

Сахарный диабет 1 типа и целиакия в детском возрасте: особенности клинического течения и диагностики у пациентов с «двойным диагнозом»



А.В. Солнцева, Ю.В. Волк

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Представлен обзор литературы об особенностях течения сочетанной аутоиммунной патологии — сахарного диабета 1 типа и целиакии у детей по данным рецензируемых медицинских изданий с использованием актуальных интернет-ресурсов. Отражены современные представления о причинах развития и патогенетических механизмах, клинических проявлениях, методах ранней диагностики и диетотерапии целиакии, ассоциированной с сахарным диабетом 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, целиакия, глютен, скрининг, безглютеновая диета.

Определение понятий

Сахарный диабет (СД) 1 типа — это мультифакториальное хроническое иммуноопосредованное заболевание с субклиническим продромальным периодом, которое вызвано прогрессирующей деструкцией β -клеток поджелудочной железы, приводящей к абсолютному дефициту инсулина [8, 14]. Маркерами этого процесса являются различные аутоантитела к островковым клеткам, которые определяются у 85–98 % детей с впервые выявленным заболеванием.

Целиакия — мультифакториальная аутоиммунная энтеропатия с повреждением слизистой оболочки тонкого кишечника органоспецифическими циркулирующими антителами. Развивается в результате приема пищевых продуктов, содержащих глютен и близких к нему белков злаков (пшеницы, ячменя, ржи) [8, 14].

Частота встречаемости целиакии, ассоциированной с СД 1 типа

Распространенность целиакии у пациентов с СД 1 типа в 5–7 раз выше (в мире 3–16 %, в

Европе 1–4,6 %), чем в общей популяции (0,5–1 %) [10, 18]. Целиакия на фоне СД 1 типа чаще встречается у девочек и детей младше 4 лет [21, 25].

Генетическая предрасположенность

Связь СД 1 типа с целиакией впервые была выявлена в 1969 году. Оба заболевания имеют аутоиммунное происхождение и связаны с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA) класса II [8]. Установлено, что гаплотипы В8, DQ2 (кодируется аллелями DQA1*501 и DQB1*201), DR3 (встречается у 90 % пациентов с целиакией и у 50 % с СД 1 типа) и DQ8 (определяется у 10 % пациентов с целиакией и у 70 % с СД 1 типа) составляют общую генетическую основу развития СД 1 типа и целиакии [8, 9, 37, 38]. Обсуждается роль Hc-HLA генов (CTLA4, RGS1, RPN22, IL18RAP, TAGAP, SH2B3) в генезе этих заболеваний [8, 14, 38]. Результаты ряда исследований подтвердили связь полиморфизма гена CCR5 с развитием СД 1 типа [36, 38]. Выявлено повышение риска сочетанной манифестации СД 1 типа и целиакии при мутации CCR5-Δ32 (деле-

Стаття надійшла до редакції 8 лютого 2017 р.

Солнцева Анжеліка Вікторівна, д. мед. н., проф. 1-ї кафедри дитячих хвороб
220020, Республіка Білорусь, м. Мінськ, вул. Нарочанська, 17
Тел. +37529-611-48-63
E-mail: ang_solntseva@mail.ru

ции 32 пар оснований) [36, 38]. Таким образом, наличие указанных HLA и не-HLA антигенов у пациентов с СД 1 типа и целиакией подчеркивает общие патогенетические механизмы и, возможно, объясняет увеличение распространенности ассоциации этих двух заболеваний в детском возрасте [8, 27, 38].

Факторы риска

Рост числа случаев целиакии, ассоциированной с СД 1 типа, у детей предполагает значимую роль факторов внешней среды в патогенезе этих аутоиммунных болезней. Совокупность влияния нескольких средовых агентов увеличивает риск сочетанного проявления СД 1 типа и целиакии. К таким факторам относятся: употребление продуктов, содержащих глютен и близких к нему белков злаков, искусственное вскармливание, вирусные инфекции [15]. У детей с генетической предрасположенностью раннее (до 3 месяцев) или позднее (после 7 месяцев) введение блюд прикорма на основе глютена может способствовать совместной манифестации СД 1 типа и целиакии. Грудное вскармливание обладает защитным действием против сочетанного развития этих аутоиммунных заболеваний. Вирусные инфекции увеличивают риск ассоциации СД 1 типа с целиакией [2]. Имеются данные о роли энтеровирусов в качестве предрасполагающих факторов в генезе СД 1 типа у детей. При целиакии таким триггером является ротавирусная инфекция, перенесенная в детстве. В настоящее время предстоит выявить, в какой степени указанные факторы участвуют в реализации генетической предрасположенности этих аутоиммунных заболеваний [2, 15].

