

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16499>

IgE-опосредованная пищевая аллергия и целиакия: обновлённый обзор

H.A. Said^{1, 2}, L. Elmoumou^{1, 2}, M. Guennouni³, B. Rherissi⁴, N. El Kadmiri¹

¹ Команда молекулярной инженерии, биотехнологии и инноваций, Лаборатория гео-био-экологической инженерии и инноваций, полидисциплинарный факультет Таруданта, Университет Ибн Зора, Хай Эль Мохаммади (Ласта), Тарудант, Марокко;

² Группа биотехнологий, окружающей среды и здоровья, лаборатория наук о здоровье и окружающей среде, Высший институт сестринских профессий и медицинских технологий, ISPITS Агадир-Аннекс Тизнит, Марокко;

³ Университет Эль-Джадида имени Чуаиба Дуккали, Высшая школа образования и подготовки, группа науки и технологий, Эль-Джадида, Марокко;

⁴ Лаборатория клеточной биологии и молекулярной генетики, факультет естественных наук, Университет Ибн Зора, Агадир, Марокко

АННОТАЦИЯ

Целиакия — хроническое аутоиммунное заболевание, которое поражает тонкий кишечник. У генетически предрасположенной категории людей это заболевание возникает при потреблении в пищу глютена — белка, содержащегося в пшенице, ячмене и ржи. Целиакия обычно проявляется у молодых пациентов детского возраста в виде нарушения всасывания питательных веществ, желудочно-кишечных симптомов и других осложнений, что связано с частичной или полной атрофией ворсинок проксимального отдела тонкого кишечника. С другой стороны, пищевая аллергия представляет собой аномальную иммунную реакцию на определённый пищевой белок, обуславливающую воспаление и ряд других симптомов от лёгкой крапивницы до жизнеугрожающей анафилаксии.

Несмотря на то, что механизмы, лежащие в основе целиакии и пищевой аллергии, различны, оба состояния включают иммунный ответ на пищевые белки. Текущее исследование показало, что возможность сосуществования IgE-А при целиакии и скрининге на пищевую аллергию следует рассматривать для людей с целиакией, особенно когда симптомы сохраняются даже после введения элиминационной диеты с исключением глютена. Однако связь между целиакией и пищевой аллергией до конца не понятна, и для изучения этой связи необходимы дополнительные исследования. Целью данного обзора является изучение доступной литературы о возникновении пищевой аллергии у пациентов с целиакией.

Ключевые слова: целиакия; пищевая аллергия; иммуноглобулин; IgE; физиопатология; обзор.

Как цитировать:

Said H.A., Elmoumou L., Guennouni M., Rherissi B., El Kadmiri N. IgE-опосредованная пищевая аллергия и целиакия: обновлённый обзор // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 4. С. 488–500. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16499>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16499>

IgE mediated food allergy and celiac disease: An updated review

Hasna Ait Said^{1, 2}, Lahcen Elmoumou^{1, 2}, Morad Guennouni³, Bouchra Rherissi⁴, Nadia El Kadmiri¹

¹ Molecular Engineering, Biotechnology and Innovation Team, Geo-Bio-Environment Engineering and Innovation Laboratory, Polydisciplinary Faculty of Taroudannt, Ibn Zohr University, Taroudannt City, Morocco;

² Biotechnology, Environment and Health Team, Laboratory of Sciences of Health and Environment, High Institute of Nursing Professions and Health Techniques, ISPITS Agadir-Annex Tiznit City, Morocco;

³ Chouaib Doukkali University of El Jadida, Higher School of Education and Training, Science and Technology Team, El Jadida, Morocco;

⁴ Laboratory of Cell Biology and Molecular Genetics, Faculty of Sciences, Ibn Zohr University, Agadir City, Morocco

ABSTRACT

Celiac disease is a chronic autoimmune disorder that affects the small intestine. It is triggered in genetically predisposed individuals by consumption of gluten, a protein found in wheat, barley and rye. Celiac disease typically manifests in young pediatric patients as malabsorption of nutrients, gastrointestinal symptoms, and other health complications, which is associated with partial or total villous atrophy of the proximal small intestine. Food allergy, on the other hand, is an abnormal immune response to a specific food protein that causes inflammation and a range of symptoms, from mild hives to life-threatening anaphylaxis.

Although the mechanisms behind celiac disease and food allergy are different, both conditions involve an immune response to food proteins. The current study revealed the possibility of IgE-A coexistence in celiac disease and food allergy screening should be considered for people with celiac disease, especially when symptoms persist even after implementing a gluten-free. However, the relationship between celiac disease and food allergy is not fully understood, and more research is needed to explore this link.

This review aims to examine the available literature for the occurrence of food allergy in subjects with celiac disease.

Keywords: celiac disease; food allergy; immunoglobulin; IgE; physiopathology; review.

To cite this article:

Said HA, Elmoumou L, Guennouni M, Rherissi B, El Kadmiri N. IgE mediated food allergy and celiac disease: An updated review. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(4):488–500. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16499>

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия (глютеновая болезнь), определяемая как глютеининдуцированная энтеропатия у генетически предрасположенных лиц [1], стала предметом бесспорного возобновления интереса в последние годы, а также объектом нескольких исследований с тех пор, как она была впервые описана Сэмюэлем Джи (Samuel Jones Gee) в 1888 году. Целиакия затрагивает около 1,4% населения, заболеваемость варьирует в зависимости от географического положения и, по-видимому, со временем увеличивается в некоторых регионах мира [2, 3]. Целиакия характеризуется атрофией ворсинок тонкого кишечника, обусловленной всасыванием белков глютена, содержащихся в пшенице (глиадин), ячмене (хордеин) и ржи (секалин) [4]. Заболевание обычно проявляется у молодых пациентов детского возраста в виде желудочно-кишечных симптомов и симптомов мальабсорбции. Неклассическая форма заболевания включает в себя симптомы за пределами желудочно-кишечного тракта, в том числе замедление роста, анемию, невропатию, хроническую усталость и головные боли [5].

Как правило, лечение целиакии состоит из пожизненной безглютеновой диеты, основанной на натуральных и маркированных безглютеновых продуктах [6]. Однако, несмотря на эту диету, желудочно-кишечные симптомы могут сохраняться из-за неявного употребления глютена либо вследствие других факторов, которые ещё не идентифицированы [7]. Действительно, исследование, проведённое в Польше, показало, что симптомы у польских пациентов с целиакией сохранялись до 6 лет после перехода на сбалансированную безглютеновую диету. Одной из потенциальных причин такой персистенции может быть наличие сопутствующих заболеваний. В этом исследовании при опросе участников о сопутствующих заболеваниях они чаще всего упоминали анемию (34%) и аллергию (13%) [8]. Кроме того, была выдвинута гипотеза, что пациенты с целиакией имеют фундаментально чувствительную иммунную систему, которая может вызвать повреждения, ограничивающие не только возможность усваивать питательные вещества, но и подвергаящие её повышенному риску потенциально серьёзных проблем со здоровьем, включая сенсбилизацию кишечника к различным продуктам питания, что проявляется воспалением в ответ на определённые продукты питания [9].

В отличие от дерегулированного иммунного ответа, наблюдаемого при аутоиммунных заболеваниях, где иммунная система атакует свои собственные клетки, аллергия является результатом чрезмерного иммунного ответа на внешние белки, что приводит к аллергическому воспалению [10]. Многие недавние публикации подтверждают некоторую связь между аллергией и аутоиммунным заболеванием, что свидетельствует о большем риске развития других иммунологических заболеваний, а именно аллергического воспаления, у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [11–13]. Действительно, некоторые

исследования показывают, что у пациентов с целиакией, как правило, чаще наблюдаются аллергические проявления, чем у пациентов в общей популяции [14]. Для целиакии, как и для пищевой аллергии, характерна дисфункция иммунной системы, в частности дисрегуляция Т-клеток, присутствующих в желудочно-кишечном тракте [15]. В обоих случаях лечение часто основано на применении специализированной элиминационной диеты. Однако точная связь между глютеновой болезнью и пищевой аллергией остаётся неясной и требует дальнейших исследований. На сегодняшний день не проведено углубленных исследований по распространённости пищевой аллергии на большой когорте детей с целиакией.

