска оптимального подхода и снижения числа ошибок модели был выбран скорректированный критерий Акаике. Его значение получают исходя из подхода теории информации, который пытается определить, насколько хорошо реальные данные соответствуют статистической модели. Критерий Акаике зависит как от стандартного отклонения модели, так и от количества включенных параметров. Использование данного критерия сочли оптимальным, так как при его расчете за контрольную величину скорректированного критерия Акаике принимается значение, полученное для самой простой модели – модели случайного перехвата, объясняющей реальные использованные данные, а не стандартные или «идеальные» данные.

Первая статистическая модель учитывала влияние пола, возраста, общей суммы баллов за первые 15 вопросов анкеты, а также их возможные двусторонние взаимодействия в качестве независимых переменных. Была получена общая модель с хорошими прогностическими параметрами:  $AUC = 0,853$  ( $p=0,003$ ), чувствительность 56,25%, специфичность 84,62%, сумма 1,4087. Основные параметры модели продемонстрированы на Рисунке 6.

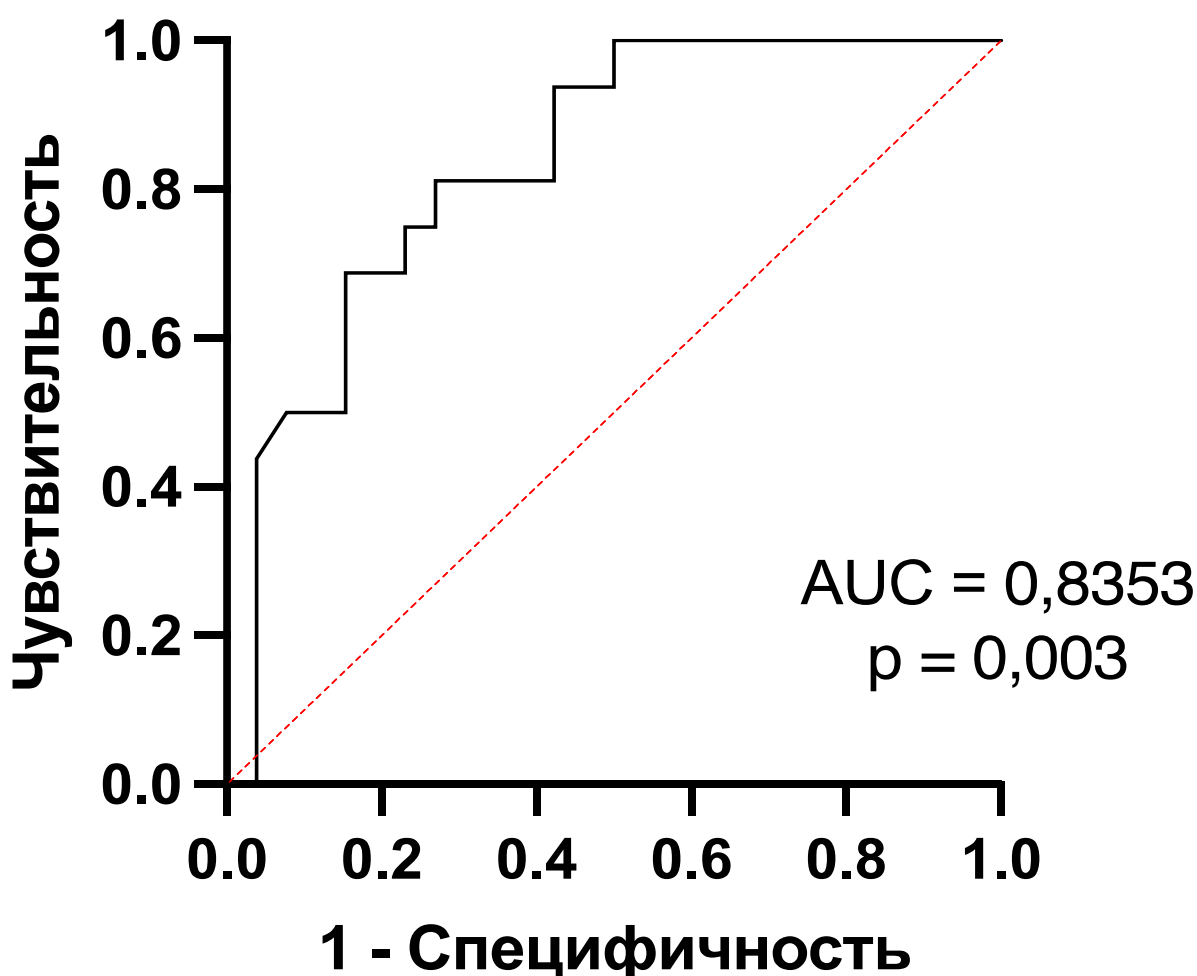


Рисунок 6 - ROC-кривые для общей суммы баллов за анкету по результатам множественной логистической регрессии. Уровень  $p < 0,05$  статистически значимый. ROC – характеристическая кривая обнаружения, AUC – площадь под ROC-кривой.

Однако, ни одна из независимых переменных, как и их взаимодействия, не внесла статистически значимого вклада в модель, что с учетом меньшего значения критерия Акаике модели по сравнению с моделью случайного перехвата (57,61 против 57,92) говорит о наличии признаков недообучения модели и ее финальной недостаточной репрезентативности.

Так как одна из использованных независимых переменных – общая сумма баллов анкеты – является составной величиной, это могло повлиять на итоговое качество модели. В связи с этим было проведено повторное статистическое моделирование с использованием множественной логистической регрессии с учетом влияния пола, возраста, суммы баллов за разные блоки анкеты-опросника и их взаимодействия в качестве независимых переменных. Основные параметры модели продемонстрированы на Рисунке 7.