Установлена тесная анатомическая и функциональная связь между поджелудочной железой и кишечником, в частности его иммунной системы и панкреатических лимфатических узлов. Результаты ряда исследований подчеркивают важную роль пищевых антигенов в развитии СД 1 типа [2, 15, 35]. Потребление глютена и дисбаланс микрофлоры кишечника могут нарушать проницаемость и защиту слизистой оболочки, что предрасполагает к манифестации СД 1 типа [35].

Симптомы целиакии при наличии СД 1 типа

Наиболее выраженные симптомы целиакии связаны с синдромом мальабсорбции. Они включают потерю массы тела, диарею, анорексию, запор, рвоту, вздутие и боль в животе [3] и обычно встречаются у пациентов в возрасте до 3 лет [32]. Внекишечные симптомы этой энтеропатии (низкорослость, задержка полового развития, усталость, гиповитаминоз, железодефицитная анемия) чаще отмечают в более старшем возрасте [32]. У детей с СД 1 типа гастроинтестинальные проявления целиакии регистрируют редко (менее 10 % случаев) [46]. Многие пациенты не имеют типичных признаков заболевания (бессимптомная целиакия). Могут отмечаться железодефицит-

ная анемия, задержка роста и полового развития, эпилепсия, диспепсия, герпетиформный дерматит и рецидивирующий афтозный стоматит [3, 12, 46].

Диарею у пациентов с СД 1 типа как симптом целиакии нередко ошибочно принимают за осложнение эндокринопатии. Однако определенные клинические и лабораторные признаки (анамнез гастроинтестинальных проявлений, повторные эпизоды гипогликемии, отсутствие нейропатии, анемия, низкие сывороточные уровни фолата и альбумина, признаки мальабсорбции) помогают заподозрить недиабетическое происхождение диареи [12]. Повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника у детей с СД 1 типа на фоне недиагностированной целиакии нарушает всасывание питательных веществ. Это ухудшает показатели долговременного метаболического контроля: увеличивается частота тяжелых эпизодов гипогликемии при адекватных уровнях гликированного гемоглобина и сниженной потребности в эндогенном инсулине [1, 28]. Диагноз СД 1 типа в детском возрасте обычно предшествует диагнозу целиакии [7, 21]. Доказано, что у пациентов, имеющих оба заболевания, СД 1 типа проявляется в более молодом возрасте, чем у сверстников без аутоиммунной энтеропатии [7, 25].

Скрининг на целиакию

Типичная форма целиакии является только «верхушкой айсберга» [14]. Скрининг на эту энтеропатию позволяет определить ее атипичные, бессимптомные формы, снизить риск развития осложнений при раннем начале лечения [5, 12, 23, 26, 45]. В недавнем исследовании, проведенном в Северной Америке, у 71,4 % детей с СД 1 типа отсутствовали гастроинтестинальные симптомы при положительных результатах серологического обследования на целиакию [25]. Начало скрининга на целиакию рекомендовано при постановке диагноза СД 1 типа, далее — ежегодно на протяжении первых 4 лет и 2 раза в год последующие 6 лет [23, 29]. Некоторые авторы предлагают проводить серологическое тестирование на антитела к целиакии при манифестации СД 1 типа, затем ежегодно 5 лет подряд [7, 29]. Другие рекомендуют скрининг на целиакию при первичной диагностике СД 1 типа и через 1, 3 и 5 лет от начала заболевания [40].

Во многих странах мира успешно осуществляются программы скрининга на целиакию в рамках рутинной медицинской помощи пациентам с СД 1 типа [17]. Рядом экспертов рекомендовано проведение исследования на целиакию для выявления сероконверсии антител через 1–2 года после манифестации СД 1 типа [17, 40].

