

# ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ՑԵԼԻԱԿԻԱ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑՈՒՅՑ

## Ամփոփում

### Նպատակ

Ցելիակիա հիվանդությունը (ՑՀ) հաճախ հանդիպող բազմաօրգանային հիվանդություն է, որը կապված է մարդկային հապլոտիպ լեյկոցիտար անտիգենի հետ՝ (HLA)-DQ2 և HLA-DQ8:

ՑՀ ախտորոշման չափանիշները կապված են ՑՀ սպեցիֆիկ հակամարմինների թեստի հետ, որն իր հերթին գլխավորապես հիմնված է հյուսվածքային տրանսպլուտամինազա տիպ 2 (TG2) հակամարմինների վրա:

Ուղեցույցի նպատակն է տրամադրել արդի ապացուցողական տեղեկատվություն երեխաների շրջանում ՑՀ ախտորոշման համար:

### Մեթոդներ

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժիշկների հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմք է հանդիսացել Եվրոպական մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների ասոցիացիայի կողմից մշակված չափորոշիչները (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease, JPGN, Volume 54, Number 1, January 2012): Տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել **խորհուրդների ուժի դասակարգուման/տաքսոնոմիայի (Strength of Recommendations Taxonomy, SORT)** վրա, որը իրենից ներկայացնում է **Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգի (GRADE) պարզեցված տարբերակը**: Որոշվել է, որ խորհուրդների ուժը/հուսալիությունը կնշվի հետևյալ կերպ, սլաքներով՝ որպես հուսալի (⊗), կամ միջին հուսալիության (⊕): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման բացակայության վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոէնտերոլոգների, ընդհանուր մանկաբույժների և ընտանեկան բժիշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար:

Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

### **Արդյունքներ**

Ձևակերպվել է մանկահասակ ՑՀ տառապող պացիենտների ախտորոշման և վարման 45 խորհուրդ, որոնցից 22-ին շնորհվել է “ուժեղ” կարգավիճակ: Մանավորապես ներկայացվել են ախտորոշիչ մեթոդների հավաստիության գնահատականը ապացուցողական բժշկության վերջին տվյալների հիման վրա:

### **Եզրակացություն**

Նոր ուղեցույցների նպատակն է՝ հասնել ճշգրիտ ախտորոշումների ավելի բարձր ցուցանիշների և նվազեցնել հիվանդների և նրանց հարազատների բեռը: Բազմաբնագավառ մոտեցումը և ապացուցողական խորհուրդներին հետևելը համակցված կիրառվող միջամտությունների օգուտ/վնաս հարաբերությունների վերլուծության հետ, դա մանկական տարիքում ՑՀ ճշգրիտ ախտորոշման բարելավման բանալիներն են:

### **Բանալի բառեր**

Երեխաներ, դեռահասներ, ապացույցների վրա հիմնված, ուղեցույց, ցելիակիա, մալաբուրբցիայի համախտանիշ, ազլյուտենային սննդակարգ:

### **Պատասխանատու համակարգող**

Ամարյան Գ.Գ., բ.գ.դ, Երևանի Մ. Հերացու Անվան Պետական բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի պրոֆեսոր, Արաբկիր ԲՀ-ԵԴԱԻ գաստրոէնտերոլոգիական և լյարդաբանական ծառայության ղեկավար, ՀՀ Առողջապահության Նախարարության գլխավոր մանկական գաստրոէնտերոլոգ, Եվրոպայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների ասոցիացիայի անդամ:

### **Աշխատանքային խմբի անդամներ**

- Շահինյան Տ.Մ., Երևանի Մ. Հերացու Անվան Պետական բժշկական համալսարանի Մանկաբուժության թիվ 2 ամբիոնի ասիստենտ, «Արաբկիր» ԲՀ-

ԵԴԱԻ գաստրոէնտերոլոգիական և հեպատոլոգիական ծառայության մանկական գաստրոէնտերոլոգ:

- Բղոյան Հ. Կ. «Սուրբ Աստվածամոր» ԲԿ գաստրոէնտերոլոգիական բաժանմունքի վարիչ:
- Դավթյան Ռ.Յ., «Արաբկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ ընդհանուր մանկաբուժական բաժանմունքի բժիշկ/ մանկաբույժ:
- Ղազինյան Հ.Լ., բ.գ.թ.՝ «Նորք» ինֆեկցիոն հիվանդանոցի հեպատոլոգիական բաժանմունքի վարիչ, ՀՀ Առողջապահության Նախարարության գլխավոր հեպատոլոգ:

### **Շահերի բախման հայտարարագիր և ֆինանսավորման աղբյուրներ**

Չկան արձանագրված:

### **Շնորհակալական խոսք**

Մանկական գաստրոէնտերոլոգիական աշխատանքային խումբը իր շնորհակալությունն է հայտնում սույն ուղեցույցի թարգմանչական աշխատանքներին մասնակցելու համար ԵՊԲՀ Մանկաբուժության թ2 ամբիոնի կլինիկական օրդինատոր Է. Առաքելյանին:

**Ուղեցույցը չի կարող փոխարինել բժշկի որոշումները ընդունելու հմտություններին անհատ պացիենտի վարման դեպքում և տվյալ կլինիկական իրավիճակի պայմաններում:**

### **Բովանդակություն**

Ամփոփում

Ներածություն

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն

Ուղեցույցի համառոտագիր

Սահմանումներ

ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմնային թեստ  
HLA թեստավորում HLA-DQ2 և HLA-DQ8 համար  
Տասներկուամտնյա աղու բիոպատառի հյուսվածքաբանական հետազոտություն  
Ախտորոշիչ մոտեցումը ՅՀ ենթադրյալ նշաններով և ախտանիշներով  
երեխաներին կամ դեռահասներին  
Ի՞նչ պետք է անել, երբ ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները դրական են  
Ո՞ր հիվանդների մոտ կարելի է ախտորոշել ՅՀ, առանց դուրսհանալ բիոպսիայի  
Ախտորոշիչ մոտեցում երեխաների և դեռահասների նկատմամբ, ովքեր ունեն  
ասիմպտոմ ՅՀ-համակցված վիճակ  
Շարունակական և փորձարարական մոտեցումները  
ՅՀ սահմանումը և դասակարգումը  
Ու՞մ ստուգել  
Ապացուցողական նախադրյալներ  
Ախտանիշներ և նշաններ  
Համակցված իրավիճակներ  
HLA ասպեկտները  
Հակամարմիններ  
Բիոպսիա  
Հյուսվածքաբանություն  
Ցածր աստիճանի էնտերոպաթիա  
Ախտորոշումից հետո ե՞րբ է պետք անցկացնել բիոպսիա  
Երբ և ինչպես կատարել գլյուտենային փորձը  
Ալգորիթմներ  
Եզրակացություն և հետագա գործողություններ  
**Ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ**  
**Գրականության ցանկ**  
**Հավելված 1.** Շիճուկային բարձր հակա- TG2 հակամարմինների մակարդակի  
համեմատում  
**Հավելված 2.** ՅՀ գնահատման պարզ համակարգ

### **Հավելված 3. Ապացույցների որակի դասակարգում (GRADE համակարգ)**

#### **Հապավումներ**

- NASPGHAN (North American Society of Pediatric Gastroenterology, hepatology and Nutrition)՝ ՀԱՄԳՀՆ Հյուսիսային Ամերիկայի մանկական գաստրոէնտերոլոգիայի, հեպատոլոգիայի և նուտրիցիոլոգների ասոցիացիա
- ESPGHAN (European Society for pediatric gastroenterology hepatology and nutrition)՝ ԵՄԳՀՆԱ Եվրոպայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների, հեպատոլոգների և նուտրիցիոլոգների ասոցիացիա
- HLA (human leukocyte antigen)՝ մարդկային լեյկոցիտար անտիգենի
- TG2 (tissue reabsglutaminase type 2)՝ հյուսվածքային տրանսգլյուտամինազա տիպ 2
- **ՑՀ՝ ցելիակիա հիվանդություն**
- EMA (endomysial antibodies)՝ էնդոմկանային հակամարմիններ
- DGP (deamidated forms of gliadin peptides)՝ հակամարմիններ դեզամիդացված գլիադին պեպտիդների
- **GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)՝ Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգի**
- T1DM (type 1 diabetes mellitus)՝ 1-ին տիպի շաքարային դիաբետ
- ԳԶՍ՝ Գլյուտենազերծ սննդակարգ
- AHRQ (US National Institutes of Health and the Agency for Healthcare Research and Quality)՝ ԱՄՆի Ազգային Առողջապահության Ինտիտուտ և Առողջապահական Հետազոտության և Որակի վերահսկման Կազմակերպություն
- NICE (the UK National Institute for Health and Clinical Evidence)՝ Միացյալ Թագավորության Առողջապահական և Կլինիկական Փաստերի Ազգային Ինստիտուտ
- IEL (intraepithelial lymphocytes)՝ ներէպիթելիալ լիմֆոցիտներ
- GFD (gluten free diet)՝ ազլյուտենային սննդակարգ

- ՆՎՍ՝ նորմայի վերին սահման

### **Ներածություն**

ESPGHAN-ի ՑՀ ախտորոշման ուղեցույցները վերջին անգամ հրապարակվել են 1990թ.-ին [1] և այդ ժամանակ ներկայացվել է զգալի բարելավում ՑՀ ախտորոշման և բուժման հարցում: Սկսած 1990թ.-ից, ՑՀ պաթոլոգիկ պրոցեսների ընկալումը մեծապես աճել է, փոխել է նաև ՑՀ կլինիկական ընկալումը մանկական տարիքում հարուցվող քրոնիկ, գլուտեն կախված էնտերոպաթիայից դառնալով համակարգային հիվանդություն քրոնիկական իմունային բնութագրիչներով, որը ախտահարում է տարբեր օրգան համակարգեր: Չնայած այն բանին, որ ՑՀ կարող է առաջանալ տարբեր տարիքային խմներում[2], այդ ուղեցույցները ավելի շատ կենտրոնանում են երեխաների և դեռահասների վրա:

Այս հիվանդության էթիոլոգիան մուլտիֆունկցիոնալ է ուժեղ գենետիկ ներգործությամբ, ինչպես հաղորդվում է զույգ հետազոտություններում [3] և աշխատություններում, ցույց է տրվում ուժեղ կախվածություն HLA-DQ2 և HLA-DQ8 հապլոտիպերից [4]: ՑՀ պաթոգենեզի հարցում մեծ առաջընթաց եղավ ՑՀ հիվանդներին գլուտեն-ռեակտիվ փոքր աղիքի T բջիջների հայտնաբերումը, որոնք սպեցիֆիկ կերպով հայտնաբերում են գլիադինային պեպտիդները HLA-DQ2 և HLA-DQ8 համակարգում [5]: Հետագայում, TG2-ի հայտաբերումը որպես գլխավոր աուտոանտիգեն, բերեց նրան, որ բնորոշվեց հիվանդության բնույթը [6]: TG2 գտնվում է աղիներում և իր ֆունկցիան կայանում է պրոտեինների և պեպտիդների, այդ թվում գլիադինի կամ գլիադինային ֆրագմենտների դեզամինացումը, որը բերում է T բջջային ակտիվությանը ՑՀ տառապող հիվանդների մոտ [7]: Այս գիտելիքները թույլ են տվել հետագայում զարգացնել ՑՀ ախտորոշիչ շիճուկային թեստերը, որոնք հիմնվում են հակամարմինների զարգացմանը գլիադին նկատմամբ և TG2-հարուստ էնդոմիսիումի և հետագայում TG2-ի նկատմամբ:

Այն թեստերը, որոնք օգտագործում են DGP որպես հիմնաքար էական նշանակություն են ներկայացնում ՑՀ ախտորոշման հարցում [8]: Հակամարմինները TG2, EMA, և DGP բնորոշվում են որպես ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ, իսկ

հակամարմինները նատիվ՝ ոչ-DGP-ի նկատմամբ մեծապես սպեցիֆիկ չեն: Փոքր աղիքի բիոպսիան մինչև վերջերս համարվում էր ՅՀ ախտորոշման ստանդարտ, սակայն ախտորոշման հարցում նաև ապացուցվել է ՅՀ սպեցիֆիկ հակամարմինների դերը և HLA տիպավորումը նույնպես սկսել է լայնորեն կիրառվել ՅՀ ախտորոշման համար:

Միաժամանակ, հյուսվածքաբանական ախտորոշման դերը ՅՀ ժամանակ կասկածի տակ է դրվել հետևյալ պատճառներով՝ հյուսվածքաբանական արդյունքները ՅՀ սպեցիֆիկ չեն, վնասումը կարող է լինել խայտաբղետ և միայն կոճղեզի շրջանում, պատասխանը կախված է հյուսվածքի պատրաստման եղանակից և պատասխանը հակված է փոփոխական մեկնաբանությունների ենթարկվելուն [9]: Այսպիսով, **ՅՀ ախտորոշումը հիմնվում է ոչ միայն փոքր աղիքի բիոպսիայի, այլ նաև կլինիկական և ընտանեկան անամնեզի տվյալների, սպեցիֆիկ ՅՀ հակամարմինների և HLA տիպավորման վրա:**

2004թ. ԱՄՆ Ազգային Առողջապահության Ինստիտուտը և Առողջապահական Հետազոտության և Որակի վերահսկման Կազմակերպությունը (AHRQ) տպագրել են ՅՀ ախտորոշման և մենեջմենթի համապարփակ և ապացուցողական հիմք ունեցող տվյալներ, որից հետո Հյուսիսային Ամերիկայի Մանկական Գաստրոէնտերոլոգիայի, Հեպատոլոգիայի, և Նուտրիցիոլոգիայի Ասոցիացիայի կողմից հրապարակվել են սպեցիֆիկ կլինիկական ուղեցույցները [11]: 2008թ. Միացյալ Թագավորության Առողջապահական և Կլինիկական Փաստերի Ազգային Ինստիտուտը (NICE) տպագրել է ՅՀ ախտորոշման և վարման ընդհանուր պրակտիկային վերաբերող ուղեցույցներ: Այդ հանձնարարականները կասկածի տակ չեն դրել այն հարցը, որ փոքր աղիքի բիոպսիան համարվում է ստանդարտ ՅՀ ախտորոշման համար: ESPGHAN աշխատանքային խումբը կազմավորվել է, որպեսզի ստեղծվեն երեխաների և դեռահասների համար նոր ապացուցողական հիմք ունեցող ՅՀ ախտորոշման և բուժման ուղեցույցներ:

Աշխատանքների ընթացքում պարզ էր դարձել, որ կա ՅՀ նոր բնորոշման անհրաժեշտություն, և այդ բնորոշումը ներկայացված է այստեղ: Այս ուղեցույցների գլխավոր նպատակը պարզաբանելն է, արդյոք հնարավոր է ՅՀ ախտորոշման

նպատակով, որոշակի կլինիկական իրավիճակներում դոուլենալ բիոպսիան չկատարել: Եվ վերջում, այդ ուղեցույցները ներկայացնում են ախտորոշիչ ալգորիթմները երեխաների մոտ ՑՀ կլինիկական ախտորոշման համար:

### **Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանություն**

Սույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկների հայկական ասոցիացիայի մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից: Փաստաթղթի հիմքն է հանդիսացել Մանկական Գաստրոէնտերոլոգների, Հեպատոլոգների և Նուտրիցիոլոգների Եվրոպական միության Ցելիակիա հիվանդության ախտորոշմանը ուղեցույցը (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease, JPGN, Volume 54, Number 1, January 2012): Տեղեկատվության հավաքագրման մարտավարությունը ընդգրկել է բանալի բառերի օգնությամբ իրականացվող բազմաբնագավառ որոնում MEDLINE, PubMed, Cochrane library, National Guideline Clearinghouse և UpToDate շտեմարաններում: Որոնման ժամանակային շրջանակն է՝ 2010 – 2017թթ.: Փաստաթղթերի նկատմամբ կիրառվել են հետևյալ տեսակավորման ցուցանիշները՝ ապացուցողական բնույթ (համակարգված ամփոփ տեսություն, պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում, ցանկացած խոհուրդի վերաբերյալ հստակ հղումների առկայություն, ապացույցների ուժի և որակի գնահատականներ և այլ): Սկզբնաղբյուր հանդիսացող փաստաթղթում տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել **խորհուրդների ուժի դասակարգումը/տաքսոնոմիան (Strength of Recommendations Taxonomy, SORT)**, որն իրենից ներկայացնում է **Ցուցումների ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգի (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)**, պարզեցված տարբերակը: **SORT-ում ապացույցների ուժը և որակը ներկայացված է սլակներով (մանրամասները տես՝ Հավելված 3) [12, 13]:** Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կատարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բախման



բացակայության վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել և հավանության են արժանացել Մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոէնտերոլոգների, մանկաբույժների, ընտանեկան բժիշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչների համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

## **Ուղեցույցի համառոտագիր**

### **Սահմանումներ**

ՅՀ իմուն-միջնորդավորված համակարգային խանգարում է, հարուցված գլյուտենի և հարակից պրոլամինների նյութափոխանակության խանգարմամբ՝ գենետիկորեն նախատրամադրվածություն ունեցող անհատների մոտ:

Հիվանդությունը նկարագրվում է տարբեր գլյուտեն-համակցված կլինիկական դրսևորումներով, ՅՀ սպեցիֆիկ հակամարմիններով, HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 հապլոտիպերով և էնտերոպաթիայով: ՅՀ սպեցիֆիկ հակամարմինները պարունակում են աուտոհակամարմիններ TG2-ի նկատմամբ, ներառելով էնդոմիզեալ հակամարմիններ (EMA), և հակամարմիններ դեզամիդացված գլիադին պեպտիդների (DGP) նկատմամբ:

### **Ո՛վ պետք է ստուգվի ՅՀ համար**

ՅՀ ներկայանում է բազմաթիվ ոչ սպեցիֆիկ նշաններով և ախտանիշներով: Կարևոր է ՅՀ ախտորոշել ոչ միայն բացահայտ գաստրոինտեստինալ խնդիրներով երեխաների մոտ, այլ նաև ոչ լրիվ կլինիկական պատկերով երեխաների մոտ, քանի որ հիվանդությունը կարող է անբարենպաստ ազդեցություն ունենալ երեխայի առողջության վրա:

Բարձր զգայունություն ունեցող սեռոլոգիական թեստերի և այլ ախտորոշիչ հետազոտությունների առկայությունը թույլ են տալիս ճշգրիտ ախտորոշում դնել:

Թեստերի պատասխանների մեկնաբանությունները և հետևանքները տարբերվում են սիմպտոմատիկ և ասիմպտոմ ռիսկի խմբում գտնվող հիվանդների միջև:

ՅՀ թեստերի անցկացումը պետք է առաջարկվի հետևյալ խմբերին:

Խումբ 1Ձ Երեխաներ և մեծահասակներ, այլ կերպ չբացատրվող ախտանիշներով՝ քրոնիկ կամ ինտերմիտացվող դիարեայով, անբավարար փարթամություն, քաշի կորստով, թերաճով, ուշացած սեռական հասունացումով, ամենոռեայով, երկաթ դեֆիցիտային անեմիայով, սրտխառնոցով կամ փսխումով, որովայնի քրոնիկ ցավով, մկանացավով կամ ձգումով, քրոնիկ փորկապությամբ, քրոնիկ հոգնածությամբ, կրկնվող աֆտոզ ստոմատիտով (բերանի խոցեր), հերպեսանման դերմատիտով (մաշկաբորբ), վնասվածքին անհամապատասխան կոտրվածքներով /օստեոպենիա, օստեոպորոզ/ և ոչ նորմալ լյարդային բիոքիմիական թեստերով:

Խումբ 2Ձ Այս խմբում, ասիմպտոմ երեխաներ և մեծահասակներն են, որոնք ունեն ՅՀ զարգացման բարձր հավանականություն: Դրանք են՝ 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով (T1DM), Դաունի համախտանիշով, Վահանաձև գեղձի աուտոմիոն հիվանդությունով, Տերների համախտանիշով, Վիլյամսի համախտանիշով, Իմունոգլոբուլին Ա-ի (IgA) ընտրողական անբավարարությամբ, լյարդի աուտոմիոն հիվանդությամբ և ՅՀ տառապողների առաջին կարգի բարեկամները:

---

### **ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմնային թեստ**

ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմնային թեստերը որոշում են հակա-TG2-ի կամ EMA-ի մակարդակը արյան մեջ: Հակա-DGP չափող թեստերը սպեցիֆիկ կարող են համարվել որոշ դեպքերում: Այն լաբորատորիաները, որոնք դիագնոստիկ նպատակով տրամադրում են ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմնային թեստեր՝ պետք է շարունակաբար մասնակցեն ազգային կամ միջազգային որակի վերահսկման ծրագրերին: Երեխաների մոտ ՅՀ ախտորոշման թեստերը պետք է համեմատվեն էտալոնային համարվող EMA-ի կամ մանկական պուպուլացիայում անցկացվող կրճքի հասակից մինչև դեռահասությունը ընկած հիստոլոգիական թեստերի հետ:

Թեստը համարվում է հուսալի, եթե այն ցույց է տալիս > 95% համաձայնեցում ստանդարտ հանձնարարականների հետ: Դրական հակամարմինների օպտիմալ շեմային արժեքները (շեմքային արժեք կամ նորմայի վերին սահման [ՆՎՍ]) պետք է հաստատվեն: Հակա-TG2 և հակա-DGP լաբորատոր թեստերի արդյունքները պետք է համապատասխանեն միմյանց թվային արժեքներով, ինչպես նաև իմունոգլոբուլինների դասի սպեցիֆիկ չափումների, արտադրության, սպեցիֆիկ թեստերով հաստատված շեմքային արժեքների հետ, և (հնարավորության դեպքում) «բարձր» հակամարմինների արժեքների հետ: Չեկուցել՝ բացասական թե դրական, բավարար չէ: Հաշվետվությունները EMA-ի արդյունքների հետ կապված, պետք է պարունակեն տվյալներ հետազոտվող սպեցիֆիկ իմունոգլոբուլինների դասի, սահմանային ծավալի, ինտերպրետացիա (դրական կամ բացասական), բարձր շեմքային արժեքը շարունակական դրական լինելու, և սուբստրատ հյուսվածքի սպեցիֆիկացման մասին: Հակամարմինների արդյունքների վերծանման համար, պետք է հաշվի առնվեն նաև շիճուկում IgA մակարդակը, հիվանդի տարիքը, գլյուտենի օգտագործման օրինակները և իմունաճնշիչ դեղորայքի կիրառումը: Եթե գլյուտենի ազդեցությունը կարճատև է, կամ գլյուտենի բացառումը կատարվել է երկար ժամանակ (շաբաթներից տարիներ) բացասական արդյունքները հավաստի չեն: IgA-կոմպետենտ օբյեկտների համար, եզրակացությունները պետք է արվեն բացառապես IgA դասի հակամարմինների թեստերի հիման վրա: Այն դեպքերում, երբ շիճուկում առկա է ցածր IgA մակարդակ (ամբողջ շիճուկում IgA < 0.2 g/L), եզրակացությունները պետք է արվեն, ելնելով IgG դասի ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների թեստերի հիման վրա:

#### **HLA թեստավորում HLA-DQ2 և HLA-DQ8 համար**

HLA-DQ2 և HLA-DQ8 թեստավորումը օգտակար գործիք է, ՑՀ բացառելու կամ ախտորոշումը դարձնելու ավելի անհավանական, երկու մարկերների բացասական լինելու հաշվին: HLA ստուգումը պետք է անցկացվի այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն ՑՀ չճշգրտված ախտորոշում, օրինակ, այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն բացասական ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ և

սահմանային ինֆիլտրատիվ փոփոխություններ փոքր աղիքի պրոքսիմալ բաժինների բիոպատատում: Եթե ՑՀ կասկածվում է այն երեխաների մոտ, ովքեր ունեն ՑՀ կլինիկական դրսևորումներ, առկա են ՑՀ-ն բարձր սպեցիֆիկության հակամարմիններ, և փոքր աղիքի բիոպսիան չի իրականացվելու, ապա աշխատանքային խումբը խորհուրդ է տալիս HLA-DQ2 և HLA-DQ8 ստուգում՝ ախտորոշումը հաստատելու նպատակով: Ապագա ուսումնասիրությունները ցույց կտան,արդյոք HLA թեստավորումը որակյալ և էֆֆեկտիվ հետազոտություն է, թե՛ ոչ: HLA թեստավորումը կարող է առաջարկվել նաև ախմպտոմ անհատների մոտ,որոնք ունեն ՑՀ ասոցացված վիճակներ (Խումբ2), որպեսզի այս խմբից ընտրվեն հիվանդներ,հետագայում ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների ստուգման համար:

Տասներկուամտնյա աղու բիոպատատի հյուսվածքաբանական հետազոտություն Բարակ աղիքի էնտերոպաթիայի հիստոլոգիական առանձնահատկությունները ՑՀ ժամանակ կարող են լինել սրության տարբեր աստիճանների, կարող են լինել խայտաբղետ պատկերներ, և որոշ հիվանդների մոտ, կարող են երևան գալ միայն դոուդենումի կոճղեզում: Փոփոխությունները սպեցեֆիկ չեն և կարող են ի հայտ գալ ոչ միայն ՑՀ ժամանակ:

Նախընտրելի է բիոպատատը վերցվի կոճղեզի բարձր էնդոսկոպայի ժամանակ (ամենաքիչը մեկ բիոպատատ) և դուոդենումի 2/3 ականից (ամենաքիչը չորս բիոպատատ): Հիստոլոգիական պատասխանները պետք է ներառեն կողմնորոշման նկարագիրը, նորմալ թավիկների առկայությունը կամ բացակայությունը, դրանց ատրոֆիայի աստիճանը, խոռոչի երկարությունը, թավիկների և խոռոչի հարաբերակցությունը, ինտրաէպիթելիալ լիմֆոցիտների քանակը (IELs), և գրադացիան՝ հիմնվելով Մարշ-Օբերհուբերի դասակարգմանը:

**Ախտորոշիչ մոտեցումը** ՑՀ ենթադրյալ նշաններով և ախտանիշներով երեխաներին կամ դեռահասներին

ՅՀ- սպեցիֆիկ հակամարմինների թեստը առաջին գործիքային հետազոտությունն է, որը օգտագործվում է հետազայում ախորոշումը հաստատելու կամ բացառելու նպատակով: Այն հիվանդները, ովքեր օգտագործում են գլուտեն պարունակող սննդակարգ, պետք է ստուգվեն ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների նկատմամբ: Խորհուրդ է տրվում, նախ և առաջ, կատարել IgA դասի հակա-TG2 թեստի անցկացում: Եթե շիճուկում ամբողջ IgA քանակը հայտնի չէ, ապա այն նույնպես պետք է ստուգվի: Այն անհատների մոտ, ովքեր ունեն առաջնային կամ երկրորդային հումորալ IgA-ի անբավարարություն, ապա ամենաքիչը մեկ լրացուցիչ թեստ պետք է անցկացվի IgG դասի ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները ստուգելու համար (IgG հակա-TG2, IgG հակա-DGP կամ IgG EMA, կամ խառը հավաքական IgA և IgG հակամարմինների համար): Այն սիմպտոմատիկ հիվանդները, ում մոտ առաջնային անցկացվել է արագ ՅՀ հակամարմինների հայտնաբերման թեստերի հավաքածուն (point-of-care [POC] tests), ապա պետք է թեստի պատասխանը հաստատվի լաբարատոր հիմնավորված քանակական թեստերով: Չնայած այն բանին, որ հրապարակված տվյալները ցույց են տալիս, որ POC թեստը ունի բարձր ճժգրտություն ՅՀ-ն ախտորոշման համար, ապագա աշխատությունները պետք է ցույց տան, արդյոք դրանք հավասարաչափ լավ են աշխատում, երբ կիրառվում են ավելի քիչ ընտրված պոպուլյացիայի վրա և/կամ կիրառվում են որակագուրկ կամ չուսուցանված բժշկական անձնակազմի կողմից: Այն թեստերը, որոնք ստուգում են հակամարմինները DGB-ի նկատմամբ կարող են օգտագործվել, որպես հիմնական թեստ այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն բացասական պատասխան ՅՀ-սպեցիֆիկ համակամարմինների նկատմամբ, բայց ունեն ՅՀ-ն կլինիկական սիմտոմատիկային բնորոշ նշաններ և հատկապես, եթե նրանք փոքր են երկու տարեկանից: Այն թեստերը, որոնք հայտնաբերում են IgG կամ IgA հակամարմինները նատիվ գլխադին պեպտիդի նկատմամբ (պայմանական գլխադին հակամարմնային թեստ) չպետք է կիրառվի ՅՀ ախտորոշման համար: Տարբեր տեսակի հակամարմինների (IgG, IgA, արտազատական IgA) հայտնաբերումը կղանքի նմուշում կիառելի չէ: Եթե IgA դասի ՅՀ հակամարմինները բացասական են IgA-կոմպետենտ ախտանիշներով հիվանդի մոտ, ապա հավանական չէ, որ տվյալ ժամանակահատվածում ախտանիշների

առաջացման պատճառը ՅՀ է: ՅՀ հետագա ախտորոշից թեստերի անցկացումը նպատակահարմար չէ, եթե չկան համապատասխան բժշկական իրավիճակներ, ինչպիսիք են՝ երկու տարեկանից փոքր երեխա, գլուտենի սահմանափակ օգտագործում, որոշակի ախտանիշներ, ընտանեկան նախատրամադրվածություն կամ այլ նախատրամադրող գործոններ, իմունաճնշիչ դեղորայքի օգտագործում: Եթե առկա են սեռոնեգատիվ տվյալներ հակա-TG2-ի, EMA-ի, և հակա-DGP-ի համար, բայց միաժամանակ առկա է ծանր սիմպտոմատիկա և ՅՀ կասկած, ապա խորհուրդ է տրվում կատարել փոքր աղիքի բիոպսիա և HLA-DQ թեստ:

Եթե հյուսվածքաբանությունը ցույց է տալիս, որ ախտահարումը բնորոշ է ՅՀ, բայց HLA-DQ2/HLA-DQ8 հետերոդիմերները բացասական են, ապա ՅՀ ախտորոշումը հավանական չէ և պետք է հաշվի առնվեն այլ էնտերոպաթիաներ առաջացնող հիվանդությունները: Այդ հիվանդների մոտ ՅՀ ախտորոշումը պետք է դրվի կրկնակի բիոպսիայի դրական արդյունքներից հետո, այն դեպքում, երբ առաջին անգամ կատարված բիոպսիայի պատասխանը նույնպես դրական է: Երբ դուրս են գալիս բիոպսատում, որը վերցվել է գաստրոինտեստինալ սիմպտոմների պարզաբանման ռուտին ախտորոշիչ աշխատանքների ժամանակ, հայտաբերվում է ՅՀ բնորոշ հիստոլոգիական ախտահարում (Մարշ 1-3 ախտահարման աստիճան), ապա պետք է անցկացվի հակամարմինների որոշում (հակա-TG2-ի և, 2 տարեկանից փոքրերի մոտ՝ հակա-DGP-ի որոշում) և HLA տիպավորում: Եթե բացակայում են ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները և HLA-DQ2 և HLA-DQ8 հետերոդիմերները, ապա պետք է փնտրել էնտերոպաթիայի այլ պատճառներ, օրինակ՝ սննդային ալերգիաներ, աուտոիմուն էնտերոպաթիաներ:

**Ի՞նչ պետք է անել, երբ ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները դրական են:**

Այն երեխաները, որոնց մոտ առկա են դրական ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ, պետք է հսկվեն մանկական գաստրոէնտերոլոգի կամ ՅՀ մասին գիտելիքներ և փորձ ունեցող մանկաբույժի մոտ՝ հետագայում ՅՀ հաստատելու կամ բացառելու նպատակով: Գլուտենազերծ (ԳԶՍ) կամ ագլուտենային սննդակարգ պետք է

սահմանվի միայն ախտորոշիչ պրոցեսի և վերջնական ախտորոշում ունենալուց հետո: Առողջապահական մասնագետները պետք է տեղեկացված լինեն, որ սկսել ԳՁՍ ա ՑՀ չհաստատված հիվանդների մոտ կարող է ճակատագրական լինել: ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմնային թեստերը պետք է անցկացվեն նաև ազլուտենային սննդակարգ սահմանելուց առաջ այն երեխաների և դեռահասների մոտ, ովքեր կասկածվում են կամ ունեն հաստատված սննդային ալերգիա ցորենի նկատմամբ: Կլինիկական հիմնավորումը դրական հակա-TG2 կամ հակա-DGP արդյունքների ժամանակ պետք է հաստատվի հյուսվածքաբանորեն, եթե իհարկե առկա չեն համապատասխան պայմաններ, որոնք թույլ են տալիս բացառել ախտորոշիչ բիոպսիայի անցկացումը: Եթե հիստոլոգիական քննությունը ցույց է տալիս ՑՀ բնորոշ ախտահարում(Մարշ 2-3), ախտորոշումը հաստատվում է: Եթե հիստոլոգիան նորմալ է (Մարշ 0) կամ ցույց է տալիս միայն բարձրացած ինտրաէպիթելիալ լիմֆոցիտների քանակ (>25 լիմֆոցիտ 100 էպիթելիալ բջջի հաշվարկաով, Մարշ 1), ապա հետագա թեստավորում պետք է անցկացվի ՑՀ ախտորոշումը հիմնավորելուց առաջ:

**Ո՞ր հիվանդների մոտ կարելի է ախտորոշել ՑՀ, առանց դոուդենալ բիոպսիայի:**

Այն երեխաների և դեռահասների մոտ, ովքեր ունեն ՑՀ բնորոշ ախտանիշներ ու նշաններ և բարձր հակա-TG2 տիտրեր, որոնք բարձր են նորմայի վերին սահմանից 10 անգամ, ապա թավիկների ատրոֆիայի զարգացման հավանականությունը (Մարշ 3) բարձր է: Այս իրավիճակում մանկական գաստրոէնտերոլոգը պետք է առաջարկի ծնողներին կամ հիվանդին (համապատասխան տարիքում) հետագա լաբորատոր քննություններ իրականացնել (EMA, HLA), որպեսզի դրվի ՑՀ ախտորոշումը, առանց բիոպսիայի: Դրական հակամարմինները հաստատված անձանց EMA թեստը պետք է անցկացվի հիմնական թեստերի համար անցկացվող արյան նմուշից առանձին արյան օրինակից, որպեսզի բացառվեն կեղծ սեռ-դրական պատասխանները և այլ տեխնիկական սխալները: Եթե EMA թեստավորումը հաստատում է ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների առկայությունը երկրորդ նմուշում, ապա դրվում ՑՀ ախտորոշում

և սկսվում է ԳԶՍ:Խորհուրդ է տրվում ստուգել HLA տիպերը այն հիվանդների մոտ, որոնց մոտ ախտորոշված է ՅՀ առանց փոքր ինտեստինումի բիոպսիայի:

**Ախտորոշիչ մոտեցում երեխաների և դեռահասաների նկատմամբ, ովքեր ունեն ասիմպտոմ ՅՀ- համակցված վիճակ:**

Եթե հնարավոր է, HLA թեստավորումը պետք է առաջարկվի, որպես առաջին շարքի թեստ: DQ2 և DQ8-ի բացակայությունը դարձնում են ՅՀ ախտորոշումը քիչ հավանական և անհրաժեշտ է ապագա թեստերի անցկացում: Եթե հիվանդը DQ8 և/կամ DQ2 դրական է, հոմոզիգոտ միայն HLA-DQ2-ի b-շղթայի համար (DQB1 0202), կամ HLA թեստավորումը չի անցկացվել, ապա հակա-TG2 IgA թեստը և ամբողջ IgA-որոշող թեստը պիտի անցկացվեն, բայց նախընտրելի է 2 տարեկանից մեծ երեխաների մոտ: Եթե հակամարմինները բացասական են, ապա խորհուրդ է տրվում անցկացնել կրկնակի ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմնային թեստ: Այն անհատները, ովքեր ունեն բարձր գենետիկ ռիսկ ՅՀ զարգացման համար, կարող են ունենալ տատանվող (կամ անցողիկ) դրական ՅՀ-սպեցիֆիկ համակամրմիներ շիճուկում, մասնավորապես հակա-TG2 և հակա-DGP. Այսպիսով, այս խմբի անհատների մոտ (խումբ 2) առանց կլինիկական նշանների և ախտանիշների, էնտերոպաթիայի դիսկրոմներով դոուդենալ բիոպտատը պետք է ընդգրկվի ՅՀ ախտորոշման մեջ: Եթե սկզբնական թեստերը անցկացվել են արագ ՅՀ հակամարմինների հայտնաբերման փաթեթով, ապա թեստի դրական պատասխանները պետք է հաստատվեն լաբարատոր հիմք ունեցող քանակական թեստերի հիման վրա: Բացասական թեստի պատասխանը պետք է ենթարկվի լաբարատոր հիմք ունեցող քանակական թեստերին այն դեպքերում, երբ թեստը անցկացվել է չորակավորված կամ չուսուցանված բժշկական անձնակազմի կողմից և/կամ թեստի հավաստիությունը կամ թեստի անցկացման պայմանները (օրինակ՝ բավականաչափ գլուտենի ընդունում, ուղեկցող դեղորայք, IgA կարգավիճակ ) անհայտ են կամ կասկածելի են:

Որպեսզի բացառվի ավելորդ բիոպսիայի անցկացումը ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների ցածր մակարդակ ունեցող անհատների մոտ (այսինքն՝ <3 անգամ ՆՎՍ), խորհուրդ է տրվում EMA-ի ավելի սպեցիֆիկ թեստերի անցկացում: Եթե EMA



թեստը դրական է , ապա երեխան պետք է հերթագրվի դոուդենալ բիոպսիայի համար: Եթե EMA թեստը բացասական է, ապա պետք է կրկնել շիճուկային թեստավորումը նորմալ գլուտեն-պարունակող սննդակարգի ժամանակ 3-6 ամիս ինտերվալից հետո:

### **Շարունակական և փորձարարական մոտեցումները**

Եթե ՑՀ դրվում է վերոնշյալ ախտորոշիչ չափանիշներից ելնելով, ապա ընտանիքը պետք է ուղեգրվի մասնագիտացված դիետոլոգիական կոնսուլտացիայի ԳՁՍ սկսելուց առաջ: Հիվանդները պետք է պարբերաբար հսկվեն՝ախտանիշների առաջխաղացումը և ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների թեստերի նորմալացումը գնահատելու համար: Ժամանակը, որի ընթացքում հակամարմինների տիտրերը կնորմալիզացվեն, կախված է սկզբնական արժեքների թվից, բայց սովորաբար նորմալացումը տեղի է ունենում ԳՁՍ-ը սկսելուց 12 ամիս անց:

Այն հիվանդների մոտ, որոնք սնվում են ԳՁՍ-ին համապատասխան, ՑՀ-ն ախտորոշիչ չափանիշներում փոքր աղիքի բիոպսիան ընդգրկելու անհրաժեշտություն չկա, սակայն, եթե կլինիկական պատասխան չի նկատվում սիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ ԳՁՍ-ի վրա, կատարվում է մանրամասն դիետոլոգիական խորհրդատվություն, որպեսզի բացառվի ԳՁՍ-ի սխալները, և առաջանում է հետագա հետազոտումների անցկացման կարիք: Կարող է առաջանա նաև բիոպսիա կատարելու անհրաժեշտություն:Գլուտենի փորձարկումը չի համարվում անհրաժեշտություն, եթե չկան համապատասխան պայմաններ: Այդ պայմանները ներառում են իրավիճակներ, երբ սկզբնական ախտորոշման ճշգրտությունը կասկածի տակ է առնվում: Գլուտենային փորձարկումը պետք է նախորդի

HLA տիպավորմանը և լորձաթաղանթի հիստոլոգիական գնահատմանը, այն նախընտրելի է, որ անցկացվի մանկական գաստրոէնտերոլոգի հիսկոլոլոգյան ներքո: Գլուտենային փորձարկումը հուսալի չէ, եթե երախան հինգ տարեկան է և դեռահասության շրջանում է, եթե երեխան HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 բացասական է կամ սնվում է գլուտեն ազատ սննդակարգով ոչ ճիշտ թեստավորումից հետո:

Գլուտենի օրական ընդունումը, գլուտենային փորձարկման ժամանակ, ամենաքիչը պետք է պարունակի երեխաների ընդունման համար նախատեսված նորման՝ մոտավորապես 15գ/օրը: IgA հակա-TG2 հակամարմինները (IgG՝ շիճուկում ցածր IgA-ի քանակի դեպքում) պետք է չափվեն փորձարկման ընթացքում: Պետք է համարվի, որ հիվանդը ունի ռեցիդիվ (և ՑՀ ախտորոշումը հաստատվի), եթե ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները դառնում են դրական և առկա է կլինիկական և/կամ հյուսվածքաբանական ռեցիդիվ: Դրական հակամարմինների կամ ախտանիշների բացակայության դեպքում երկու տարի անց փորձը համարվում է ավարտված, սակայն խորհուրդ է տրվում կատարել լրացուցիչ բիոպսիա նորմալ սնդակարգի ժամանակ, քանի որ հետագայում կարող են լինել ուշացած ռեցիդիվներ:

### **ՑՀ սահմանումը և դասակարգումը**

Աշխատանքային խումբը որոշեց ՑՀ սահմանել որպես իմուն միջնորդված համակարգային խանգարում, որը առաջանում է գլուտենի և հարակից պրոլամինների անտանելիոյամբ որոշակի ժառանգական նախատրամադրվածություն ունեցող անհատների մոտ: Այն բնութագրվում է գլուտեն ասոցացված տարբեր կլինիկական մանիֆեստացիաներով, ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններով, HLA-DQ2 և HLA-DQ8 հապլոտիպերով, և էնտերոպաթիայով: ՑՀ տարբեր դասակարգումներ են օգտագործվել, ամենակարևորը քննարկվել են դասական, ատիպիկ, ասիմպտոմ, լատենտ և պոտենցիալ ՑՀ դասակարգումները, որտեղ ատիպիկ սիմպտոմները կարող են զգալիորեն հաճախ հանդիպել, քան դասական ախտանիշները: ESPGHAN աշխատանքային խումբը որոշել է օգտագործել հետևյալ անվանակարգությունը՝ գաստրոինտեստինալ ախտանիշներ և նշաններ (օր՝ քրոնիկ դիարեա) և էքստրաինտեստինալ ախտանիշներ և նշաններ (օր՝ անեմիա, նեյրոպաթիա, խտության նվազում, կոտրվածքների առաջացման հավանականության բարձրացում): *Աղյուակ 1-ում* ներկայացված է երեխաների և դեռահասների մոտ հանդիպող ՑՀ ախտանիշների և նշանների ընդարձակ ցուցակը:

**Լուռ** (Silent, **ասիմպտոմ**) ՅՀ բնորոշվում է՝ դրական ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների առկայությամբ, HLA, և փոքր աղիքի բիոպսիայում ՅՀ բնորոշ փոփոխությունների հայտնաբերմամբ, բայց առանց բավարար՝ՅՀ կասկած հարուցող, ախտանիշների և նշանների: Լատենտ ՅՀ բնորոշվում է՝ համատեղելի HLA-ի առկայությամբ, բայց առանց էնտերոպաթիայի այն հիվանդի մոտ, ով իր կյանքի որոշակի փուլում ունեցել է գլուտեն-կախված էնտերոպաթիա: Այս հիվանդները կարող են ունենալ ՅՀ բնորոշ ախտանիշներ և ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ, բայց սա պարտադիր պայման չէ: Պոտենցիալ ՅՀ բնորոշվում է ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների և համատեղելի HLA առկայությամբ, բայց բիոպտատում հյուսվածքաբանական փոփոխությունների բացակայությամբ: Այս հիվանդները կարող են ունենալ ախտանիշներ և նշաններ և կարող են հետագայում զարգացել գլուտեն-կախված էնտերոպաթիա, բայց սա պարտադիր պայման չէ:

## 1. Ու՞մ ստուգել

### 1.1. Ապացուցողական նախադրյալներ

ՅՀ դժվար է ախտորոշել, որովհետև այս հիվանդությունը ներկայանում է տարբեր և լայն սպեկտրի ախտանիշներով և նշաններով, և շատ դեպքերում կարող է ի հայտ գալ առանց ախտանիշների: Ցույց է տրվել, որ 3:1-7:1 մեծահասակ հիվանդները ունեն սիմպտոմատիկ ՅՀ [14]: Այս մասի նպատակը թվել ախտանիշներ և զուգահեռ իրավիճակներ, որոնք առաջացնում են բավարար հիմքեր ՅՀ կասկածելու համար: Դրանք այսպես կոչված ՅՀ հայտնաբերման կողմնորոշիչներն են: ՅՀ զարգանում է երեխայի սննդակարգում գլուտեն պարունակող սնունդ ավելացնելուց հետո: ՅՀ կլինիկական ախտանիշները կարող են հայտնաբերվել նորածնային, մանկական, դեռահասական և մեծահասակ տարիքում: Գլուտենից ազատ դիետան ՅՀ հիվանդների մոտ լավացնում կամ վերացնում է ախտանիշները և նորմալացնում է ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները և հիստոլոգիական փոփոխությունները: Այդ պատճառով, գլուտենի նորմալ քանակություն պարունակող սնունդը պետք է օգտագործվի մինչև ախտորոշման ավարտը: Սա հատկապես վերաբերվում է այն ընտանիքներին, ովքեր օգտագործում են գլուտենի ցածր պարունակությամբ

սննդակարգ, որովհետև ընտանիքի անդամների մոտ ախտորոշված է ՑՀ: Այն հիվանդները, ում մոտ կասկածվում ՑՀ ախտորոշումը և, ովքեր արդեն սնվում են ԳՉՍ-ին համապատասխան, պետք է սկսեն ստանալ գլուտեն պարունակող սննդակարգ, մինչև ախտորոշից գործընթացի սկիզբը: Գլուտենի ազդեցության ժամանակահատվածը կախված է ԳՉՍ տևողությունից: Գիտական գրականությունում չկան ապացուցված տվյալներ, որոնք կնշեն գլուտենի քանակ, որը ներմուծելով հնարավոր կլինի ստանալ չափվող սեռոլոգիական և/կամ ինտեստինալ լորձային պատասխան [15]: Այն հիվանդները, ովքեր չունեն ՑՀ վերջնական ախտորոշում և արդեն սնվում են ԳՉՍ-ին համապատասխան և չեն ցանկանում ավելացնել գլուտեն իրենց սննդակարգում, պետք է տեղեկացված լինեն իրենց որոշման հետևանքների մասին: Վերջապես, ԳՉՍ ամենաերկարակյաց ՑՀ բուժումն է: Գլուտենից ազատ դիետային հետևելը նպաստում է երեխաների մոտ աղիքային բորբոքումների հետ զարգացմանը և բավարար աճին, ինչպես նաև բերում է ոսկրային հյուսվածքի ամրացմանը [16]: Հիվանդների մոնիթորինգը և խորհրդատվությունը ԳՉՍ-ին հետևելու հոգսը առողջապահակն մարմիններին է, քանի որ GFD-ի պահպանումը 40%-ից քիչ դեպքերում է [17]:

## 1.2. Ապացուցողական ակնարկ

ՑՀ կլինիկական ախտանիշների ապացուցողական տվյալների զարգացումը ներկայացվել է AHRO-ի 2004թ.-ի հաշվետվություններում երկու ընտրված նշանների համար՝ անեմիայի և ոսկրային ցածր միներալիզացիայի համար [10], և ընդգրկված է Հյուսիսային Ամերիկայի Մանկական Գաստրոէնտերոլոգիայի, Հեպատոլոգիայի և Նուտրիցիոլոգիայի Ասոցիացիայում [11]: 2009թ.-ի NICE-ի հանձնարարականներում: Կազմվել են տվյալներ մի շարք նշանների և ախտանիշների համար: Այս բաժինը հիմնված է այդ տվյալների հիման վրա և համալրված է նոր գրականությամբ:

## Ախտանիշներ և նշաններ

Գաստրոփնտեստինալ ախտանիշները, այդ թվում դիարեան, որն ունենում են մոտ 50% հիվանդներ [15,16,18] և քրոնիկ փորկապություն [17], հաճախ ի հայտ են գալիս մանկական հասկում կլինիկորեն ախտորոշված ՑՀ հիվանդների մոտ, այդ թվում դիարեա ունենում են հիվանդների մոտ 50%-ը: Դժվար է ասել քրոնիկ որովայնացավը հատկանշանակ է ՑՀ-ին թե ոչ, որովհետև մանկական հասկում կրկնվող որովայնացավեր հաճախ են լինում: Որովայնացավը նշվել է որպես 90% դեպքերում հանդիպող ախտանիշ ՑՀ ունեցող կանադացի երեխաների մոտ [18]. Անցումը գաստրոփնտեստինալ ախտանիշներից դեպի էքստրաինտեստինալ ախտանիշների երևան է եկել նաև ՑՀ հիվանդ երեխաների մոտ [15,16,19]: Դժվար է ասել այս հայտնագործությունը արտահայտում է իրական կլինիկական տարբերակը, թե կապված է ՑՀ մասին ավելի շատ տեղեկություն ունենալու և ոչ գաստրոփնտեստինալ ախտանիշները հայտնաբերելու հետ: Հետազոտողները հայտնաբերել են հուսալի տվյալներ, որոնք վկայում են, որ անբավարար փարթամությունը և թերաճը կարող են կապված լինել ՑՀ հետ: ՑՀ զարգացման ռիսկը այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն իզոլացված դանդաղ աճ կամ կարճահասակություն, տատանվում է 10%-40% սահմաններում [20]: Որոշ պոպուլյացիաներում, ՑՀ ախտորոշվում է մոտավորապես 15% երեխաների մոտ, ովքեր ունեն երկաթ դեֆիցիտային անեմիա [21]:

### **Համակցված իրավիճակներ**

Հուսալի ապացույցներ կան այն մասին, որ ՑՀ հաճախ է հանդիպում ՑՀ հիվանդի առաջին կարգի բարեկամների մոտ, այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն աուտոիմուն հիվանդություններ ինչպիսին է ՏՆԴ հիվանդությունը, աուտոիմուն թիրեոիդ ունեցողների մոտ [22] որոշակի քրոմոսոմալ արեթացիաների ժամանակ, ընտրողական IgA անբավարարության ժամանակ (Աղյուսակ 2): ՏՆԴ հիվանդների մոտ ՑՀ տարածվածությունը լայնորեն հետազոտվել է և տարածվում է 3%-12% սահմաններում:

### **AHRO զեկույցները**

---

**Աղյուսակ 1. ՑՀ երեխաների և դեռահասաների չափանիշները**

---

| Հիվանդությունը                 | ՑՀ երեխաների /<br>դեռահասաների թիվ<br>տոկոսային արժեքով | Հետազոտված<br>խումբ     | Հետազոտ.     |
|--------------------------------|---|-------------------------|--------------|
| Երկաթ պակասորդային<br>անեմիա   | 3–12  | Մեծահասակ և<br>երեխաներ | [19, 27]     |
|                                | 16  | Մեծահասակ և<br>երեխաներ |              |
| Այլ կամ չպարզաբանված<br>անեմիա | 3–19  | Մեծահասակ և<br>երեխաներ | [28, 105]    |
|                                | 23  | Մեծահասակ և<br>երեխաներ |              |
| Անորթեսիա                      | 8   | Մեծահասակ և<br>երեխաներ | [15, 19]     |
|                                | 26 –35  | Երեխաներ                |              |
| Քաշի կորուստ                   | 44 –60  | Մեծահասակ և<br>երեխաներ | [15, 28]     |
|                                | 6   | Մեծահասակ և<br>երեխաներ |              |
| Որովայնի փքվածություն          | 28 –36  | Երեխաներ                | [15, 16, 27] |
|                                | 10  | Մեծահասակ և<br>երեխաներ |              |
|                                | 20 –39  | Երեխաներ                |              |

---

|  |         |                         |               |
|--|---------|-------------------------|---------------|
|  |         | Մեծահասակ և<br>երեխաներ | [16,17,27,28] |
| Որովանի ցավ                                | 12      |                         |               |
|  | 8       | Մեծահասակ և<br>երեխաներ |               |
|  | 11 – 21 | երեխաներ                |               |
|  | 90      | երեխաներ                |               |
| Փսխում                                     | 26 –33  | երեխաներ                | [15]          |
|  |         | Մեծահասակ և<br>երեխաներ |               |
| Մեթիրոլիզմ                                 | 5       | երեխաներ                | [27]          |
| Լուծ                                       | 70 –75  | երեխաներ                | [15,16,27,28] |
|  | 51      | Մեծահասակ և<br>երեխաներ |               |
|  | 13      | երեխաներ                |               |
|  | 12 –60  | երեխաներ                |               |
| Անբավարար<br>փարթամություն                 | 19      | Մեծահասակ և<br>երեխաներ | [19,28]       |
|  | 20 –31  | երեխաներ                |               |
| Գրգռվածություն                             | 10 –14  | երեխաներ                | [15]          |
| Լյարդային էնցեֆալիտի<br>բարձր քանակություն | 5       | Մեծահասակ և<br>երեխաներ | [28]          |
|  |         | Մեծահասակ և<br>երեխաներ |               |
| Քրոնիկ հոգնածություն                       | 7       | երեխաներ                | [28]          |
| Անբավարար<br>փարթամություն                 | 48 –89  | երեխաներ                | [16]          |
| Փորկապություն                              | 4–12    | երեխաներ                | [16]          |
| Աղիների սխալ<br>աշխատանք                   | 4–12    | երեխաներ                | (16)          |

Աղյուսակը ադապտացված է ՄԹ Առողջության և Կլինիկական Ապացույցների Ազգային Ինստիտուտի կողմից:

Համապատասխան աշխատանքները ընդգրկում են 21 հետազոտություններ T1DM-ի և բիոպսիայով հաստատված ՑՀ վերաբերյալ, ամեն հետազոտական խմբում 50 մասնակցի առկայությամբ [10]: Երկու լրացուցիչ աշխատանքներ վերաբերում են T1DM-ով երեխաներին՝ 1-ում 12% ՑՀ-ով [23] և 1-ում՝ ավելի երկարատև հետազոտություններում 7% [24]: Բացի այդ, ՑՀ հանդիպում է ավելի հաճախ քան ակնկալվում է Տերների [25] կամ Դաունի համախտանիշով հիվանդների մոտ: Նկատվում է ՑՀ 10-20 անգամ աճ ընտրողական IgA անբավարարության ժամանակ [26]: Կասկածվել են, որ որոշակի հիվանդություններ (օր.՝ էպիլեպսիա) կարող են ասոցացված լինել ՑՀ-ի հետ, բայց տարածվածությունը 0.5%-1% չի տարբերվում ընդհանուր բնակչությունից: Այդպիսի իրավիճակները աղյուսակ 2-ում չեն ընդգրկվել:

## Աղյուսակ 2. ՑՀ և ՏԻՇԴ կապված վիճակներ

| Հիվանդություն              | ՑՀ % | Հետազոտված խումբ        | Հետազոտություն |
|----------------------------|------|-------------------------|----------------|
| Յուվենիլ քրոնիկական արթրիտ | 1.5  | Երեխաներ                | (106)          |
|                            | 2.5  | Երեխաներ<br>Մեծահասակ և | (107)          |
| Դաունի համախտանիշ          | 0.3  | երեխաներ                | (108)          |
|                            | 5.5  | Երեխաներ<br>Մեծահասակ և |                |
| Տերների համախտանիշ         | 6.5  | երեխաներ                | (25,108,109)   |
| Վիլյամսի համախտանիշ        | 9.5  | Երեխաներ                | (110)          |
| IgA նեֆրոպաթիա             | 4    | Մեծահասակ               | (111)          |
| IgA անբարարություն         | 3    | Երեխաներ                | (19,48)        |



|                     |      |       |
|---------------------|------|-------|
| Առատիմուն թիրեոիդ   |      |       |
| հիվանդություն       | 3    | (22)  |
| Առատիմուն լյարդային |      |       |
| հիվանդություն       | 13.5 | (112) |

*Աղապարացված է ՄԹ Առողջության և Կլինիկական Ապացույցների Ազգային Ինստիտուտի կողմից:*

### 1.3. Խորհուրդներ

#### 1.3.1.

ՑՀ հիվանդները կարող են ունենալ ախտանիշների և նշանների լայն սպեկտր կամ լինել ասիմպտոմ: ՑՀ ախտանիշները որդեգրված են NICE ուղեցույցներից: NICE ուղեցույցներից ավելացվածները նշված են «\*» նշանով, իսկ խիստ տարածված ախտանիշները՝ «+» նշանով:

- a. Գաստրոհինտեստինալ՝ քրոնիկական դիարեա +, քրոնիկ փորկապություն, որովայնացավ+, սրտխառնոց և փսխում, փքված որովայն\* :
- b. Էքստրահինտեստինալ՝ Անբավարար փարթամություն+\* , աճի դեֆիցիտ+, ուշացած պուլսերտատ, քրոնիկական անեմիա+ , ոսկրի միներալիզացիայի նվազում (օստեոպենիա/օստեոպորոզ)+, ատամների էմալի վնասում, դյուրագրգռականություն, քրոնիկ հոգնածություն, նեյրոպաթիա, արթրիտ/արթրալգիա, ամենոռեա, լյարդային էնզիմների քանակի բարձրացում+:

LOE՝ 2 Գրականություն [15, 16, 19, 26, 27]:

#### 1.3.2.

Հետևյալ նշանները կամ ախտանիշները կարող են առկա լինել, երբ դրվում է ՑՀ ախտորոշումը (տվյալները մեծահասակների համար)՝ կարճ հասակ, ամենոռեա, կրկնվող աֆտոզ ստոմատիտ (բերանի խոցեր) , ատամների էմալի վնասում , հերպեսանման մաշկաբորբ (դերմատիտ), օստեոպենիա/օստեոպորոզ, ոչ նորմալ

յարդային բիոքիմիա

LOE` 2 Գրականություն [16, 28]:

1.3.3.

ՑՀ հաճախ է հանդիպում առաջին կարգի բարեկամների մոտ (10%–20%), T1DM (3%–12%), Դաունի համախտանիշով հիվանդների մոտ (5%–12%), աուտոիմուն թիրեոիդ հիվանդության ժամանակ (մինչև 7%), Տերների համախտանիշի ժամանակ (2%–5%), Վիլյամսի համախտանիշի ժամանակ (մինչև 9%), IgA անբավարարություն (2%–8%), և լյարդի աուտոիմուն հիվանդություն (12%–13%)։

LOE` 1: Գրականություն` աղյուսակ 1:

#### 1.4. Խորհուրդներ

1.4.1.

(☒) Պետք է առաջարկել ցելիակիայի համար /ՑՀ/ թեստերի անցկացում այն երեխաների և դեռահասների շրջանում, որոնք այլ բացատրություն չունեն հետևյալ ախտանիշների դեպքում` քրոնիկ որովայնացավ, մկանացավ և ջղաձգումներ, քրոնիկական ընդմիջվող դիարեա, աճի դեֆիցիտ, երկաթ դեֆիցիտային անեմիա, սրտխառնոց և փսխում, քրոնիկ փորկապություն, որը չի ենթարկվում բուժման, քաշի կորուստ, քրոնիկական հոգնածություն, կարճ հասակ, ուշացած պուբերտատ, ամենորեա, կրկնվող աֆտոզ ստոմատիտ (բերանի խոցեր), հերպեսանման մաշկաբորբ(դերմատիտ), կրկնվող կոտրվածքներ /օստեոպենիա/ օստեոպորոզիս, և չբացատրված լյարդային բիոքիմիական շեղումներ:

1.4.2.

(☒) Պետք է առաջարկել ՑՀ թեստերի անցկացում հետևյալ հիվանդություններ ունեցող երեխաների և դեռահասներին` T1DM, Դաունի համախտանիշով հիվանդներ, աուտոիմուն թիրեոիդիտի, Տերների համախտանիշի, Վիլյամսի համախտանիշի ժամանակ, IgA անբավարարության ժամանակ, լյարդի աուտոիմուն հիվանդություն ժամանակ, ՑՀ-մբ հիվանդների առաջին կարգի բարեկամների մոտ:

1.4.3.

(☒) ՅՀ թեստերը պետք է անցկացվեն այն կրծքահասակների, երեխաների և դեռահասաների շրջանում, ովքեր ստանում են գլյուտեն պարունակող սննդակարգ, որպեսզի բացառվեն կեղծ բացասական պատասխանները: Մանկաբույժները և գաստրոէնտերոլոգները պետք է միշտ հարցնեն հիվանդներին արդյոք նրանք ստանում են գլյուտեն պարունակող սննդակարգ թե ոչ:

1.4.4.

(☒) Կրծքահասակ երեխաների մոտ, ՅՀ հակամարմինները պետք է ստուգվեն միայն գլյուտեն պարունակող սննդակարգը սննդակարգում ավելացնելուց հետո:

1.4.5.

Գլյուտեն Ձերծ Սննդակարգ /ԳՁՍ/ պետք է նշանակել միայն ՅՀ վերջնական հաստատելուց հետո: Առոջապահության ոլորտի մասնագետները պետք է տեղեկացված լինեն, որ հիվանդներին ԳՁՍ նշանակելը, երբ ՅՀ ախտորոշված չէ, կարող է վնասակար լինել օրգանիզմի համար: ԳՁՍ՝ երկարաժամկետ բուժում է, և գլյուտենի օգտագործումը կարող է հետագայում բերել ծանր հետևանքների:

## 2. HLA Ասպեկտները

### 2.1. Ապացուցողական նախադրյալներ

Հիմնական որոշիչ գենետիկական զգայունություն ՅՀ համար հանդիսանում են հիմնականան հիստեոհամատեղելիության դաս II HLA դաս II DQA և DQB գեները, որոնք կոդավորված են 6-րդ քրոմոսոմի կարճ թևի հիմնական հիստեոհամատեղելիության: Ավելի քան 95% ՅՀ հիվանդները կրում են HLA-DQ2 հետերոդիմերը, կամ նույն շղթայի վրա(կոդավորված է HLA-DR3-DQA1\*0501-DQB1\*0201), կամ տրանսլոկացիայի (կոդավորված է HLA-DR11-DQA1\*0505 DQB1 0301/DR7-DQA1\*0201 DQB1 0202), իսկ մնացած հիվանդներն ունեն HLA-DQ8 հետերոդիմեր (կոդավորված DQA1 0301-DQB1 0302): ՅՀ մուլտիգենետիկ խանգարում է , ինչը նշանակում է, որ HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 մոլեկուլների

էքսպրեսիան անհրաժեշտ պայման է, բայց պարտադիր չէ, որ հիվանդություն առաջացնի , քանի որ սպիտակամորթ պոպուլյացիայի մոտ 30-40% ունի HLA-DQ2 հապլոտիպը, սակայն միայն 1% է զարգացնում ՑՀ: HLA ռեգիոնից զատ, կան այլ գենոմներ, որոնք կապված են ՑՀ հետ, կառավարում են իմուն պատասխանը, կողավորում են CTLA4, IL2, IL21, CCR3, IL12A, IL-18RAP, RGS1, SH2B3 և TAGAP գեները [29–31]: Նրանց ներդրումը ՑՀ զարհացման մեջ՝ համեմատած HLA-DQ2 և HLA-DQ8, անհամեմատ փոքր է: HLA-ի և ՑՀ զարգացումը կապված է HLA-DQ2 գենի դոզայի հետ: Դա նշանակում է, որ HLA-DQ2 հոմոզիգոտ անհատները, համեմատած HLA-DQ2 հետերոզիգոտների հետ, ունեն ամենաքիչը 5 անգամ ավելի բարձր ռիսկ հիվանդության զարգացման համար [32]: Աղյուսակ 3-ում ներկայացված է գայունությունը HLA-DQ2 և -DQ8 ՑՀ համար, որը ներկայացված է ՑՀ և հերպեսանաման ցանի մասին Գերմանական ապացուցողական հիմք ունեցող հանձնարարականներում [33a]:

**Աղյուսակ 3 HLA-DQ2, HLA-DQ8 և HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 զգյունությունը**

**ՑՀ - համար**

| ՑՀ պոպուլյացիա        |                  |          | Զգայունություն, %                      |     |     |     |             |
|-----------------------|------------------|----------|--|-----|-----|-----|-------------|
| Հեղինակ, տարի         | Հետազոտության ձև | Երկիր    | ՑՀ հետազոտված խումբ                    | N   | DQ2 | DQ8 | DQ2 կամ DQ8 |
| Arnason, 1994 [113]   | NIH, վ-խ         | Իսլանդիա | Հայտնի ՑՀ                              | 25  | 84  |     |             |
| Arranz, 1997 [114]    | NIH, վ-խ         | Իսպանիա  | Հայտնի ՑՀ                              | 50  | 92  |     |             |
| Balas, 1997 [39]      | NIH, վ-խ         | Իսպանիա  | Հայտնի ՑՀ<br>1ին մակարդակի<br>ընտանիքի | 212 | 95  | 4.3 | 99.1        |
| Book, 2003 [115]      | NIH, խ-դ         | ԱՄՆ      | անդամներ                               | 34  |     |     | 97.1        |
| Bouguerra, 1996 [116] | NIH, խ-դ         | Թունիս   | Հայտնի ՑՀ                              | 94  | 84  |     |             |
| Boy et al, 1994       | NIH, c-c         | Իտալիա   | Հայտնի ՑՀ                              | 50  | 96  |     |             |

| [117]                       |          | (Սարդինիա) |                           |          |      |      |      |
|-----------------------------|----------|------------|---------------------------|----------|------|------|------|
|                             |          |            |                           | Սահարավի |      |      |      |
|                             |          |            |                           | Արաբներ  |      |      |      |
| Catassi, 2001 [118]         | NIH, խ-դ | Ալժիր      | Արաբներ                   | 79       | 91   | 95.6 |      |
| Colonna, 1990               |          |            |                           |          |      |      |      |
| [119]                       | NIH, վ-խ | Իտալիա     | Հայտնի ՑՀ                 | 148      | 95   |      |      |
| Congia, 1994 [120]          | NIH, վ-խ | Թուրքիա    | Հայտնի ՑՀ                 | 65       | 91   |      |      |
| Congia, 1992 [121]          | NIH, վ-խ | Իտալիա     | Հայտնի ՑՀ                 | 25       | 96   |      |      |
| Csizmadia, 2000             |          |            | Դաունի                    |          |      |      |      |
| [44]                        | NIH, խ-դ | Հոլանդիա   | համախտանիշ                | 10       | 100  | 20   | 100  |
| Djilali-Saiah, 1994         |          |            |                           |          |      |      |      |
| [122]                       | NIH, վ-խ | Ֆրանսիա    | Հայտնի ՑՀ                 | 80       | 89   |      |      |
| Djilali-Saiah, 1998         |          |            |                           |          |      |      |      |
| [123]                       | NIH, վ-խ | Ֆրանսիա    | Հայտնի ՑՀ                 | 101      | 83   |      |      |
| Erkan, 1999 [124]           | NIH, վ-խ | Թուրքիա    | Հայտնի ՑՀ                 | 30       | 40   |      |      |
|                             |          |            | 1ին մակարդակի<br>ընտանիքի |          |      |      |      |
| Farre, 1999 [125]           | NIH, խ-դ | Իսպանիա    | անդամներ<br>Պոպուլյացիայի | 60       | 93.3 |      |      |
| Fasano, 2003 [40]           | NIH, խ-դ | ԱՄՆ        | սկրինինգ                  | 98       | 83.7 | 22.5 | 100  |
| Fernandez-<br>Arquero, 1995 |          |            |                           |          |      |      |      |
| [126]                       | NIH; վ-խ | Իսպանի     | Հայտնի ՑՀ                 | 100      | 92   |      |      |
| Ferrante, 1992              |          |            |                           |          |      |      |      |
| [127]                       | NIH; վ-խ | Իտալիա     | Հայտնի ՑՀ                 | 50       | 88   |      |      |
| Fine, 2000 [128]            | NIH; վ-խ | ԱՄՆ        | Հայտնի ՑՀ                 | 25       | 88   |      |      |
| Howell, 1995 [129]          | NIH; վ-խ | Անգլիա     | Հայտնի ՑՀ                 | 91       | 91   |      |      |
| Ilтанen, 1999               |          |            |                           |          |      |      |      |
| [130,131]                   | NIH; վ-խ | Ֆինլանդիա  | Հայտնի ՑՀ                 | 21       | 90   |      |      |
| Johnson, 2004               |          |            |                           |          |      |      |      |
| [132]                       | վ-խ      | Նյու Յորք  | Հայտնի ՑՀ                 | 44       | 86   | 41   |      |
| Johnson, 2004               |          | Փարիզ,     |                           |          |      |      |      |
| [132]                       | վ-խ      | Ֆրանսիա    | Հայտնի ՑՀ                 | 66       | 93   | 21   |      |
| Karell, 2003 [33]           | NIH; խ-դ | Ֆրանսիա    | Հայտնի ՑՀ                 | 92       | 87   | 6.5  | 93.5 |
|                             | NIH; խ-դ | Իտալիա     | Հայտնի ՑՀ                 | 302      | 93.7 | 5.6  | 89.4 |