В данном обзоре мы стремились изучить этиологию и эпидемиологический патогенез глютеновой болезни и пищевой аллергии у детей с целью обсуждения их связи, а также понять причину сохранения клинических симптомов целиакии, несмотря на применение безглютеновой диеты (gluten-free diet, GFD).

ЦЕЛИАКИЯ

Определение, распространённость

Глютеновая болезнь, известная также как глютенчувствительная энтеропатия, или целиакия, представляет собой хроническую энтеропатию тонкого кишечника, вызванную глютеносредованной иммунной реакцией у генетически предрасположенных людей [16]. Это вызвано абсорбцией запасных белков, содержащихся в некоторых зерновых, включая глиадины в пшенице, гордеины в ячмене и секалины во ржи; однако по-прежнему отсутствует единое мнение относительно потенциальной токсичности авенинов овса [17]. Целиакия обычно проявляется синдромом мальабсорбции, который влияет как на клинические, так и биологические аспекты, связанные с частичной или полной атрофией ворсинок проксимального отдела тонкого кишечника [18]. Как правило, симптомы целиакии варьируют у разных людей, но часто связаны с пищеварительной системой. Общие признаки заболевания включают рвоту, вздутие живота, тошноту, боль в животе, диарею или запор. В то же время глютеновая болезнь может проявляться не гастроинтестинальными нарушениями — хронической усталостью, головными болями, анемией, а также задержкой роста и развития [19].

Заболеваемость целиакией отмечается во всём мире, но особенно распространена в северо-западной части Европы [2]. Распространённость целиакии в мире значительно варьирует от популяции к популяции с глобальной оценкой 1,4% (95% доверительный интервал, ДИ, 1,1–1,7%) [2]. В последние годы наблюдается увеличение частоты встречаемости заболевания — вдвое за последние 20 лет [20]. Актуальные данные свидетельствуют о том, что заболеваемость и распространённость целиакии увеличиваются среди детского населения [3, 21, 22].

Диагностика, патофизиологическая гипотеза

Целиакия часто не диагностируется из-за изменчивой (разнообразной) клинической картины заболевания. Признаки и симптомы заболевания у разных людей иногда сильно отличаются, что в свою очередь затрудняет диагностику [23]. Для диагностики глютеновой болезни медицинские работники обычно используют несколько подходов, включая клиническое обследование, сбор анамнеза (история болезни), тестирование на человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigens, HLA), гистопатологию (биопсия тонкой кишки) и серологию (анализы крови) [24].

В 2012 году Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) опубликовало рекомендации, которые позволили специалистам ставить диагноз на основании серологического исследования, без необходимости проведения в некоторых случаях рутинного гистопатологического исследования [23]. В настоящее время в случаях подозрения на целиакию, независимо от возраста ребёнка и наличия у него симптомов, рекомендуется проверить в первую очередь антитела к антитрансглутаминазе (antitransglutaminase, ATG) типа иммуноглобулина А (IgA) с определением его общего уровня. Прежде всего, необходимо убедиться, что ребёнок регулярно потребляет достаточное количество (не менее 5 г) глютена: если ATG-IgA в 10 раз превышает верхнюю границу нормы, целиакия может быть диагностирована без биопсии в случае двух положительных повторений образцов крови на эндомизиальные антитела (endomysial antibodies) IgA (EMA-IgA). Второй образец крови необходим, так как EMA-IgA очень специфичен и помогает исключить ложноположительные результаты, подтверждая аутоиммунитет целиакии. Однако если ATG-IgA превышает верхнюю границу нормы менее чем в 10 раз, следует выполнить биопсию дистального отдела двенадцатиперстной кишки и луковицы [25]. Следует отметить также, что определение антигена HLA DQ2/DQ8 информативно при диагностике целиакии, но не считается обязательным диагностическим критерием [23].

Гены *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8* в 95 и 5% случаев соответственно были связаны с повышенным риском развития целиакии [26]. Тем не менее важно отметить, что у многих людей, имеющих этот ген, никогда не развивается целиакия, что позволяет предположить задействование и других факторов. Кроме того, потребление глютена, особенно у генетически восприимчивых лиц, считается ключевым триггером для возникновения целиакии. Другие факторы окружающей среды, такие как инфекции, микробиота кишечника и пищевые привычки, также могут способствовать развитию целиакии [27] (рис. 1).

Недавние исследования подчеркнули также участие врождённого иммунитета в развитии целиакии.

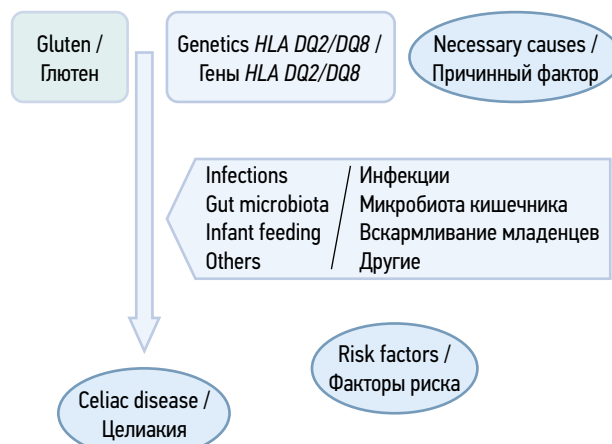


Рис. 1. Причины возникновения целиакии.

Fig. 1. Causes of celiac disease.

В частности, было высказано предположение, что глиадин стимулирует врождённый иммунный ответ в кишечнике [28]. Этой стимуляции способствует действие фермента тканевой трансглутаминазы, которая вызывает дезамидирование глиадина, образуя отрицательно заряженные пептиды глиадина. Эти пептиды обладают высокой схожестью с главным комплексом гистосовместимости класса II (HLA-DQ), экспрессируемым на поверхности клеток, представляющих антиген. Эти клетки будут распознаны CD4+ T-лимфоцитами в кишечнике, что приведёт к их активации и выработке провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 15 (IL-15). Эта иммунная реакция вызывает разрушение клеток слизистой оболочки кишечника, что приводит к атрофии ворсинок, характерной для целиакии [25] (рис. 2).

Люди с нелеченной целиакией могут иметь изменённую проницаемость слизистой оболочки кишечника, что приводит к повышенному прохождению антигенов пищи через слизистую оболочку кишечника и может вызвать реакции гиперчувствительности, связанные с пищевыми продуктами [14]. Действительно, хроническое повышение проницаемости слизистой кишечника, связанное с целиакией, позволяет пищевым антигенам проходить через слизистую оболочку кишечника и вступать в контакт с клетками иммунной системы. Это явление называется транслокацией. Фактически исследования показали, что экзогенные пептиды из рациона могут иметь общие аминокислотные мотивы с пептидами собственной ткани, представленными молекулами HLA на антигенпрезентирующих клетках. Это сходство может привести к перекрёстной реактивности и иммунологической мимикрии, которая нарушает иммунную толерантность у генетически предрасположенных лиц [29].