Методика скрининга

Скрининг на целиакию основывается на высокочувствительных и специфических серологических тестах. В настоящее время такими исследованиями являются определение антител класса иммуноглобулинов (Ig) А к тканевой трансглута-

Таблица 1
Специфичность и чувствительность серологического тестирования на целиакию

Метод тестирования	Специфичность	Чувствительность	Примечание
tTGA	98 % (95–99 %)	89 % (82–94 %)	Рекомендован для скрининга
DGP-IgA и DGP-IgG	94 % (89–98 %)	75 % (65–83 %)	Рекомендован для скрининга, особенно при дефиците tTGA
IgA-EMA	99 % (98–100 %)	90 % (80–95 %)	Высокая специфичность, используется в качестве подтверждающего теста
AGA-IgA	70–98 %	46–87 %	Не рекомендуется для клинической практики
AGA-IgG	80–99 %	25–93 %	Не рекомендуется для клинической практики

Примечание. AGA-IgA и AGA-IgG – антитела классов IgA и IgG к нативному глиадину.

миназе (tTGA) (чувствительность и специфичность 80 и 82,6 % соответственно) [8], IgA к эндомизию (IgA-EMA), IgA и IgG к дезаминированным пептидам глиадина (DGP-IgA и DGP-IgG) [8, 16, 44]. Тесты выявления антител к глиадину, используемые последние десятилетия, на сегодняшний день не рекомендуются для скрининга из-за значительной вариации их диагностической точности. Специфичность отдельных тестов на IgA-EMA (83 %), DGP-IgA (80 %), DGP-IgG (90 %) и их прогностическая ценность (55–75 %) ниже, чем при их комбинированном определении (100 %) [20]. Дважды положительные результаты скрининга на вышеназванные антитела должны быть подтверждены биопсией тощей кишки, а ложноположительные требуют дальнейшего наблюдения за пациентом [17, 20].

Оценка различных методов скрининга на основании данных исследования A. Sohn и соавт. (2014) представлена в табл. 1 [8].

Американская ассоциация гастроэнтерологов по диагностике и лечению целиакии рекомендует определение tTGA при первичном скрининге детей с СД 1 типа из-за меньшей временной траты по сравнению с исследованием IgA-EMA [16, 44]. Все диагностические методы должны выполняться во время нахождения пациента на глютеносодержащей диете. Результаты серологических исследований у детей младше 5-ти лет менее достоверны из-за возрастных особенностей иммунной системы [8, 14]. В ряде работ установлено, что определение сывороточных антител IgA к ретикулину является чувствительным и специфичным методом в выявлении бессимптомной целиакии [17, 20]. Эти антитела исчезают при репарации слизистой оболочки тонкой кишки. Их повторное появление, вызванное приемом пищи с глютенем, свидетельствует о рецидиве заболевания.

Другие методы диагностики

Биопсия кишечника остается золотым стандартом диагностики целиакии. У детей, имеющих клиническую симптоматику, это исследование проводят независимо от наличия антител [14, 32]. Для постановки диагноза необходимо его мор-

фологическое подтверждение – частичная или полная атрофия ворсинок, гиперплазия крипт и лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки тощей или двенадцатиперстной кишки [14, 32]. Предпочтительна эндоскопическая оценка нескольких участков кишечника, поскольку целиакия может проявляться различными гистологическими вариантами [31, 38].

Трудности в диагностике

Положительные результаты серологического исследования, проведенного однократно, при наличии неизменной слизистой оболочки по данным биопсии кишечника у пациентов с СД 1 типа, недостаточны для исключения целиакии. Необходимо повторное обследование при развитии синдрома мальабсорбции или увеличении титров антител в сыворотке [20, 30]. Отрицательный скрининг на целиакию не исключает возможности ее развития в будущем, так как сероконверсия антител может произойти в течение заболевания [23, 30].

В исследовании G. Serena (2015) выявлено, что 12,2 % пациентов с целиакией и СД 1 типа первоначально имели отрицательный результат теста на антитела к целиакии [35]. Диагностически значимое повышение уровней антител было зарегистрировано только через 4 года после первичного обследования. По результатам другой работы установлено, что у 42 % пациентов целиакия не была зарегистрирована в течение 10 лет после манифестации СД 1 типа [30]. Это указывает на то, что диагностика целиакии не может быть основана только на клинических признаках или серологических тестах без проведения биопсии тонкого кишечника.