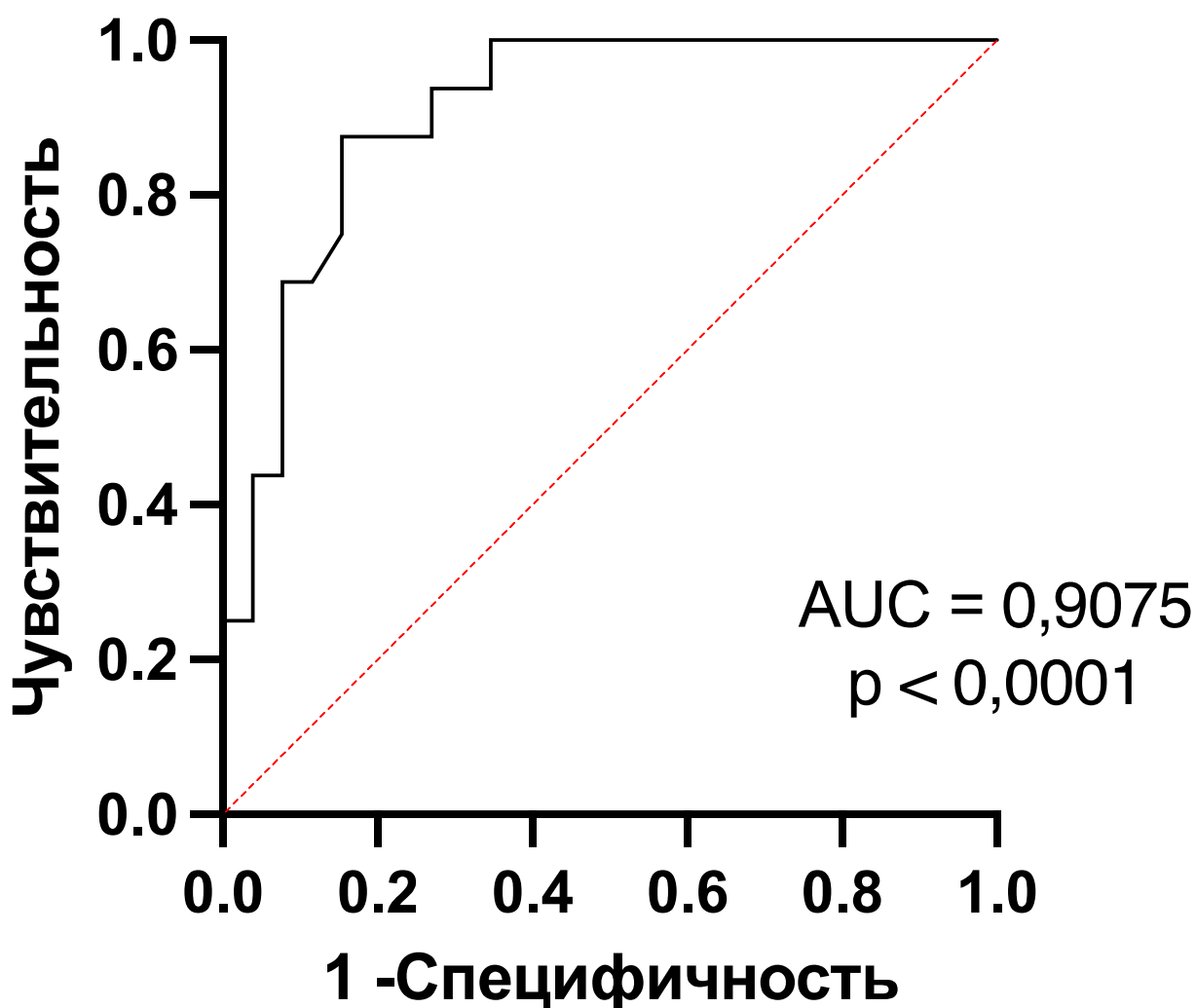


Рисунок 7 - ROC-кривые для распределения баллов как независимых переменных по результатам множественной линейной регрессии. Уровень  $p < 0,05$  статистически значимый. ROC – характеристическая кривая обнаружения, AUC – площадь под ROC-кривой

Статистическая модель продемонстрировала хорошую прогностическую и диагностическую точность: AUC = 0,9075 ( $p < 0.0001$ ), чувствительность 68,75%, специфичность 88,42%, сумма 1,5717, позитивная прогностическая ценность (PPV) 78,57, негативная прогностическая ценность 82,14.

Также полученные результаты удовлетворяют минимальным требованиям для успешного применения нашей анкеты-опросника для массового скрининга детей школьного возраста.

Статистически значимыми предикторами стали взаимодействие переменных пола и суммы баллов за 1 блок и взаимодействие переменных пола и суммы баллов за 3 блок. То есть у девочек с более высокой суммой баллов за 1 блок в 1,611 раз ( $p = 0,0456$ ) и девочек с более высокой суммой баллов за 3 блок в 2,49 раз ( $p = 0,0452$ ) с помощью данной анкеты можно предположить истинный высокий риск развития целиакии. Диагностика качества модели указана в Таблице 3.

Таблица 3 - Диагностика качества модели. При использовании критерия Акаике предпочтительной является модель с более высоким показателем.

Диагностика качества модели	Степени свободы	Критерий Акаике
Модель случайного перехвата	41	57,92
Выбранная модель	26	87,27