|                                  |          |                             |                             |     |      |      |      |
|----------------------------------|----------|-----------------------------|-----------------------------|-----|------|------|------|
|                                  | NIH; խ-դ | Ֆինյանդիա                   | Հայտնի ՑՀ                   | 100 | 91   | 5    | 96   |
|                                  | NIH; խ-դ | Նորվեգիա                    | Հայտնի ՑՀ                   | 326 | 91.4 | 5.2  | 96.6 |
|                                  | NIH; խ-դ | Անգլիա                      | Հայտնի ՑՀ                   | 188 | 87.8 | 8    | 95.7 |
| Kaur, 2003 [133]                 | NIH; խ-դ | Հնդկաստան                   | Հայտնի ՑՀ<br>ՑՀ ընտանիքի    | 35  | 97.1 |      |      |
| Lewis, 2000 [134]                | NIH; խ-դ | ԱՄՆ                         | անդամ                       | 101 | 90   |      |      |
| Lio, 1998 [135]                  | NIH; վ-խ | Իտալիա                      | Հայտնի ՑՀ<br>ՑՀ ընտանիքի    | 18  | 100  |      |      |
| Liu, 2002 [41]                   | NIH; խ-դ | Ֆինյանդիա                   | անդամ<br>Դպրոցականների      | 260 | 96.9 | 2.7  | 99.6 |
| Maki, 2003 [45]                  | NIH; խ-դ | Ֆինյանդիա                   | սկրինինգ                    | 56  | 85.7 |      |      |
| Margaritte-Jeannin,<br>2004 [35] | խ-դ      | Իտալիա                      | Հայտնի ՑՀ                   | 128 | 86   |      |      |
|                                  | խ-դ      | Ֆրանսիա                     | Հայտնի ՑՀ                   | 117 | 87   |      |      |
|                                  | խ-դ      | Սկանդինավիա                 | Հայտնի ՑՀ                   | 225 | 92   |      |      |
| Mazzilli, 1992 [136]             | NIH; վ-խ | Իտալիա                      | Հայտնի ՑՀ                   | 50  | 92   |      |      |
| Michalski, 1995<br>[137]         | NIH; վ-խ | Իռլանդիա                    | Հայտնի ՑՀ                   | 90  | 97   |      |      |
| Mustalahti, 2002<br>[14]         | NIH; խ-դ | Ֆինյանդիա                   | ՑՀ կամ ՀԴ<br>ընտանիքի անդամ | 29  | 100  |      |      |
| Neuhausen, 2002<br>[138]         | NIH; խ-դ | Իսրայել<br>Իսպանիա,<br>Գրան | Բեդուին Արաբներ             | 23  | 82.6 | 56.5 | 100  |
| Pen̄a-Quintana,<br>2003 [139]    | վ-խ      | Կանարիա                     | Հայտնի ՑՀ                   | 118 | 92.4 | 0    | 92.4 |
| Perez-Bravo 1999<br>[140]        | NIH; խ-դ | Չիլի                        | Հայտնի ՑՀ                   | 62  | 11.3 | 25.8 | 37.1 |
| Ploski, 1993 [141]               | NIH; վ-խ | Շվեդիա                      | Հայտնի ՑՀ                   | 94  | 95   |      |      |
| Ploski, 1996 [142]               | NIH; խ-դ | Շվեդիա                      | Հայտնի ՑՀ                   | 135 | 92   | 4.4  | 96.3 |
| Polvi, 1996 [34]                 | NIH; խ-դ | Ֆինյանդիա                   | Հայտնի ՑՀ                   | 45  | 100  |      | 100  |
| Popat, 2002 [143]                | NIH; խ-դ | Շվեդիա                      | Հայտնի ՑՀ                   | 62  | 93,6 |      |      |
| Ruiz del Prado,<br>2001 [144]    | NIH; վ-խ | Իսպանիա                     | Հայտնի ՑՀ                   | 38  | 95   |      |      |
| Sachetti, 1998 [145]             | NIH; վ-խ | Իտալիա                      | Հայտնի ՑՀ                   | 122 | 87   |      |      |

Հետազոտությունների մեծ մասը կոնտրոլ խմբում ընդգրկել են պացիենտների, որոնց չի կատարվել բարակ աղիքի բիոպսիա, ընդգրկված չէ HLA տիպավորման կարևորությունը ՑՀ ախտորոշման հարցում: Այդ հետազոտությունները հստակ արտացոլում են HLA-DQ2 և HLA-DQ8 հանդիպման հաճախականությունը ՑՀ հիվանդների համար: Աղյուսակ 4-ում ներկայացված են AHRQ 2004թ.-ի [10] զեկույցները ՑՀ ախտորոշման հարցում և որոշ հետազոտությունների մասին, որոնք տպագրվել են հոկտեմբեր 2003 թ.-ին: Բոլոր հետազոտություններում ներառված են եղել 10-ից ավել հիվանդներ: Ինչպես վկայում են AHRQ զեկույցները՝ նոր հետազոտությունները չեն փոխել HLA-DQ2 և HLA-DQ8-ի զգայունության մասին նախկին արդյունքները ՑՀ համար: HLA-DQ2 զգայունությունը բարձր է (միջինը 91%; p25–p75 86.3%– 94.0%) և կոմբինացված HLA -DQ8 (ամենաքիչը մեկը դրական է), այն դառնում է ավելի բարձր զգայուն(միջինը 96.2%; p25–p75 94.6%–99.8%): Դա նշանակում է, որ այն անհատը, ով ունի բացասական արդյունք DQ2 և DQ8-ի համար, ունի ՑՀ զարգացնելու չնչին հավանականություն: HLA-DQ2-բացասական և HLA-DQ8-բացասական քիչ տոկոս հիվանդների մասին փաստերը բավականաչափ ուսումնասիրված են [33– 35]: HLA-DQ2 և HLA-DQ8 զգայունությունը ՑՀ համար ներկայացված է Գերմանական ապացուցողական հիմք ունեցող հանձնարարականներում (Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis) [33a]: Այն իր մեջ ներառել է 31 հետազոտություններ ընդգրկելով փոքր աղիքի բիոպսիայի չենթարկված կոնտրոլ խումբ: HLA-DQ2-ի սպեցիֆիկությունը ցածր է (միջինը 74%; p25–p75 65%–80%). HLA-DQ8 սպեցիֆիկությունը գնահատված է 9 հետազոտություններում և ունի միջինը 80% զգայունություն (p25–p75 75%–87.5%). HLA-DQ2/HLA-DQ8 կոմբինացիայի զգայունությունը տարբեր հետազոտական պոպուլյացիաներում տատանվում է լայն սպեկտրում՝12%-68%, միջինը կազմելով՝ 54%: Երկարաժամկետ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ կոնտրոլ խմբում գտնվող ոչ-ՑՀ անհատների 43%-ը ունեցել են դրական DQ2 և/կամ DQ8 (սպեցիֆիկությունը 57%) [36]: Որպես հավելում վերևում նշված դրական HLA-DQ2

և/կամ HLA-DQ8-ին, DQ կոմպլեքսի կոմբինացիան կարող է ներկայացնել ՅՀ զարգացման ռիսկի մասին ինֆորմացիա: Անհատները, և դրական, և բացասական HLA-DQ2 հետերոդիմեր ունեցող, ովքեր հոմոզիգոտ են միայն HLA-DQ2 կոմպլեքսի (DQB1 02) b-շղթայի համար, ունեն ՅՀ զարգացնելու բարձր հավանականություն [35,37]: Այս պատճառով HLA-DQ տիպավորումը պետք է արվի HLA-DQ2 և HLA-DQ8 մոլեկուլի ԴՆԹ-ի չորս ալելների թեստավորմամբ: Ավանդաբար, HLA տիպավորումը եղել է համեմատաբար թանկ, բայց հիմա տեխնիկայի զարգացվածության շնորհիվ (օր.՝ եզակի նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմ օգտագործվի) հավանաբար այդ թեստավորումը կլինի ավելի մատչելի [30]: Առկա է միայն մեկ հեռանկարային հետազոտություն, որը կիրականացնի HLA-DQ տիպավորումը ՅՀ ախտորոշելու համար [36]: HLA տիպավորման, ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների, և փոքր աղիքի բիոպսիայի ախտորոշիչ արժեքը հետազոտվել է 463 մեծահասակ հիվանդների մոտ, ովքեր ունեցել են ՅՀ կլինիկական կասկած: Հետազոտությունը ներկայացված է եղել ներկայիս գեկոյցներում, որպես խոշոր հիստեոհամատեղելի կոմպլեքս անտիգեն, որոնք ի հայտ են գալիս ամբողջ կյանքում: Բոլոր 16 ՅՀ հիվանդները (թավիկների ատրոֆիայով և GFD նկատմամբ կլինիկական պատասխանով) եղել են HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 դրական, բայց ՅՀ դեպքեր չի արձանագրվել 255 HLA-DQ2-բացասական և HLA-DQ8-բացասական հիվանդների մոտ: Քանի որ, բացասական HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 անհատների մոտ ՅՀ զարգացման հավանականությունը շատ ցածր է, HLA-DQ տիպավորման հիմնական դերը ՅՀ ախտորոշման մեջ կայանում է ախտորոշումը բացառելու կամ հավանականությունը նվազեցնելու մեջ: Որոշ տվյալներ վկայում են, որ HLA-DQ2/HLA-DQ8 տիպավորումը դեր ունի հիվանդություն-փնտրող մարտավարության մեջ, այն անհատների մոտ, ովքեր ունեն ՅՀ զարգացնելու մեծ հավանականություն: Այդ անհատներն են՝ հաստատված ՅՀ հիվանդի առաջին կարգի բարեկամները [3], հիվանդները՝ իմունային և ոչ իմունային խնդիրներ ունեցող, որոնք կապված են ՅՀ հետ (Աղյուսակ 2):

HLA-DQ2/ HLA-DQ8 բացասական արդյունքը դարձնում է ՅՀ ախտորոշումը խիստ անհավանական երեխաների մոտ, և չկա անհրաժեշտություն հետազայում ստուգել ՅՀ հակամարմինները:



Աղյուսակ 4. HLA-DQ2 and /or HLA-DQ8 սպեցիֆիկությունը և զգայունությունը ՑՀ համար

|                         |           |  |                   | Զգայունություն, % |                  | Սպեցիֆիկություն, % |
|-------------------------|-----------|--|-------------------|-------------------|------------------|--------------------|
| Հեղինակ, տարի           | Հետ տեսակ | Երկիր                                      | ՑՀ հիվանդների թիվ | DQ2 և/կամ DQ8     | Կոնտրոլ խմբի թիվ | DQ2 և/կամ DQ8      |
| Balas, 1997 [39]        | NIH, վ-խ  | Հայտնի ՑՀ / կոնտրոլ, Իսպանիա               | 212               | 99                | 742              | 54                 |
| Catassi, 2001 [118]     | NIH, խ-դ  | Saharawi Arabs, Algeria                    | 79                | 96                | 136              | 58                 |
| Fasano, 2003 [40]       | NIH, խ-դ  | EMA դր / EMA բաց ԱՄՆ                       | 98                | 100               | 92               | 40                 |
| Hadithi, 2007 [36]      | վ-խ       | Պրոսպեկտիվ հետազ., Հոլանդիա                | 16                | 100               | 447              | 57                 |
| Liu, 2002 [41]          | NIH, խ-դ  | ՑՀ ընտանիքի անդամներ, Ֆինլանդիա            | 260               | 100               | 237              | 32                 |
| Neuhausen, 2002 [138]   | NIH, խ-դ  | ՑՀ ընտանիքի անդամներ, Իսրայել (Բեդուիններ) | 23                | 100               | 52               | 13                 |
| Perez-Bravo, 1999 [140] | NIH, խ-դ  | Հայտնի ՑՀ / կոնտրոլ, Չիլի                  | 62                | 37                | 124              | 85                 |
| Sumnik, 2000 [146]      | NIH, խ-դ  | IDDM սկրինինգ, Չեխիա                       | 15                | 100               | 186              | 12                 |
| Tuysuz, 2001 [150]      | NIH, խ-դ  | Հայտնի ՑՀ / կոնտրոլ, Թուրքիա               | 55                | 91                | 50               | 68                 |

NIH (National Institutes of Health) ցովյալներ [10], m-d (¼ mixed design study), խ-դ՝ խառը դիզայնով հետազոտություն, cc (¼ case control study), վ-խ՝ վերահսկողական խմբով հետազոտություն:

### 2.3. Խորհուրդներ

#### 2.3.1.

Պետք է առաջարկել HLA - DQ2 և HLA - DQ8 տիպավորում անորոշ ՑՀ կլինիկական ախտորոշում ունեցող այն հիվանդներին, ովքեր ունեն բացասական ՑՀ- սպեցիֆիկ հակամարմիններ և փոքր աղիքի բիոպտատներում առկա է չափավոր ախտահարում: Բացասական արդյունքները, այդ երեխաների մոտ, դարձնում են ՑՀ խիստ անհավանական:

#### 2.3.2.

ՑՀ կասկածով հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն բացասական HLA-DQ2 և HLA-DQ8, այլ ախտանիշների առկայության դեպքում պետք է առաջարկել հետագա հետազոտություն:

#### 2.3.3.

Պետք է կազմակերպել HLA-DQ2 և HLA-DQ8 տիպավորումը ՑՀ սկրինինգի ենթակա ռիսկի խմբի հիվանդների շրջանում, եթե այդ թեստերը հասանելի են: Այդ խմբերն են՝ հաստատված ՑՀ հիվանդների առաջին կարգի բարեկամները և իմունային և ոչ իմունային խնդիրներ ունեցող հիվանդները, ինչպիսիքն են T1DM, Դաունի և Տերների համախտանիշը, որոնք համակցված են ՑՀ հետ :

#### 2.3.4

Եթե ՑՀ կարելի է ախտորոշել առանց փոքր աղիքի բիոպսիա կատարելու, ՑՀ արտահայտված կլինիկական նշաններ և արյան մեջ ՑՀ սպեցիֆիկ հակամարմինների բարձր մակարդակներ ունեցող երեխաների մոտ, ապա պետք է կատարվի նաև HLA-DQ2/HLA-DQ8 տիպավորում վերջնական ախտորոշումը հաստատելու համար:

### **3. Հակամարմիններ**

#### **3.1. Ապացուցողական նախադրյալներ**

ՑՀ բնորոշվում է բարձր սպեցիֆիկություն ունեցող աուտոհակամարմիններով, որոնք ուղված են ընդհանուր ՑՀ աուտոանտիգեն TG2 նկատմամբ [10], ինչպես նաև հակամարմիններով DGP նկատմամբ [46]: EMA ուղված է էքստրացելուլյար TG2 նկատմամբ [47]: Բոլոր այդ անտիգենները տիպիկ IgA դասին են պատկանում, բացառությամբ DGP անտիգենի: IgA անբավարարությամբ ՑՀ հիվանդների մոտ, հայտնաբերվում են IgG դասի նմանատիպ անտիգեններ [48]:

Հակամարմինները TG2-ի նկատմամբ, որոնք ստեղծվել են in vivo հիվանդի սեփական TG2-ի նկատմամբ, արտադրվում են փոքր աղիքում կամ այլ հյուսվածքներում (օր.՝ լյարդ, մկան, ԿՆՀ) հակամարմինների համար մատչելի մասերում [47,49]: Հերպեսանման մաշկաբորբը բնորոշվում է գրանուլյար IgA դեպոզիտներով մաշկի մազային ֆոլիկուլներում, որոնք պարունակում են հակամարմիններ տիպ 3 հյուսվածքային տրանսգլուտամինազայի նկատմամբ (TG3): ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների հայտնաբերումը արյան կամ հյուսվածքներում կարող է նախորդել փոքր աղիքում վնասման սկզբին [50,51]: ՑՀ հակամարմինները, ոչ բոլոր ՑՀ հիվանդների արյան մեջ են հայտնաբերվում [10,52], ինչնիցե TG2-սպեցիֆիկ հակամարմինները կարող են ներկա գտնվել փոքր աղիքի հյուսվածքում կամ այլ հիվանդների սեռոնեգատիվ հյուսվածքներում [49,53]. Արյան մեջ հակամարմնային բացասական թեստը նույնպես կարելի է նկատել հերպետիկ դերմատիտի ժամանակ, օրինակ՝ գլուտենի օգտագործման նվազեցումից հետո կամ ինմունոսուպրեսիվ դեղորայք օգտագործելու ընթացքում, կամ հետո [54–56]:

#### **3.2. Ապացուցողական ակնարկ**

##### **Հակամարմինների հայտնաբերում**

IgA և IgG դասի հակա-TG2 հակամարմիններ կարող են հայտնաբերվել հիվանդի արյան մեջ տարբեր իմունոլոգիական թեստերի միջոցով (իմունոֆերմենտային, ռանդոմիզացված և այլն) օգտագործելով մաքուր կամ ռեկոմբինանտ TG2 անտիգեններ կամ հյուսվածքի մսեր/հեղուկներ, որոնք պարունակում են TG2: Ավելի

հաճախ օգտագործվում է շիճուկը, սակայն պլազման կամ ամբողջական արյունը նույնպես կարող են աղբյուր հանդիսանալ [57]։ Իմունոֆլորեսցենտ թեստը ինչպիսին է EMA, պահանջում են մանրադիտակային գնահատում և կարող է պատասխանը տարբեր ձևով մեկնաբանվի։ Չնայած նման սահմանափակումների, EMA թեստի սպեցիֆիկությունը մասնագիտական լաբորատորիաներում 98%-100% է [10,52], և այս թեստը հանդիսանում է ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների հայտնաբերման համար։ ՅՀ հակամարմինները կարող են հայտնաբերվել նաև սինտետիկ պեպտիդների օգտագործմամբ, որոնք համապատասխանում են դեզամինային գլիադինի հաջորդականությանը [46,58]։

Հակամարմինների ծավալները և հետազոտությունների անցկացումը: Շիճուկում հակա-TG2 կամ հակա-DGP ծավալների մակարդակը, որոնք ստացվում են կոնկրետ թեստերի արդյունքում, հիմնվում են անտիգենի աղբյուրի (մարդ կամ կենդանի), որակի, անտիգենի ազդեցության, կարգավորիչների, բուֆերների, չափման մեթոդների, սահմանային արժեքի, արդյունքների հաշվարկման մեթոդի վրա, և այդ պատճառով տարբեր թվային արժեքները, կախված օգտագործած մեթոդից, կարող են տարբերվել։ Չկա համընդհանուր ստանդարտ չափման միավոր, որը կարտահայտի հակամարմնի բացարձակ քանակը Լg կոնցենտրացիաներում, ինչևիցե մեծամասնությունը օգտագործում է հակամարմինների հաշվարկային կորի մեթոդը, տալով թվային պատասխան, որը համասնական է հակամարմինների կենցենտրացիաների հարաբերական միավորներին։ Սա կլինիկական գնահատման նախընտրելի մեթոդ է։ Հակամարմինային թեստերը հաշվարկում են արդյունքների ներմուծման արժեքի տոկոսից, մատուցելով թվային արժեքներ, որոնք կորելացվում են հակամարմինների կոնցենտրացիայի լոգարիթմային արժեքների հետ։ Չնայած այդ տարբերություններին, բազմաթիվ հակա-TG2 թեստերը ունեն հավասարապես բարձր զգայունություն և սպեցիֆիկություն նույն արյան նմուշի մեջ [59]։ Առկա է նաև ներլաբորատորային բազմազանություն [60]։ Որպես լրացում, կարող է լինել նմուշից նմուշ տարբերություն, կախված տվյալ հակա-TG2 թեստից, որը պետք է մանիթորինգի ենթարկվի որակի կոնտրոլ մատերիալով։ Կլինիկայում կոնկրետ

հակամարմնայի թեստի անցկացումը կախված է մի շարք բնութագրիչներից՝ հիվանդից (տարիք, գենետիկ նախատրամադրվածություն, IgA անբավարարությունից), նախաթեստի անցկացումից, ընդունված գլուտենի քանակից: Այս փաստերը պետք է հաշվի առնել, դրական կամ բացասական արդյունքները վերլուծելուց և օպտիմալ սահմանները որոշելուց [55,59,61]: Սա կարելի է կատարել, աշխատանքի բնութագրիչների կորի ծրագրում հաշվի առնելով զգայունությունը առանձնահատկության նկատմամբ: Հակա-TG2 հակամարմինները կարող են հայտնաբերվել նաև թքում: Բավարար զգայունություն և սպեցիֆիկություն չի ձեռք բերվել տարածված առկա իմունոֆլորեսցենտային մեթոդով հետազոտություններից [62,63], թեև անտիգենների հայտնաբերման թեստերը համարվում են ավելի հաջողակ [64]: Չկա հիմնավոր մեթոդ, որը կհայտնաբերի սպեցիֆիկ ՑՀ հակամարմինները կղանքի օրինակներից [65]:

Արյան մեջ հակա-TG2 հակամարմնի թեստը կարելի է անցկացնել անմիջապես օգտագործելով արագ թեստերի հավաքածուն (POC թեստ) [57,66,67], բայց որպես կեսքանակային թեստ շրջանառող հակամարմինների համար: Հակա-TG2 հակամարմինների հայտնաբերումը POC թեստի միջոցով կարող է հասնել ՑՀ ախտորոշման հարցում մեծ ճշգրտության , և ESPGHAN ապացուցողական զեկույցները ՑՀ սեռոլոգիայի [11a] զեկույցների միավորված զգայունություն 96.4% և միավորված սպեցիֆիկություն 97.7%, ինչնիցե IgA-հակաTG2 կամ EMA ավելի լավ արդյունքներ ունեն: Հրատարակված ուսումնասիրությունները մինչ այժմ հիմնված էին բնակչության այն մասի վրա, որը ՑՀ զարգացնելու բարձր հակվածություն ունի, քանի որ բոլոր հիվանդների 60.3% ունեցել է բիոպսիայով հաստատված ՑՀ բնորոշ պատկեր: Ենթադրելով ՑՀ տարածվածությունը 5% անախտանիշ երեխաների մոտ, դրական կանխատեսվող արժեքը կլինի 68,6%, իսկ բացասական կանխատեսվող արժեքը կլինի 99.8% [11a]: Փորձաքննական լաբորատորիաները կամ դիտորդները ունեն մեծ ազդեցություն EMA և արագ թեստերի արդյունքները ճշտության վրա [67]:

## **Հիվանդության կանխատեսում**

Հակա-TG2 և/կամ EMA ասոցացված են երեխաների և դեռահասների մոտ ՅՀ զարգացնելու բարձր հավանականության հետ [10,52], բայց, հակա-TG2 ցածր մակարդակներ նկարագրվել են նաև բազմաթիվ այլ իրավիճակներում, որոնք կապված չեն ՅՀ հետ, օրինակ՝ այլ աուտոիմուն հիվանդություններ, ինֆեկցիաներ, ուռուցք, միոկարդի վնասում, լյարդի հիվանդություններ, պսորիազ [68–70]: Այդ հակամարմինները ասոցացված չեն EMA ռեակցիայի հետ, և դրանով է բացատրվում EMA-ի բարձր զգայունությունը ՅՀ ախտորոշելու համար: 2004-2009թ.-ի ESPGHAN կատարված EMA արդյունքների հիման վրա ապացուցողական գեկույցները ՅՀ սեռոլոգիայի տվյալները [11a] միավորում է դրական և բացասական տոկոսային հավանականությունը համապատասխանաբար 31.8 (95% վստահելի սահման 18.6-54.0) եւ 0.067 (95% վստահելի սահման 0.038-0.12): Հետագայում, EMA-ի արդյունքները ավելի հոմոգեն էին այլ ՅՀ կապված հետազոտությունների հետ համեմատած և ունեցան ավելի բարձր ախտորոշիչ միավոր 553.6: Այս ամենից ենթադրվում է, որ եթե EMA թեստը դրական է, ապա ՅՀ զարգացնելու հավանականությունը բարձր է [11a]: Դրական EMA թեստը կապված է նաև հետագայում թավիկների ատրոֆիա զարգացնելու հետ և երեխաների, և մեծահասակների մոտ [50,71–73], ովքեր ի սկզբանե չեն մտնում ՅՀ հյուսվածքաբանական չափանիշների մեջ, քանի որ ունեն փոքր աղիքի նորմալ կառուցվածք: ESPGHAN ՅՀ հակամարմինների վերաբերյալ գեկույցներում , հակա-TG2 հակամարմինների չափումը ELISA թեստով ավելի ցածր էր քան EMA թեստավորումը [11a]: Հնարավոր չէր ձեռք բերել միավորված հետազոտում զգայունության և սպեցիֆիկության վերաբերյալ տարասեռ զարգացող հետազոտությունների համար, բայց 11-15 հետազոտական պոպուլյացիայի համար զգայունությունը կազմում էր 90%, 13-15 հետազոտական պոպուլյացիայի համար սպեցիֆիկությունը կազմում էր 90%: Բազմաթիվ հետազոտություններ վկայում են, որ շիճուկում հակա-TG2 բարձր քանակը թավիկների ատրոֆիայի մասին վկայում է ավելի լավ, քան ցածր կամ սահմանային արժեքները [55,74,75]: Այդ հետազոտությունները առաջ են բերում այն միտքը, որ բարձր հակա-TG2 հակամարմինների մակարդակները կարող են գերազանցել նորմայի վերին

սահմանը 10 անգամ՝ կոնցենտրացիա կախված հակամարմնային թեստերում, որոնք հիմնվում են կալիբրացիոն կորերի վրա: Շիճուկում հակա-TG2 թեստավորումը առաջնային նախընտրելի մոտեցումն է ՑՀ ախտորոշման հարցում: Նմանատիպ բարձր արժեքների թվերը որոշված են տարբեր թեստերի կողմից, որոնք ներկայացված են առաջին հավելվածում: Չնայած, հակա- DGP հակամարմինների թեստերը ավելի լավ արդյունքներ ունեն քան սեփական գլիադինի նկատմամբ հակամարմինների թեստերը, այն ունի ավելի ցածր արդյունք հակա-TG2 կամ EMA թեստերի հետ համեմատած [55,11a,76]: Բայց այս թեստերը պետք է անցկացվեն կարևոր հետազոտական աշխատանքներում այն հիվանդների մոտ, ովքեր նախօրոք ընտրված չէի հակա-TG2 կամ EMA թեստերի համար: Որպես լրացում, այս թեստերի դերը պետք է ենթարկվի հետագա ուսումնասիրություններին 2-3 տարեկան երեխաների մոտ ՑՀ ախտորոշելու հարցում: Այդ հետազոտությունների արդյունքները պետք է համեմատվեն հակա-TG2 կամ EMA թեստերի արդյունքեր հետ [58,77,78]: Սովորական կամ սեփական գլիադին հակամարմնային թեստը սովորաբար ունի ցածր սպեցիֆիկություն և զգայունություն [10,11a]: Չնայած կան հետազոտություններ, որ այս թեստի զգայունությունը երկու տարեկանից փոքր երեխաների մոտ ավելի բարձր է քան EMA և հակա-TG2 թեստերը [79]: Ցավոք, սպեցիֆիկությունը այս տարիքային խմբում ցածր է և հակա-գլիադինային հակամարմնային թեստը կլինիկական պրակտիկայում անօգուտ է: Այսպիսով, խորհուրդ է տրվում կատարել բարակ աղիքի բիոպսիա փոքր տարիքի երեխաների մոտ, ովքեր ունեն ՑՀ կասկած, անգամ այն դեպքում, երբ իրենց սեռոլոգիան բացասական է [73,80]: Եթե հայտնաբերվում է թավիկների ատրոֆիա այն երեխաների մոտ, ովքեր ունեն բացասական ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ, ապա հետագայում միշտ պետք է գլուտենային պրովոկացիոն պրոցեդուրը իրականացվի, որպեսզի ՑՀ հաստատվի, որպես էնտերոպաթիայի պատճառ: IgA անբավարարությունը երեխաների որոշակի ենթախմբում նույնպես պետք է հաշվի առնվի արդյունքների վերլուծության ժամանակ և որպես դիագնոստիկ թեստ: Կարևոր է բացառել IgA-ի անբավարարությունը շիճուկում ընդհանուր IgA

մակարդակը չափելով: IgA-անբավարարություն ունեցող երեխաները պետք է նաև գնահատվեն IgG դասի բազիսային թեստերի նկատմամբ [26]:

### 3.4. Խորհուրդներ

3.4.1.  Բոլոր հակամարմինային թեստերը, որոնք օգտագործվում են մանկական տարիքում ՑՀ ախտորոշելու և հաստատելու համար, պետք է համեմատվեն ստանդարտ պայմաններում անցկացվող մասնագիտական լաբորատորաներում դրական EMA հետազոտության պատասխանների հետ և անցկացվեն ամենաքիչը 50 հոգի ակտիվ ՑՀ ունեցող և 100 հոգի կոնտրոլ խմբերում, տարբեր տարիքային խմբերին պատկանող երեխաների շրջանում:

Ալտերնատիվ տարբերակ: ՑՀ ախտորոշիչ թեստը կհամեմատվի երեխաների մոտ EMA-ի տեստին նման թեստերի հետ, օրինակ՝ հյուսվածքաբանական արդյունքների կամ այլ հակա-G2 թեստի հետ: Այդ թեստը կհամարվի հուսալի, եթե ունենա >95% նմանություն համեմատվող թեստի հետ: Երկու դեպքում էլ, պետք է հաշվի առնվեն վիճակագրական տվյալները:

3.4.2.  Պետք է որոշվեն օպտիմալ սահմանային արժեքները (ULN, Վերին Սահմանային Նորմա) հակամարմինների թեստերի դրական արժեքների համար: Դա կարելի է ստանալ ընթացիք չափորոշիչները հաշվարկելով զգայունությունը և սպեցիֆիկությունը տարբեր սահմանային արժեքների համար /կորի տեսքով/:

Նոր հակա-TG2 հակամարմինների թեստերի դեպքում, բարձր դրական արժեքները նույնպես պետք է սահմանվեն (ՎՆՍ սահմանում):

3.4.3.  Այն լաբորատորիաները, որոնք տրամադրում են ՑՀ հակամարմինները որոշելու համար թեստեր, պետք է շարունակաբար ենթարկվեն Եվրոպական մակարդակի որակական վերահսկմանը:

3.4.4.  Հակա-TG2 կամ հակա-DGP լաբորատոր թեստերի արդյունքները պետք է ներկայացվեն թվային արժեքներով՝ սպեցիֆիկ Ig դասի, արտադրողի, սպեցիֆիկ թեստերի հավաքածույի սահմանային արժեքի, և (եթե հնարավոր է) «բարձր» հակամարմնային արժեքների հետ:



3.4.5. (☒) EMA արդյունքների տվյալները պետք է պարունակեն տեղեկատվություն հետազոտված սպեցիֆիկ Ig դասի մասին, արդյունքների մեկնաբանման (դրական կամ բացասական), սահմանային ծավալի մասին, վերցված հյուսվածքի մասին: Կարևոր է նաև ունենալ ինֆորմացիա վերին ծավալային արժեքի մասին, որը դեռ կարող է լինել դրական:

3.4.6. (☒) Եթե արագ կամ կոնտակտի տեղում ՑՀ հակամարմնային թեստը օգտագործվում է առողջապահական մասնագետի կողմից, ապա պետք է արձանագրվեն օգտագործվող գործիքի, հետազոտվող հակամարմինների դասի և IgA անբավարության մասին տվյալները:

3.4.7. (☒) ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների ախտորոշիչ թեստերը պետք է լինեն առաջին ընտրության միջոց, որոնք թույլ կտան տարբերակել ՑՀ կասկածելի հիվանդների ախտանիշները և նշանները և կատարել հետագա ախտորոշիչ հետազոտություններ(օր.՝ մաքուր սեռոլոգիական թեստեր, HLA տիպավորում, փոքր աղիքի բիոպսիա) կամ ՑՀ-նը բացառել: Հիվանդները պետք է ստուգվեն ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների համար, երբ նրանք սնվում են գլուտեն-պարունակող սննդակարգով:

3.4.8. (☒) Սիմպտոմատիկ հիվանդների առաջնային թեստավորման ժամանակ, առաջարկվում է IgA դասի հակա-TG2 կամ EMA թեստերի անցկացում արյան նմուշում: Եթե շիճուկում IgA-ի ամբողջական քանակը հայտնի չէ, ապա խորհուրդ է տրվում նաև ստուգել այն:

(☒) Այն նյութերում, որտեղ առկա է հիմնական կամ երկրորդային հումորալ IgA անբավարություն, խորհուրդ է տրվում ամենաքիչը մեկ IgG դասի CD հակամարմինների (IgG հակա-TG2, IgG հակա-DGP, կամ IgG EMA, կամ խառնած հավաքածուների IgA կամ IgG հակամարմինների համար) ստուգում:

3.4.9. (☒) Սիմպտոմատիկ հիվանդների առաջնային թեստավորման ժամանակ, առաջարկվում է IgA դասի հակա-TG2 կամ EMA թեստերի անցկացում արյան նմուշում: Եթե շիճուկում IgA-ի ամբողջական քանակը հայտնի չէ, ապա խորհուրդ է տրվում նաև ստուգել այն:

(☒) Այն նյութերում, որտեղ առկա է հիմնական կամ երկրորդային հումորալ IgA անբավարություն, խորհուրդ է տրվում ամենաքիչը մեկ IgG դասի CD հակամարմինների (IgG հակա-TG2, IgG հակա-DGP, կամ IgG EMA, կամ խառնած հավաքածուների IgA կամ IgG հակամարմինների համար) ստուգում:

3.4.10.(☒) Այն թեստերը, որոնց միջոցով հայտնաբերվում են սեփական գլխադինի նկատմամբ IgG կամ IgA հակամարմինները (գլխադին կամ հակա-գլխադինային հակամարմնային թեստ) չպետք է օգտագործվեն ՑՀ ախտորոշելու համար:

3.4.11.(☒) Այն թեստերը, որոնց միջոցով հայտնաբերում են IgG կամ/և IgA հակամարմինները դեզամիդացված գլխադինային պեպտիդների նկատմամբ, կարող են օգտագործվել որպես լրացուցիչ թեստեր այն երեխաների մոտ, ովքեր ունեն բացասական ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ, բայց ունեն նաև ՑՀ բնորոշ կլինիկական ախտանիշներ և նշաններ, հատկապես, եթե նրանք փոքր են երկու տարեկանից:

3.4.12. (☒) Այն թեստերը, որոնց միջոցով հայտնաբերվում են տարբեր տեսակի հակամարմիններ (IgG, IgA, արտազատական IgA) խորհուրդ չի տրվում կատարել կղանքային նմուշներում:

3.4.13.(☒) Հակա-TG2 կամ հակա-DGP հակամարմինների որոշումը, որոնց նպատակն է գնահատել նրանց մակարդակի նվազումը գլյուտենային դիետայի ընթացքում, պետք է անցկացվի նույն թեստերի միջոցով, որոնք օգտագործվել են բուժումից առաջ:

3.4.14.(☒) Հակամարմինային թեստերի արդյունքների մեկնաբանման համար, պետք է հաշվի առնվեն՝ շիճուկում IgA մակարդակը, հիվանդի տարիքը, գլյուտենի սպառումը:

(☒) Եթե գլյուտենի արտազատումը կամ կիսատրոհման պարբերությունը երկարատև է (շաբաթներից տարիներ), ապա բացասական թեստի պատասխանը հուսալի չէ:

3.4.15.(☒) IgA- կոմպետենտ նյութերի դեպքում, եզրակացությունը պետք է արվի անմիջապես IgA դասի հակամարմինների թեստավորումից: (☒) IgA- ոչ

կոմպետենտ նյութերի դեպքում, եզրակացությունը պետք է արվեն անմիջապես IgG դասի CD հակամարմինների թեստերից:

3.4.16. (X) Եթե IgA դասի CD հակամարմինները բացասական են IgA-կոմպետենտ ախտանշանային նյութում, ապա քիչ հավանական է, որ ՑՀհանդիսանում սիմպտոմների առաջացման պատճառ:

ՑՀ-ի հետագա թեստավորումը խորհուրդ չի տրվում, եթե չկան համապատասխան բժշկական ցուցումներ(երկու տարեկանից փոքր երեխաներ, գլյուտենի սահմանափակ օգտագործում, չկա ընտանեկան նախատրամադրվածություն կամ այլ նախատրամադրող գործոններ, առկա է իմունաճնշիչ դեղորայքի օգտագործում):

3.4.17.(X) Երեխաները, ովքեր ունեն դրական ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ պետք է ուղեգրվեն մանկական գաստրոքէնտերոլոգի մոտ ՑՀ հաստատելու կամ բացառելու համար:

3.4.18.(X) Մաշկի իմունոֆլուորեսցենտային հետազոտությամբ ապացուցված հերպեսանման դերմատիտը նույնպես կարող է դիտվել որպես գլյուտենային զգայունություն :

3.4.19.(X) Եթե IgA- կոմպետենտ նյութում բոլոր IgA դասի CD հակամարմինները բացասական են, բայց առկա է IgG դասի հակա-TG2 կամ EMA կամ հակա-DGP դրական պատասխան, ապա լրացուցիչ թեստերի անցկացման որոշումը պետք է կայանա բոլոր լաբորատոր և կլինիկական պարամետրերով, այդ թվում պետք է հաշվի առնել գլյուտենի նախորդ լրացուցիչ ընդունումը:

#### 4. Բիոպսիա

##### Հյուսվածքաբանություն

ՑՀ ժամանակ նկատվող փոփոխությունների տարբեր օրինակներ են առկա [83]: Այդ օրինակները ներառում են՝ պարզիալ կամ տոտալ թավիկային ատրոֆիա, երկարացած խոռոչ, թավիկների և կրիպտային բջիջների շերտի հարաբերության նվազում, կրիպտային բջիջներում միտոտիկ ինդեքսի ավելացում, ինտրաէպիթելյար

լիմֆոցիտների խտության ավելացում, ինտրաէպիթելյար լիմֆոցիտների միտոտիկ ինդեքսի բարձրացում, պլազմատիկ բջիջների, լիմֆոցիտների, մաստոցիտների, էոզինոֆիլների և բազոֆիլների ներսփռում սեփական թաղանթում (lamina propria): Բացի դրանից, դժվար տարբերակվող թարթչային մակերեսի առկայությունը նույնպես կարելի է դիտարկել որպես էպիթելիալ բջիջներում առկա անկանոնություններ: Այդ բջիջները դառնում են տափակ, խորանարդաձև և կեղծ բազմաշերտանի:

Պարզ է դարձել, որ ՑՀ ժամանակ առկա է լայն սպեկտրի հյուսվածքաբանական պատկեր՝ սկսած նորմալ թավիկային կառուցվածքից մինչև թավիկների ատրոֆիա [83]: Ըստ Մարշի դասակարգման, ախտահարումները ընդգրկում են ինֆիլտրատիվ, հիպերպլաստիկ և ատրեֆիկ պատկեր: Այդ դասակարգումը ենթարկվել է որոշակի փոփոխությունների [84,85]: Պաթոլոգիական գեկույցները պետք է ներառեն տվյալներ՝ տեղադրության, թավիկների ախտահարման աստիճանի մասին (նորմալից մինչև որոշակի ախտահարման աստիճան), կրիպտաների, թավիկների/կրիպտաների հարաբերության, IEL թվաքանակի մասին: Ինֆիլտրատիվ բորբոքում է համարվում, երբ թվային արժեքներով առկա է՝ IEL >25/100 էպիթելիալ բջիջի նկատմամբ [86], բայց այս փոփոխությունները պաթոգնոմիկ չեն ՑՀ համար և կարող են հանդիպել այլ դեպքերում, օրինակ՝ կովի կաթի կամ սոյայի նկատմամբ հիպերզգայունության, նորածինների չկարավառվող լուծի, Ադիքային լաբլիոզով վարաքվածության, իմունոդեֆիցիտի, տրոպիկական սպրուի, բակտերիալ գերաճի ժամանակ: Հետևաբար, փոփոխությունները, անգամ ամենաճանր, պետք է մեկնաբանվեն հաշվի առնելով կլինիկական և սեռոլոգիական ախտանիշները և նշանները, ինչպես նաև գլուտեն պարունակող դիետան: Վերջ ի վերջո, կան անհատներ, ովքեր գտնվում են ռիսկի խմբում, քանի որ ունեն դրական ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ, ինֆիլտրատիվ բորբոքումով կամ նույնիսկ նորմալ լորձաթաղանթով աղիների առկայության դեպքում [72,87,88]: Քիչ տվյալներ են առկա իրենց բնական պատմության և GFD անհրաժեշտության մասին:

### **Ցածր աստիճանի էներոպաթիա**

Թույլ փոփոխությունների ժամանակ (չկա թավիկների ատրոֆիա, Մարշ 1), հյուսվածքաբանությունը ցույց է տալիս ցածր սպեցիֆիկություն ՅՀ ախտորոշման համար: Կարևոր է նշել, որ, երբ առկա են ինֆիլտրատիվ փոփոխություններ ՅՀ ախտորոշվում է ընդամենը 10% դեպքերում [83,89,90]: Դրական հակամարմինների մակարդակը բարձրացնում են ՅՀ-ի հավանականությունը, բայց, որոշ դեպքերում սեռոլոգիական զգայունությունը ցածր է [55,91]: Բիոպսիայի իմունոհյուսվածքաբանական անալիզները կարող են ունենան բարձր սպեցիֆիկություն՝ ադինների լորձաթաղանթում gd բջիջների կամ gd/CD3 հարաբերության բարձր արժեքներ(տալիս Մարշ 1-Մարշ 2): Սա բարձրացնում է ՅՀ հավանականությունը, բայց պետք է կատարվի սառեցված, չֆիքսված բիոպսիա: Պարաֆինով պատված բիոպոտատը, որում հաշվի են առնված թավիկների եզրի IEL-ները, նույնպես բարձրացնում է ՅՀ նկատմամբ սպեցիֆիկությունը [92,93]: IgA հակա-TG2 դեպոզիտների առկայությունը լորձաթաղանթում համարվում է սպեցիֆիկՅՀ-ի համար և կանխագուշակում է ավելի ծանր փոփոխությունների զարգացումը [53]:

#### **Ինչպե՞ս կատարել բիոպսիա:**

Բիոպոտատը կարելի է ստանալ բարձր էնդոսկոպիայով կամ ծծող կապսուլայով [94–98]: Ծծող կապսուլայով ստացված բիոպոտատները սովորաբար ավելի որակով են, սկայան բարձր էնդոսկոպիան ունի առավելություններ, օրինակ՝ ավելի կարճ տևողություն, ճառագայթման բացակայություն, բորբոքման օջախից մի քանի նմուշ վերցնելու հնարավորություն: Բացի այդ, էնդոսկոպիան թույլ է տալիս տարբերակիչ դիագնոստիկայի անցկացում այդ թվում ՅՀ հետ, օրինակ՝ ծալքերի բացակայություն, կլոր-հատվածավոր ծալքեր (scalloped folds), ծալքերի միջև լորձաթաղանթի մոզայիկ պատկեր, սակայն այդ նշանների հուսալիությունը ցածր է տոտալ և սուբտոտալ թավիկային ատրոֆիայի ժամանակ [85,99]:

Կարևոր է բազմաքանակ բիոպոտատներ վերցնելը: Նշվել է, որ բորբոքային օջախներն ունեն խայտաբղետ պատկեր [99–102], բացի այդ վերջին աշխատություններում ցույց է տրվել, որ կան փոփոխություններ անգամ նույն ֆրագմենտում [103]: Դեռ

քննարկման փուլում է գտնվում բիոպատառի վերցման տեղի հարցը: Որոշ հիվանդների մոտ ախտահարումը կարող է սահմանափակված լինել դուռդենալ կոճղեզով [100,101], սակայն սա չի հաստատվել այլոց կողմից [103]: Արդյունքում, բիոպատատները պետք է վերցվեն դուռդենումի 2/3 -ից (ամենաքիչը՝ չորս օրինակ), և ամենաքիչը՝ մեկ նմուշ դուռդենալ կոճղեզից:

### **Ախտորոշումից հետո ե՞րբ է պետք անցկացնել բիոպսիա:**

ՑՀ ախտորոշված հիվանդները կարիք չունեն հյուսվածքաբանական վերազնահատմանը GFD վրա: Ախտորոշումը համարվում է բավարար, երբ առկա է ներկա ախտանիշների վերացում և/կամ ՑՀ-ասոցացված հակամարմինների նորմալիզացումը: Եթե GFD-ի վրա փոփոխություն չկա, ապա պետք է կատարել կրկնակի կոնսուլտացիա, որպեսզի վերազնահատվի գլուտեն-պարունակող սննդակարգը: Այս դեպքում կլինի հետագա հետազոտությունների անցկացման անհրաժեշտություն, այդ թվում նոր բիոպսիաներ անցկացնելու անհրաժեշտություն:

### **Երբ և ինչպես կատարել գլյուտենային փորձը**

ՑՀ ախտորոշման դեպքերի մեծամասնությունում գլյուտենային փորձի անցկացման կարիք չկա, բայց որոշ իրավիճակներում, երբ կան կասկածներ ախտորոշման հարցում, այն կարելի է անցկացնել: Երկու տարեկանից փոքր տարիքը գլյուտենային փորձի անցկացման պայման չէ, եթե ախտորոշումը չի դրվել ՑՀ-սպեցեֆիկ հակամարմինների (հակա-TG2 հակամարմիններ և EMA) բացակայության պայմաններում [104]: Գլյուտենային փորձը չեն անցկացնում մինչև երեխայի հինգ տարեկանը լրանալը և պուբերտատային աճի ժամանակ: Գլյուտենային փորձը, միշտ, պետք է անցկացվի բժշկական խիստ վերահսկողության ներքո, ցանկալի է մանկական գաստրոէնտերոլոգի կողմից: Այն պետք է հաջորդի HLA տիպավորմանը և դուռդենումի հյուսվածքաբանական քննությանը: Այդ թվում, փորձը պետք է անցկացվի այն դեպքում, երբ կա համոզվածություն, որ սննդակարգում գլյուտենի ճիշտ քանակություն է առկա: IgA հակա-TG2 հակամարմինների (IgG հակա-TG2 IgA անբավարության ժամանակ ) քանակը պետք է չափվի փորձի ընթացքում:

Կհամարվի, որ հիվանդությունը կրկնվում է (և դրանով ավելի է բարձրացվում ախտորոշման հավաստիությունը), երբ ՑՀ հակամարմինները դառնան դրական, կլինիկական և/կամ հիստոլոգիական ախտանիշները կկրկնվեն: Դրական կլինիկական սեռոլոգիայի/ախտանիշների բացակայության դեպքում, փորձը համարվում է ավարտված երկու տարի անց: Սակայն հետագա հսկողություն պետք է սահմանվի, քանի որ չի բացառվում ապագայում հիվանդության կրկնումը:

#### 4.3. Խորը հուրդներ

4.3.1. (☒) Հյուսվածքաբանական հետազոտմա անհրաժեշտություն չկա այն սիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ (նայել նաև «Ում է պետք ստուգել» ցուցակը), ովքեր ունեն բարձր IgA հակա-TG2 մակարդակ (10 անգամ բարձր ՆՎՍ), հաստատված EMA դրական թեստով, և եթե առկա է HLA-DQ2 և/կամ HLA-DQ8 դրական հետերոդիմերը:

4.3.2. (☒) Եթե բոլոր չափանիշները կատարված են և ԳՁՍ առաջ հյուսվածքաբանական գնահատում չի անցկացվել, ապա հետագայում պետք է լինի սիմպտոմատիկ և ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների մակարդակի իզեցում մինչև նորմա:

4.3.3. (☒) Եթե հակա-TG2 հակամարմինները դրական են քիչ կոնցենտրացիաներում և EMA թեստավորումը բացասական է, ապա ՑՀ ախտորոշումը քիչ հավանական է: Պետք է անցկացվի փոքր աղիքի բիոպսիա ախտորոշումը հաստատելու կամ բացառելու համար:

4.3.4. (☒) Սեռոնեգատիվ հիվանդներին , եթե կա ՑՀ կասկած, խորհուրդ է տրվում կատարել փոքր աղիքի բիոպսիա:

(☒) Եթե հյուսվածքաբանական քննությունը ցույց է տալիս ՑՀ համապատասխան բորբոքային պատկեր, ապա HLA-DQ թեստավորում պետք է անցկացվի: Այդ դեպքում այլ էնտերոպաթիաները նույնպես պետք է հաշվի առնվեն: Այդ հիվանդների մոտ գլյուտենային փորձ պետք է անցկացվի կրկնակի բիոպսիայի հետ համատեղ:

4.3.5. (X) Հակա-TG2/EMA բացակայության ժամանակ, ՑՀ ախտորոշումը քիչ հավանական է: Թույլ բորբոքման պատկերի դեպքում (Մարշ 1), նախկան ՑՀ ախտորոշումը բացառելը՝ լրացուցիչ օգնող հետազոտություններ պետք է անցկացվեն, օրինակ՝ լայնածավալ սեռոլոգիա, HLA, ինտեստինալ դեպոզիտներում IgA հակա-TG2, բարձր IEL gd հաշվարկում:

4.3.6. (X) Երբ դուրս են գալիս բիոպսիան արվում է պատահաբար կամ ախտորոշիչ գործընթացի ընթացքում, և բացահատվում է հյուսվածքի ախտահարում Մարշ 1- Մարշ 3 տիպի, ապա հակամարմինների որոշումը (հակա-TG2 և երկուսից փոքր երեխաների մոտ հակա-DGP) և HLA տիպավորումը պետք է անցկացվի: Դրական ՑՀ հակամարմինների կամ համատեղելի HLA տիպավորման բացակայության դեպքում, պետք է հաշվի առնվեն նաև այլ էնտերոպաթիաներ, օրինակ՝ սննդային ալերգիա, աուտոիմուն էնտերոպաթիա:

4.3.7. (X) Ավելի նախընտերի է բիոպտատը վերցնել վերին էնդոսկոպիայի միջոցով:

4.3.8. (X) Բիոպտատը պետք է վերցվի կոճղեզից (ամենաքիչը մեկհատ) և դուրս են գալիս 2/3 ականից (ամենաքիչը 4 հատ):

4.3.9. (X) Հյուսվածքաբանական եզրակացությունը պետք է ընդգրկի տվյալներ՝ տեղադրության, թավիկների զարգացվածության(նորմայից մինչև ատրոֆիա), կրիպտաների, թավիկներ/ կրիպտաներ հարաբերության, ինտրաէպիթելիալ լեյկոցիտների /IEL/ քանակի մասին: Խորհուրդ է տրվում գրադացիա ըստ Մարշ- Օբերհուբերի:

4.3.10. (X) ԳՁՍ վրա հիվանդները, որոնք լրացրել են ՑՀ չափանիշները բիոպսիայի կարիք չունեն:

4.3.11. (X) Եթե սիմպտոմատիկ հիվանդների մոտ ԳՁՍ պահպանման ընթացքում առաջ խաղացում չկա, ապա կրկնակի մասնագիտական կոնսուլացիայից և սխալները բացառելուց հետո պետք է անցկացվեն այլ հետազոտություններ, այդ թվում ցուցված է լրացուցիչ բիոպսիայի անցկացում:

4.3.12. (X) Գլյուտենային փորձը չի համարվում պարտադիր, եթե չկան համապատասխան պայմաններ: Այդ պայմաններն են՝ առաջնային



ախտորոշման կասկածը, հատկապես այն հիվանդների մոտ, ովքեր ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ չունեն ԳՉՍ սկսելուց առաջ:

4.3.13. (X) Եթե առկա է գլյուտենային փորձի անցկացման ցուցում, ապա այն չպետք է անցկացվի մինչև հիվանդի 5-6 տարեկանը լրանալը կամ պուլբերոտատային աճի ընթացքում:

4.3.14. (X) Գլյուտենային փորձը պետք է անցկացվի բժշկական հսկողության ներքո, նախընտրելի է մանկական գաստրոէնտերոլոգի կողմից:

4.3.15. (X) HLA տիպավորումը և դոուդենալ հյուսվածքի գնահատումը պետք է անցկացվեն մինչև գլյուտենային փորձ սկսելը:

4.3.16. (X) Գլյուտենային փորձի ընթացքում գլյուտենի նորմալ քանակը պետք է ներառի գլյուտենի նորմալ քանակ (մոտավորապես 15 գ/օրը):

4.3.17. (X) Փորձի անցկացման ընթացքում, պետք է ստուգվեն նաև IgA հակա-TG2 հակամարմինները (IgG, եթե կա IgA անբավարարություն): Պետք է համարվի, որ հիվանդությունը վերսկսվել է (հիվանդության ախտորոշումը դարձել ավելի հավանական), երբ ՑՀ սեռոլոգիան, կլինիկական և/կամ հյուսվածքաբանական ախտանիշները դառնում են դրական: Եթե դրական հակամարմինները/ախտանիշները բացակայում են, ապա փորձը համարվում է ավարտված երկու տարի անց: Այդ ժամանակ, նաև, պետք է անցկացվի բիոպսիա: Շարունակական հսկողություն պետք է սահմանվի մինչև երկու տարի, քանի որ այդ ընթացքում հնարավոր է հիվանդության կրկնություն:

### **Ալգորիթմներ**

Երկու ալգորիթմներ են ձևակերպվել հիմնվելով ապացուցողական հիմք ունեցող հանձնարարականների և ուղեցույցների վրա:

**Առաջին ալգորիթմը** (Ալգ. 1) կարելի է վերագրել այն երեխաներին և դեռահասներին, ովքեր չունեն ՑՀ բնորոշող այլ ախտանիշներ և նշաններ: Այս հիվանդների խմբում, ալգորիթմը տրամադրում է հնարավորություն դոուդենալ բիոպսիա կամ հիստոլոգիա չկատարելու: Բայց սա այն դեպքում, երբ բավարարված են որոշակի պայմաններ:

**Երկրորդ ալգորիթմը** (Ալգ. 2) պետք է վերագրվի այն երեխաներին և դեռահասներին, որոնք չունեն ՑՀ բնորոշող ախտանիշներ և նշաններ, սակայն ունեն հիվանդություն զարգացնելու բարձր հավանականություն՝ ՑՀ հիվանդի առաջին կարգի հարազատներ կամ աղյուսակ 2-ում նշված՝ քրոնիկ, իմուն-խթանված կամ քրոմոսոմային հիվանդություններ ունեցողները: Այսպիսի անհատների մոտ պետք է վերագնահատվի նախկինում ունեցած հիվանդությունների նշանները և ախտանիշները, ինչպիսիք են՝ երկաթ դեֆիցիտային անեմիան, լյարդային էնզիմների բարձր քանակությունը, և այն դեպքերը, երբ առկա են եղել սիմպտոմատիկ ալգորիթմներ: Պետք է հաշվի առնել, որ ալգորիթմները 100% կարող են չհամապատասխանել տվյալ դեպքին և կարող են լինել բացառություններ: Ինչևիցե, 2 ալգորիթմները պետք է համապատասխանեն ամենաքիչ 95%-ով հետազոտվող երեխաների և դեռահասների մոտ:

Այդ ուղեցույցները նախատեսված չէին ալգորիթմներ տրամադրելու լայն սկրինինգային հետազոտությունների կամ ոչ կլինիկական՝ ՑՀ պատահաբար հայտնաբերած, դեպքերի համար:

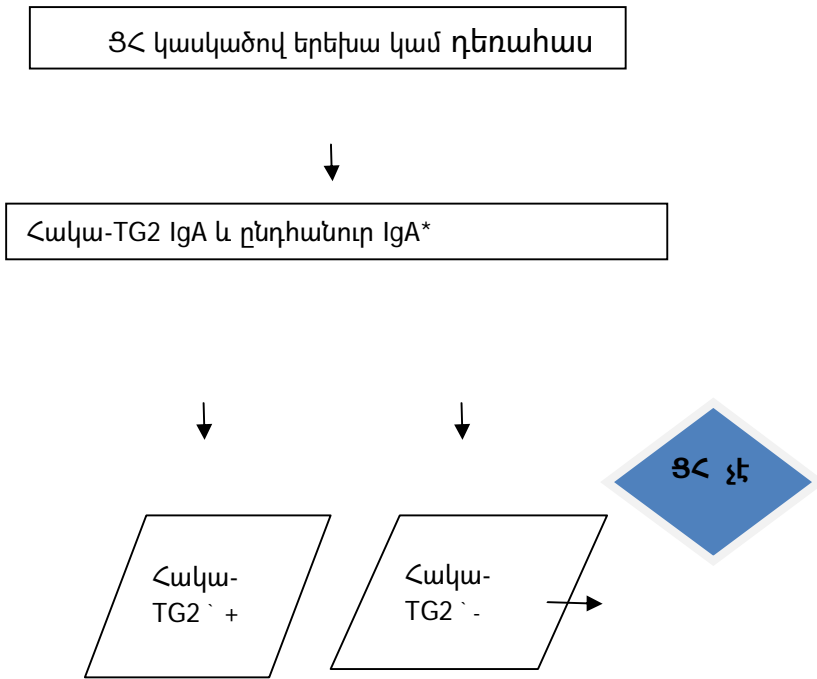
Առաջին ալգորիթմ՝ երեխա կամ դեռահաս այլ կերպ չբացատրվող ՑՀ-ի մասին վկայող նշաններ և ախտանիշներ:

Առաջնահերթ մոտեցումը ախտանշանային հիվանդների մոտ, դա հակա-TG2 IgA հակամարմինների հայտնաբերման թեստի և շիճուկում ընդհանուր IgA որոշման թեստի անցկացումն է, որպեսզի բացառվի IgA անբավարարությունը: Շիճուկում ընդհանուր IgA թեստի որոշման ավտերնատիվ է համարվում IgG հակա-DGP հակամարմինների ուղղակի որոշումը:

Տվյալ պոպուլյացիայում IgA հակա-TG2 որոշումը հիմնվում է բարձր զգայունության և սպեցիֆիկության թեստերի վրա, և համեմատաբար ունի ավելի ցածր արժեք քան EMA IgA հակամարմինների հայտնաբերման թեստը: Նպատակահարմար չէ ախտանշանային հիվանդների մոտ հետազայում ախտորոշման նպատակով CD-սպեցիֆիկ թեստերի անցկացումը:

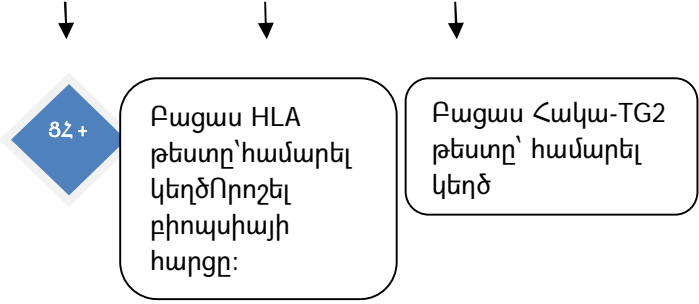
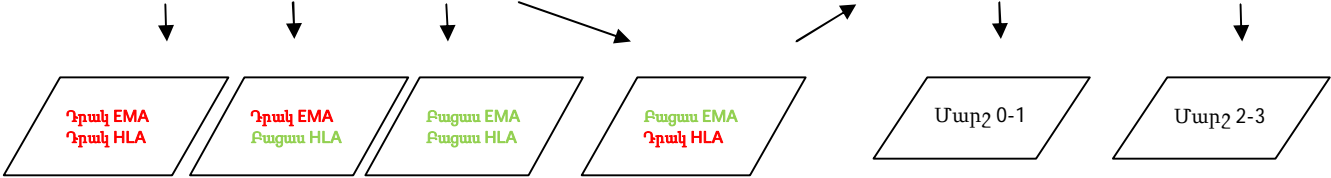
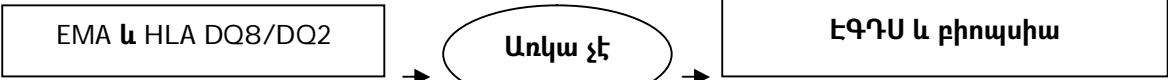
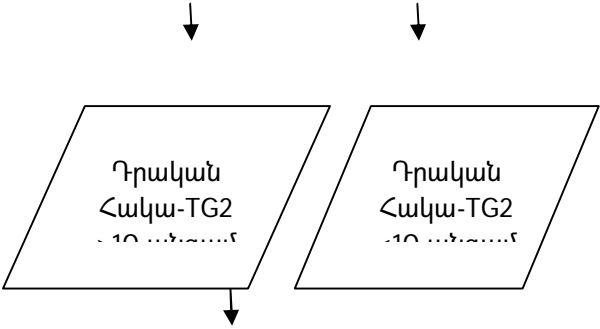
Եթե IgA հակա-TG2 հակամարմինները բացասական են և շիճուկում ընդհանուր IgA-ն տվյալ տարիքի նորմայում է (կամ IgG հակա-DGP հակամարմինները բացասական

են), ապա ՅՀ ախտանիշների հավանականան պատճառ չէ: Սակայն, պետք է հաշվի առնվեն նաև այն դեպքերը, որոնք կարող են տալ կեղծ-բացասական հակա-TG2 արդյունքներ: Դրանք ներառում են՝ գլուտենի ցածր պարունակությամբ սննդակարգը, պրոտեին կորցնող էնտերոպաթիան, իմունոճնշիչ դեղորայքի ընդունումը, և երկու տարեկանից փոքր երեխաները: Փոքր երեխաների մոտ, IgA և IgG CD-սպեցիֆիկ հակամարմինների լայնածավալ թեստերի անցկացումը պետք է կատարվի՝ հաշվի առնվելով կովի կաթի սպիտակուցից ալերգիա ունեցողների մոտ կովի կաթից զերծ սննդակարգ պահպանելուց հետո: Եթե ախտանիշները սուր են, ապա նախընտրելի կլինի դուրդենալ բիոպսիայի անցկացումը: Եթե հակա-TG2 հակամարմինների թեստերը դրական են, ապա հիվանդները պետք է ուղեգրվեն մանկական գաստրոէնտերոլոգի մոտ հետագա հետազոտման նպատակով: Այդ հետազոտումները կհիմնվեն շիճուկում հակամարմինների մակարդակի վրա: Այն հիվանդները, ում մոտ դրական հակա-TG2 հակամարմինների մակարդակը ցածր է ՆՍՍ 10 անգամ, պետք է անցնեն բարձր էնդոսկոպիա բազմաթիվ բիոպսիաներով: Մանկական գաստրոէնտերոլոգը պետք է ծնողների և հիվանդի հետ՝ ով ունի դրական հակա-TG2 հակամարմինների ՆՍՍ ( տարիքին համապատասխանեցված) նկատմամբ 10 անգամ ցածր մակարդակ, քննարկի բիոպսիայի անցկացման և դրա հետ կապված բարդությունների հարցը: Եթե ծնողները (հիվանդը) ընդունեն առաջարկը , ապա արյունը պետք է թեստավորվի HLA և EMA-ի նկատմամբ:

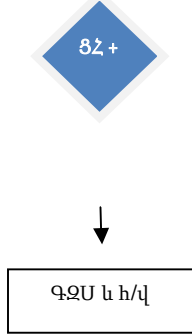


Ուղեգրել մանկական ԳԷ Մանկ. ԳԷ-ը պետք է ընտանիքի հետ քննարկի երկու ախտորոշիչ ուղիներ և հետևանքները կապվախ հիվանդի անամնեզի և հակա-TG2 տիտրերի համար

Պետք է մտածել հետագայում թեստեր անելու մասին, եթե՝  
 IgA նբավարարություն է առկա  
 Տարիքը <2  
 Անամնեզից՝ ա) գլյուտենի քիչ ընդունում,  
 բ) դեղորայքով բուժում ստացած,  
 գ) որոշակի ախտանիշներ,  
 դ) ասոցացված ...



Չպարզաբանված դեպք  
 Հաշվի առնել՝  
 -Կեղծ դրակ սերոլոգիան  
 -Կեղծ բացաս բիոպսիան կամ պոստենցիալ ՑՀ- նշարունակական ետազոտում՝ ...



ԳՁՍ և հ/վ

**Գրաֆիկ 1.** Ախտանիշներով հիվանդ. ՑՀ- Ցելիակիա հիվանդություն; EMA-Էնդոմիսիալ հակամարմիններ; Հ/վ-հետագա վերահասկում; ԳՂՍ-Գլյուտեն-զատ սննդակարգ; ԳԷ-գաստրոէնտերոլոգ; HLA-մարդու լեյկոցիտար անտիգեն; IgA-իմունոգլոբուլին Ա; IgG-իմունոգլոբուլին Գ; ԷԳԴՍ-Էզոֆագոգաստրոդոուդենոսկոպիա; TG2-տրանսգլյուտամինազ տիպ 2

Կարևոր է, որ EMA և հակա-TG2 թեստավորումը անցկացվեն տարբեր արյան նմուշներից, որպեսզի կանխվեն կեղծ-դրական պատասխանները: Սա անհրաժեշտ պայման է, քանի որ EMA թեստը կախված է լաբորատորիայի փորձի հետ: Կլինիցիստը պետք է աշխատի այն լաբորատորիաների հետ, որոնք ունեն արձանագրված փորձ և բարձր որակական տվյալներ իմունոհիստոքիմիական փորձերի հետ կապված: Եթե հիվանդի թեստի պատասխանը EMA հակամարմինների, HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 համար դրական է, ապա ՑՀ ախտորոշումը հաստատվում է: Սկսվում է ԳՂՍ և հիվանդի մոտ նկատվում է ախտանիշների նվազում և հակամարմինների ստաբիլացում: Հետագայում գլուտենային փորձի անցկացման անհրաժեշտություն չկա:

Անախտանշանային հիվանդ, ով ունի ՑՀ զարգացնու ռիսկ



HLA +  
DQ2 և/կամ  
DQ8

HLA -  
DQ2 և DQ8

HLA DQ2/DQ8 (+/-TG2)



ՑՀ չէ,  
ՑՀ զարգացնելու  
ոչիսկ չկա

Հակա-TG2 IgA և ընդհանուր IgA\*

Պետք է կատարել կրկնակի  
թեստավորում կամ եթե կան  
ախտանիշներ



|  |  |                        |
|--|--|------------------------|
| Դրական<br>Հակա-TG2<br>>3 անգամ<br>նորմալից | Դրական<br>Հակա-TG2<br><3 անգամ<br>նորմալից | TG2 -<br>բացասակա<br>ն |
|--|--|------------------------|

ՑՀ  
է



ԷԳԴՍ և քիոպսիա՝ կոճղեսից և  
4 հատ վայրէջից,  
հիստոլոգիական  
հետզոտություն

EMA

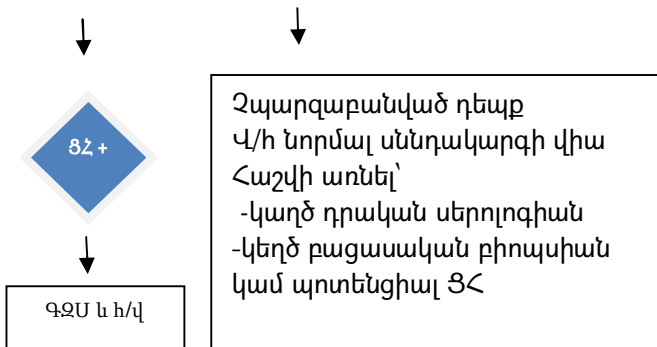


|       |       |
|-------|-------|
| EMA + | EMA - |
|-------|-------|



|          |          |
|----------|----------|
| Մարզ 2-3 | Մարզ 0-1 |
|----------|----------|

Հաշվի առնել՝  
Անցումային/կեղծ դրական  
հակա-TG2  
Վ/հ նորմալ սննդակարգի վրա,  
հետագա սերոլոգիական թեստ  
անցկացնելու նպատակով



**Գրաֆիկ 2.** Անախտանշանային հիվանդ Տես գրաֆիկ1-ը՝ բացատրությունների համար Հազվադեպ հանդիպող HLA և/կամ EMA թեստերի բացասական արդյունքները, այն երեխաների մոտ ովքեր ունեն TG2 հակամարմինների տիտրերը  $\geq 10$  անգամ ՆՎՍ, կարող են լինել կեղծ-դրական կամ կեղծ-բացասական արդյունքների տարբեր վարիացիաներ: Այդ իրավիճակի դեպքում ախտորոշիչ լայն աշխատանքներ պետք է տարվեն, այդ թվում դոուբլ Բիոպսիայի կրկնակի հետազոտում: Լայն աշխատանքներից հետո քիչ դեպքեր են մնում անպատասխան: Այդ դեպքերը կարող են պահանջել ավելի երկար հետազոտում և ախտանիշների գլյուտեն կախվածության/ դեպք առ դեպք քննության անցկացում: Այս քայլ առ քայլ պրոցեդուրայից հակա-TG2-դրական երեխաների մոտ կարող են ի հայտ գալ դասական ախտանիշներից տարբերվող նշաններ (անբավարար փարթամություն, դիարեա, անեմիա), որոնք ԳԶՍ-ի վրա գտնվող երեխաներին՝ ովքեր սպասում են HLA և EMA թեստերի անցնելուն, վտանգի կարող են ենթարկել: Այդ իրավիճակում, մանկական գաստրոէնտերոլոգը պետք է որոշի, պետք է սկսել ԳԶՍ այդ երեխաների մոտ նախկան հակա-EMA և HLA թեստերի անցկացումը թե՛ ոչ: Այս որոշումը ընդունվում է հաշվի առնելով ռիսկի գործոնները՝ օրինակ ընդհանուր անեսթեզիան իր մեջ կրում է ավելի բարձր ռիսկ այդ երեխաների մոտ և ավելի է բարձրանում ՑՀ ախտորոշումը, երբ հակա-TG2 տիտրերտ  $\geq 10$  անգամ ՆՎՍ: Անսպասելի