Лечение целиакии

Рекомендации гастроэнтерологов для пациентов с целиакией, ассоциированной с СД 1 типа, и для пациентов только с диагнозом энтеропатии не отличаются. Единственным эффективным методом лечения является безглютеновая диета (БГД). В настоящее время разрабатываются новые виды терапии [39, 40]. Строгая диетотерапия с исключе-

Таблица 2

Нутриентный состав безглютеновых (БГ) продуктов питания и их глютенсодержащих аналогов

Продукты питания	Белки (грамм)	Холестерин (грамм)	Углеводы (грамм)	Жиры (грамм)	Клетчатка (грамм)	Килокалории
Мука	11	77,3	1,7	0,7	2,2	340
БГ мука	1,2	86,3	1,5	0,8	4,5	357
Крекеры	9,4	80,1	2,5	10	2,8	428
БГ крекеры	5,2	74,7	5,2	12,7	2,9	434
Зерновые хлопья	6,6	87,4	10,4	0,8	3,8	361
БГ хлопья	8	80	5,3	16	5	361
Сухари	11,3	82,3	2,2	8,2	3,5	408
БГ сухари	4,8	82,9	5,4	1,4	3,6	425
Макаронны	10,9	79,1	4,2	2,5	2,7	353
БГ макаронны	9	73,7	0,4	7,9	2,2	353
Печенье	6,6	84,8	18,5	14,3	2,6	416
БГ печенье	2,7	79,9	16,1	14,3	0,8	459

нием продуктов, содержащих пшеницу, рожь, ячмень, рекомендована детям при серологически и гистологически подтвержденной целиакии. Все пациенты и их родители должны быть направлены на консультацию диетолога для обучения применения БГД [42, 45].

Состав безглютеновых продуктов питания

Существуют дискуссии по поводу более высокого гликемического индекса (ГИ) состава БГД при СД 1 типа по сравнению с глютенсодержащими продуктами. Кроме того, подобная диета может содержать меньшее количество пищевых волокон и белка и большее жира (табл. 2) [12]. Это значительно увеличивает риск развития ожирения, инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с диабетом [1, 31].

При СД 1 типа не рекомендованы продукты с высоким ГИ. В 2002 году Американское общество лечебного питания опубликовало сведения о ГИ наиболее распространенных продуктов питания. Согласно им БГ-продукты имеют более высокий ГИ по сравнению с их глютенсодержащими аналогами [5, 32].

Преимущества БГД

Большинство пациентов с клиническими проявлениями целиакии отмечают улучшение состояния в течение 2–4 недель на БГД. У части из них желудочно-кишечные симптомы сохраняются после 3–6 месяцев диетотерапии (рефрактерная целиакия). Серологические тесты после начала диетотерапии следует проводить каждые 3–4 месяца, далее — ежегодно при их нормализации [23]. БГД может улучшить показатели долговременного гликемического контроля и предотвратить развитие сосудистых осложнений у пациентов с СД 1 типа [1, 4].

Согласно данным ряда научных работ у детей с СД 1 типа на фоне целиакии отмечено снижение массы тела [4, 19]. Нормализация весовых показателей на фоне БГД в течение 12 месяцев была связана с улучшением уровня гликированного

гемоглобина и снижением количества гипогликемических эпизодов [1, 28]. Параметры скорости роста обследованных увеличились при применении БГД (с $2,3 \pm 1,0$ до $5,5 \pm 2,4$ см/год). Но эти результаты не нашли подтверждения в других исследованиях [24, 33].

Во время диетотерапии возможно уменьшение симптомов целиакии и снижение титра антител вплоть до их исчезновения. В работе S. Bhadada и соавт. (2011) у 14 из 16 пациентов выявлено прекращение диареи, нормализацию массы тела, увеличение показателей гемоглобина крови и скорости роста [6]. Но некоторые авторы оспаривают терапевтическую значимость БГД при бессимптомной форме целиакии [26, 34].