## ВЫВОДЫ

1. Метод анкетирования с помощью специально разработанной анкеты для использования у школьников и их родителей позволяет выявить детей группы риска по развитию целиакии.

2. На основании проведенного в 2016–2020 гг. анкетирования 3070 школьников города Москвы в возрасте от 7 до 18 лет, установлено, что дети группы риска по развитию целиакии составили 10,2%.

3. Диагностическими характеристиками разработанной анкеты являются удовлетворительная эффективность (AUC = 0,9075 ( $p < 0.0001$ ), чувствительность 68,75% и специфичность 88,42%, при использовании для выявления детей группы риска по развитию целиакии среди школьников.

4. Данные ROC-анализа подтвердили удовлетворительную результативность разработанной анкеты (площадь под ROC-кривой – AUC = 0.6478), что доказывает целесообразность ее применения для выявления детей группы риска по развитию целиакии среди детей школьного возраста.

5. Проведенное исследование продемонстрировало низкую осведомленность родителей в отношении целиакии, о чем свидетельствует высокий процент (68,4%) отказов родителей детей группы высокого риска от проведения предложенного лабораторного (серологического и генетического) обследования.

6. Достоверно чаще у детей группы риска регистрировали гастроинтестинальные жалобы и проявления; астму или другие формы аллергии; неврологические, эмоциональные и поведенческие расстройства, нарушения физического и полового развития, дефекты зубной эмали, кожные заболевания. Дети в группе высокого риска имели достоверно большее число пропусков занятий из-за болезни.

