

ԵՐԵՒԱՆԵՐԻ ՇՐՋԱՆՈՒՄ ՑԵԼԻԱԿԻԱ ՀԻՎԱՆԴՈՒԹՅԱՆ ԱՌՏ ՈՐՈՇՄԱՆ ԿԼԻՆԻԿԱԿԱՆ ՈՒՂԵՑ ՈՒՅՑ

Ամփոփում

Նպատակ

Ցելիակիա հիվանդությունը (ՑՀ) հաճախ հանդիպող բազմաբզանային հիվանդություն է, որը կապված է մարդկային հապլոտիպի կոնցիտար անտիգենի հետ՝ (HLA)-DQ2 և HLA-DQ8:

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

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

Մեթոդներ

Մույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկների 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 ցուցումներն ուժը որոշելիս սկզբնաղբյուրի հանդիսացող փաստաթղթում հիմք է ընդունվել Խորհուրդների ուժի դասակարգում /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 հուսալիություն՝ (↑): Տեղայնացման/ադապտացիայի աշխատանքները կստարվել են ADAPTE մեթոդաբանության հիման վրա: Պատասխանատու համակարգողը և աշխատանքային խմբի անդամները հայտարարագրել են իրենց շահերի բխման բացակայությունը վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել են հավանության են արժանացել մանկական գաստրոէնտերոլոգների աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոէնտերոլոգների, ընդհանուր մանկաբույժների և ընտանեկան բժշկների, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչներին համար: Փաստաթղթը ենթակա է պարբերական թարմացումների և/կամ խմբագրման

յ ու ր աք ան չ յ ու ր 5 տար ի ն մ ե կ կ ամ ալ ե լ ի հ աճ ախա կ ի ՝ կ ախալ ած տվ յ ալ ո լ ո ր տ ու լ ն ո ր գ ի տ ա գ ո ր ծ ն ա կ ան տ ե ղ ե կ ա տ վ ու թ յ ան ի հ ա յ տ գ ալ ու ց :

Ար դ յ ու ն ք ն ե ր

Ձ ն ա կ ե ր ա վ ե լ է մ ան կ ա հ ա ս ա կ Յ Հ տ ա ա ա պ ո ղ պ ա ց ի ե ն տ ե ն ր ի ախա տ ր ո շ մ ան և վ ա ր մ ան 45 խ ո ր հ ու ր ղ , ո ր ո ն ց ի ց 22-ի ն շ ն ո ր հ վ ե լ է “ ու ժ ե ղ ” կ ա ր գ ալ ի ճ ա կ : Մ ան ալ ո ր ա պ ե ս ն ե ր կ ա յ ա ց վ ե լ ե ն ախա տ ր ո շ ի չ մ ե թ ո ղ ն ե ր ի հ ա վ ա ս տ ի ու թ յ ան գ ն ա հ ա տ ա կ ան ը ա պ ա ց ու ց ո ղ ա կ ան ք ժ շ կ ու թ յ ան վ ե ր ջ ի ն տ վ յ ալ ն ե ր ի հ ի մ ան վ ր ա :

Ե գ ր ա կ ա ց ու թ յ ու ն

Ն ո ր ու ղ ե ց ու յ ց ն ե ր ի ն պ ա տ ա կ ն է ՝ հ ա ս ն ե լ ճ շ գ ր ի տ ախա տ ր ո շ ու մ ն ե ր ի ալ ե լ ի ք ա ր ձ ր ց ու ց ան ի շ ն ե ր ի և ն վ ա գ ե ց ն ե լ հ ի վ ան ղ ն ե ր ի և ն ր ան ց հ ա ր ա գ ա տ ն ե ր ի ք ե ո ը : Բ ա գ մ ա ք ն ա գ ալ ա ո մ ո տ ե ց ու մ ը և ա պ ա ց ու ց ո ղ ա կ ան խ ո ր հ ու ր ղ ն ե ր ի ն հ ե տ ն ե լ ը հ ա մ ա կ ց վ ած կ ի ր ա ո վ ո ղ մ ի ջ ա մ տ ու թ յ և ո ն ն ե ր ի օ գ ու տ /վ ն ա ս հ ա ր ա ք ե ր ու թ յ ու ն ե ն ր ի վ ե ր լ ու ծ ու թ յ ան հ ե տ , ղ ա մ ան կ ա կ ան տ ա ր ի ք ու մ Յ Հ ճ շ գ ր ի տ ախա տ ր ո շ մ ան ք ա ր ե լ ալ մ ան ք ան ալ ի ն ե ր ն ե ն :

Բ ան ալ ի ք ա ո ե ր

Ե ր ե խ ան ե ր , ղ ե ո ա հ ա ս ն ե ր , ա պ ա ց ու յ ց ն ե ր ի վ ր ա հ ի մ ն վ ած , ու ղ ե ց ու յ ց , ց ե լ ի ա կ ի ա , մ ալ ա ք ս ո ր ք ց ի ա յ ի հ ա մ ախա տ ան ի շ , ա գ լ յ ու տ ե ն ա յ ի ն ս ն ն ղ ա կ ա ր գ :

Պ ա տ ա ս ի ան ա տ ու հ ա մ ա կ ա ր գ ո ղ

Ա մ ա ր յ ան Գ.Գ., ք.գ.ղ., Ե ր և ան ի Մ. Հ ե ր ա ց ու Ա ն վ ան Պ ե տ ա կ ան ք ժ շ կ ա կ ան հ ա մ ալ ս ա ր ան ի Մ ան կ ա ք ու ժ ու թ յ ան թ ի վ 2 ա մ ք ի ո ն ի պ ր ո Ֆ ե ս ո ր , Ա ր ա ք կ ի ր Բ Հ -Ե Դ Ա Ի գ ա ս տ ր ո է ն տ ե ր ո լ ո գ ի ա կ ան և լ յ ա ր ղ ա ք ան ա կ ան ծ ա ո ա յ ու թ յ ան ղ ե կ ալ ա ր , Հ Հ Ա ո ո ղ ջ ա պ ա հ ու թ յ ան Ն ախա ք ա ր ու թ յ ան գ լ ի ալ ո ր մ ան կ ա կ ան գ ա ս տ ր ո է ն տ ե ր ո լ ո գ , Ե վ ր ո պ ա յ ի մ ան կ ա կ ան գ ա ս տ ր ո է ն տ ե ր ո լ ո գ ն ե ր ի , հ ե պ ա տ ո լ ո գ ն ե ր ի և ն ու տ ր ի ց ո լ ո գ ն ե ր ի ա ս ո ց ի ա ց ի ա յ ի ան ղ ա մ :

Ա շ ի ս ա տ ան ք ա յ ի ն ի ս ք ի ան ղ ա մ ն ե ր

- Շ ա հ ի ն յ ան Տ.Մ., Ե ր և ան ի Մ. Հ ե ր ա ց ու Ա ն վ ան Պ ե տ ա կ ան ք ժ շ կ ա կ ան հ ա մ ալ ս ա ր ան ի Մ ան կ ա ք ու ժ ու թ յ ան թ ի վ 2 ա մ ք ի ո ն ի ա ս ի ս տ ե ն տ , « Ա ր ա ք կ ի ր » Բ Հ -Ե Դ Ա Ի գ ա ս տ ր ո է ն տ ե ր ո լ ո գ ի ա կ ան և հ ե պ ա տ ո լ ո գ ի ա կ ան ծ ա ո ա յ ու թ յ ան մ ան կ ա կ ան գ ա ս տ ր ո է ն տ ե ր ո լ ո գ :
- Բ ղ ո յ ան Հ . Կ. « Մ ու ր ք Ա ս տ վ ած ա մ ո ր » Բ Կ գ ա ս տ ր ո է ն տ ե ր ո լ ո գ ի ա կ ան ք ա ժ ան մ ու ն ք ի վ ա ր ի չ :

- Դավթյան Ռ.Յ., «Արարկիր» ԲՀ-ԵԴԱԻ ընդհանուր մանկաբուժական բաժանմունքի բժիշկ/մանկաբույժ:
- Ղազարյան 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 թշնամբին 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