Трудности в соблюдении БГД

Дети с СД 1 типа и целиакией сталкиваются со значительными сложностями, так как эффективное лечение каждого из этих заболеваний предполагает некоторые ограничения в рационе питания. Действительно, приверженность БГД в этой группе пациентов составляет от 25 до 78 % [13, 34]. Несоблюдение диеты чаще встречается в подростковом возрасте и при бессимптомной форме целиакии [12, 13]. Факторами, определяющими приверженность БГД, являются недоступность безглютенового питания, недостаточная поддержка со стороны семьи, отсутствие специфических гастроинтестинальных симптомов после употребления в пищу продуктов, содержащих глютен, недостаточное количество знаний о вреде клейковины. Необходимо учитывать и значительно более высокую стоимость безглютеновых продуктов питания по сравнению с глютенсодержащими аналогами [19].

Качество жизни с «двойным диагнозом»

Качество жизни пациентов с сочетанием двух аутоиммунных заболеваний (СД 1 типа и целиакии) нередко значительно изменено. Установлена более низкая оценка показателей социальной адаптации и общего восприятия здоровья этими

детьми по сравнению со сверстниками только с СД 1 типа [12, 41].

Терапия целиакии влияет на показатели долговременного метаболического контроля СД 1 типа в детском возрасте. Уменьшенное поступление питательных веществ без адекватного лечения энтеропатии увеличивает риск развития гипогликемии при диабете. Соблюдение БГД может приводить к увеличению потребления питательных веществ, следовательно, и потребности в экзогенном инсулине [1, 42].

Осложнения целиакии

Пациенты с СД 1 типа на фоне невыявленной целиакии имеют повышенный риск развития диабетической ретинопатии (у 58 % детей при сочетании заболеваний против 25 % пациентов с изолированным СД 1 типа) и нефропатии (42 % против 4 % соответственно) [12, 31]. У таких пациентов выявлено увеличение частоты таких хронических осложнений, как остеопороз, и рост смертности от лимфом и других злокачественных новообразований [12, 22].

Целиакия в детском возрасте ассоциирована со снижением минеральной плотности костной ткани. Этиология этого состояния полностью не уточнена. В одних исследованиях сообщается о недостаточном потреблении и усвоении кальция у пациентов с целиакией [24, 26]. В других работах уровень сывороточного кальция на момент постановки диагноза зарегистрирован в пределах нормальных значений, незначительно повышаясь при использовании БГД [5, 11]. Не выявлено различий содержания витамина Д у детей с и без целиакии, при этом на фоне БГД отмечено повышение его значений в крови. В ряде исследований результаты определения уровней паратиреоидного гормона

имели существенные различия у детей с целиакией [12, 43]. Дисбаланс между цитокинами остеопротегерином и лигандом рецептора активатора ядерного фактора каппа В является одной из возможных причин низкой минеральной плотности костной ткани при этой энтеропатии [24].

Рост заболеваемости неходжкинской лимфомой при целиакии хорошо изучен. Установлено, что ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома встречается в 50 раз чаще при типичной целиакии, чем в общей популяции. Строгое соблюдение БГД в течение минимум 5 лет защищает от развития этого злокачественного новообразования [22, 26].