բացասական HLA կամ EMA արդյունքների դեմքում, ինչևիցե, ախտորոշիչ աշխատանքները պետք է լայնացնեն և դնեն դոուդենալ բիոպսիա և գլյուտենային փորձ անցկացնելու հարցերը:

**Ալգորիթմ 2** Երեխա և դեռահաս առանց ՑՀ ենթադրող ախտանիշների, բայց բարձր ռիսկային խմբի պատկանող:

Լիրարժեք անախտանշանային անհատները, ովքեր պատկանում են ՑՀ զարգացնելու բարձր ռիսկային խմբին(բնորոշված իրենց կամ ընտանեկան պատմությունից ելնելով, Աղյուսակ 2) , ՑՀ-ն պետք է միշտ ախտորոշվի դոուդենալ բիոպսիա անցկացնելուց հետո: Խորհուրդ է տրվում վերը նկարագրված ալգորիթմից տարբերվող հանձնարարականներ, որվհետև այս խմբի անհատները ավելի հաճախ ունեն կեղծ-դրական հակա-TG2 արդյունքներ: Հաշվի առնելով, որ ՑՀ ամբողջ կյանքի ընթացքում առկա հիվանդություն է, որը կարիք ունի հետևողական դիետայի, աշխատանքային խմբի կարծիքը այն էր, որ անախտանշանային անհատների մոտ դիագնոզը հաստատելու համար հիստոլոգիական ապացույց է պետք:

Այս խմբում HLA-DQ2 և HLA-DQ8-ի առաջնային թեստավորումը հավանաբար ծախս-արդյունավետ է, քանի որ հիվանդների զգալի քանակի մոտ հետագա հետազոտությունների անհրաժեշտություն չի լինի, քանի որ իրենք չունեն DQ2 կամ DQ8 [44]. Եթե HLA թեստավորումը իրագործելի չէ, ապա սկրինինգային հետազոտությունը կարող է սկսվել CD-սպեցիֆիկ հակամարմինների հայտնաբերմամբ: DQ2 կամ DQ8 դրական անհատների մոտ կամ HLA թեստավորում չանցած հիվանդների մոտ պետք է որոշվի IgA հակա-TG2 և շիճուկում ընդհանուր IgA-ի մակարդակը: Եթե IgA հակա-TG2 բացասական է, և IgA անբավարարությունը բացառված է, ապա ՑՀ-ն անհավանական է: Չնայած պետք չի բացառել հիվանդության ի հայտ գալը հետագայում: Այդ պատճառով սերոլոգիական թեստերը պետք է կրկնվեն որոշակի ինտերվալներից հետո: Բավարար տվյալներ չկան այս հարցի շուրջ, սակայն աշխատանքային խումբը խորհուրդ է տվել այդ երեխաներին ենթարկել սերոլոգիական թեստերի ամեն 2-3 տարին մեկ, որպես բացառված չախտորոշված ՑՀ դեպքերը և կանխվեն աճի և ոսկրային խանգարումները:



Եթե հակա-TG2 հակամարմինները դրական են, ապա պետք է փնտրել ՑՀ սոնոցացված ախտանիշներ (օրինակ՝ անեմիա, լյարդային էնզիմների բարձր քանակ) և պետք է որոշել՝ այդ հիվանդը պատկանում է ախտանշանային ալգորիթմի 1-ին թեղ: Եթե նմանատիպ նշանները բացակայում են և հակա-TG2 կոնցենտրացիան  $>3$  անգամ ՆՎՍ-ից, ապա հիվանդը պետք է ուղեգրվի մանկական գաստրոէնտերոլոգի մոտ՝ բազմաթիվ բիոպտատների վերցմամբ էնդոսկոպիայի համար (ամենաքիչը 4 հատ դոուդենումի վայրէջ իջնող մասից և ամենաքիչը մեկ դոուդենալ կոնդուկտից):

Եթե հակա-TG2 մակարդակը դրական է, բայց ցածր, այսինքն  $<3$  անգամ ՆՎՍ, ապա հնարավոր են կեղծ-դրական արդյունքներ: Ախտանիշների և նշանների բացակայության դեպքում, այդ անհատները պետք է ստանան նորմալ գլյուտեն պարունակող սննդակարգ և սերոլոգիական թեստավորումը պետք է անցկացվի:

Այդ անհատների մոտ, հակա-EMA թեստերը կարող են օգնել տարբերակել կեղծ- և հավաստի-դրական ցածր հակա-TG2 տիտրերի արդյունքները:

Եթե EMA դրական է, ապա ՑՀ լինելու հավանականությունը մեծանում է, քանի որ EMA-ն ունի բարձր սպեցիֆիկություն: Այս իրավիճակում, հիվանդը պետք է ուղեգրվի էնդոսկոպիայի, անկախ հակա-TG2 տիտրերի մակարդակի: Եթե EMA-ն բացասական է, ապա հիվանդը պետք է անցնի նորմալ սննդակարգի և հակա-TG2 թեստերի անցկացումը պետք է կրկնվի ամեն 3-6 ամիսը մեկ: Սա պետք է կատարվի այնքան ժամանակ մինչև հակամարմինների մակարդակը դառնա բացասական կամ թվերը բարձրանան այնքան, որ էնդոսկոպիա կատարելու անհրաժեշտություն լինի:

Եթե սերոդրական, անախտանշանային ռիսկի խմբում գնտնվող անհատը չի ցուցաբերում ՑՀ բնորոշ համոզիչ նշաններ՝ կատարված բիոպսիայից հետո, ապա այս անհատը պետք է անցնի նորմալ գլյուտեն-պարունակող սննդակարգի և վերագնահատվի սովորական ինտերվալներից հետո:

### **Եզրակացություն և հետագա գործողություններ**

Այս ուղեցույցների հիմնական եզրակացությունը այն է, որ ՑՀ ախտորոշումը հիմնվում է գլյուտեն-կախյալ ախտանիշների, ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների մակարդակի, HLA-DQ2 և/կամ HLA-DQ8 առկայության, և բիոպտատում բնորոշ հյուսվածքաբանական փոփոխությունների վրա: Բարձր TG2-հակամարմինների

մակարդակները ( $\geq 10$  անգամ ՆՎՍ ստանդարտ կորի վրա հիմնված), որոնք որոշված են մասնագիտացված լաբորատորիայում, ունեն բարձր ախտորոշիչ արժեք: Բարձր հակամարմնային մակարդակների առկայության դեպքում ՅՀ ախտորոշումը հիմնվում է ախտանիշների, հակամարմինների, և HLA-ի, դոուդենալ բիոպսիայի կոմբինացիայի վրա: Ախտորոշումը հաստատվում է հակամարմինների նվազման և ԳՉՍ-ին պատասխանի հիման վրա: Գլուտենային փորձը և կրկնակի բիոպսիան անհրաժեշտ կլինի միայն այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն ախտորոշման ճժգրտման կարիք:

Ներկայիս ուղեցույցները փոխարինում են առկա ESPGHAN հանձնարարականները, բայց պահանջում են ժամանակ թեստավորման և կիրառման համար: Կարևոր է լինել ճշտապահ հիվանդների կլինիկական վերծանման և հետազոտությունների անցկացման հարցում: Նաև, թեստերը անցկացնող լաբորատորիաների համար կարևոր է զարգացնել ախտորոշիչ մեթոդները և շարունակաբար մասնակցել որակի վերահսկման ծրագրերում: Ապագայում կկիրառվեն նոր ախտորոշիչ միջոցներ՝ օրինակ՝նոր սերոլոգիական թեստեր, որոնք կարող են անցկացվել ՅՀ ախտանշանային հիվանդների մոտ և միջոցներ, որոնք որոշված և դասակարգված են 4 ախտորոշիչ չափանիշների հիման վրա (ախտանիշներ/նշաններ, հակամարմիններ, HLA, հյուսվածքաբանություն): Մասնավորապես, POC թեստերը բավականաչափ փորձարկումների չեն ենթարկվել և չեն ընդգրվել ախտորոշիչ ալգորիթմներում:

Հիմնվելով ներկայիս ապացուցողական ախտանիշների վրա, CD-սպեցիֆիկ հակամարմինները, HLA, և բիոպսիայի արդյունքները սահմանում են ՅՀ ախտորոշումը: Հայտանգործությունների լայն սպեկտր կա ամեն էլեմենտում, սկսած ենթադրողից մինչև հակասող: Օրինակի համար մալաբսորբցիայի համախտանիշը ավելի հուսալի է, քան ալոպեցիան կամ դիսկի խմբում գտնվող անհատ լինելը: Նմանապես, հյուսվածքաբանական բորբոքումները թավիկների խորը ախտահարումով (Մարշ 3b և 3c) ավելի հուսալի են քան Մարշ 1 բորբոքումը: Հակամարմինների հիերարխիայում, EMA-ն ունի ամենաբարձր հուսալիությունը,

այն դեպքում, երբ ոչ խիստ սննդակարգով անհատի մոտ բոլոր հակամարմնային թեստերի բացասական լինելը կամ HLA-DQ2 և HLA-DQ8-ի բացակայությունը ՅՀ լինելու հավանականությունը նվազեցնում են: Այդուհանդերձ, HLA-DQ-ի ոչ դասական ձևը ամբողջովին չի կարող բացառել ՅՀ-ի առկայությունը, և տիպիկ գլյուտեն-կախյալ վնասում կարող է լինել անգամ, այն դեպքում, երբ շիճուկում ՅՀ հակամարմինները բացակայում են: Գնահատող համակարգ (Հավելված II) կարող է կիրառվել, որպեսզի ավելի ուժեղ հայտնագործությունը 1 առարկայում կոմպենսացնի այլոցում աննորմալությունների բացակայությունը և քանակը հնարավոր կլինի հաշվի առնել: Գնահատող համակարգով աշխատելու հիմնական նպատակը դա ախտորոշիչ լայն սպեկտր ունեցող նշանների կոնկրետացումն է և խուսափումն է սահմանային դեպքերի հիպերդիագնոստիկայից: Որպես լրացում, գնահատող համակարգը կտրամադրի ախտորոշման հավաստիացում այն դեպքերում, երբ գենետիկ թեստերը կամ իմունոհիստոքիմիական թեստերը առկա չեն: Նմանատիպ գնահատող համակարգերը պետք է սկզբում գնահատվեն որակավորված հաստատություններում, հետո անցնեն լայն կիրառության: Դրանք չեն փոխում ներկայիս խորհուրդները:

### **Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի ցուցանիշներ**

ՅՀ ախտորոշման և վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժհաստատություններում ներդնելով հետևյալ գործառույթները՝

- Գործելակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումների ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System)
- Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Աուդիտ տեղայնացված ցուցանիշների կիրառմամբ
- Ֆինանսական մեխանիզմներ

Գործելակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում ՅՀ-ով պացիենտների համալիր ախտորոշման և վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն

նկարագրություն: Գործելակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակա չեն կամայական մեկնաբանությունների: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանության կլինիկական և կազմակերպչական վարման հիմնաքարային օղակները, որոնք էականորեն ազդում են բուժման ելքերի վրա: Նրանք բաժանում են ամբողջ գործընթացը առանձին ավելի դյուրին ընկալվող և վերահսկվող փուլերի: Փուլերի վերահսկումը կրում է ինչպես որակական, այնպես էլ ժամանակային բնույթ: Այս գործընթացին ներկայացվող պարտադիր պահանջներից են ցուցանիշների չափելի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը:

**Աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկվել են հետևյալ գնահատման ցուցանիշները բազմապրոֆիլ մանկաբուժական կենտրոններում ՑՀ**

**ախտորոշման և վարման ուիդիտ իրականացման համար.**

- Քրոնիկ որովայնացավով, մկանացավով և ջղաձգումներով, քրոնիկական ընդմիջվող դիարեայով, աճի դեֆիցիտով, երկաթ դեֆիցիտային անեմիայով, սրտխառնոցով և փսխումով, քրոնիկ փորկապությունով, որը չի ենթարկվում բուժման, քաշի կորուստով, քրոնիկական հոգնածությունով, կարճ հասակով, ուշացած պուբերտատով, ամենորեայով, կրկնվող աֆտոզ ստոմատիտներով (բերանի խոցեր), հերպեսանման մաշկաբորբով (դերմատիտ), կրկնվող կոտրվածքներով /օստեոպենիայով/, և չբացատրված լյարդային բիոքիմիական շեղումներով **հիվանդների քանակ, որոնց առաջարկվել է ցելիակիայի համար /ՑՀ/ թեստերի անցկացում:**

- ՑՀ կասկածով պացիենտների քանակ, ում ՑՀ թեստերը կատարվել են գլյուտեն պարունակող սննդակարգի պայմաններում:
- ՑՀ կասկածով սիմպտոմատիկ հիվանդների քանակ որոնց ախտորոշման նպատակով կատարվել է IgA դասի հակա-TG2 կամ

EMA թեստերի անցկացում արյան նմուշում և միաժամանակ շիճուկում ընդհանուր IgA-ի որոշում:

- ՑՀ սիպտոմատիկ հիվանդների քանակ դրական շճաբանական թեստերով, HLA-DQ2/HLA-DQ8 տիպավորում վերջնական ախտորոշումը հաստատելու համար:
- ՑՀ կասկածով պացիենտների քանակ, որնց ՑՀ ախտորոշման համար վերին էնդոսկոպիայի ժամանակ վերցվել են հետևյալ բիոպտատները՝ տասներկուամտնյա աղու կոճղեզից (ամենաքիչը մեկ հատ) և դուոդենումի 2/3 ականից (ամենաքիչը 4 հատ):
- ՑՀ կասկածով պացիենտների քանակ, ում վերին էնդոսկոպիայի ժամանակ վերցված բիոպտատների հյուսվածքաբանական եզրակացությունը ընդգրկում հետևյալ տվյալներ՝ վերցման հատված, թավիկների երկարություն (նորմայից մինչև ատրոֆիա), կրիպտաների խորություն, թավիկներ/ կրիպտաներ հարաբերության, ինտրաէպիթելիալ լեյկոցիտների /IEL/ քանակ, գրադացիա ըստ Մարշ- Օբերհուբերի:

Սույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառների խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիամորֆոզան, որի հիմքում ընկած են այնպիսի ներքին խոչընդոտներ ինչպիսիք են՝ անհատ բժիշկների գիտելիքների և հմտությունների թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներից կարելի է նշել.

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «ապացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը

- գործող բժիշկների և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակների ղեկավարների տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը,
  - Ուղեցույցում նշված ախտորոշման ստանդարտացված մեթոդների անբավարար առկայությունը Հայաստանում
  - բոլոր ներգրավված շահառուների ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
  - որակավորված կադրային ներուժի պակասը
  - ֆինանսական բեռը
- Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բոլոր վերոնշյալ խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականության, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումների և ԱԲՀ պացիենտների շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

## **Հավելված I**

### **Շիճուկային բարձր հակա- TG2 հակամարմինների մակարդակի համեմատում տարբեր կոմերցիոն թեստերի միջոցով**

Բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ փոքր աղիքում թավիկային ատրոֆիան կարելի է կանխորոշել ելնելով շրջանառող հակա-TG2 հակամարմինների բարձր մակարդակով [55,74,75,150]: TG2-սպեցիֆիկ հակամարմինները կարող են չափվել միայն բարեկամ միավորներում, այնպես, որ թվային արժեքները «բարձր» արժեքները հավաքածու սպեցիֆիկ են և ցույց են տալիս դիտարկային տարբերակներ: Որպես լրացում, արդյունքների հաշվարկը (կարգավորողների թվերը և արժեքները) նույնպես տարբերվում է: Կան շիճուկում հակամարմինների հաշվարկման երկու հիմնական եղանակ՝ առկա հասանելի կոմերցիոն հակա-TG2 թեստերի մեծ մասը համեմատվում են լուծման կորի հետ, որը ստացվում է դրական օրինակի հերթական նոսրացումներից հետո, որոնք համապատասխանում են ֆիքսված կոնցենտրացիաներին(ստանդարտ կոր): Նպանատիպ արդյունքները համարժեք են շիճուկում հակամարմինների կոնցենտրացիային: Որոշ թեստեր օգտագործում են ավելի պարզ բաժանման

համակարգ, որը համեմատվում է հավաքածու-սպեցիֆիկ դրական օրինակի հետ: Կարևոր է, տարբեր օրինակները համեմատել տարբեր ցելիակիային հակամարմնային օրինակները օգտագործելով նույն դրական նմուշներում: Այս խնդիրը խորապես չի ուսումնասիրվել ակադեմիական հետազոտությունների կողմից: Մեծ Բրիտանիայի Ազգային Արտաքին Որակի Վերահսկաման ծառայությունը տրամադրում է արտաքին որակի կոնտրոլի ծառայություն ամբողջ Եվրոպայով, տրամադրելով տարեկան վեց հատ շիճուկի օրինակ, որոնք ստուգվում են մեծ կլինիկական լաբորատորիաների կողմից, որոնցից ամեն մեկը օգտագործում է սեփական մեթոդները: Այսպիսով, արդյունքների մեծ զանգված է տրամադրվում, որոնք օգտագործում են ամենատարածված կոմերիկալ հակա-TG2 գործիքներ, որոնք ներկայացնում են ներկայիս կլինիկական փորձերը և կարող են հետազոտվել անվերապահորեն: Միացիալ Թագավորության արտաքին որակի գնահատման համակարգի օգնությամբ, մենք հաշվարկել ենք արժեքները երեք դրական նմուշների համար՝ տարբեր դրական հակամարմնային մակարդակների հետ, որոնք տամադրվել էին 2009թ.-ին: Հետազոտությունների մեջ ներառված էին այն այն արդյունքները, որոնք ստուգվել են ամենաքիչը հինգ լաբորատորաներում (միջինը 22, ամպլիտուդան 5–108): Աղյուսակ Ա-ում բերված են երեք ներկայացուցչական օրինակներ (I–III), որոնք տվեցին, 6, 18 և 30.1 U/ L միջինը values with Phadia's Varelisa (Celikey, Freiburg, Germany) համակարգով, որը օգտագործվել է Hill et al [74] և Dahlbom et al [55] գիտական աշխատանքներում. Այդ հետազոտությունները ցույց են տվել, որ հակամարմինների 10 անգամ բարձր լինելը ՆՎՍ-ից (30 U/L) կապված են եղել թավիկային ատրոֆիայի հետ: 99.1% լաբորատորիաներ այս օրինակը գնահատել են, որպես դրական: Աղյուսակի վերջին մասում ցույց են տրված այդ արժեքները ելնելով տարբեր ՆՎՍ, տարբեր գործիքների կիրառման դեպքում: Ենթադրված է, որ հակամարմնային թեստերը >10 անգամ ՆՎՍ արժեքները գնահատվում են, որպես «բարձր»:

*Աղյուսակ Ա-ում* ցույց է տրված, որ որոշ թեստեր գնահատվում են, որպես թույլ (4 անգամ ՆՎՍ), միջին (6 անգամ ՆՎՍ), և բարձր (10 անգամ ՆՎՍ) դրական հակա-TG2 մակարդակներ: Այս արդյունքները, որոնք դիտվում են որպես օրինակ բնութագրերի տարբեր թեստերի համաև և վերջնական եզրակացությունների կարելի

է կազմվել միայն ավելի սիստեմատիկ ուսումնասիրությունների կամ ավելի երկար հարցմունքներից հետո:

Աղյուսակ A. Նույն UKNEQAS դրական տեստ նմուշների միջին արժեքներ ստացված 2009թ-ին 306 Եվրոպական կլինիկական լաբորատորիաներում, օգտագործելով ամենահաճախ հանդիպող շիճուկում հակա-TG2 IgA հակամարմինային համակարգերը:

|                   | Նմուշ I  | Նմուշ II | Նմուշ III (30.1 Մ), |              | Բարձր ցուցանիշով նմուշ անգամ ՆՎՍ |
|-------------------|----------|----------|---------------------|--------------|----------------------------------|
| Թեստ հավաքածու    | (13.6 Մ) | (18 Մ)   | Խիստ դրական         | Վերին սահման |                                  |
| Aesku             | 48       | 63       | 135                 | 15           | 9.0                              |
| Binding Site      | 18       | 24.1     | 33.3                | 4            | 8.3                              |
| BMD Luminox       | 32.5     | 27       | 43                  | 15           |                                  |
| Diasorin          | 28.6     | 37.5     | 57                  | 8            | 7.1                              |
| Euroimmun         | 171.9    | 186      | 200                 | 20           | 10.0                             |
| Eurospital        | 70       | 80.1     | 95                  | 7            | 13.6                             |
| Generic assays    | 39.9     | 44.3     | 89                  | 20           | 4.5                              |
| Genesis           | 36.9     | 48.8     | 69                  | 7            | 9.9                              |
| Immco             | 25.9     | 29.8     | 48.3                | 20           | 2.4                              |
| Inova             | 56       | 69       | 95.5                | 20           | 4.8                              |
| Orgentec          | 25.8     | 33.2     | 65.5                | 10           | 6.6                              |
| Phadia ELIA       | 35       | 45       | 69                  | 7            | 9.9                              |
| Phadia Immuno CAP | 34.9     | 43.5     | 71                  | 7            | 10.1                             |
| Phadia Varelisa   | 13.6     | 18       | 30.1                | 3y           | 10.0                             |

Aesku թեստը չափում է հակա-TG2 և հակա-գլիադինային հակամարմինները, այդ պատճառով կարող է ունենալ տարբեր ցուցանիշներ: IgA (immunoglobulin A) իմունոգլոբուլին A; UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service)՝ Միացյալ Թագավորության Ազգային Արտաքին Որակի Գնահատման Ծառայություն





**Հավելված 2.**

**ՑՀ գնահատման պարզ համակարգ**

Գնահատման համակարգի նպատակն է՝

- Դրական գնահատել ՑՀ նախնական փուլում և հնարավորություն ունենալ ընդունել նախկինում կատարված բիոպտատի արդյունքները:
- Ակնհայտ արդյունքներով հիվանդների մետ ՑՀ հեշտ ախտորոշումը
- Պաշտպանել հիպերդիագնոստիկայից, երբ ոչ սպեցիֆիկ ախտանիշներ են առկա

Գնահատումը հաշվի է առնում 4 հանգամանք՝ ախտանիշներ, հակամարմիններ, HLA, բիոպտատի արդյունքներ: Ամեն մեկին տալով մեկ միավոր և այսպիսով ախտորոշումը հաստատելու համար պետք է լինի 4 միավոր:

|            |        |
|------------|--------|
| Ախտանիշներ | Միավոր |
|------------|--------|

|   |   |
|---|---|
| Մալաբսորբցիայի համախտանիշ   | 2 |
| Այլ ՑՀ-ասոցացված ախտանիշներ ԿԱՄ T1DM առկայություն ԿԱՄ առաջին կարգի հարազատ լինելը | 1 |
| Անախտանշանային  | 0 |
| Շիճուկային հակամարմիններ  |   |
| EMA դրական և/կամ բարձր դրական (>10 ՆՎՍ) հակա-TG2-ի արժեքներ                       | 2 |
| Ցացր դրական հակա-TG2 հակամարմիններ կամ իզոլացված հակա-DGP դրական արժեքներ         | 1 |
| Սերոլոգիական հետազոտություն չի անցկացվել:   | 0 |
| Սերոլոգիական հետազոտություն անցկացվել է, բայց բոլոր հակամարմինները բացասական էին  | 1 |

|     |        |
|-----|--------|
|     | Միավոր |
| HLA |        |

|   |   |
|---|---|
| Ամբողջական HLA-DQ2 (ցիս կամ տրանս) կամ HLA-DQ8<br>հետերոդիմերներ են առկա  | 1 |
| Չի անցկացվել HLA ԿԱՄ կես DQ2 (միայն HLA-DQB1<br>0202) է առկա  | 0 |
| Ոչ HLA, ոչ DQ2 , ոչ DQ8   | 1 |
| Հյուսվածքաբանություն<br>Մարշ 3b or 3c (սուբտոտալ թավիկային ատրոֆիա, հարթ<br>բորբոքում)  | 2 |
| Մարշ 2 or 3a (միջին բարձրացած թավիկների բարձրության/կրիպտանների խորության<br>հարաբերություն) ԿԱՄ Մարշ 0-1 գումարած աղիքային TG2 հակամարմիններ | 1 |
| Մարշ 0-1 ԿԱՄ բիոպսիա չի կատարվել  | 0 |