Մահմանումներ

ՑՀ-ուպեցիֆիկ հակամարմնային թեստ

HLA թեստավորում HLA-DQ2 և HLA-DQ8 համար

Տասներկու մասնյա աղու բիոպսիայի հյուսվածքաբանական

հետազոտություն

Ախտորոշիչ մոտեցումը ՑՀ ենթադրյալ նշաններով և

ախտանիշներով երեխաներին կամ դեռահասներին

Ի^o նշպետքեանել, երբ ՑՀ-ուպեցիֆիկ հակամարմնները դրական են

- ESPGHAN (European Society for pediatric gastroenterology hepatology and nutrition)՝ ԵՄԳՀՆԱ Եվրոպայի մանկական գաստրոնեոլոգիան, հեպատոլոգիան և նևրոլոգիանի ասոցիացիա
- HLA (human leukocyte antigen)՝ մարդկային լեյկոցիտար անտիգենի
- TG2 (tissue reabsglutaminase type 2)՝ հյուսվածքային տրանսգլյուտամինազ 2
- **ՑՀ՝ ցելիակիա հիվանդություն**
- EMA (endomysial antibodies)՝ էնդոմիզիանային հակամարմիններ
- DGP (deamidated forms of gliadin peptides)՝ հակամարմիններ դեգամիդացված գլիադին պեպտիդներին
- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Ցուցումներին ուսումնասիրման, ստեղծման և գնահատման դասակարգման համակարգի
- T1DM (type 1 diabetes mellitus)՝ 1-ին տիպի շաքարային դիաբետ
- ԳԶՄ՝ Գլյուտենազերծ սննդակարգ
- AHRQ (US National Institutes of Health and the Agency for Healthcare Research and Quality)՝ ԱՄՆի Ազգային Առողջապահություն Ինտիտուտ և Առողջապահական Հետազոտություն և Որակի վերահսկման Կազմակերպություն
- NICE (the UK National Institute for Health and Clinical Evidence)՝ Միացյալ Թագավորություն Առողջապահական և Կլինիկական Փաստերի Ազգային Ինստիտուտ
- IEL (intraepithelial lymphocytes)՝ ներէպիթելիալ լիմֆոցիտներ
- GFD (gluten free diet)՝ ազգյուստենային սննդակարգ
- ՆՎՄ՝ նոքմայի վերին սահման

Ներածություն

ESPGHAN-ի ՑՀ ախտորոշման ուղեցույցները վերջին անգամ հրատարակվել են 1990թ.-ին [1] և այդ ժամանակ ներկայացվել է զգալի բարելավում ՑՀ ախտորոշման և բուժման հարցում: Մյուսած 1990թ.-ից, ՑՀ պաթոլոգիկ պրոցեսներին ընկալումը մեծապես աճել է, փոխել է նաև ՑՀ կլինիկական ընկալումը մանկական տարիքում հարուցվող քրոնիկ, գլուտեն կախված էնտերոպատիայից

դառնալով համակարգային հիվանդություն քրոնիկական իմունային բնութագրիչներով, որը ախտահարում է տարբեր օրգան համակարգեր: Չնայած այն բանին, որ ՅՀ կարող է առաջանալ տարբեր տարիքային խմբերում [2], այդ ուղեցույցները ավելի շատ կենտրոնանում են երեխաների և դեռահասների վրա:

Այս հիվանդության էթիոլոգիան մուլտիֆունկցիոնալ է ուժեղ գենետիկ ներգործությամբ, ինչպես հաղորդվում է գույգ հետազոտություններում [3] և աշխատություններում, ցույց է տրվում ուժեղ կախվածություն HLA-DQ2 և HLA-DQ8 հապլոտիպերից [4]: ՅՀ պաթոգենեզի հարցում մեծ առաջընթաց եղավ ՅՀ հիվանդների գլուտեն-նեակտիվ փոքր աղիքի T քջիջների հայտնաբերումը, որոնք սպեցիֆիկ կերպով հայտնաբերում են գլիադինային պեպտիդները HLA-DQ2 և HLA-DQ8 համակարգում [5]: Հետագայում, TG2-ի հայտաբերումը որպես գլխավոր առատանտիգեն, 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 քջային ակտիվությանը ՅՀ տառապող հիվանդների մոտ [7]: Այս գիտելիքները թույլ են տվել հետագայում զարգացնել ՅՀ ախտորոշիչ շիճուկային թեստերը, որոնք հիմնվում են հակամարմինների զարգացմանը գլիադինի նկատմամբ և TG2-հարուստ էնդոմիսիումի և հետագայում TG2-ի նկատմամբ:

Այն թեստերը, որոնք օգտագործում են DGP որպես հիմնաքար էական նշանակություն են ներկայացնում ՅՀ ախտորոշման հարցում [8]: Հակամարմինները TG2, EMA, և DGP բնորոշվում են որպես ՅՀ-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 էլ այն որ են կիրառվել ՅՀ ախտորոշման համար:

Մի ամսական ակ, 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 մեկնաբանության թուններին ենթարկվելուն [9]: Այսպիսով, **ՅՀ ախտորոշումը հիմնվում է ոչ միայն փոքր ադիքի քիմիայի, այլ նաև կլինիկական և ընտանեկան անամնեզի տվյալներին, սպեցիֆիկ ՅՀ հակամարմիններին և HLA տիպավորման վրա:**

2004թ. ԱՄՆ Ազգային Առողջապահության Ինստիտուտը և Առողջապահական Հետազոտություն և Որակի վերահսկման Կազմակերպությունը (AHRQ) տպագրել են ՅՀ ախտորոշման և մեկնեցման թի համապարփակ և ապացուցողական հիմք ունեցող տվյալներ, որից հետո Հյուսիսային Ամերիկայի Մանկական Գաստրոնտերոլոգիայի, Հեպատոլոգիայի, և Նուտրիցիոլոգիայի Ասոցիացիայի կողմից հրատարակվել են սպեցիֆիկ կլինիկական ուղեցույցները [11]: 2008թ. Միացյալ Թագավորության Առողջապահական և Կլինիկական Փաստերի Ազգային Ինստիտուտը (NICE) տպագրել է ՅՀ ախտորոշման և վարման ընդհանուր պրակտիկայի վերաբերող ուղեցույցներ: Այդ հանձնարարականները կասկածի տակ չեն դրել այն հարցը, որ փոքր ադիքի քիմիայի 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:

Աշխատանքները 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 դոմինանտ քիմիայի չկատարել: Եվ վերջում, այդ ուղեցույցները ներկայացնում են ախտորոշիչ

ալ գործի թմն երը երեխան երի մոտ ՅՀ կլի նի կական ախտորոշման համար :

Տեղեկատվության որոնման և գնահատման մեթոդաբանության ոլորտում

Մույն Ուղեցույցը մշակվել է Մանկական բժշկության 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 մարտավարությանը ներդրվել է բնական 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 այլն): Մկզբնաղբյուրը հանդիսացող փաստաթղթում տեղեկատվության որակը գնահատելիս և ցուցումների ուժը որոշելիս հիմք է ընդունվել Խորհուրդների ուժի դասակարգումը/տարբերումիան (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 քախման քաղաքացիական վերաբերյալ տեղեկատվությունը: Ուղեցույցի բոլոր դրույթները քննարկվել են հավանություն են արժանացել Մանկական գաստրոէնտերոլոգներին աշխատանքային խմբի կողմից (արձանագրությունը կցվում է): Ուղեցույցը նախատեսված է մանկական գաստրոէնտերոլոգներին, մանկաբույժներին, ընտանեկան բժշկներին, ինչպես նաև առողջապահության կազմակերպիչներին համար: Փաստաթուղթը ենթակա է պարբերական թարմացումներին և/կամ խմբագրման յուրաքանչյուր 5 տարին մեկ կամ ավելի հաճախակի՝ կախված տվյալ ոլորտում նոր գիտագործնական տեղեկատվության ի հայտ գալուց:

Ուղեցույցի համառոտագիր

Մահմանումներ

ՅՀ իմուն-միջնորդավորված համակարգային խանգարում է, հարուցված գլյուտենին և հարակից պրոլամիններին նյութափոխանակության խանգարմամբ՝ գենետիկորեն նախատրամադրվածություն ունեցող անհատներին 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 առևտոհակամարմիններ TG2-ին կատմամբ, ներառելով էնդոմիզեալ հակամարմիններ (EMA), և հակամարմիններ դեզամիդացված գլիադին պեպտիդներին (DGP) նկատմամբ:

Ո՞վ պետք է ստուգվի ՅՀ համար

ՅՀ ներկայանում է բազմաթիվ ոչ սպեցիֆիկ նշաններով և ախտանիշներով: Կարևոր է ՅՀ ախտորոշել ոչ միայն քաղաքացիական տեղափոխված ինդիվիդներին երեխաների մոտ, այլ նաև ոչ լրիվ կլինիկական պատկերով երեխաների մոտ, քանի որ

հիվանդությունը կարող է անբարենպաստ ազդեցություն ունենալ երեխայի առողջության վրա:

Բարձր զգայունություն ունեցող սեռով զինված թեստերի և այլ ախտորոշիչ հետազոտությունների առկայությունը թույլ էն տալիս ճշգրիտ ախտորոշում դնել: Թեստերի պատասխանների մեկնաբանությունները և հետևանքները տարբերվում են սիմպտոմատիկ և սիմպտոմ ռիսկի խմբում գտնվող հիվանդների միջև:

ՅՀ թեստերի անցկացումը պետք է առաջարկվի հետևյալ խմբերին:

Խումբ 1. 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 փորկապություն, քրոնիկ հոգնածություն, կրկնվող աֆտոզ ստոմատիտով (բերանի խոցեր), հերպեսանման դերմատիտով (մաշկաբորբ), վնասվածքի անհամապատասխան կոտրվածքներով /օստեոպենիա, օստեոպորոզ/ և ոչ նորմալ լյարդային բիոքիմիական թեստերով:

Խումբ 2. Այս խմբում, սիմպտոմ երեխաներ և մեծահասակներն են, որոնք ունեն ՅՀ զարգացման բարձր հավանականություն: Դրանք են՝ 1-ին տիպի շաքարային դիաբետով (T1DM), Դաունի համախտանիշով, Վահանաձև գեղձի աուտոմիներն հիվանդությունով, Տերների համախտանիշով, Վիլյամսի համախտանիշով, Իմունոգլոբուլին Ա-ի (IgA) ընտրողական անբավարարություն, լյարդի աուտոմիներն հիվանդություն և ՅՀ տառապողների առաջին կարգի բարենպաստները:

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

Եւ ՅՀ-ու պէցիֆիկ հակամարմնային թեստեր՝ պէտք է շարունակաբար
 մասնակցեն ազգային կամ միջազգային որակի վերահսկման
 ծրագրերին: Երեխաների մոտ ՅՀ ախտորոշման թեստերը պէտք է
 համեմատվեն էտալոնային համարվող EMA-ի կամ մանկական
 պուպուլացիայում անցկացվող կրծքի հասակից մինչև
 դեռահասուն թյունը ընկած հիստոլոգիական թեստերի հետ:
 Թեստը համարվում է հուսալի, եթե այն ցույց է տալիս > 95%
 համաձայնեցում ստանդարտ հանձնարարականներին հետ: Դրական
 հակամարմիններին օպտիմալ շեմային արժեքները (շեմքային
 արժեք կամ նորմայի վերին սահման [ՆՎՄ] պէտք է հաստատվեն: Հակա-
 TG2 և հակա-DGP լաբորատոր թեստերի արդյունքները պէտք է
 համապատասխանեն միմյանց թվային արժեքներով, ինչպես նաև
 իմունոգլոբուլիններին դասի և պէցիֆիկ չափումներին,
 արտադրության, և պէցիֆիկ թեստերով հաստատված շեմքային
 արժեքներին հետ, և (հնարավորության դեպքում) «բարձր»
 հակամարմիններին արժեքներին հետ: Ջեկուցել՝ բացասական թե-
 դրական, բավարար չէ: Հաշվետվությունները EMA-ի
 արդյունքներին հետ կապված, պէտք է պարունակեն տվյալներ
 հետազոտվող և պէցիֆիկ իմունոգլոբուլիններին դասի,
 սահմանային ծավալի, ինտերպրետացիա (դրական կամ բացասական),
 բարձր շեմքային արժեքը շարունակական դրական լինելու, և
 սուբստրատ հյուսվածքի և պէցիֆիկացման մասին:
 Հակամարմիններին արդյունքներին վերծանման համար, պէտք է
 հաշվի առնվեն նաև շիճուկում IgA մակարդակը, հիվանդի տարիքը,
 գլյուտենի օգտագործման օրինակները և իմունաճիչ
 դեղորայքի կիրառումը: Եթե գլյուտենի ազդեցությունը կարճատև
 է, կամ գլյուտենի բացառումը կատարվել է երկար ժամանակ
 (շաբթոններից տարիներ) բացասական արդյունքները հավաստի չեն:
 IgA-կոմպլեքսն օբյեկտներին համար, եզրակացությունները պէտք է
 արվեն բացառապես IgA դասի հակամարմիններին թեստերի հիման
 վրա: Այն դեպքերում, երբ շիճուկում առկա է ցածր IgA մակարդակ
 (ամբողջ շիճուկում IgA < 0.2 g/L), եզրակացությունները պէտք է

արվեն, ելնելով IgG դասի ՅՅ-պեցիֆիկ հակամարմինների թեստերի հիման վրա:

HLA թեստավորում HLA-DQ2 և HLA-DQ8 համար

HLA-DQ2 և HLA-DQ8 թեստավորումը օգտակար գործիք է, ՅՅ բացառելու կամ ախտորոշումը դարձնելու ավելի անհավանական, երկու մարկերների բացասական լինելու հաշվին: HLA ստուգումը պետք է անցկացվի այն հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն ՅՅ չճշգրտված ախտորոշում, օրինակ, այն հիվանդների մոտ, որոնք ունեն բացասական ՅՅ-պեցիֆիկ հակամարմիններ և սահմանային ինֆիլտրատիվ փոփոխություններ փոքր աղիքի պրոքսիմալ բաժինների բիոպտատում: Եթե ՅՅ կասկածվում է այն երեխաների մոտ, ովքեր ունեն ՅՅ կլինիկական դրսևորումներ, առկա են ՅՅ-ն բարձր պեցիֆիկություն 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 սսիմպտոմ անհատների մոտ,որոնք ունեն ՅՅ ասոցացված վիճակներ (Խումբ 2), որպեսզի այս խմբից ընտրվեն հիվանդներ, հետագայում ՅՅ-պեցիֆիկ հակամարմինների ստուգման համար:

Տասներկու մասնյա աղու բիոպտատի հյուսվածքաբանական հետազոտություն Բարակ աղիքի էնտերոպաթիայի հիստոլոգիական առանձնահատկությունները ՅՅ ժամանակ կարող են լինել սրություն տարբեր ստիճանների, կարող են լինել խայտաբղետ պատկերներ, և որոշ հիվանդների մոտ, կարող են երևան գալ միայն դոուդենումի կոճղեզում: Փոփոխությունները պեցեֆիկ չեն և կարող են ի հայտ գալ ոչ միայն ՅՅ ժամանակ:

Նախքան տրեւելի է բիոպտաստը վերցվի կոճղեզի քարձր էնդոսկոպայի ժամանակ (ամենաքիչը մեկ բիոպտատ) և դուռնդենու մի 2/3 ակնից (ամենաքիչը չորս բիոպտատ): Հիստոլոգիական պատասխանները պետք է ներառեն կոդմանրոշման նկարագրերը, նրմալ թավիկների առկայությունը կամ բացակայությունը, դրանցատրոֆիայի ստիճանը, խոռոչի երկարությունը, թավիկներին և խոռոչի հարաբերակցությունը, ինտրաէպիթելիալ լիմֆոցիտներին քանակը (IELs), և գրադացիան՝ հիմնվելով Մարշ-Օբերհոլբերի դասակարգմանը:

Ախտորոշիչ մոտեցումը ՅՀ ենթադրյալ նշաններով և ախտանիշներով երեխաներին կամ դեռահասներին

ՅՀ- սպեցիֆիկ հակամարմինների թեստը առաջին գործիքային հետազոտությունն է, որը օգտագործվում է հետագայում ախտորոշումը 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 անհատներին 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 հավաքակն IgA և IgG հակամարմիններին 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 լաբորատոր հիմնավորված քանակական թեստերով: Չնայած այն բանին, որ հրապարակված տվյալները ցույց են տալիս, որ POC թեստը ունի բարձր ճշգրտություն ՅՀ-ն ախտորոշման համար, ապագա աշխատությունները պետք է ցույց տան, արդյոք դրանք հավասարաչափ լավ են աշխատում, երբ կիրառվում են ավելի քիչ

ընտրված պոպուլյացիայի վրա/կամ կիրառվում են նրակազուրկ կամ չուսուցանված բժշկական անձնակազմի կողմից: Այն թեստերը, որոնք ստուգում են հակամարմինները DGB-ի նկատմամբ կարող են օգտագործվել, որպես հիմնական թեստայն հիվանդներին մոտ, ովքեր ունեն քաղցասական պատասխան ՑՀ-ուպեցիֆիկ համակամարմիններին նկատմամբ, քայքայում են ՑՀ-ն կլինիկական սիմտոմատիկային բնորոշ նշաններ և հատկապես, եթե նրանք փոքր են երկու տարեկանից: Այն թեստերը, որոնք հայտնաբերում են IgG կամ IgA հակամարմինները նստիվ գլխադին պեպտիդի նկատմամբ (պայմանական գլխադին հակամարմնային թեստ) չպետք է կիրառվի ՑՀ ախտորոշման համար: Տարբեր տեսակի հակամարմիններին (IgG, IgA, արտագատական IgA) հայտնաբերումը կղանքի նմուշում կիրառելի չէ: Եթե IgA դասի ՑՀ հակամարմինները քաղցասական են IgA-կոմպլեքսն ախտանիշներով հիվանդի մոտ, ապա հավանական չէ, որ տվյալ ժամանակահատվածում ախտանիշներին առջացման պատճառը ՑՀ է: ՑՀ հետագա ախտորոշից թեստերի անցկացումը նպատակահարմար չէ, եթե չկան համապատասխան բժշկական իրավիճակներ, ինչպիսիք են՝ երկու տարեկանից փոքր երեխա, գլուտենին և անման ախակ օգտագործում, որոշակի ախտանիշներ, ընտանեկան նախաորամադրվածություն կամ այլ նախաորամադրող գործոններ, իմունաճնշիչ դեղորայքի օգտագործում: Եթե առկա են սեռնեգատիվ տվյալներ հակա-TG2-ի, EMA-ի, և հակա-DGP-ի համար, քայքայմամբ անակառկա է ծանր սիմտոմատիկա և ՑՀ կասկած, ապա խորհուրդ է տրվում կատարել փոքր ադիքի բիոպսիա և HLA-DQ թեստ:

Եթե հյուսվածքաբանությամբ ունի ընդհանուր ցույց է տալիս, որ ախտահարումը բնորոշ է ՑՀ, քայքայ HLA-DQ2/HLA-DQ8 հետերոզիգոտները քաղցասական են, ապա ՑՀ ախտորոշումը հավանական չէ և պետք է հաշվի առնվեն այլ էնտերոպաթիաներ առջացնող հիվանդությունները: Այդ հիվանդներին մոտ ՑՀ ախտորոշումը պետք է դրվի կրկնակի բիոպսիայի դրական արդյունքներից հետո, այն դեպքում, երբ առջին անգամ կատարված բիոպսիայի պատասխանը նույնպես դրական է: Երբ դոնորենալ բիոպսատում, որը վերցվել է

գաստրոնիստեստիսալ աիմպոտմենտի պարզաբանման ռուտին ախտորոշիչ աշխատանքներին ժամանակ, հայտարարվում է ՅՀ քննորոշ հիստոլոգիական ախտահարում (Մարշ 1-3 ախտահարման աստիճան), ապա պետք է անցկացվի հակամարմիններին որոշում (հակա-TG2-ին, 2 տարեկանից փոքրերին մոտ՝ հակա-DGP-ին որոշում) և HLA տիպավորում: Եթե բացակայում են ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները և HLA-DQ2 և HLA-DQ8 հետերոդիմերները, ապա պետք է փնտրել էնտերոնպաթիսիայի այլ պատճառներ, օրինակ՝ սննդային ալերգիաներ, աուտոիմուն էնտերոնպաթիաներ:

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 գաստրոէնտերոլոգիկամ ՅՀ մասին գիտելիքներ և փորձ ունեցող մանկաբույժի մոտ՝ հետագայում ՅՀ հաստատելու կամ բացառելու նպատակով: Գլուտենազերծ (ԳԶՍ) կամ ազլուտենային սննդակարգ պետք է սահմանվի միայն ախտորոշիչ պրոցեսի և վերջնական ախտորոշում ունենալուց հետո: Առողջ ապահանջման մասնագետները պետք է տեղեկացված լինեն, որ սկսել ԳԶՍ աՅՀ չհաստատված հիվանդներին մոտ կարող է ճակատագրական լինել: ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմնային թեստերը պետք է անցկացվեն նաև ազլուտենային սննդակարգ սահմանելուց առաջ այն երեխաներին և դեռահասներին մոտ, ովքեր կասկածվում են կամ ունեն հաստատված սննդային ալերգիացորենի նկատմամբ: Կլինիկական հիմնավորումը դրական հակա-TG2 կամ հակա-DGP արդյունքներին ժամանակ պետք է հաստատվի հյուսվածքաբանորեն, եթե իհարկե առկա չեն համապատասխան պայմաններ, որոնք թույլ են տալիս բացառել ախտորոշիչ բինպսիայի անցկացումը: Եթե հիստոլոգիական քննությունը ցույց է տալիս ՅՀ քննորոշ ախտահարում (Մարշ 2-3), ախտորոշումը հաստատվում է: Եթե հիստոլոգիան նորմալ է (Մարշ 0) կամ ցույց է տալիս միայն բարձրացած ինտրակալիթելիալ լիմֆոցիտներին քանակ (>25 լիմֆոցիտ 100 էպիթելիալ բջջի հաշվարկում, Մարշ 1), ապա

հե տագ ա թե ս տավ ո թ ու մ պե տք է ան ց կ ա ց վ ի Յ Շ ախտո թ ո շ ու մ ը հ ի մ ն ա վ ո թ ե լ ու ց առ աջ :

Ո՞ր հիվանդներն մոտ կարելի է ախտո թ ո շ ե լ Յ Շ, առանց դոնոր դեմալ փոխարինումի:

Այն երեխաներն ու դեռահասներն մոտ, ովքեր ունեն Յ Շ Բ ն ո թ ո շ ախտանիշներ ու նշաններ և Բ ա ր ձ ր հակա-TG2 տիտրեր, ո թ ո ն ք Բ ա ր ձ ր ե ն ն ո թ մ ա յ ի վ ե թ ի ն ս ա հ մ ա ն ի ց 10 անգամ, ապա թավիկներն ա տր ո Ֆ ի ա յ ի գ ա ր գ ա ց մ ա ն հ ա վ ա ն ա կ ա ն ու թ յ ու ն ը (Մ ա ր շ 3) Բ ա ր ձ ր է : Այս իրավիճակում մանկական գաստրոէնտերոլոգը պետք է առաջարկի ծնողներին կամ հիվանդին (համապատասխան տարիքում) հե տագ ա լ ա ք ո թ ա տո թ ք ն ն ու թ յ ու ն ն ե թ ի ր ա կ ա ն ա ց ն ե լ (EMA, HLA), ո թ պե ս գ ի դ ր վ ի Յ Շ ախտո թ ո շ ու մ ը, առանց փոխարինումի: Դրական հակամարմինները հաստատված անձանց EMA թե ս տը պե տք է ան ց կ ա ց վ ի հ ի մ ն ա կ ա ն թե ս տե թ ի հ ա մ ա ր ան ց կ ա ց վ ո ղ ա յ յ ա ն ն մ ու շ ի ց առանձին ա յ յ ա ն օ թ ի ն ա կ ի ց, ո թ պե ս գ ի Բ ա ց առ վ ե ն կ ե ղ ծ ս ե ո ո -դ ր ա կ ա ն պատասխանները և այլ տեխնիկական սխալները: Եթե EMA թե ս տավ ո թ ու մ ը հ ա ս ս ա տ ու մ է Յ Շ -ս պե ց ի Ֆ ի կ հակամարմիններն առկայ ու թ յ ու ն ը ե թ կ թ ո թ դ ն մ ու շ ու մ, ապա դրվում Յ Շ ախտո թ ո շ ու մ և ս կ ս վ ու մ է Գ Ջ Մ : Խո թ հ ու թ դ է տր վ ու մ ս տ ու գ ե լ HLA տիպերը այն հիվանդներն մոտ, ո թ ո ն ց մ ո տ ախտո թ ո շ վ ա ծ է Յ Շ առանց փոքր ի ն տե ս տ ի ն ու մ ի փ ո խ ա ր ի ն ու մ ի :

Ախտո թ ո շ ի չ մ ո տե ց ու մ ե թ ե խ ա ն ե թ ի և դեռահասներն

նկատմամբ, ովքեր ունեն սահմանափակ Յ Շ - համակցված վիճակ:

Եթե հնարավոր է, HLA թե ս տավ ո թ ու մ ը պե տք է առաջարկվի, ո թ պե ս առաջին շ ա ր ք ի թե ս տ: DQ2 և DQ8-ի Բ ա ց ա կ ա յ ու թ յ ու ն ը դ ա ր ձ ն ու մ ե ն Յ Շ ախտո թ ո շ ու մ ը ք ի չ հ ա վ ա ն ա կ ա ն և անհրաժեշտ է ապագա թե ս տե թ ի ան ց կ ա ց ու մ : Եթե հիվանդը DQ8 և/կամ DQ2 դրական է, հոմոգիզոն միայն HLA-DQ2-ի b-2 դ թ ա յ ի հ ա մ ա ր (DQB1 0202), կամ HLA թե ս տավ ո թ ու մ ը չ ի ան ց կ ա ց վ ե լ, ապա հակա-TG2 IgA թե ս տը և ա մ Բ ո ղ ջ IgA-ո թ ո շ ո ղ թե ս տը պի տի ան ց կ ա ց վ ե ն, Բ ա յ ց ն ախը ն տր ե լ ի է 2 տարեկանից մեծ երեխաներն մոտ: Եթե հակամարմինները Բ ա ց ա ս ա կ ա ն ե ն, ապա խո թ հ ու թ դ է տր վ ու մ ան ց կ ա ց ն ե լ կ թ կ ն ա կ ի Յ Շ -