Выводы

Высокая частота встречаемости ассоциации СД 1 типа и целиакии в детской популяции, общность внешнесредовых триггеров (раннее введение прикорма с содержанием глютена и искусственное вскармливание, вирусные инфекции, дисбаланс кишечной микрофлоры) и иммуногенетических аспектов в патогенезе, атипичность клинических проявлений при сочетанном течении заболеваний, увеличенный риск развития хронических осложнений (диабетическая ретинопатия и нефропатия) и нарушения минеральной плотности костной ткани, более низкая социальная адаптация таких пациентов в обществе обуславливают необходимость обязательного скрининга на целиакию при этой эндокринопатии. Своевременное выявление целиакии и начало безглютеновой диетотерапии достоверно улучшают показатели роста и долговременного метаболического контроля заболевания у детей с сахарным диабетом 1 типа.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — А.В. Солнцева; сбор и обработка материала — Ю.В. Волк; написание текста — Ю.В. Волк, А.В. Солнцева; статистическая обработка данных не проводилась.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abid N., McGlone O., Cardwell C. et al. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease // *Pediatr. Diabetes*. — 2011. — Vol. 12, N 4. — P. 322–325. — DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00700.x.
2. Adlercreutz E.H., Wingren C.J., Vincente R.P. et al. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease // *Acta Paediatr.* — 2015. — Vol. 104, N 2. — P. 178–184. — DOI: 10.1111/apa.12836.
3. Akirov A., Pinhas-Hamiel O. Co-occurrence of type 1 diabetes mellitus and celiac disease // *World J. Diabetes*. — 2015. — Vol. 6, N 5. — P. 707–714. — DOI: 10.4239/wjd.v6.i5.707.
4. Amin R., Murphy N., Edge J. et al. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25, N 7. — P. 1117–1122.
5. Assor E., Marcon M.A., Hamilton N. et al. Design of a dietary intervention to assess the impact of a gluten-free diet in a population with type 1 Diabetes and Celiac Disease // *BMC Gastroenterol.* — 2015. — N 15. — P. 181. — DOI: 10.1186/s12876-015-0413-0.
6. Bhadada S.K., Kochhar R., Bhansali A. et al. Prevalence and clinical profile of celiac disease in type 1 diabetes mellitus in north India // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, N 2. — P. 378–381. — DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06508.x.
7. Cerutti F., Bruno G., Chiarelli F. et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study // *Diabetes Care*. — 2004. — Vol. 27, N 6. — P. 1294–1298.
8. Cohn A., Anthony M., Kupfer S. Type 1 Diabetes and Celiac Disease: Clinical Overlap and New Insights into Disease Pathogenesis // *Curr. Diab. Rep.* — 2014. — Vol. 14, N 8. — P. 517. — DOI: 10.1007/s11892-014-0517-x.
9. Contreas G., Valletta E., Ulmi D. et al. Screening of coeliac disease in north Italian children with type 1 diabetes: limited usefulness of HLA-DQ typing // *Acta Paediatr.* — 2004. — Vol. 93, N 5. — P. 628–632.
10. Djurić Z., Stamenković H., Stanković T. et al. Celiac disease prevalence in children and adolescents with type 1 diabetes from Serbia // *Pediatr. Int.* — 2010. — Vol. 52, N 4. — P. 579–583. — DOI: 10.1111/j.1442-200X.2010.03085.x.
11. Dulaimi D., Tait K., Rostami K. Type 1 diabetes mellitus and gluten induced disorders // *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* — 2014. — Vol. 7, N 4. — P. 189–197.
12. Erminia Camarca M., Mozzillo E., Nuges R. et al. Celiac disease in