Благодаря этому механизму можно сделать вывод, что участие врождённого иммунитета при целиакии является многообещающим направлением исследований для лучшего понимания механизмов заболевания с целью разработки стратегий первичной профилактики и лечения. В 2016 году научные органы, такие как Комитет по

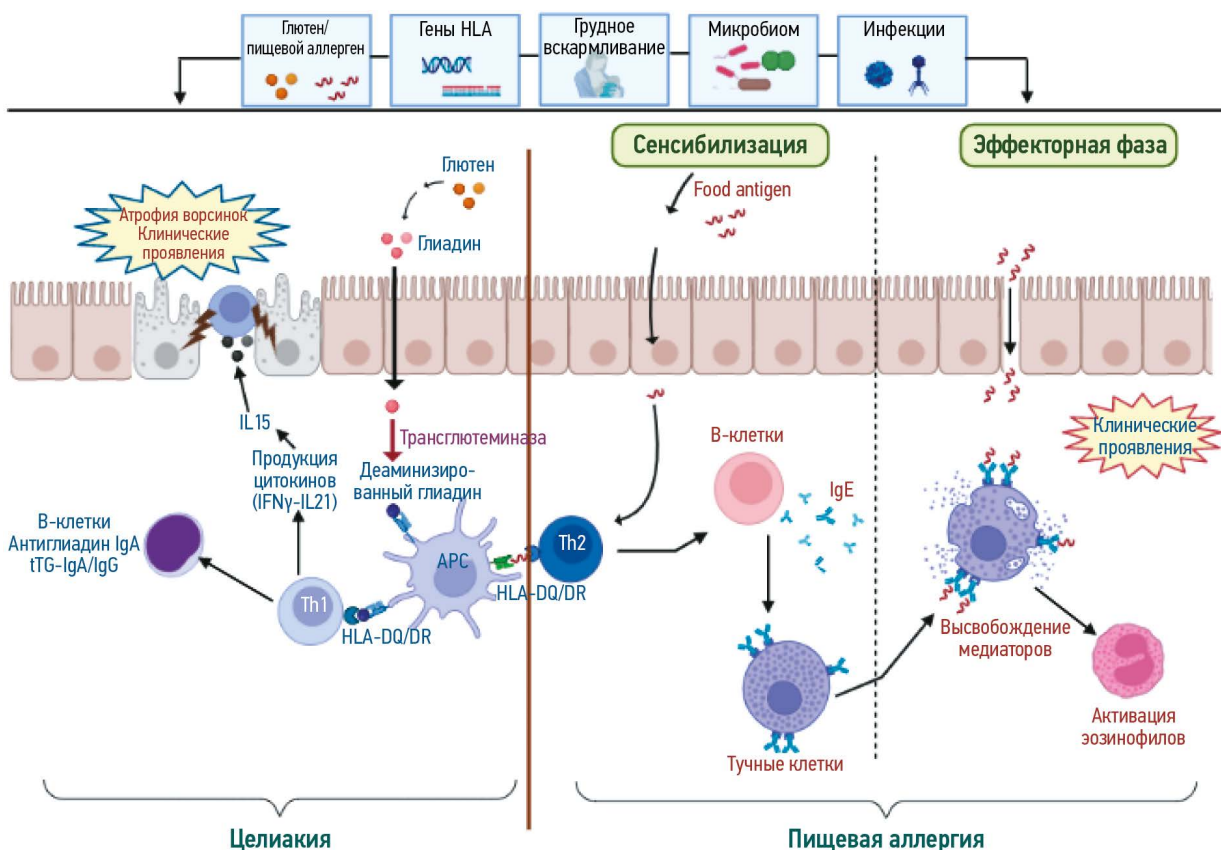


Рис. 2. IgE-зависимая пищевая аллергия и целиакия: иммунологические механизмы, генетические и экологические факторы. IgE — иммуноглобулин E; APC — антигенпредставляющая клетка; IL15 — интерлейкин 15; IL21 — интерлейкин 21; IFNγ — гамма-интерферон; tTG-IgA — тканевая трансглутаминаза IgA; HLA — человеческий лейкоцитарный антиген. (Иллюстрировано программой BioRender).

Fig. 2. IgE-dependent food allergy and celiac disease: Immunological mechanisms, genetic and environmental factors. IgE — immunoglobulin E; APC — antigen-presenting cell; IL15 — interleukin 15; IL21 — interleukin 21; IFNγ — interferon gamma; tTG-IgA — tissue transglutaminase IgA; HLA — human leukocyte antigen. (Illustrated by BioRender software).

питанию Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (Committee on Nutrition of ESPGAN) и Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority European Food Safety Authority, EFSA), рекомендовали вводить глютен в рацион младенцев в возрасте от 4 до 12 полных месяцев. Никаких конкретных указаний относительно типа глютена, который будет использоваться при введении, выпущено не было. На основании ограниченных данных предлагается избегать чрезмерного потребления глютена в первые несколько месяцев после его введения. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования для выработки более точных рекомендаций в этой области [30].

Как правило, лечение заболевания представляет собой пожизненную безглютеновую диету. Это единственный эффективный для предотвращения осложнений и доступный в настоящее время метод лечения целиакии [31], основанный на очень строгом, но необходимом исключении всех продуктов, содержащих одно из трёх токсичных зёрен (пшеница, ячмень, рожь), и употреблении натуральных безглютеновых продуктов (naturally gluten-free foods, N-GFF) и маркированных

безглютеновых продуктов (labeled gluten-free food production, L-GFP) [32]. Эта диета заключается в прекращении активации LTCD4+, специфичного для глютена, и выработки IL-15, что блокирует активацию интраэпителиальных лимфоцитов в кишечнике и разрушение эпителия, позволяя ему восстанавливаться из стволовых клеток, присутствующих в слизистой оболочке кишечника [33]. Приверженность безглютеновой диете оценивается улучшением клинических (очень быстрых) и биологических признаков: антитела к трансглутаминазе уменьшаются, а при правильном соблюдении безглютеновой диеты исчезают через 6–12 месяцев [33]. К сожалению, строгое соблюдение безглютеновой диеты влечёт за собой значительные изменения в образе жизни, которые влияют на качество жизни людей с целиакией. Многие дети с глютеновой болезнью могут подвергаться стигматизации из-за необходимости придерживаться безглютеновой диеты, к тому же специальная диета может иметь негативные социальные последствия. Кроме того, постоянная озабоченность по поводу перекрёстного употребления глютена, особенно с N-GFF, является ещё одним фактором, снижающим качество жизни [34].

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Распространённость

Согласно заключению Всемирной организации здравоохранения, аллергические заболевания по распространённости занимают 4-е место среди хронических заболеваний в мире. Согласно докладу Всемирной организации по аллергии (The World Allergy Organization, WAO) за 2011 год, от 30 до 40% населения мира страдает одним или несколькими аллергическими заболеваниями [35]. Относительно продуктов питания данная проблема остаётся актуальной, особенно у детей, которые страдают пищевыми аллергиями в 3 раза чаще, чем взрослые [36]. В Европе всё чаще сообщается о случаях пищевой аллергии. Точная распространённость сенсибилизации, основанная на специфическом IgE, составила 16,6% (95% ДИ 12,3–20,8) [37].

Эпидемиология пищевой аллергии стала предметом большого интереса, поскольку точные данные необходимы для оценки рисков аллергии и служат основой для политики безопасности пищевых продуктов как с точки зрения действий в рамках основных отраслей пищевой промышленности, так и с позиции регулирования [38]. Во всём мире наиболее опасными пищевыми аллергенами у детей (~90% случаев пищевой аллергии) являются куриное яйцо, коровье молоко, рыба, моллюски, арахис, соя, пшеница и фундук со значительными различиями в зависимости от страны [39].

Определение, клиническая картина

Пищевая аллергия — это иммунный ответ на определённые пищевые белки. Пищевая аллергия сильно отличается от пищевой непереносимости, которая определяется как неиммунная реакция, включающая в себя ферментативные, фармакологические, токсические или метаболические механизмы. Как правило, пищевую аллергию можно разделить на две категории — IgE-независимая аллергическая реакция и IgE-опосредованная аллергическая реакция [40].

IgE-независимая пищевая аллергия, известная также как отсроченная пищевая аллергия, характеризуется симптомами, возникающими в течение от нескольких часов до нескольких дней после приёма причинно-значимого аллергена. Напротив, IgE-опосредованные реакции, называемые также немедленной пищевой аллергией, возникают, как правило, быстро, а клинические симптомы развиваются в течение нескольких минут или часов после приёма пищевого аллергена внутрь [41] (рис. 3).