սպեցիֆիկ հակամարմնային թեստ: Այն անհատները, ովքեր ունեն
բարձր գենետիկ ռիսկ ՅՀ գարգացման համար, կարող են ունենալ
տատանվող (կամ անցողիկ) դրակային ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիներ
շիճուկում, մասնավորապես հակա-TG2 և հակա-DGP. Այսպիսով, այս
խմբի անհատների մոտ (խումբ 2) առանց կլինիկական նշանների և
ախտանիշների, էնտերոպաթիայի դիսկրոմիներով դոմինանտ
բիոպտատը պետք է ընդգրկվի ՅՀ ախտորոշման մեջ: Եթե սկզբնական
թեստերը անցկացվել են արագ ՅՀ հակամարմինների հայտնաբերման
փաթեթով, ապա թեստի դրակային պատասխանները պետք է հաստատվեն
լաբորատոր հիմք ունեցող քանակական թեստերի հիման վրա:
Բացասական թեստի պատասխանը պետք է ենթարկվի լաբորատոր հիմք
ունեցող քանակական թեստերին այն դեպքերում, երբ թեստը
անցկացվել է չորակավորված կամ չուսուցանված բժշկական
անձակագրի կողմից և/կամ թեստի հավաստիությունը կամ թեստի
անցկացման պայմանները (օրինակ՝ բավականաչափ գլուտենինի
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 դրակային է, ապա
երեխան պետք է հերթագրվի դոմինանտ 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 ՅՀ դրվում է վերոնշյալ ախտորոշիչ չափանիշներից ելնելով,
ապա ընտանիքը պետք է ուղեգրվի մասնագիտացված դիետոլոգիական
կոնսուլտացիայի ԳԶՍ սկսելուց առաջ: Հիվանդները պետք է
պարբերաբար հսկվեն՝ ախտանիշների առաջխաղացումը և ՅՀ-
սպեցիֆիկ հակամարմինների թեստերի նորմալացումը
գնահատելու համար: Ժամանակը, որի ընթացքում հակամարմինների

տի տրեքը կնորմալ իզոցվեն, կախված է սկզբնական արժեքների թվից, բայց սովորաբար նորմալ ացումը տեղի է ունենում ԳՁՄ-ը սկսելուց 12 ամիս անց:

Այն հիվանդներին մոտ, որոնք սնվում են ԳՁՄ-ին համապատասխան, ՅՀ-ն ախտորոշիչ չափանիշներում փոքր ադիքի բինպսիան ընդգրկելու անհրաժեշտություն չկա, սակայն, եթե կլինիկական պատասխան չի նկատվում սիմպտոմատիկ հիվանդներին մոտ ԳՁՄ-ի վրա, կատարվում է մանրամասն դիետոլոգիական խորհրդատվություն, որպեսզի բացառվի ԳՁՄ-ի սխալները, և առաջանում է հետագա հետազոտումներին անցկացման կարիք: Կարող է առաջանալ նաև բինպսիա 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 հիստոլոգիան ներքո: Գլուտենային փորձարկումը հուսալիչ է, 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 ՅՀ ախտորոշումը հաստատվի), եթե ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները դառնում են դրական և առկա է կլինիկական և/կամ հյուսվածքաբանական ռեցիդիվ: Դրական հակամարմիններին կամ ախտանիշների բացակայություն դեպքում երկու տարի անց փորձը համարվում է ավարտված, սակայն խորհուրդ է տրվում կատարել լրացուցիչ բինպսիա նորմալ

սնդակարգի ժամանակ, քանի որ հետագայում կարող են լինել ուշացած ռեցիդիվներ:

ՅՀ սահմանումը և դասակարգումը

Մշխատանքային խումբը որոշեց ՅՀ սահմանել որպես իմուն միջնորդված համակարգային խանգարում, որը առաջանում է գլուտենին և հարակից պրոլամիների անտանելի թյամբ որոշակի ժառանգական նախատրամադրված թյուն ունեցող անհատներին մոտ: Այն բնութագրվում է գլուտեն սսոցացված տարբեր կլինիկական մանիֆեստացիաներով, ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններով, HLA-DQ2 և HLA-DQ8 հապլոտիպերով, և ենտերոպաթիայով: ՅՀ տարբեր դասակարգումներ են օգտագործվել, ամենակարևորը քննարկվել են դասական, ատիպիկ, սսիմպտոմ, լատենտ և պոտենցիալ ՅՀ դասակարգումները, որտեղ ատիպիկ սսիմպտոմները կարող են զգալիորեն հաճախ հանդիպել, քան դասական նախանիշները: ESPGHAN աշխատանքային խումբը որոշել է օգտագործել հետևյալ անվանակարգումներ՝ գաստրոնիտե ստինալ նախանիշներ և նշաններ (օր՝ քրոնիկ դիարեա) և էքստրաինտեստինալ նախանիշներ և նշաններ (օր՝ անեմիա, նեյրոպաթիա, խտրություն և վագում, կոտրված քների առաջացման հավանական թյան բարձրացում): *Աղյուցակ 1-ում* ներկայացված է երեխաների և դեռահասների մոտ հանդիպող ՅՀ նախանիշներ և նշանները նդարձակ ցուցակը:

Լուռ (Silent, սսիմպտոմ) ՅՀ բնորոշվում է՝ դրական ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների առկայությամբ, HLA, և փոքր ադիբիբիոպսիայում ՅՀ բնորոշ փոփոխությունների հայտնաբերմամբ, բայց առանց բավարար՝ ՅՀ կասկած հարուցող, նախանիշների և նշանների: Լատենտ ՅՀ բնորոշվում է՝ համատեղելի HLA-ի առկայությամբ, բայց առանց ենտերոպաթիայի այն հիվանդի մոտ, ով իր կյանքի որոշակի փուլում ունեցել է գլուտեն-կախված ենտերոպաթիա: Այս հիվանդները կարող են ունենալ ՅՀ բնորոշ

ախտանիշները և ՅՀ-ուպեցիֆիկ հակամարմիններ, բայց սա պարտադիր պայման չէ: Պոտենցիալ ՅՀ բնորոշվում է ՅՀ-ուպեցիֆիկ հակամարմինների և համատեղելի HLA առկայությամբ, բայց բինպատոնում հյուսվածքաբանական փոփոխությունները բացակայությամբ: Այս հիվանդները կարող են ունենալ ախտանիշները և նշանները և կարող են հետագայում զարգացել գլյուտեն-կախված էնտերոպաթիա, բայց սա պարտադիր պայման չէ:

1. Ու՞մ ստուգել

1.1. Ապացուցողական և ախտորոշիչ ալիներ

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: Յուրյց է տրվել, որ 3:1-7:1 մեծահասակ հիվանդները ունեն սիմպտոմատիկ ՅՀ [14]: Այս մասին պատակը թվել ախտանիշները և զուգահեռ իրավիճակներ, որոնք առաջացնում են բավարար հիմքեր ՅՀ կասկածելու համար: Դրանք այսպես կոչված ՅՀ հայտնաբերման կողմնորոշիչներն են: ՅՀ զարգանում է երեխայի սննդակարգում գլյուտեն պարունակող սնունդ ավելացնելուց հետո: ՅՀ կլինիկական ախտանիշները կարող են հայտնաբերվել նորածնային, մանկական, դեռահասական և մեծահասակ տարիքում: Գլյուտենից ազատ դիետան ՅՀ հիվանդների մոտ լավացնում կամ վերացնում է ախտանիշները և նորմալացնում է ՅՀ-ուպեցիֆիկ հակամարմինները և հիստոլոգիական փոփոխությունները: Այդ պատճառով, գլյուտենի նորմալ քանակությամբ պարունակող սնունդը պետք է օգտագործվի մինչև ախտորոշման ավարտը: Սա հատկապես վերաբերվում է այն ընտանիքներին, ովքեր օգտագործում են գլյուտենի ցածր պարունակությամբ սննդակարգ, որովհետև ընտանիքի անդամների մոտ ախտորոշված է ՅՀ: Այն հիվանդները, ում մոտ կասկածվում ՅՀ ախտորոշումը և, ովքեր արդեն սնվում են ԳԶՄ-ին համապատասխան, պետք է սկսեն ստանալ գլյուտեն պարունակող սննդակարգ, մինչև ախտորոշից գործընթացի սկիզբը: Գլյուտենի ազդեցության ժամանակահատվածը

կախված է ԳԶՄ տևողությունից: Գիտական գրականությունում չկան ապացուցված տվյալներ, որոնք կնշեն գլոբալ տեղիքանակ, որը ներմուծելով հնարավոր կլինի ստանալ չափվող սեռական գիտական/կամ ինտեստինալ լորձային պատասխան [15]: Այն հիվանդները, ովքեր չունեն ՅՀ վերջնական ախտորոշում և արդեն սնվում են ԳԶՄ-ին համապատասխան և չեն ցանկանում ավելացնել գլոբալ տեղիքանակ սննդակարգում, պետք է տեղեկացված լինեն իրենց որոշման հետևանքների մասին: Վերջապես, ԳԶՄ ամենաերկարակյաց ՅՀ բուժումն է: Գլոբալ տեղիք ազատ դիետային հետևելը նպաստում է երեխաների մոտ աղիքային բորբոքումների հետզարգացմանը և բավարար աճին, ինչպես նաև բերում է ոսկրային հյուսվածքի ամրացմանը [16]: Հիվանդների մոնիթորինգը և խորհրդատվությունը ԳԶՄ-ին հետևելու հոգսը առողջապահական մարմիններին է, քանի որ GFD-ի պահպանումը 40%-ից քիչ դեպքերում է [17]:

1.2. Ապացուցողական ակնարկ

ՅՀ կլինիկական ախտանիշների ապացուցողական տվյալների զարգացումը ներկայացվել է AHRQ-ի 2004թ.-ի հաշվետվություններում երկու ընտրված նշանների համար՝ անեմիայի և ոսկրային ցածր միներալիզացիայի համար [10], և ընդգրկված է Հյուսիսային Ամերիկայի Մանկական Գաստրոնեոտերոլոգիայի, Հեպատոլոգիայի և Նուտրիցիոլոգիայի Ասոցիացիայում [11]: 2009թ.-ի NICE-ի հանձնարարականներում: Կազմվել են տվյալների շարք նշանների և ախտանիշների համար: Այս բաժինը հիմնված է այդ տվյալների հիման վրա և համարված է նոր գրականության ամբ:

Ախտանիշներ և նշաններ

Գաստրոնեոտերոլոգիալ ախտանիշները, այդ թվում դիարեան, որն ունենում են մոտ 50% հիվանդներ [15,16,18] և քրոնիկ փոքր կապություն [17], հաճախի հայտեն գալիս մանկական հասկառում կլինիկորեն ախտորոշված ՅՀ հիվանդների մոտ, այդ թվում

դիտարկելու ներքինում են հիվանդներին մոտ 50%-ը: Դժվար է ասել քրոնիկ ռիսկային անոթային հասկանալի է ՅՀ-ին թե ոչ, ռիսկի հետևանքով անհասկանալի կրկնվող ռիսկային անոթային հաճախ են լինում: Որովայն անոթային նշանները երբեք 90% դեպքերում հանդիպող ախտանիշ ՅՀ ունեցող կանադացի երեխաների մոտ [18]. Անցումը գաստրոինտեստինալ ախտանիշներից դեպի էքստրաինտեստինալ ախտանիշներ է կել նաև ՅՀ հիվանդ երեխաների մոտ [15,16,19]: Դժվար է ասել այս հայտնագործությունը արտահայտում է իրական կլինիկական տարբերակը, թե կապված է ՅՀ մասին ավելի շատ տեղեկություն ունենալու և ոչ գաստրոինտեստինալ ախտանիշները հայտնաբերելու հետ: Հետազոտողները հայտնաբերել են հուսալի տվյալներ, որոնք վկայում են, որ անբավարար փաթեթում թյունը և թերաճը կարող են կապված լինել ՅՀ հետ: ՅՀ զարգացման ռիսկը այն հիվանդներին մոտ, ովքեր ունեն իզոլացված դանդաղ աճ կամ կարճահասակություն, տատանվում է 10%-40% սահմաններում [20]: Որոշ պոպուլյացիաներում, ՅՀ ախտորոշվում է մոտավորապես 15% երեխաների մոտ, ովքեր ունեն երկար դեֆիցիտային անեմիա [21]:

Համակցված իրավիճակներ

Հուսալի ասպացույցներ կան այն մասին, որ ՅՀ հաճախ է հանդիպում ՅՀ հիվանդի առաջին կարգի բարեկամներին մոտ, այն հիվանդներին մոտ, ովքեր ունեն առտոհմուն հիվանդություններ ինչպիսին է S1C7 հիվանդությունը, առտոհմուն թիրեոիդ ունեցողներին մոտ [22] որոշակի քրոնոսոմալ արեթրոցիաների ժամանակ, ընտրողական IgA անբավարարության ժամանակ (Աղյուսակ 2): S1C7 հիվանդներին մոտ ՅՀ տարածվածությունը լայնորեն հետազոտվել է և տարածվում է 3%-12% սահմաններում:

AHRQ գեկույցները

Աղյուսակ 1. ՅՀ երեխաների և դեռահասների չափանիշները

Հիվանդությունը	ՑՀ երեխաների / դեռահասներին թիվ		Հետազոտված խումբ	
	տոկոսային արժեքով			Հետազոտ.
Երկաթ պակասոթային անեմիա	3–12		Մեծահասակ երեխաներ	[19, 27]
	16		Մեծահասակ երեխաներ	
Այլ կամ չպարզաբանված անեմիա	3–19		Մեծահասակ երեխաներ	[28, 105]
	23		Մեծահասակ երեխաներ	
Անոթքեսիա	8		Մեծահասակ երեխաներ	[15, 19]
	26 –35		Երեխաներ	
Քաշիկորոստ	44 –60		Մեծահասակ երեխաներ	[15, 28]
	6		Մեծահասակ երեխաներ	
Որովայնի փքվածություն	28 –36		Երեխաներ	[15, 16, 27]
	10		Մեծահասակ երեխաներ	
	20 –39		Երեխաներ	
			Մեծահասակ երեխաներ	
Որովանիցավ	12		երեխաներ	[16,17,27,28]
	8		Մեծահասակ երեխաներ	
	11 – 21		Երեխաներ	

	90	Երեխաներ	
Փսիտու	26 –33	Երեխաներ	[15]
		Մեծահասակ	
Մեթիոնիզ	5	երեխաներ	[27]
Լուծ	70 –75	Երեխաներ	[15,16,27,28]
		Մեծահասակ	
	51	երեխաներ	
		Մեծահասակ	
	13	երեխաներ	
	12 –60	Երեխաներ	
Անբավարար		Մեծահասակ	
փարթամություն	19	երեխաներ	[19,28]
	20 –31	Երեխաներ	
Գրգռվածություն	10 –14	Երեխաներ	[15]
Լյարդային			
էնզիմների քարձր		Մեծահասակ	
քանակություն	5	երեխաներ	[28]
Քրոնիկ		Մեծահասակ	
հոգնածություն	7	երեխաներ	[28]
Անբավարար			
փարթամություն	48 –89	Երեխաներ	[16]
Փոքրկապություն	4–12	Երեխաներ	[16]
Աղիներին սխալ			
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 առկայությունը [10]: Երկու լրացուցիչ աշխատանքներ վերաբերում են T1DM-ով երեխաներին՝ 1-ում 12% ՑՀ-ով [23] և 1-ում՝ ավելի

էրկարատն հետազոտություններում 7% [24]: Բացի այդ, ՅՀ հանդիպում է ավելի հաճախ քան ակնկալվում է Տերնեբի [25] կամ Դատունի համախտանիշով հիվանդներին մոտ: Նկատվում է ՅՀ 10-20 անգամ աճ ընտրողական IgA անբավարարության ժամանակ [26]: Կասկածվել են, որ որոշակի հիվանդություններ (օր.՝ էպիլեպսիա) կարող են ասոցացված լինել ՅՀ-ի հետ, բայց տարածվածությունը 0.5%-1% չի տարբերվում ընդհանուր բնակչությունից: Այդպիսի իրավիճակն էլ առկա է 2-ում չեն ընդգրկվել:

Աղյուսակ 2. ՅՀ և S1ԾԴ կապված վիճակներ

Հիվանդություն	ՅՀ %	Հետազոտված խումբ	Հետազոտություն
Յնվելնիլ քրոնիկական արթրիտ	1.5	Երեխաներ	(106)
	2.5	Երեխաներ	(107)
		Մեծահասակ	
Դատունի համախտանիշ	0.3	Երեխաներ	(108)
	5.5	Երեխաներ	
		Մեծահասակ	
Տերնեբի համախտանիշ	6.5	Երեխաներ	(25,108,109)
Վիլյամսի համախտանիշ	9.5	Երեխաներ	(110)
IgA նեֆրոպաթիա	4	Մեծահասակ	(111)
IgA անբավարարություն	3	Երեխաներ	(19,48)
Աուտոիմուն թիրեոիդ			
հիվանդություն	3		(22)
Աուտոիմուն լյարդային			
հիվանդություն	13.5		(112)

Աղաստացված է ՄԹ Առողջություն և Կլինիկական Ապացույցներ հի Ազգային Ինստիտուտի կողմից:

1.3. Խորհուրդներ

1.3.1.

ՅՀ հիվանդները կարող են ունենալ ախտանիշները և նշաները և այն պեկտր կամ լինել ասիմպտոմ: ՅՀ ախտանիշները որդեգրված են NICE ուղեցույցներին: NICE ուղեցույցներին ավելացվածները նշված են «*» նշանով, իսկ խիստ տարածված ախտանիշները՝ «+» նշանով:

a. Գաստրոնիտեստինալ՝ քրոնիկական դիարեա +, քրոնիկ փորկապություն, որովայնացավ+, սրտխառնոց և փսխում, փքված որովայն*:

b. Էքստրաինտեստինալ՝ Անբավարար փարթամություն+*, աճի դեֆիցիտ+, ուշացած պուբերտատ, քրոնիկական անեմիա+, ոսկրի միներալիզացիայի նվազում (օստեոպենիա/օստեոպորոզ)+, ատամներին 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 ՅՀ ախտորոշումը (տվյալները մեծահասակների համար)՝ կարճ հասակ, ամենոռեա, կրկնվող աֆտոզ ստոմատիտ (բերանի խոցեր), ատամներին էմալի վնասում, հերպեսանաման մաշկաբորբ (դերմատիտ), օստեոպենիա/օստեոպորոզ, ոչ նորմալ լյարդային բիոքիմիա

LOE՝ 2 Գրականություն [16, 28]:

1.3.3.