---

### **Մեկնաբանություններ և օգտագործման բացատրություն**

Բիոպսիայի նմուշները գնահատվել են հաշվի առնվելով Villanacci գնահատման համակարգը [85] և արդյունքների կլինիկական ուտիլիզացիան: Մենք համարում ենք, որ Մարշ 0 կամ 1 արդյունքները առանց հետագա աշխատանքների՝ ոչ սպեցիֆիկ են: Դրան հակառակ, հակամարմինների առկայությունը կապված աղիքի հյուսվածքային TG2-ի հետ ավելացնում է ախտորոշման հավանականությունը(երբ հնարավոր է): Հնարավոր է ախտորոշել ՑՀ նախկան այս հանգամանքի ի հայտ գալը: EMA թեստի անցկացումը մեծ առավելություն է: Եթե միավորներով արդյունքը զրո է, ապա ՑՀ ախտորոշումը խիստ անհավանական է: Չորս միավոր հնարավոր է ունենալ, երբ հաշվի են առնվում տարբեր ժամանականահատվածներում անցկացված հետազոտությունների արդյունքները, քանի որ որոշ ախտանիշներ գլուտեն-կախված են: Օրինակ՝ եթե նորածինը ունի իթավիկային ատրոֆիա մինչև գլուտենի ընդունումը և նորմալ բիոպսիա 6 տարեկանում գլուտենով նորմալ սննդակարգով սնվելուց հետո, ապա բիոպսիան կհամարվի 0 միավոր:

**Խորհուրդների ուժի դասակարգումը/տաքսոնոմիան**

(Strength of Recommendations Taxonomy, SORT)

| <b>Խորհրդի ուժ</b> | <b>Հիմքում ընկած ապացույցների տեսակը</b>   |
|--------------------|--|
| A                  | Բարձր որակի, կայուն և պացիենտ ուղորդված ապացույցներ*   |
| B                  | Սահմանափակ որակի պացիենտ ուղորդված և անկայուն ապացույցներ*   |
| C                  | Փորձագետների համաձայնություն/կոնսենսուս, պրակտիկ գործունեության փորձ, կարծիքներ, հիվանդություն ուղորդված ապացույցներ*, դեպքերի նկարագրություններ |

| <b>Հետազոտության որակ</b>  | <b>Ախտորոշում</b>  | <b>Բուժում/կանխարգելում/սկրինինգ</b>  | <b>Կանխատեսում</b>   |
|--|--|---|--|
| <b>Մակարդակ 1՝</b><br>բարձրորակ և պացիենտ ուղորդված ապացույցներ      | Վավերացված կլինիկական որոշման կայացման կարգեր, բարձրակ փորձարկումների մետա ամփոփումներ, բարձր որակի ախտորոշիչ կոհորտային հետազոտություններ | Կայուն արդյունքներով ՊԲՎՓ-րի մետա ամփոփումներ, անհատական բարձրորակ ՊԲՎՓ, «Ամենը կամ ոչ մեկը» փորձարկումներ                                | Բարձր որակի կոհորտային փորձարկումների մետա ամփոփում, առաջահայաց կոհորտային փորձարկում բարձրակ հետազա վերասահկումով |
| <b>Մակարդակ 2՝</b><br>սահմանափակ որակի պացիենտ ուղորդված ապացույցներ | Չվավերացված կլինիկական որոշման կայացման կարգեր, ցածր որակի կամ ոչ կայուն արդյունքներով   | Անկայուն արդյունքներով հետազոտությունների կամ ցածր որակի հետազոտությունների մետա ամփոփումներ: Կոհորտային և դեպք-ստուգիչ հետազոտություններ | Ցածր որակի կամ ոչ կայուն արդյունքներով կոհորտային փորձարկումների մետա ամփոփում: Հետահայաց                          |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
|  | փորձարկումների մետա ամփոփումներ, ցածր որակի ախտորոշիչ կոհորտային կամ դեպք-ստուգիչ հետազոտություններ   |  | կոհորտային հետազոտություն կամ առաջահայաց կոհորտային հետազոտություն ցածր որակի հետազա վերահսկմամբ: Դեպք ստուգիչ հետազոտություններ կամ դեպքերի շարքեր |
| <b>Մակարդակ 3՝</b><br>այլ տեսակի ապացույցներ | Կոնսենսուսային ուղեցույցեր, կիրառական փորձարկումների էքստրապոլյացիաներ, ավանդության պրակտիկա, կարծիք, հիվանդություն նպատակաուղղված ապացույցներ (միայն միջանկյալ կամ ֆիզիոլոգիական ելքերի ներկայացմամբ), ախտորոշմանը, բուժմանը և կանխանգելման ուսումնանիսմանն ուղղված դեպքերի շարքեր կամ մշտադիտարկում |  |   |

### Հետազոտությունների արդյունքների միջև կայունություն

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>Կայուն</b>   | Հետազոտությունների մեծամասնությունը հանգել է միևնույն կամ առնվազն մոտ եզրակացությունների կամ խորհուրդի հիմքում ընկած են բարձրորակ արդի ամփոփումներ և մետա ամփոփումներ      |
| <b>Անկայուն</b> | Հետազոտությունների արդյունքների և եզրակացությունների միջև առկա է զգալի տարբերություն կամ առկա բարձրորակ արդի ամփոփումները և մետա ամփոփումները չեն սատարում տվյալ խորհուրդը |

### Նշումներ՝

\*պացիենտ ուղղորդված ապացույցները ուսումնասիրում և գնահատում են պացիենտի համար կարևորություն ներկայացնող ելքերը՝ մահացությունը, հիվանդացությունը, ախտանշանների նվազումը, ծախսերի կառավարումը և կյանքի որակը: Հիվանդություն ուղղորդված ապացույցները գնահատում են միջանկյալ, ֆիզիոլոգիական կամ փոխնակ ցուցանիշները, որոնք կարող են չհամընկնել պացիենտի համար նշանակություն ունեցող հարցերի հետ՝ զարկերակային ճնշում, արյան բիոքիմիական ցուցանիշներ, ֆիզիոլոգիական ֆունկցիա կամ ախտաբանական տվյալ: ՊԲՎՓ՝ պատահական բաշխմամբ վերահսկվող փորձարկում

### **Գրականության ցանկ.**

1. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease, JPGN, Volume 54, Number 1, January 2012
2. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1):S47–51.
3. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624–8.
4. Lundin KE, Sollid LM, Qvigstad E, et al. T lymphocyte recognition of a celiac disease-associated cis-or trans-encoded HLA-DQ alpha/beta-heterodimer. *J Immunol* 1990;145:136–9.
5. van de WY, Kooy YM, van Veelen PA, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:10050–4.
6. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue trans-glutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3:797–801.
7. Sjostrom H, Lundin KE, Molberg O, et al. Identification of a gliadin T-cell epitope in coeliac disease: general importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition. *Scand J Immunol* 1998;48:111–5.

8. Mothes T. Deamidated gliadin peptides as targets for celiac disease-specific antibodies. *Adv Clin Chem* 2007;44:35–63.
9. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:838–43.
10. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. Celiac disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004;104:1–6.
11. 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;40:1–19.
- 11a. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary from an evidence report. European Society for Paediatric Gas-troenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* In press.
12. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:59–67.
13. Schunemann HJ, Best D, Vist G, et al. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* 2003;169:677–80.
14. Mustalahti K, Sulkanen S, Holopainen P, et al. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:161–5.
15. Bottaro G, Failla P, Rotolo N, et al. Changes in coeliac disease behaviour over the years. *Acta Paediatr* 1993;82:566–8.
16. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:611–4.
17. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics* 2005;116:e754–9.
18. Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, et al. Impact of celiac auto-immunity on children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007;150:461–6.

19. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, et al. The clinical pattern of sub-clinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999;94:691–6.
20. van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, et al. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004;89:882–3.
21. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, et al. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematology* 2006;11: 183–6.
22. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res* 1999; 51:124–7.
23. 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;29:2452–6.
24. Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:612–4.
25. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5495–8.
26. Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003;52:1567–71.
27. Emami MH, Taheri H, Kohestani S, et al. How frequent is celiac disease among epileptic patients? *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17: 379–82.
28. Dickey W, McMillan SA, McCrum EE, et al. Association between serum levels of total IgA and IgA class endomysial and antigliadin antibodies: implications for coeliac disease screening. *Eur J Gastro-enterol Hepatol* 1997;9:559–62.
29. Monsuur AJ, Wijmenga C. Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal. *Ann Med* 2006;38:578–91.
30. Monsuur AJ, de Bakker PI, Zhernakova A, et al. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 2008;3:e2270.



31. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007;39:827–9.
32. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983;24:532–7.
33. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1 05-DQB1 02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469–77.
- 33a. Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Haarlem, The Netherlands: Nederlandse Vereniging van Maag-Darm. Leverartsen; 2008.
34. Polvi A, Eland C, Koskimies S, et al. HLA DQ and DP in Finnish families with celiac disease. *Eur J Immunogenet* 1996;23:221–34.
35. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63:562–7.
36. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007;147:294–302.
37. van Belzen MJ, Koeleman BP, Crusius JB, et al. Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive coeliac disease patients. *Genes Immun* 2004;5:215–20.
38. Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345–50.
39. Balas A, Vicario JL, Zambrano A, et al. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens* 1997;50:52–6.
40. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286–92.
41. Liu J, Juo SH, Holopainen P, et al. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2002;70:51–9.
42. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol* 2004;65:352–8.

43. Al-toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:315–9.
44. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, et al. Accuracy and costeffectiveness of a new strategy to screen for cel. disease in children with Down syndrome *J Pediatr* 2000;137:756–61.
45. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517–24.
46. Schwertz E, Kahlenberg F, Sack U, et al. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diag-nostic aid in celiac disease. *Clin Chem* 2004;50:2370–5.
47. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoanti-bodies. *Gut* 2004;53:641–8.
48. Cataldo F, Lio D, Marino V, et al. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut* 2000;47:366–9.
49. Hadjivassiliou M, Maki M, Sanders DS, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology* 2006;66:373–7.
50. Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, et al. Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *J Pediatr* 2010;157:373– 80.
51. Maki M, Holm K, Koskimies S, et al. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:1137–41.
52. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:47–54.
53. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal auto-antibody deposits. *Gut* 2006;55:1746–53.
54. Bargetzi MJ, Schonemberger A, Tichelli A, et al. Celiac disease transmitted by allogeneic non-T cell-depleted bone marrow transplan-tation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:607–9.

55. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:140–6.
56. Karpati S, Torok E, Kosnai I. IgA class antibody against human jejunum in sera of children with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1986;87:703–6.
57. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:147–54.
58. Prause C, Ritter M, Probst C, et al. Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:52–8.
59. Naiyer AJ, Hernandez L, Ciaccio EJ, et al. Comparison of commercially available serologic kits for the detection of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:225–32.
60. Li M, Yu L, Tiberti C, et al. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:154–63.
61. Vecsei A, Arenz T, Heilig G, et al. Influence of age and genetic risk on anti-tissue transglutaminase IgA titers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:544–9.
62. Di Tola M, Barilla F, Trappolini M, et al. Antitissue transglutaminase antibodies in acute coronary syndrome: an alert signal of myocardial tissue lesion? *J Intern Med* 2008;263:43–51.
63. Pastore L, Campisi G, Compilato D, et al. Orally based diagnosis of celiac disease: current perspectives. *J Dent Res* 2008;87:1100–7.
64. Bonamico M, Ferri M, Nenna R. Tissue transglutaminase autoantibody detection in human saliva: a powerful method for celiac disease screening. *J Pediatr* 2004;144:632–6.
65. Kappler M, Krauss-Etschmann S, Diehl V, et al. Detection of secretory IgA antibodies against gliadin and human tissue transglutaminase in stool to screen for coeliac disease in children: validation study. *BMJ* 2006;332:213–4.
66. Baviera LC, Aliaga ED, Ortigosa L, et al. Celiac disease screening by immunochromatographic visual assays: results of a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:546–50.
67. Korponay-Szabo IR, Szabados K, Pusztai J, Uhrin K, Ludmany E, Nemes E, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007;335:1244–7.

68. Bizzaro N, Tampoia M, Villalta D, Platzgummer S, Liguori M, Tozzoli R, et al. Low specificity of anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal* 2006;20: 184–9.
69. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol* 2010;159:217–23.
70. Villalta D, Bizzaro N, Tonutti E, et al. IgG anti-transglutaminase autoantibodies in systemic lupus erythematosus and Sjogren syn-drome. *Clin Chem* 2002;48:1133.
71. Collin P, Helin H, Maki M, et al. Follow-up of patients positive in reticulín and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:595–8.
72. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, et al. Diagnosing mild enteropathy coeliac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenter-ology* 2009;136:816–23.
73. Koskinen O, Collin P, Korponay-Szabo I, et al. Gluten-dependent small bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in overt and mild enteropathy coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:436–42.
74. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:572–7.
75. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009;15:4775–80.
76. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screen-ing tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:73– 81.
77. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood coeliac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1276–81.
78. Liu E, Li M, Emery L, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early child-hood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:293– 300.
- 78a. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG87 type 2 diabetes newer agents: NICE guidelines. <http://guidance.nice.org.uk/CG87/NICEGuidance/pdf/English>. Accessed August 31, 2011.

79. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcen P, et al. Antigliadin immunoglobulin A best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:428–35.
80. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, et al. Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:483–8.
81. Sardy M, Csikos M, Geisen C, et al. Tissue transglutaminase ELISA positivity in autoimmune disease independent of glut-sensitive disease. *Clin Chim Acta* 2007;376:126–35.
82. Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszynski T. Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1055–61.
83. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990; 31:111–4.
84. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroentl Hepatol* 1999;11:1185–94.
85. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005; 58:573–4.
86. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006;59:1008–16.
87. Paparo F, Petrone E, Tosco A, et al. Clinical, HLA, and small bowel immunohistochemical features of children with positive serum anti-endomysium antibodies and architecturally normal small intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2294–8.
88. Simell S, Hoppu S, Hekkala A, et al. Fate of five celiac disease-associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in a natural history study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2026–35.
89. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, et al. The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy: a follow-up study. *J Clin Pathol* 2008; 61:1116–8.
90. Kakar S, Nehra V, Murray JA, et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2027–33.

91. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendo-mysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888–94.
92. Jarvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, et al. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1332–7.
93. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:428–33.
94. Achkar E, Carey WD, Petras R, et al. Comparison of suction capsule and endoscopic biopsy of small bowel mucosa. *Gastrointest Endosc* 1986;32:278–81.
95. Barakat MH, Ali SM, Badawi AR, et al. Peroral endoscopic duodenal biopsy in infants and children. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:563–9.
96. Branski D, Faber J, Freier S, et al. Histologic evaluation of endoscopic versus suction biopsies of small intestinal mucosae in children with and without celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:6–11.
97. Granot E, Goodman-Weill M, Pizov G, et al. Histological comparison of suction capsule and endoscopic small intestinal mucosal biopsies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:397–401.
98. Mee AS, Burke M, Vallon AG, et al. Small bowel biopsy for malabsorption: comparison of the diagnostic adequacy of endoscopic forceps and capsule biopsy specimens. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:769–72.
99. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, et al. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:177–85.
100. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:618–22.
101. Rashid M, MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol* 2009;9:78.
102. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, et al. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:207–12.

103. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, et al. How patchy is patchy villous atrophy? Distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2103–10.
104. Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Lorincz M, et al. Prospective significance of antiendomysium antibody positivity in subsequently verified celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:56–63.
105. Vilppula A, Collin P, Maki M, et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis* 2008;40:809–13.
106. George DK, Evans RM, Gunn IR. Familial chronic fatigue. *Postgrad Med J* 1997;73:311–3.
107. Lepore L, Martellosi S, Pennesi M, et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 1996;129:311–3.
108. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004;89:1014–7.
109. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome—influence of age. *Clin Exp Immunol* 2009;156:205–10.
110. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001;38:767–8.
111. Collin P, Syrjanen J, Partanen J, et al. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2572–6.
112. Caprai S, Vajro P, Ventura A, et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:803–6.
113. Arnason A, Skaftadottir I, Sigmundsson J, et al. The association between coeliac disease, dermatitis herpetiformis and certain HLA-antigens in Icelanders. *Eur J Immunogenet* 1994;21:457–60.
114. Arranz E, Telleria JJ, Sanz A, et al. HLA-DQA1 0501 and DQB1 02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish coeliac patients. *Exp Clin Immunogenet* 1997;14:286–90.
115. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in US families. *Am J Gastroenterol* 2003;98:377–81.
116. Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, et al. Synergistic effect of two HLA heterodimers in the susceptibility to celiac disease in Tunisia. *Genet Epidemiol* 1997;14:413–22.

117. Boy MF, La NG, Balestrieri A, et al. Distribution of HLA-DPB1, -DQB1 -DQA1 alleles among Sardinian celiac patients. *Dis Markers* 1995;12:199–204.
118. Catassi C, Doloretta MM, Ratsch IM, et al. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* 2001;58:402–6.
119. Colonna M, Mantovani W, Corazza GR, et al. Reassessment of HLA association with celiac disease in special reference to the DP association. *Hum Immunol* 1990;29:263–74.
120. Congia M, Cucca F, Frau F, et al. A gene dosage effect of the DQA1 0501/DQB1 0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. *Hum Immunol* 1994;40:138–42.
121. Congia M, Frau F, Lampis R, et al. A high frequency of the A30, B18, DR3, DRw52, DQw2 extended haplotype in Sardinian celiac disease patients: further evidence that disease susceptibility is conferred by DQ A1 0501, B1 0201. *Tissue Antigens* 1992;39:78–83.
122. Djilali-Saiah I, Caillat-Zucman S, Schmitz J, et al. Polymorphism of antigen processing (TAP, LMP) and HLA class II genes in celiac disease. *Hum Immunol* 1994;40:8–16.
123. Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammoud E, et al. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut* 1998;43:187–9.
124. Erkan T, Kutlu T, Yilmaz E, et al. Human leukocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turk J Pediatr* 1999;41:181–8.
125. Farre C, Humbert P, Vilar P, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. Catalanian Coeliac Disease Study Group. *Dig Dis Sci* 1999;44:2344–9.
126. Fernandez-Arquero M, Figueredo MA, Maluenda C, et al. HLA-linked genes acting as additive susceptibility factors in celiac disease. *Hum Immunol* 1995;42:295–300.
127. Ferrante P, Petronzelli F, Mariani P, et al. Oligotyping of Italian celiac patients with the 11th International Histocompatibility Workshop reagents. *Tissue Antigens* 1992;39:38–9.
128. Fine KD, Do K, Schulte K, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1974–82.



129. Howell WM, Leung ST, Jones DB, et al. HLA-DRB, -DQA, and -DQB polymorphism in celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Common features and additional risk factors for malignancy. *Hum Immunol* 1995;43:29–37.
130. Iltanen S, Holm K, Partanen J, et al. Increased density of jejunal gammadelta T cells in patients having normal mucosa—marker of operative autoimmune mechanisms? *Autoimmunity* 1999;29:179–87.
131. Iltanen S, Rantala I, Laippala P, et al. Expression of HSP-65 in jejunal epithelial cells in patients clinically suspected of coeliac disease. *Autoimmunity* 1999;31:125–32.
132. Johnson TC, Diamond B, Memeo L, et al. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:888–94.
133. Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, et al. Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes. *Hum Immunol* 2002; 63:677–82.
134. Lewis C, Book L, Black J, et al. Celiac disease and human leukocyte antigen genotype: accuracy of diagnosis in self-diagnosed individuals, dosage effect, and sibling risk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:22–7.
135. Lio D, Bonanno CT, D’Anna C, et al. Gluten stimulation induces an in vitro expansion of peripheral blood T gamma delta cells from HLA-DQ2-positive subjects of families of patients with celiac disease. *Exp Clin Immunogenet* 1998;15:46–55.
136. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, et al. A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ(alpha 1 0501, beta 1 0201) heterodimer. *Hum Immunol* 1992;33:133–9.
137. Michalski JP, McCombs CC, Arai T, et al. HLA-DR, DQ genotypes of celiac disease patients and healthy subjects from the West of Ireland. *Tissue Antigens* 1996;47:127–33.
138. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, et al. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol* 2002;63:502–7.
139. Pen˜a-Quintana L, Torres-Galvan MJ, Deniz-Naranjo MC, et al. Assessment of the DQ heterodimer test in the diagnosis of celiac disease in the Canary Islands (Spain). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:604–8.

140. Perez-Bravo F, Araya M, Mondragon A, et al. Genetic differences in HLA-DQA1 and DQB1 allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol* 1999;60:262–7.
141. Ploski R, Ek J, Thorsby E, et al. On the HLA-DQ(alpha 1 0501, beta 1 0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1 0201. *Tissue Antigens* 1993;41:173–7.
142. Ploski R, Ascher H, Sollid LM. HLA genotypes and the increased incidence of coeliac disease in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1092–7.
143. Popat S, Hearle N, Wixey J, et al. Analysis of the CTLA4 gene in Swedish coeliac disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:28–31.
144. Ruiz del Prado MY, Olivares Lopez JL, Lazaro AA, et al. HLA system. Phenotypic and gene frequencies in celiac and healthy subjects from the same geographical area. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:106–13.
145. Sacchetti L, Calcagno G, Ferrajolo A, et al. Discrimination between celiac and other gastrointestinal disorders in childhood by rapid human lymphocyte antigen typing. *Clin Chem* 1998;44 (8 Pt 1):1755–7.
146. Sumnik Z, Kolouskova S, Cinek O, et al. HLA-DQA1 05-DQB1 0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech dia-betic children. *Acta Paediatr* 2000;89:1426–30.
147. Tighe MR, Hall MA, Barbado M, et al. HLA class II alleles associated with celiac disease susceptibility in a southern European population. *Tissue Antigens* 1992;40:90–7.
148. Tighe MR, Hall MA, Ashkenazi A, et al. Celiac disease among Ashkenazi Jews from Israel. A study of the HLA class II alleles and their associations with disease susceptibility. *Hum Immunol* 1993;38:270–6.
149. Tumer L, Altuntas B, Hasanoglu A, et al. Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatr Int* 2000;42:678–81.
150. Tuysuz B, Dursun A, Kutlu T, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens* 2001;57:540–2.