Чаще всего аллергическая реакция может задействовать несколько органов и систем, таких как кожа, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт [36]. Атопический дерматит является основным проявлением пищевой аллергии у детей. Другие кожные симптомы включают острую крапивницу и ангионевротический отёк. У детей грудного возраста чаще всего наблюдаются расстройства

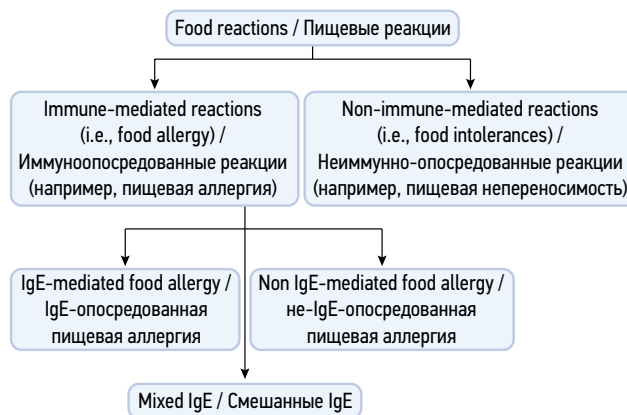


Рис. 3. Классификация пищевых реакций.

IgE — иммуноглобулин E.

Fig. 3. Classification of food reactions. IgE — immunoglobulin E.

пищеварения, такие как рвота, боль в животе, тошнота, диарея и ректальное кровотечение. Астма может быть проявлением и пищевой аллергии, но часто сочетается с другими симптомами, такими как крапивница или ангионевротический отёк [39].

Патогенез

На возникновение пищевой аллергии влияют генетические и экологические факторы [42]. Некоторые исследования показали, что генетическая предрасположенность к пищевой аллергии модулируется эпигенетическими механизмами, такими как метилирование ДНК, на которое могут влиять факторы окружающей среды, в частности питание и микробиота [11]. Действительно, F. Amat и V. Houdouin [43] предположили, что изменения в составе микробиоты кишечника, например снижение микробного разнообразия или увеличение распространённости определённых бактерий, могут играть роль в восприимчивости к бактериям. Эти изменения могут повлиять на иммунную систему, а затем привести к повышению реактивности к пищевым аллергенам. Кроме того, исследования показали, что диета в раннем детстве может оказать существенное влияние на риск развития пищевой аллергии. В связи с этим Американская академия педиатрии (The American Academy of Pediatrics, AAP) рекомендовала детям раннего возраста, подверженным более высокому риску развития аллергии, отложить введение аллергенных продуктов, таких как коровье молоко, до возраста одного года, а морепродуктов или арахиса — до трёх лет жизни [44].

Патофизиологически аллерген захватывается и обрабатывается антигенпрезентирующими клетками, которые затем представляют его Th2-лимфоцитам. Последние активируют В-клетки, которые вырабатывают антитела IgE, специфичные к аллергену. Затем эти антитела связываются с рецепторами на тучных клетках человека с пищевой аллергией — это фаза сенсибилизации [41]. Когда человек снова подвергается воздействию аллергена, последний связывается с антителами IgE, прикрепленными

к тучным клеткам, что запускает каскад биохимических реакций внутри этих клеток и приводит к высвобождению гистамина, вызывающего, в свою очередь, клинические проявления аллергической реакции [41] (см. рис. 2).

Таким образом, благодаря своему механизму действия аллергическое воспаление является, по сути, Th2-клеточным и IgE-зависимым процессом [45]. Th2 и IgE, как оказалось, играют важную роль в развитии и поддержании пищевой аллергии. В результате, фармакологическое и генетическое ингибирование кальциевых каналов, включая потенциалзависимые каналы (Cav1), которые имеют первостепенное значение для проникновения кальция в клетки Th2, значительно снижает экспрессию цитокинов в клетках Th2 [46]. Кроме того, исследования показали, что IL-15 играет важную роль в активации аллергенспецифических Th2-клеток, а также в стимуляции аллергического воспаления *in vivo*. Результаты работы R. Rückert и соавт. [47] показали, что ингибирование эндогенного IL-15 растворимым IL-15Rα во время фазы сенсибилизации предотвращало развитие антигенспецифических Th2-клеток, что приводило к заметному снижению продукции специфических IgE и IgG, а также индукции аллергического воспаления.

ЦЕЛИАКИЯ И ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Связь между целиакией и аллергией ещё не изучена до конца: некоторые исследования показывают, что у пациентов с целиакией, как правило, аллергические проявления наблюдаются чаще, чем у пациентов в общей популяции [14]. На самом деле, и целиакия, и аллергия являются иммунологическими заболеваниями. Они развиваются у генетически предрасположенных лиц, но включают в себя сложные взаимодействия между иммунными и экологическими факторами [20, 40] (рис. 4, 5).

Теоретически целиакия считается диарейным заболеванием. Хотя употребление глютена и, как следствие, воспаление слизистой оболочки тонкого кишечника являются возможной причиной хронической диареи у пациентов с целиакией после постановки диагноза, существуют и другие состояния, эпидемиологически связанные с этим проявлением, которые могут вызвать диарею [48]. Как правило, лечение целиакии заключается в пожизненной безглютеновой диете, однако, несмотря на диету, желудочно-кишечные симптомы могут сохраняться либо из-за неявного приёма глютена, либо вследствие других факторов, которые необходимо выявить. Действительно, исследование, проведённое M. Guenouni и соавт. [6], показало высокую распространённость скрытого глютена, затрагивающего как N-GFF, так и L-GFP. Распространённость составляла 15,12% (95% ДИ 9,56–21,70), более чем с 20 мг/кг глютена. N-GFF имели значительно большее содержание скрытого глютена, чем L-GFP или блюда в сфере общественного питания (28,32; 9,52 и 4,66% соответственно; $p < 0,001$). Эти результаты объясняют отсутствие результата

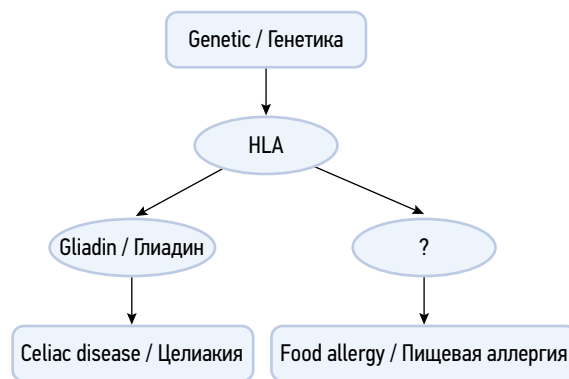


Рис. 4. Диаграмма, иллюстрирующая роль генетики в возникновении пищевой аллергии и целиакии. HLA — человеческий лейкоцитарный антиген.
 Fig. 4. Diagram illustrating the role of genetics in food allergy and celiac disease. HLA — human leukocyte antigen.

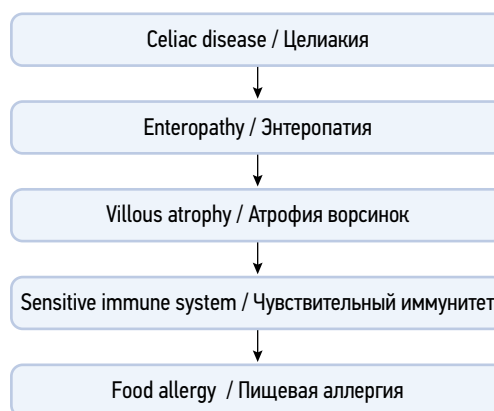


Рис. 5. Диаграмма, иллюстрирующая патофизиологическую последовательность перехода от целиакии к пищевой аллергии.
 Fig. 5. Diagram illustrating the pathophysiological sequence from celiac disease to food allergy.

от безглютеновой диеты [49]. С другой стороны, отсутствие эффекта от диеты связано, скорее всего, с недостаточным её соблюдением в течение менее 12 месяцев [14].