- type 1 diabetes mellitus // *Ital. J. Pediatr.* — 2012. — N 38. — P. 10. — DOI: 10.1186/1824-7288-38-10.
13. Errichiello S., Esposito O., Mase R. et al. Celiac disease: predictors of compliance with a gluten-free diet in adolescents and young adults // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2010. — Vol. 50, N 1. — P. 54–60. — DOI: 10.1097/MPG.0b013e31819de82a.
 14. Freeman H.J. Endocrine manifestations in celiac disease // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22, N 38. — P. 8472–8479. — DOI: 10.3748/wjg.v22.i38.8472.
 15. Frisk G., Hansson T., Dahlbom I., Tuvemo T. A unifying hypothesis on the development of type 1 diabetes and celiac disease: gluten consumption may be a shared causative factor // *Med. Hypotheses.* — 2008. — Vol. 70, N 6. — P. 1207–1209. — DOI: 10.1016/j.mehy.2007.05.058.
 16. Gabriel S., Mihaela I., Angela B. et al. Prevalence of IgA antisuetransglutaminase antibodies in children with type 1 diabetes mellitus // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2011. — Vol. 25, N 3. — P. 156–161. — DOI: 10.1002/jcla.20449.
 17. Gesualdo P.D., Bautista K.A., Waugh K.C. et al. Feasibility of screening for T1D and celiac disease in a pediatric clinic setting // *Pediatr. Diabetes.* — 2016. — Vol. 17, N 6. — P. 441–448. — DOI: 10.1111/pedi.12301.
 18. Goh C., Banerjee K. Prevalence of coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus in a clinic based population // *Postgrad. Med J.* — 2007. — Vol. 83, N 976. — P. 132–136. — DOI: 10.1136/pgmj.2006.049189.
 19. Hansen D., Brock-Jacobsen B., Lund E. et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, N 11. — P. 2452–2456. — DOI: 10.2337/dc06-0990.
 20. Hoffmanová I., Sánchez D., Hábová V. et al. Serological markers of enterocyte damage and apoptosis in patients with celiac disease, autoimmune diabetes mellitus and diabetes mellitus type 2 // *Physiol. Res.* — 2015. — Vol. 64, N 4. — P. 537–546.
 21. Joshi R., Madvariya M. Prevalence and clinical profile of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus // *Indian J. Endocrinol. Metab.* — 2015. — Vol. 19, N 6. — P. 797–803. — DOI: 10.4103/2230-8210.167555.
 22. Lang-Muritano M., Molinari L., Dommann-Scherrer C. et al. Incidence of enteropathy-associated T-cell lymphoma in celiac disease: implications for children and adolescents with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2002. — Vol. 3, N 1. — P. 42–45. — DOI: 10.1034/j.1399-5448.2002.30108.x.
 23. Larsson K., Carlsson A., Cederwall E. et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes.* — 2008. — Vol. 9, N 4. — P. 354–359. — DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00367.x.
 24. Mackinder M., Allison G., Svolos V. et al. Nutritional status, growth and disease management in children with single and dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and coeliac disease // *BMC Gastroenterol.* — 2014. — N 14. — P. 99. — DOI: 10.1186/1471-230X-14-99.
 25. Mahmud F. Celiac Disease in Type 1 Diabetes Mellitus in a North American Community: Prevalence, Serologic Screening, and Clinical Features // *Mayo Clin. Proc.* — 2005. — Vol. 80, N 11. — P. 1429–1434. — DOI: 10.4065/80.11.1429.
 26. Mahmud F.H., Melo E.N., Noordin K. et al. The Celiac Disease and Diabetes-Dietary Intervention and Evaluation Trial (CD-DIET) protocol: a randomised controlled study to evaluate treatment of asymptomatic coeliac disease in type 1 diabetes // *BMJ Open.* — 2015. — Vol. 5, N 5. — DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008097.
 27. Mitchell R.T., Sun A., Mayo A. et al. Coeliac screening in a Scottish cohort of children with type 1 diabetes mellitus: is DQ typing the way forward // *Arch. Dis. Child.* — 2016. — Vol. 101, N 3. — P. 230–233. — DOI: 10.1136/archdischild-2015-309754.
 28. Mohn A., Cerruto M., Iafusco D. et al. Celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: importance of hypoglycemia // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2001. — Vol. 32, N 1. — P. 37–40.
 29. Pham-Short A., Donaghue K.C., Ambler G. et al. Screening for Celiac Disease in Type 1 Diabetes: A Systematic Review // *Pediatrics.* — 2015. — Vol. 136, N 1. — P. 170–176. — DOI: 10.1542/peds.2014-2883.
 30. Rewers M., Eisenbarth G.S. Celiac disease in T1DM — the need to look long term // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2011. — Vol. 8, N 1. — P. 5–8. — DOI: 10.1038/nrendo.2011.193.
 31. Rohrer T.R., Liptay S., Zimmer K.P. et al. Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Celiac Disease: A Multicenter Longitudinal Analysis of 56,514 Patients From the German-Austrian DPV Database // *Diabetes Care.* — 2015. — Vol. 38, N 5. — P. 801–807. — DOI: 10.2337/dc14-0683.
 32. Rubio-Tapia A., Hill I., Kelly C. et al. American college of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108, N 5. — P. 656–677. — DOI: 10.1038/ajg.2013.79.
 33. Saadah O., Zacharin M., O'Callaghan A. et al. Effect of gluten-free diet and adherence on growth and diabetic control in diabetics with coeliac disease // *Arch. Dis. Child.* — 2004. — Vol. 89, N 9. — P. 871–876. — DOI: 10.1136/adc.2002.012799.
 34. Sanchez-Albisua I., Neu A., Geiger H. et al. Coeliac disease in children with Type 1 diabetes mellitus: the effect of the gluten-free diet // *Diabet Med.* — 2005. — Vol. 22, N 8. — P. 1079–1082. — DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01609.x.
 35. Serena G., Camhi S., Sturgeon C. et al. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes // *Nutrients.* — 2015. — Vol. 7, N 9. — P. 7143–7162. — DOI: 10.3390/nu7095329.
 36. Stomiński B., Ławrynowicz U., Mysłowska J. et al. CCR5-Δ32 gene polymorphism is related to celiac disease and autoimmune thyroiditis coincidence in patients with type 1 diabetes // *J. Diabetes Complications.* — 2016. — DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.031.
 37. Smigoc Schweiger D., Mendez A., Kunilojannik S. et al. High-risk genotypes HLA-DR3-DQ2/DR3-DQ2 and DR3-DQ2/DR4-DQ8 in co-occurrence of type 1 diabetes and celiac disease // *Autoimmunity.* — 2016. — Vol. 49, N 4. — P. 240–247. — DOI: 10.3109/08916934.2016.1164144.
 38. Smyth D., Plagnol V., Walker N. et al. Shared and Distinct Genetic Variants in Type 1 Diabetes and Celiac Disease // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, N 26. — P. 2767–2777. — DOI: 10.1056/NEJMoa0807917.
 39. Sponzilli I., Chiari G., Iovane B. et al. Celiac disease in children with type 1 diabetes: impact of gluten free diet on diabetes management // *Acta Biomed.* — 2010. — Vol. 81, N 3. — P. 165–170.
 40. Sud S., Marcon M., Assor E. et al. Celiac Disease and Pediatric Type 1 Diabetes: Diagnostic and Treatment Dilemmas // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* — 2010. — P. 161285. — DOI: 10.1155/2010/161285.
 41. Sud S., Marcon M., Assor E. et al. Quality of life in children with diabetes and celiac disease: minimal impact of the 'double diagnosis' // *Pediatr. Diabetes.* — 2012. — Vol. 13, N 2. — P. 163–169. — DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00785.x.
 42. Sun S., Puttha R., Ghezaiel S. et al. The effect of biopsy-positive silent coeliac disease and treatment with a gluten-free diet on growth and glycaemic control in children with Type 1 diabetes // *Diabet. Med.* — 2009. — Vol. 26, N 12. — P. 1250–1254. — DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02859.x.
 43. Taler I., Phillip M., Lebenthal Y. et al. Growth and metabolic control in patients with type 1 diabetes and celiac disease: a longitudinal observational case-control study // *Pediatr. Diabetes.* — 2012. — Vol. 13, N 8. — P. 597–606. — DOI: 10.1111/j.1399-5448.2012.00878.x.
 44. Thammarakcharoen T., Hirankarn N., Sahakitrungruang T. et al. Frequency of HLA-DQB1*0201/02 and DQB1*0302 alleles and tissue transglutaminase antibody seropositivity in children with type 1 diabetes mellitus // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* — 2016. — DOI: 10.12932/AP0751.
 45. Valletta E., Ulmi D., Mabbioni I. et al. Early diagnosis and treatment of celiac disease in type 1 diabetes. A longitudinal, case-control study // *Pediatr. Med. Chir.* — 2007. — Vol. 29, N 2. — P. 99–104.
 46. Volta U., Tovoli F., Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 5, N 4. — P. 479–487. — DOI: 10.1586/egh.11.38.