ՅՀ հաճախ է հանդիպում առաջին կարգի բարեկամների մոտ (10%–20%), T1DM (3%–12%), Դաունի համախտանիշով հիվանդների մոտ (5%–12%), աուտոիմուն թիրեոիդ հիվանդություն ժամանակ (մինչև 7%), Տերներին 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. Խոք հ ու ր դ ն ե ր

1.4.1.

(↑↑) Պե տք է առ աջ ար կ ե լ ց ե լ ի ակ ի այ ի հ սմ ար /Յ Հ/ թե ս տե ր ի ան ց կ աց ու մ այ ն ե ր ե խ սն ե ր ի և դ ե ո ա հ ս ս ն ե ր ի շ ր ջ ան ու մ, ո ր ո ն ք այ լ ք ա ց ա տ ր ու թ յ ու ն չ ու ն ե ն հ ե տ ն յ ալ ա խ ս տ ան ի շ ն ե ր ի դ ե պ ր ու մ` ք ր ո ն ի կ ո ր ո վ այ ն ա ց ա վ, մ կ ան ա ց ա վ և ջ դ ա ձ գ ու մ ն ե ր, ք ր ո ն ի կ ակ ան ը ն դ մ ի ջ վ ո դ դ ի ար ե ա, ա ճ ի դ ե ֆ ի ց ի տ, ե ր կ ա ֆ դ ե ֆ ի ց ի տ այ ի ն ան ե մ ի ա, ս ր տ խ ս ա տ ն ո ց և փ ս խ ու մ, ք ր ո ն ի կ փ ո ր կ ս ա ր ու թ յ ու ն, ո ր ը չ ի ե ն թ ա ր կ վ ու մ ք ու ժ մ ան, ք ա շ ի կ ո ր ու ս տ, ք ր ո ն ի կ ակ ան հ ո գ ն ա ծ ու թ յ ու ն, կ ար ճ հ ս ս ակ, ու շ ա ց ա ծ պ ու ր ե ր տ ա տ, ա մ ե ն ո ր ե ա, կ ր կ ն վ ո դ ա ֆ տ ո գ ս տ ո մ ա տ ի տ (ք ե ր ան ի խ ո ց ե ր), հ ե ր պ ե ս ան մ ան մ ա շ կ ա ր ո ր ք (դ ե ր մ ա տ ի տ), կ ր կ ն վ ո դ կ ո տ ր վ ա ծ ք ն ե ր /օ ս տե ո պ ե ն ի ա/ օ ս տե ո պ ր ո գ ի ս, և չ ք ա ց ա տ ր վ ա ծ լ յ ար դ այ ի ն ք ի ո ք ի մ ի ակ ան շ ե դ ու մ ն ե ր :

1.4.2.

(↑↑) Պե տք է առ աջ ար կ ե լ Յ Հ թե ս տե ր ի ան ց կ աց ու մ հ ե տ ն յ ալ հ ի վ ան դ ու թ յ ու ն ն ե ր ու ն ե ց ո դ ե ր ե խ ս ն ե ր ի և դ ե ո ա հ ս ս ն ե ր ի ն` T1DM, Դ ս ու ն ի հ ս մ ա խ ս տ ան ի շ ո վ հ ի վ ան դ ն ե ր, ա ու տ ո ի մ ու ն թ ի ր ե ո ի դ ի տ ի, Տ ե ր ն ե ր ի հ ս մ ա խ ս տ ան ի շ ի, Վ ի լ յ ա մ ս ի հ ս մ ա խ ս տ ան ի շ ի ժ ա մ ան ակ, IgA ան ք ա վ ար ար ու թ յ ան ժ ա մ ան ակ, լ յ ար դ ի ա ու տ ո ի մ ու ն հ ի վ ան դ ու թ յ ու ն ժ ա մ ան ակ, Յ Հ -մ ք հ ի վ ան դ ն ե ր ի առ ա ջ ի ն կ ար գ ի ք ար ե կ ա մ ն ե ր ի մ ո տ :

1.4.3.

(↑↑) Յ Հ թե ս տե ր ը պ ե տք է ան ց կ աց վ ե ն այ ն կ ր ծ ք ա հ ս ս ակ ն ե ր ի, ե ր ե խ ս ն ե ր ի և դ ե ո ա հ ս ս ն ե ր ի շ ր ջ ան ու մ, ո վ ք ե ր ս տ ան ու մ ե ն գ լ յ ու տե ն պ ար ու ն ակ ո դ ս ն ն դ ակ ար գ, ո ր պ ե ս գ ի ք ա ց ա ո վ ե ն կ ե դ ծ ք ա ց ս ս ակ ան պ ս ս ս ս խ ս ն ե ր ը : Մ ան կ ար ու յ ժ ն ե ր ը և գ ս ս տ ր ո է ն տե ր ո լ ո գ ն ե ր ը պ ե տք է մ ի շ տ հ ար ց ն ե ն հ ի վ ան դ ն ե ր ի ն ար դ յ ո ք ն ր ան ք ս տ ան ու մ ե ն գ լ յ ու տե ն պ ար ու ն ակ ո դ ս ն ն դ ակ ար գ թե ո չ :

1.4.4.

(↑↑) Կրծքահասակ երեխաների մոտ, ՅՀ հակամարմինները պետք է ստուգվեն միայն գլյուտեն սպարունակող աննդակարգը աննդակարգում ավելացնելուց հետո:

1.4.5.

Գլյուտեն Զերծ Մննդակարգ /ԳԶՄ/ պետք է նշանակել միայն ՅՀ վերջնական հաստատելուց հետո: Առնչապահության ռևիզիոն մասնագետները պետք է տեղեկացված լինեն, որ հիվանդներին ԳԶՄ նշանակելը, երբ ՅՀ ախտորոշված չէ, կարող է վնասակար լինել օրգանիզմի համար: ԳԶՄ երկարատև կետ բուժում է, և գլյուտենի օգտագործումը կարող է հետագայում բերել ծանր հետևանքների:

2. HLA Ասպեկտները

2.1. Ասպարտոցոնական նախադրյալներ

Հիմնականորեն գենետիկական զգայունությունն ՅՀ համար հանդիսանում են հիմնական հիստոնիամատեղելիություն դաս II HLA դաս II DQA և DQB գեները, որոնք կոդավորված են 6-րդ քրոմոսոմի կարճ թևի հիմնական հիստոնիամատեղելիության: Ավելի քան 95% ՅՀ հիվանդները կրում են HLA-DQ2 հետերոդիմերը, կամ նույն շրջայի 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 մուլտիգենետիկ էքսպրեսիան անհրաժեշտ պայման է, բայց սպարտադիր չէ, որ հիվանդությունն առաջացնի, քանի որ սպիտակամորթ պոպուլյացիայի մոտ 30-40% ունի HLA-DQ2 հասլոտիպը, սակայն միայն 1% է զարգացնում ՅՀ: HLA ռեգիոնից զատ, կան այլ գենոմներ, որոնք կապված են ՅՀ հետ, կառավարում են իմուն պատասխանը, կոդավորում են CTLA4, IL2, IL21, CCR3, IL12A, IL-18RAP, RGS1, SH2B3 և TAGAP գեները [29–31]: Նրանց ներդրումը ՅՀ զարգացման մեջ՝ համեմատած HLA-DQ2 և HLA-DQ8, անհամեմատ փոքր է: HLA-ի և ՅՀ զարգացումը կապված է HLA-DQ2 գենի դոզայի հետ: Դա նշանակում է, որ HLA-DQ2 հոմոզիգոտ անհատները, համեմատած HLA-

DQ2 հետերոզիգոտները հետ, ունեն ամենաքիչը 5 անգամ ավելի քան քրոմոսոմի հիվանդություն անցարգացման համար [32]: *Առյուսկ 3-նշ* ներկայացված է գայունությունը HLA-DQ2 և -DQ8 ՅՀ համար, որը ներկայացված է ՅՀ և հերպետոստոմատոզի մասին Գերմանական ապացուցողական հիմք ունեցող հանձնարարական ներու մ [33a]:

Առյուսկ 3 HLA-DQ2, HLA-DQ8 և HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8

գոյունությունը ՅՀ - համար

ՅՀ		Զգայունություն, %						
պոպուլյացիա								
Հեղինակ, տարի	Հետազոտության ձև	Երկիր	ՅՀ հետազոտված խումբ	N	DQ2	DQ8	DQ2 կամ DQ8	
Arnason, 1994 [113]	NIH, վ-խ	Իսլանդիա	Հայտնի ՅՀ	25	84			
Arranz, 1997 [114]	NIH, վ-խ	Իսպանիա	Հայտնի ՅՀ	50	92			
Balas, 1997 [39]	NIH, վ-խ	Իսպանիա	Հայտնի ՅՀ 1ին մակարդակի ընտանիքի անդամներ	212	95	4.3	99.1	
Book, 2003 [115]	NIH, ի-դ	ԱՄՆ	անդամներ	34			97.1	
Bouguerra, 1996 [116]	NIH, ի-դ	Թունիս	Հայտնի ՅՀ	94	84			
Boy et al, 1994 [117]	NIH, c-c	Իտալիա (Սարդինիա)	Հայտնի ՅՀ Մահարավի	50	96			
Catassi, 2001 [118]	NIH, ի-դ	Ալժիր	Արարներ	79	91		95.6	
Colonna, 1990 [119]	NIH, վ-խ	Իտալիա	Հայտնի ՅՀ	148	95			
Congia, 1994 [120]	NIH, վ-խ	Թունիս	Հայտնի ՅՀ	65	91			
Congia, 1992 [121]	NIH, վ-խ	Իտալիա	Հայտնի ՅՀ	25	96			
Csizmadia, 2000 [44]	NIH, ի-դ	Հոլանդիա	Դաունի համախտանիշ	10	100	20	100	
Djilali-Saiah, 1994 [122]	NIH, վ-խ	Ֆրանսիա	Հայտնի ՅՀ	80	89			
Djilali-Saiah, 1998 [123]	NIH, վ-խ	Ֆրանսիա	Հայտնի ՅՀ	101	83			
Erkan, 1999 [124]	NIH, վ-խ	Թունիս	Հայտնի ՅՀ	30	40			