С другой точки зрения, диета, назначенная пациентам с целиакией, не улучшила клинические и биологические симптомы заболевания при пищевой аллергии. Действительно, исследование, проведённое в Польше, показало, что симптомы у пациентов с целиакией сохранялись до 6 лет после введения безглютеновой диеты. Согласно этому исследованию, одной из возможных причин сохранения симптомов могут быть сопутствующие заболевания (аллергия в 13% случаев) [7, 8]. E. Syrgiou и соавт. [50] тоже задокументировали случай с участием пациентки, страдающей как целиакией, так и аллергией на сою. Было установлено, что наличие аллергии на сою имеет решающее значение для правильного лечения целиакии, так как у пациентки наблюдались стойкие желудочно-кишечные симптомы и атрофия ворсинок даже после строгого соблюдения безглютеновой диеты в течение как минимум 6–12 месяцев. Авторы пришли к выводу, что диагностика существующей пищевой аллергии на сою у пациентки

была важна для эффективного лечения целиакии. Это относится не только к сое, но и к другим пищевым аллергенам, которые должны быть исключены из рациона питания людей с целиакией с целью снижения у них желудочно-кишечных проявлений [50]. Аналогичным образом K. Fine и соавт. [51] задокументировали 24 случая, когда пациенты с целиакией продолжали страдать от постоянной диареи, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты более года. Однако после отказа от коровьего молока и продуктов, которые дали положительный результат при выполнении кожных проб, у 22 из 24 пациентов симптомы устранились в течение 3 недель.

Кроме того, изучение результатов исследований о наличии A-IgE у лиц с целиакией продемонстрировало наличие альтернативной гипотезы, которой не следует пренебрегать. Она заключается в том, что пациенты с целиакией могут быть сенсибилизированы к пшенице. Можно предположить, что переход на более разнообразную диету будет способствовать снижению толерантности к пшенице и, следовательно, развитию аллергии на неё [52]. Действительно, исследование, проведённое S. Micozzi и соавт. [53], показало, что у некоторых пациентов с целиакией, соблюдающих безглютеновую диету, после случайного контакта с пшеницей развилась аллергия на данный вид зерна. Вполне возможно, что следы злаковых, присутствующие в безглютеновых продуктах, действуют как сенсибилизирующий фактор у пациентов с целиакией, и вполне вероятно, что у пациентов с персистирующими симптомами, несмотря на соблюдение безглютеновой диеты, проявляются симптомы, связанные с аллергией на пшеницу, а не с целиакией. По этой причине данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении, так как отказ от употребления пшеницы у пациентов с целиакией и аллергией на пшеницу может привести у них к фатальной анафилаксии [54]. Аналогичным образом следует отметить, что аллергия на белок коровьего молока является, как известно, причиной энтеропатии, особенно у детей. Недавнее тематическое исследование, проведённое E. Merikas и соавт. [55], обнаруживало случаи молодого пациента с целиакией, у которого наблюдалось постоянное повышение антител к антитрансглутаминазе (ATG), несмотря на соблюдение безглютеновой диеты. После появления симптомов, связанных с молоком, и положительного результата кожной пробы на аллергию к молоку пациентом было принято решение исключить из своего рациона молочные белки. Впервые уровень ATG в анализах пациента нормализовался после отказа от коровьего молока.

Таким образом, важно отметить, что диагноз целиакии не обязательно исключает возможность наличия пищевой аллергии. Дети с целиакией могут иметь желудочно-кишечные симптомы, которые могут быть связаны как с целиакией, так и с пищевой аллергией. Следовательно, крайне важно обследовать детей с целиакией, независимо от их возраста, на наличие дополнительно пищевой аллергии.

К сожалению, несмотря на большой интерес к рассматриваемому вопросу, связь пищевой аллергии и целиакии изучена недостаточно. Первая публикация, посвящённая частоте аллергии у детей с целиакией, была проведена в 2021 году. В. Cudowska и соавт. [10] в своём одноцентровом исследовании показали, что более 20% детей с целиакией имели IgE-опосредованную сенсибилизацию, у 7 (58,3%) из них была обнаружена пищевая сенсибилизация. Кроме того, половина пациентов страдала сенсибилизацией более чем к одному пищевому аллергену, в то время как у некоторых отмечалась также сопутствующая сенсибилизация к воздушно-капельным (респираторным) аллергенам. Аналогично другое исследование, проведённое в Италии, продемонстрировало значительную связь между целиакией и пищевой аллергией, показывая, что распространённость целиакии у детей с тяжёлой аллергией в 4–5 раз выше, чем у лиц с лёгкой аллергией и у населения в целом. Было высказано предположение, что при отсутствии лечения целиакии у пациентов может наблюдаться усиление пищевой гиперчувствительности вследствие изменения проницаемости слизистой оболочки тонкого кишечника, что приводит к увеличению потока пищевых антигенов через слизистую. И, наоборот, у некоторых пациентов с аллергией наблюдалось изменение кишечной проницаемости, которая может нарушить толерантность к глютену и привести к развитию целиакии у лиц с генетической предрасположенностью [14]. Другое исследование показало, что целиакия очень часто встречается у пациентов с аллергией и может повлиять на тяжесть пищевой аллергии. Действительно, тяжёлая пищевая аллергия наблюдалась у 12 (80%) пациентов с пищевой аллергией в сочетании с целиакией. По мнению S. Lega и соавт. [56], проведение скрининга на целиакию следует исключать у пациентов с тяжёлой или персистирующей пищевой аллергией.

Пищевая аллергия у детей, и в частности IgE-опосредованные формы, являются серьёзной проблемой для общественного здравоохранения из-за аллергических реакций различной степени тяжести, начиная от желудочно-кишечных расстройств и раздражения кожи и заканчивая анафилаксией, анафилактическим шоком и летальным исходом. J.H. Park и соавт. [57] подчеркнули наличие множественной пищевой аллергии у детей, которая часто не учитывается в исследованиях распространённости. Авторы показали, что более 70% детей с пищевой аллергией вынуждены исключать из питания до 3–4 продуктов, и предполагают, что случаи множественной пищевой аллергии составляют значительную долю среди детей с пищевой аллергией. В результате у этих пациентов часто наблюдается задержка роста по сравнению со сверстниками, имеющими простые пищевые аллергии (аллергия на один продукт) [58]. В этой ситуации ранняя диагностика необходима для того, чтобы назначить элиминационную диету, которая остаётся единственным эффективным методом лечения, позволяющим избежать повторения симптомов.

К сожалению, слишком строгое соблюдение диеты не способствует выздоровлению и может иметь вредное воздействие (влияние на рост, дефицит кальция и витаминов, влияние на качество жизни). Помощь диетолога и психолога может оказаться весьма существенной при ведении таких пациентов. Следует применять новые стратегии профилактики у детей, подверженных риску развития пищевой аллергии, кроме того, важно принимать активные меры по минимизации следовых количеств глютена и обеспечивать принятие соответствующих мер предосторожности с целью удовлетворения диетических

потребностей людей с целиакией независимо от экономических ограничений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Текущее исследование выявило возможность сосуществования IgE-А при целиакии. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения связи между целиакией и пищевой аллергией. Это подчёркивает важность мониторинга индивидуального состояния здоровья каждого человека и принятия мер по снижению воздействия потенциальных аллергических триггеров.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Hasna Ait Said — концепция работы, подготовка рисунков; Lahcen Elmoumou, Nadia El Kadmiri — разработка протокола; Bouchra Rherissi, Morad Guennouni — редактирование рукописи.

Благодарности. Редакция «Российского аллергологического журнала» благодарит врача-педиатра, магистра общественного здравоохранения, заведующую поликлиникой № 4 Детской городской клинической больницы № 11 г. Екатеринбурга Ксению Владимировну Гизатулину за перевод рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Hasna Ait Said — drafted the paper and designed the figures; Lahcen Elmoumou and Nadia El Kadmiri — designed the protocol; Bouchra Rherissi and Morad Guennouni — revised the manuscript.