7. У 38 % детей группы риска выявлены гаплотипы HLA системы предрасположенности к целиакии. У 13 детей был выявлен гетеродимер DQ2, у 2 детей - гетеродимер DQ8, и 1 ребенка - наличие гетеродимеров DQ2 и DQ8.

8. Согласно данным серологического, генетического, эндоскопического и морфологического обследования частота целиакии среди детей группы риска составила 7,1%.

9. Распространенность целиакии среди детей школьного возраста г. Москвы соответствует общемировым тенденциям, составляя 0,7%.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование разработанной анкеты для опроса родителей и детей в возрасте от 7 до 18 лет позволяет выявлять лиц высокого риска по развитию целиакии.

2. Рекомендуется обследование выявленных с помощью специально разработанной анкеты школьников группы высокого риска с определением антиглиадиновых антител, HLA-DQ2/DQ8 генотипированием и, при необходимости, ЭГДС с биопсией и морфологическим исследованием слизистой оболочки луковицы и нисходящей части двенадцатиперстной кишки для выявления больных целиакией.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Антишин А.С.** Популяционное исследование группы риска целиакии и других глютен-зависимых расстройств у школьников г. Москвы / **Антишин А.С.**, Эрдес С.И., Манина М.А., Замятнин А.А. (мл.) // Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному: материалы XII Научно-практической конференции, посвященной 170-летию профессора Н.Ф.Филатова, 23–24 ноября 2017 г. – 2017. С.6.

2. **Antishin A.S.** Overview of celiac disease in Russia: Regional data and estimated prevalence / L. V. Savvateeva, A. A. Zamyatnin, S. I. Erdes, A. S. Antishin // **Journal of Immunology Research**. – 2017. – Vol. 2017. – P. 2314813. [Scopus, Web of Science]

3. **Антишин А.С.** Популяционное исследование группы риска целиакии и других глютен-зависимых расстройств у школьников г. Москвы / **Антишин А.С.**, Эрдес С.И., Замятнин А.А. (мл.), Манина М.А. // Тезисы докладов II междисциплинарной конференции «Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания», 11–13 октября, Москва, 2017 г. Научно-практическая ревматология. 2017; 55:5.
4. **Antishin A.S.** Current paediatric coeliac disease screening strategies and relevance of questionnaire survey / L. V. Savvateeva, A. A. Zamyatnin, S. I. Erdes, A. S. Antishin // **International Archives of Allergy and Immunology**. – 2018. – Vol. 177. – No 4. – P. 370-380. [Scopus, Web of Science]
5. **Антишин А.С.** Атипичное течение целиакии / С. И. Эрдес, П. С. Лотоцкая, М. А. Манина [и др.] // **Вопросы детской диетологии**. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 60–66. – DOI 10.20953/1727–5784-2019-3-60-64. [ВАК, Scopus]
6. **Antishin A.S.** Diagnostics of Celiac disease: comprehensible solutions to a complex problem / P. S. Lototskaya, M. A. Manina, A. S. Antishin, S. I. Erdes // **Pediatric Nutrition**. – 2021. – Vol. 19. – No 4. – P. 64-75. – DOI 10.20953/1727-5784-2021-4-64-75. [ВАК, Scopus]

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

HLA	– Human Leukocyte Antigens; группа антигенов гистосовместимости, главный комплекс гистосовместимости человека
ESPGHAN	– European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания
NASPGHAN	– North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition, Североамериканское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания
WGO	Всемирная гастроэнтерологическая организация
БГД	– безглютеновая диета
Anti-tTG, АТТГ, анти-ТТГ	– антитела к тканевой трансглутаминазе
АЕА, ЕМА	– антитела к эндомиозию
АГА (АГА)	– антитела к глиадину
IgA	– иммуноглобулин класса А
IgG	– иммуноглобулин класса G
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ЭГДС	– эзофагогастродуоденоскопия
ДПК	– двенадцатиперстная кишка
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ROC	– характеристическая кривая обнаружения
AUC	– площадь под ROC-кривой
PPV	– позитивная прогностическая ценность