Цукровий діабет 1 типу і целиакія в дитячому віці: особливості клінічного перебігу та діагностики в пацієнтів із «подвійним діагнозом»

А.В. Солнцева, Ю.В. Волк

Білоруський державний медичний університет, Мінськ

Представлено огляд літератури про особливості перебігу поєднаної аутоімунної патології — цукрового діабету 1 типу та целиакії в дітей за даними рецензованих медичних видань з використанням актуальних інтернет-ресурсів. Відображено сучасні уявлення про причини розвитку й патогенетичні механізми, клінічні вияви, методи ранньої діагностики та дієто-терапії целиакії, асоційованої із цукровим діабетом 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, целиакія, глютен, скринінг, безглютенова дієта.

Type 1 diabetes and celiac disease in childhood: peculiarities of clinical progression and diagnostics in patients with «dual diagnosis»

A.V. Solntsava, Ju.V. Volk

Belarusian State Medical University, Minsk

We present a review of literature about peculiarities of progression of the combined autoimmune pathology — type 1 diabetes and celiac disease in children — according to refereed medical publications and using up-to-date Internet resources. Represented herein are contemporary perspectives on reasons of development, on pathogenic mechanisms, clinical aspects, methods for early diagnosis and diet therapy of celiac disease concomitant with type 1 diabetes.

Key words: type 1 diabetes, celiac disease, gluten, screening, glutenfree diet.