Acknowledgments. The editorial board of the Russian Journal of Allergy would like to thank Ksenia V. Gizatulina, paediatrician, Master of Public Health, Head of Polyclinic No. 4 of the Children's City Clinical Hospital No. 11 in Ekaterinburg for translation of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lengline H., Fabre A. Diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant // *Perfect En Pediatrie*. 2022. Vol. 5, N 2, Suppl. 1. P. S2–6.
2. Singh P., Arora A., Strand T.A., et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 16, N 6. P. 823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037
3. King J.A., Jeong J., Underwood F.E., et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: A systematic review and meta-analysis // *Am J Gastroenterol*. 2020. Vol. 115, N 4. P. 507–525. doi: 10.14309/ajg.0000000000000523
4. Green P.H., Lebwohl B., Greywoode R. Celiac disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135, N 5. P. 1099–1106. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.044
5. Pelkowski T.D., Viera A.J. Celiac disease: Diagnosis and management // *Am Fam Physician*. 2014. Vol. 89, N 2. P. 99–105.
6. Guennouni M., Admou B., Bourrhout A., et al. Gluten contamination in labelled gluten-free, naturally gluten-free and meals in food services in low-, middle-and high-income countries: A systematic review and meta-analysis // *Br J Nutr*. 2022. Vol. 127, N 10. P. 1528–1542. doi: 10.1017/S0007114521002488
7. Majsiaik E., Choina M., Gray A.M., et al. Clinical manifestation and diagnostic process of celiac disease in Poland: Comparison of pediatric and adult patients in retrospective study // *Nutrients*. 2022. Vol. 14, N 3. P. 491. doi: 10.3390/nu14030491
8. Majsiaik E., Choina M., Golicki D., et al. The impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: The results from a Polish population survey and comparison with the results from the United Kingdom // *BMC Gastroenterol*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 99. doi: 10.1186/s12876-021-01673-0
9. Peyman H., Ahmadi M.R., Yaghoubi M., et al. Food allergy in patients with confirmed celiac disease // *Clin Translat Allergy*. 2011. Vol. 1, Suppl. 1. P. 27. doi: 10.1186/2045-7022-1-S1-P27
10. Cudowska B., Lebensztejn D.M. Immunoglobulin e-mediated food sensitization in children with celiac disease: A single-center experience // *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021. Vol. 24, N 5. P. 492–499. doi: 10.5223/pghn.2021.24.5.492
11. Rossi C.M., Lenti M.V., Merli S., et al. Allergic manifestations in autoimmune gastrointestinal disorders // *Autoimmun Rev*. 2022. Vol. 21, N 1. P. 102958. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102958

12. Valenta R., Mittermann I., Werfel T., et al. Linking allergy to autoimmune disease // *Trends Immunol.* 2009. Vol. 30, N 3. P. 109–116. doi: 10.1016/j.it.2008.12.004
13. Lindelöf B., Granath F., Tengvall-Linder M., et al. Allergy and autoimmune disease: A registry-based study // *Clin Exp Allergy.* 2009. Vol. 39, N 1. P. 110–115. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03115.x
14. Pillon R., Zibera F., Badina L., et al. Prevalence of celiac disease in patients with severe food allergy // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 10. P. 1346–1349. doi: 10.1111/all.12692
15. Cukrowska B., Sowińska A., Biełta J.B., et al. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota: Key players in the pathogenesis of celiac disease // *World J Gastroenterol.* 2017. Vol. 23, N 42. P. 7505–7518. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7505
16. Yoon S.M. Celiac disease. In: Chun HJ, Seol SY, Choi MG, Cho JY, eds. *Small intestine disease: A comprehensive guide to diagnosis and management* [cite 10 Apr 2023]. Singapore: Springer, 2022. P. 265–267. doi: 10.1007/978-981-16-7239-2_51
17. Wieser H., Koehler P. The biochemical basis of celiac disease // *Cereal Chem.* 2008. Vol. 85, N 1. P. 1–13. doi: 10.1094/CCHEM-85-1-0001
18. Di Stefano M., Miceli E., Mengoli C., et al. The effect of a gluten-free diet on vitamin D metabolism in celiac disease: The state of the art // *Metabolites.* 2023. Vol. 13, N 1. P. 74. doi: 10.3390/metabo13010074
19. Aboulaghras S., Piancatelli D., Oumhani K., et al. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease // *Clin Chim Acta.* 2022. N 528. P. 74–83. doi: 10.1016/j.cca.2022.01.022
20. Catassi C., Gatti S., Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology // *Dig Dis.* 2015. Vol. 33, N 2. P. 141–146. doi: 10.1159/000369518
21. Lechtman N., Shamir R., Cohen S. Increased incidence of coeliac disease autoimmunity rate in Israel: A 9-year analysis of population-based data // *Aliment Pharmacol Ther.* 2021. Vol. 53, N 6. P. 696–703. doi: 10.1111/apt.16282
22. Szajewska H., Shamir R., Chmielewska A., et al. Systematic review with meta-analysis: Early infant feeding and coeliac disease — update 2015 // *Aliment Pharmacol Ther.* 2015. Vol. 41, N 11. P. 1038–1054. doi: 10.1111/apt.13163
23. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I., et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020 // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020. Vol. 70, N 1. P. 141–156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497
24. Hill I.D., Dirks M.H., Liptak G.S., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005. Vol. 40, N 1. P. 1–19. doi: 10.1097/00005176-200501000-00001
25. Lemale J. Nouvelles recommandations sur la maladie cœliaque // *J Pédiatrie Puericulture.* 2023. Vol. 36, N 1. P. 1. doi: 10.1016/j.jpp.2023.01.006
26. Sollid L.M., Lie B.A. Celiac disease genetics: Current concepts and practical applications // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005. Vol. 3, N 9. P. 843–851. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00532-x
27. Popp A., Mäki M. Changing pattern of childhood celiac disease epidemiology: Contributing factors // *Front Pediatr.* 2019. N 7. P. 357. doi: 10.3389/fped.2019.00357
28. Caio G., Volta U., Sapone A., et al. Celiac disease: A comprehensive current review // *BMC Med.* 2019. Vol. 17, N 1. P. 142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z
29. De Punder K., Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation // *Nutrients.* 2013. Vol. 5, N 3. P. 771–787. doi: 10.3390/nu5030771
30. Szajewska H., Shamir R., Chmielewska A., et al. Early feeding practices and celiac disease prevention: Protocol for an updated and revised systematic review and meta-analysis // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, N 5. P. 1040. doi: 10.3390/nu14051040
31. Boumedine T.L., Attar T. La maladie cœliaque: Le regime alimentaire adapte. Universite Mouloud Mammeri, 2022. Режим доступа: <https://dspace.ummo.dz/items/3b454939-682e-4c3f-a521-13952fe4537b>. Дата обращения: 15.11.2023.
32. Gnodi E., Meneveri R., Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics // *World J Gastroenterol.* 2022. Vol. 28, N 4. P. 449–463. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.449
33. Cerf-Bensussan N. Maladie cœliaque: De la pathogenie aux perspectives therapeutiques // *Perfect En Pédiatrie.* 2022. Vol. 5, N 3. P. 235–236. doi: 10.1016/j.perped.2022.07.014
34. Guennouni M., Admou B., Bourrhoute A., et al. Quality of life of Moroccan children with celiac disease: Arabic translation and validation of a specific celiac disease instrument // *J Pediatr Nurs.* 2022. N 62. P. e1–7. doi: 10.1016/j.pedn.2021.06.011
35. Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., et al. *WAO White book on allergy.* Milwaukee WI World Allergy Organ, 2013. 248 c.
36. Just J., Beaudouin E., Deschildre A., et al. *Allergies alimentaires: Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives therapeutiques.* Elsevier Health Sciences, 2017. 324 p.
37. Spolidoro G.C., Amara Y.T., Ali M.M., et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2023. Vol. 78, N 2. P. 351–368. doi: 10.1111/all.15560
38. Sellate Y. Contribution à l'étude des allergies alimentaires à travers l'analyse de la litterature recente. 2015.
39. De Martinis M., Sirufo M.M., Suppa M., et al. New perspectives in food allergy // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 4. P. 1474. doi: 10.3390/ijms21041474
40. Labrosse R., Graham F., Caubet J.C. Non-IgE-Mediated gastrointestinal food allergies in children: An update // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 7. P. 2086. doi: 10.3390/nu12072086
41. Anvari S., Miller J., Yeh C.Y., et al. IgE-Mediated food allergy // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019. Vol. 57, N 2. P. 244–260. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3
42. Moneret-Vautrin D.A. Programmation fetale de l'allergie alimentaire: Genetique et epigenetique // *Rev Fr Allergol.* 2014. Vol. 54, N 7. P. 505–512. doi: 10.1016/j.reval.2014.07.002
43. Amat F., Houdouin V. Microbiote intestinal et developpement de l'allergie alimentaire Microbiote et developpement de l'asthme // *Rev Fr Allergol.* 2020. N 60. P. 461–464. doi: 10.1016/j.reval.2020.01.017
44. Djossi S.K., Khedr A., Neupane B., et al. Food allergy prevention: Early versus late introduction of food allergens in children [cite 9 Jan 2022]. *Cureus* [Internet]. Режим доступа: <https://www.cureus.com/articles/70594-food-allergy-prevention-early-versus-late-introduction-of-food-allergens-in-children>. Дата обращения: 15.11.2023.
45. Charles N. Les basophiles: De l'allergie aux maladies auto-immunes // *Rev Fr Allergol.* 2022. Vol. 62, N 3. P. 211–213. doi: 10.1016/j.reval.2022.02.217
46. Rosa N. Rôle des sous-unites auxiliaires des canaux calciques Cav1 dans les lymphocytes Th2: implications therapeutiques dans l'asthme allergique. Universite Paul Sabatier-Toulouse III, 2016.
47. Rückert R., Brandt K., Braun A., et al. Blocking IL-15 prevents

the induction of allergen-specific T cells and allergic inflammation in vivo // *J Immunol Baltim Md.* 2005. Vol. 174, N 9. P. 5507–5515. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5507

48. Ayari M., Ayadi S., Mabrouk E., et al. Prevalence et particularites de la colite microscopique au cours de maladie cœliaque // *Rev Medecine Interne.* 2019. N 40. P. A135–136. doi: 10.1016/j.revmed.2019.10.184

49. Guennouni M., Elmoumou L., Admou B., et al. Detection of gluten content in both naturally and labelled gluten-free products available in Morocco // *J Consum Prot Food Saf.* 2022. Vol. 17, N 6. P. 137–144. doi: 10.1007/s00003-022-01374-0

50. Syrigou E., Angelakopoulou A., Merikas E., et al. Soy allergy complicating disease management in a child with coeliac disease // *Pediatr Allergy Immunol.* 2014. Vol. 25, N 8. P. 826–828. doi: 10.1111/pai.12302

51. Fine K., Meyer R., Lee E. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet // *Gastroenterology.* 1997. Vol. 112, N 6. P. 1830–1838. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178673

52. Majsiak E., Choina M., Knyziak-Medrzycka I., et al. IgE-Dependent allergy in patients with celiac disease: A systematic review // *Nutrients.* 2023. Vol. 15, N 4. P. 995. doi: 10.3390/nu15040995

53. Micozzi S., Infante S., Fuentes-Aparicio V., et al. Celiac disease and wheat allergy: A growing association? // *Int Arch Allergy Immunol.* 2018. Vol. 176, N 3–4. P. 280–282. doi: 10.1159/000489305

54. Dondi A., Ricci G., Matricardi P.M., et al. Fatal anaphylaxis to wheat after gluten-free diet in an adolescent with celiac disease // *Allergol Int.* 2015. Vol. 64, N 2. P. 203–205. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.001

55. Merikas E., Grapsa D., Syrigos K., et al. Cow's milk protein allergy causing persistent elevation of antitissue transglutaminase antibodies in a child with celiac disease // *J Clin Gastroenterol.* 2015. Vol. 49, N 8. P. 714–715. doi: 10.1097/MCG.0000000000000360

56. Lega S., Badina L., De Leo L., et al. Celiac disease frequency is increased in IgE-mediated food allergy and could affect allergy severity and resolution // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023. Vol. 76, N 1. P. 43–48. doi: 10.1097/MPG.00000000000003629

57. Park J.H., Ahn S.S., Sicherer S.H. Prevalence of allergy to multiple versus single foods in a pediatric food allergy referral practice // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 2. P. AB216. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.843

58. Juchet A., Chabbert-Broue A. Les allergies alimentaires multiples de l'enfant // *Rev Fr Allergol.* 2013. Vol. 53, N 6. P. 523–527.

REFERENCES

1. Lengline H, Fabre A. Diagnostic de la maladie cœliaque chez l'enfant. *Perfect En Pediatrie.* 2022;5(2, Suppl 1):S2–6.

2. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037

3. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(4):507–525. doi: 10.14309/ajg.0000000000000523

4. Green PH, Lebwohl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1099–1106. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.044

5. Pelkowski TD, Viera AJ. Celiac disease: Diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2014;89(2):99–105.

6. Guennouni M, Admou B, Bourrhout A, et al. Gluten contamination in labelled gluten-free, naturally gluten-free and meals in food services in low-, middle-and high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2022;127(10):1528–1542. doi: 10.1017/S0007114521002488

7. Majsiak E, Choina M, Gray AM, et al. Clinical manifestation and diagnostic process of celiac disease in Poland: Comparison of pediatric and adult patients in retrospective study. *Nutrients.* 2022;14(3):491. doi: 10.3390/nu14030491

8. Majsiak E, Choina M, Golicki D, et al. The impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: The results from a Polish population survey and comparison with the results from the United Kingdom. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):99. doi: 10.1186/s12876-021-01673-0

9. Peyman H, Ahmadi MR, Yaghoubi M, et al. Food allergy in patients with confirmed celiac disease. *Clin Translat Allergy.* 2011;1(Suppl 1):27. doi: 10.1186/2045-7022-1-S1-P27

10. Cudowska B, Lebensztejn DM. Immunoglobulin e-mediated food sensitization in children with celiac disease: A single-center experience. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2021;24(5):492–499. doi: 10.5223/pghn.2021.24.5.492

11. Rossi CM, Lenti MV, Merli S, et al. Allergic manifestations in autoimmune gastrointestinal disorders. *Autoimmun Rev.* 2022;21(1):102958. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102958

12. Valenta R, Mittermann I, Werfel T, et al. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol.* 2009;30(3):109–116. doi: 10.1016/j.it.2008.12.004

13. Lindelöf B, Granath F, Tengvall-Linder M, et al. Allergy and autoimmune disease: A registry-based study. *Clin Exp Allergy.* 2009;39(1):110–115. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03115.x

14. Pillon R, Zibera F, Badina L, et al. Prevalence of celiac disease in patients with severe food allergy. *Allergy.* 2015;70(10):1346–1349. doi: 10.1111/all.12692

15. Cukrowska B, Sowińska A, Bierała JB, et al. Intestinal epithelium, intraepithelial lymphocytes and the gut microbiota: Key players in the pathogenesis of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(42):7505–7518. doi: 10.3748/wjg.v23.i42.7505

16. Yoon SM. Celiac Disease. In: Chun HJ, Seol SY, Choi MG, Cho JY, eds. Small intestine disease: A comprehensive guide to diagnosis and management [cite 10 Apr 2023]. Singapore: Springer; 2022. P. 265–267. doi: 10.1007/978-981-16-7239-2_51

17. Wieser H, Koehler P. The biochemical basis of celiac disease. *Cereal Chem.* 2008;85(1):1–13. doi: 10.1094/CCHEM-85-1-0001

18. Di Stefano M, Miceli E, Mengoli C, et al. The effect of a gluten-free diet on vitamin D metabolism in celiac disease: The state of the art. *Metabolites.* 2023;13(1):74. doi: 10.3390/metabo13010074

19. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, et al. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clin Chim Acta.* 2022;(528):74–83. doi: 10.1016/j.cca.2022.01.022

20. Catassi C, Gatti S, Lionetti E. World perspective and celiac disease epidemiology. *Dig Dis.* 2015;33(2):141–146. doi: 10.1159/000369518

21. Lechtman N, Shamir R, Cohen S. Increased incidence of coeliac disease autoimmunity rate in Israel: A 9-year analysis of population-based data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(6):696–703. doi: 10.1111/apt.16282

22. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. Systematic review with meta-analysis: Early infant feeding and coeliac disease — update 2015. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1038–1054. doi: 10.1111/apt.13163
23. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European society paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497
24. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(1):1–19. doi: 10.1097/00005176-200501000-00001
25. Lemale J. Nouvelles recommandations sur la maladie cœliaque. *J Pédiatrie Puericulture.* 2023;36(2):1. doi: 10.1016/j.jpp.2023.01.006
26. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: Current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(9):843–851. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00532-x
27. Popp A, Mäki M. Changing pattern of childhood celiac disease epidemiology: Contributing factors. *Front Pediatr.* 2019;(7):357. doi: 10.3389/fped.2019.00357
28. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142. doi: 10.1186/s12916-019-1380-z
29. De Punder K, Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients.* 2013;5(3):771–787. doi: 10.3390/nu5030771
30. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, et al. Early feeding practices and celiac disease prevention: Protocol for an updated and revised systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2022;14(5):1040. doi: 10.3390/nu14051040
31. Boumedine TL, Attar T. La maladie cœliaque: le regime alimentaire adapte. Université Mouloud Mammeri; 2022. Available from: <https://dspace.ummto.dz/items/3b454939-682e-4c3f-a521-13952fe4537b>. Accessed: 15.11.2023.
32. Gnodi E, Meneveri R, Barisani D. Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol.* 2022;28(4):449–463. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.449
33. Cerf-Bensussan N. Maladie cœliaque: De la pathogenie aux perspectives therapeutiques. *Perfect En Pédiatrie.* 2022;5(3):235–236. doi: 10.1016/j.perped.2022.07.014
34. Guennouni M, Admou B, Bourrhoute A, et al. Quality of life of Moroccan children with celiac disease: Arabic translation and validation of a specific celiac disease instrument. *J Pediatr Nurs.* 2022;(62):e1–7. doi: 10.1016/j.pedn.2021.06.011
35. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, et al. WAO White book on allergy. Milwaukee WI World Allergy Organ; 2013. 248 p.
36. Just J, Beaudouin E, Deschildre A, et al. Allergies alimentaires: Nouveaux concepts, affections actuelles, perspectives therapeutiques. Elsevier Health Sciences; 2017. 324 p.
37. Spolidoro GC, Amera YT, Ali MM, et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2023;78(2):351–368. doi: 10.1111/all.15560
38. Sellate Y. Contribution à l'étude des allergies alimentaires à travers l'analyse de la litterature recente. 2015.
39. De Martinis M, Sirufo MM, Suppa M, et al. New perspectives in food allergy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1474. doi: 10.3390/ijms21041474
40. Labrosse R, Graham F, Caubet JC. Non-IgE-Mediated gastrointestinal food allergies in children: An update. *Nutrients.* 2020;12(7):2086. doi: 10.3390/nu12072086
41. Anvari S, Miller J, Yeh CY, et al. IgE-Mediated food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;57(2):244–260. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3
42. Moneret-Vautrin DA. Programmation fetale de l'allergie alimentaire: Genetique et epigenetique. *Rev Fr Allergol.* 2014;54(7):505–512. doi: 10.1016/j.reval.2014.07.002
43. Amat F, Houdouin V. Microbiote intestinal et developpement de l'allergie alimentaire Microbiote et developpement de l'asthme. *Rev Fr Allergol.* 2020;(60):461–464. doi: 10.1016/j.reval.2020.01.017
44. Djossi SK, Khedr A, Neupane B, et al. Food allergy prevention: Early versus late introduction of food allergens in children [cite 9 Jan 2022]. Cureus [Internet]. Available from: <https://www.cureus.com/articles/70594-food-allergy-prevention-early-versus-late-introduction-of-food-allergens-in-children>. Accessed: 15.11.2023.
45. Charles N. Les basophiles: De l'allergie aux maladies auto-immunes. *Rev Fr Allergol.* 2022;62(3):211–213. doi: 10.1016/j.reval.2022.02.217
46. Rosa N. Rôle des sous-unites auxiliaires des canaux calciques Cav1 dans les lymphocytes Th2: Implications therapeutiques dans l'asthme allergique. Université Paul Sabatier-Toulouse III; 2016.
47. Rückert R, Brandt K, Braun A, et al. Blocking IL-15 prevents the induction of allergen-specific T cells and allergic inflammation in vivo. *J Immunol Baltim Md.* 2005;174(9):5507–5515. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5507
48. Ayari M, Ayadi S, Mabrouk E, et al. Prevalence et particularites de la colite microscopique au cours de maladie cœliaque. *Rev Medecine Interne.* 2019;(40):A135–136. doi: 10.1016/j.revmed.2019.10.184
49. Guennouni M, Elmoumou L, Admou B, et al. Detection of gluten content in both naturally and labelled gluten-free products available in Morocco. *J Consum Prot Food Saf.* 2022;17(6):137–144. doi: 10.1007/s00003-022-01374-0
50. Syrigou E, Angelakopoulou A, Merikas E, et al. Soy allergy complicating disease management in a child with coeliac disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):826–828. doi: 10.1111/pai.12302
51. Fine K, Meyer R, Lee E. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology.* 1997;112(6):1830–1838. doi: 10.1053/gast.1997.v112.pm9178673
52. Majsiak E, Choina M, Knyziak-Medrzycka I, et al. IgE-Dependent allergy in patients with celiac disease: A systematic review. *Nutrients.* 2023;15(4):995. doi: 10.3390/nu15040995
53. Micozzi S, Infante S, Fuentes-Aparicio V, et al. Celiac disease and wheat allergy: A growing association? *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;176(3-4):280–282. doi: 10.1159/000489305
54. Dondi A, Ricci G, Matricardi PM, et al. Fatal anaphylaxis to wheat after gluten-free diet in an adolescent with celiac disease. *Allergol Int.* 2015;64(2):203–205. doi: 10.1016/j.alit.2014.12.001
55. Merikas E, Grapsa D, Syrigos K, et al. Cow's milk protein allergy causing persistent elevation of antitissue transglutaminase antibodies in a child with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(8):714–715. doi: 10.1097/MCG.0000000000000360
56. Lega S, Badina L, De Leo L, et al. Celiac disease frequency is increased in IgE-mediated food allergy and could affect allergy severity and resolution. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(1):43–48. doi: 10.1097/MPG.00000000000003629
57. Park JH, Ahn SS, Sicherer SH. Prevalence of allergy to multiple versus single foods in a pediatric food allergy referral practice. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):AB216. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.843
58. Juchet A, Chabbert-Broue A. Les allergies alimentaires multiples de l'enfant. *Rev Fr Allergol.* 2013;53(6):523–527.

ОБ АВТОРАХ

* **Nadia El Kadmiri**, д-р философии, доцент;
адрес: BP 271, Тарудант, 83000 Марокко;
ORCID: 0000-0002-7032-9704;
e-mail: n.elkadmiri@uiz.ac.ma

Hasna Ait Said;
ORCID: 0009-0007-3913-5219;
e-mail: hasna.aitsaid@edu.uiz.ac.ma

Lahcen Elmoumou, доцент;
ORCID: 0000-0002-0714-3245;
e-mail: enseignanttiznit2014@gmail.com

Morad Guennouni, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-3963-1366;
e-mail: morad.guennouni@gmail.com

Bouchra Rherissi, доцент;
ORCID: 0000-0001-6668-0537;
e-mail: b.rherissi@uiz.ac.ma

AUTHORS' INFO

* **Nadia El Kadmiri**, PhD, Dr. Sci. (Philosophical), Assistant Professor;
address: BP 271 Taroudannt 83000 Maroc;
ORCID: 0000-0002-7032-9704;
e-mail: n.elkadmiri@uiz.ac.ma

Hasna Ait Said;
ORCID: 0009-0007-3913-5219;
e-mail: hasna.aitsaid@edu.uiz.ac.ma

Lahcen Elmoumou, PhD, Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-0714-3245;
e-mail: enseignanttiznit2014@gmail.com

Morad Guennouni, MD, PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-3963-1366;
e-mail: morad.guennouni@gmail.com

Bouchra Rherissi, PhD, Assistant Professor;
ORCID: 0000-0001-6668-0537;
e-mail: b.rherissi@uiz.ac.ma

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author