			ՅՀ կամ ՀԴ				
Mustalahti, 2002		Ֆինլանդի	ընտանիքի				
[14]	NIH; իս-դ	ա	անդամ	29	100		
Neuhausen, 2002			Բեռլին				
[138]	NIH; իս-դ	Իսրայել	Արաբներ	23	82.6	56.5	100
		Իսպանիա,					
Peña-Quintana,		Գրան					
2003 [139]	վ-իս	Կանարիա	Հայտնի ՅՀ	118	92.4	0	92.4
Perez-Bravo 1999							
[140]	NIH; իս-դ	Չիլի	Հայտնի ՅՀ	62	11.3	25.8	37.1
Ploski, 1993 [141]	NIH; վ-իս	Շվեդիա	Հայտնի ՅՀ	94	95		
Ploski, 1996 [142]	NIH; իս-դ	Շվեդիա	Հայտնի ՅՀ	135	92	4.4	96.3
		Ֆինլանդի					
Polvi, 1996 [34]	NIH; իս-դ	ա	Հայտնի ՅՀ	45	100		100
Popat, 2002 [143]	NIH; իս-դ	Շվեդիա	Հայտնի ՅՀ	62	93,6		
Ruiz del Prado,							
2001 [144]	NIH; վ-իս	Իսպանիա	Հայտնի ՅՀ	38	95		
Sachetti, 1998							
[145]	NIH; վ-իս	Իտալիա	Հայտնի ՅՀ	122	87		
Sumnik, 2000 [146]	NIH; իս-դ	Չեխիա	Դիարետ	15	80	66.7	100

Հետազոտությունները մեծ մասը կոնտրոլ խմբում ընդգրկել են պացիենտներին, որոնց չի կատարվել բարակ աղիքի բիոպսիա, ընդգրկված է HLA տիպավորման կարևորությունը ՅՀ ախտորոշման հարցում: Այդ հետազոտությունները հստակ արտացոլում են HLA-DQ2 և HLA-DQ8 հանդիպման հաճախականությունը ՅՀ հիվանդների համար: Առյուծակ 4-ում ներկայացված են AHRQ 2004թ.-ի [10] զեկույցները ՅՀ ախտորոշման հարցում և որոշ հետազոտություններին, որոնք տպագրվել են հոկտեմբեր 2003 թ.-ին: Բոլոր հետազոտություններում ներառված են եղել 10-ից ավելի հիվանդներ: Ինչպես վկայում են AHRQ զեկույցները՝ նոր հետազոտությունները չեն փոխել HLA-DQ2 և HLA-DQ8-ի զգայունությունը անմասին նախկին արդյունքները ՅՀ համար: HLA-DQ2 զգայունությունը բարձր է (միջինը 91%; p25–p75 86.3%– 94.0%) և կոմբինացված HLA -DQ8 (ամենաբիշը 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 ՅՀ զարգացնելու չնչին հավանականություն:

HLA-DQ2-բացասական և HLA-DQ8-բացասական քիչ տոկոս հիվանդներին մասին փաստերը բավականաչափ ուսումնասիրված են [33– 35]: HLA-DQ2 և HLA-DQ8 զգայունությունը ՑՀ համար ներկայացված է Գերմանական ապացուցողական հիմք ունեցող հանձնարարական ներում (Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis) [33a]: Այն իր մեջ ներառել է 31 հետազոտությունները նդգրկելով 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 անհատներին 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 ՑՀ զարգացման ռիսկի մասին ինֆորմացիա: Անհատները, և դրական, և բացասական HLA-DQ2 հետերոզիգոտ ունեցող, ովքեր հոմոզիգոտ են միայն HLA-DQ2 կոմպլեքսի (DQB1 02) b-2 դթայի համար, ունեն ՑՀ զարգացնելու բարձր հավանականություն [35,37]: Այս պատճառով HLA-DQ տիպավորումը պետք է արվի HLA-DQ2 և HLA-DQ8 մոլեկուլի ԴՆԹ-ի չորս ավելնելի թեստավորմամբ: Ավանդաբար, HLA տիպավորումը եղել է համեմատաբար թանկ, բայց հիմատեխնիկայի զարգացվածությունը նոր հիվ (օր.՝ եզակի նուկլեոտիդային պոլիմորֆիզմ օգտագործվի) հավանաբար այդ թեստավորումը կլինի ավելի մատչելի [30]: Առկա է միայն մեկ հեռանկարային հետազոտություն, որը կիրականացնի HLA-DQ տիպավորումը ՑՀ ախտորոշելու համար [36]: HLA տիպավորման, ՑՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների, և փոքր աղիքի բիոպսիայի ախտորոշիչ արժեքը հետազոտվել է 463 մեծահասակ հիվանդներին մոտ, ովքեր ունեցել են ՑՀ կլինիկական կասկած: Հետազոտությունը ներկայացված է եղել ներկայիս գեկույցներում, որպես խոշոր

7 հիստենոհամատեղելի կոմպլեքս անտիգեն, որոնք ի հայտ են գալիս ամբողջ կյանքում: Բոլոր 16 ՅՀ հիվանդերը (թավիկներին ատրոֆիայով և GFD նկատմամբ կլինիկական պատասխանով) եղել են HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 դրակային, բայց ՅՀ դեպքեր չի արձանագրվել 255 HLA-DQ2-բացասական և HLA-DQ8-բացասական հիվանդերի մոտ: Քանի որ, բացասական HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 անհատներին 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 անհատներին մոտ, ովքեր ունեն ՅՀ զարգացնելու մեծ հավանականություն: Այդ անհատներն են՝ հաստատված ՅՀ հիվանդի առաջին կարգի բարեկամները [3], հիվանդերը՝ 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 չկան անհրաժեշտություն հետազայում ստուգել ՅՀ հակամարմինները:

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

				Զգայունությունը, %		Սպեցիֆիկությունը, %
Հեղինակ, տարի	Հետաուակ	Երկիր	ՅՀ հիվանդներ թիվ	DQ2 և/կամ DQ8	Կոնտրոլ խմբի թիվ	DQ2 և/կամ DQ8
Balas, 1997 [39]	NIH, վ-խ	Հայտնի ՅՀ / կոնտրոլ, Իսպանիա	212	99	742	54
Catassi, 2001 [118]	NIH, ի-դ	Saharawi Arabs, Algeria	79	96	136	58

Fasano, 2003 [40]	NIH, իւ-դ	EMA դր / EMA բաց ԱՄՆ	98	100	92	40
Hadithi, 2007 [36]	վ-իւ	Պրնուպէկտիվ հետազ., Հնլանդիա	16	100	447	57
Liu, 2002 [41]	NIH, իւ-դ	ՅՀ քնտանիքի անդամներ, Ֆինլանդիա	260	100	237	32
Neuhausen, 2002 [138]	NIH, իւ-դ	ՅՀ քնտանիքի անդամներ, Իսրայէլ (Բեդուէններ)	23	100	52	13
Perez-Bravo, 1999 [140]	NIH, իւ-դ	Հայտնի ՅՀ / կոնտրոլ, Չիլի	62	37	124	85
Sumnik, 2000 [146]	NIH, իւ-դ	IDDM սկրինինգ, Չեխիա	15	100	186	12
Tuysuz, 2001 [150]	NIH, իւ-դ	Հայտնի ՅՀ / կոնտրոլ, Թուրքիա	55	91	50	68

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

2.3. Խորհուրդներ

2.3.1.

(↑↑) Պետք է առաջարկել HLA - DQ2 և HLA - DQ8 տիպավորում անորոշ ՅՀ կլինիկական ախտորոշում ունեցող այն հիվանդներին, ովքեր ունեն բացասական ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ և փոքր ադիպիքի ինսուլինային դեֆիցիտ առկա է չափավոր ախտահարում: Բացասական արդյունքները, այդ երեխաների մոտ, դարձնում են ՅՀ խիստ անհավանական:

2.3.2.

(↑↑) ՅՀ կասկածով հիվանդների մոտ, ովքեր ունեն բացասական HLA-DQ2 և HLA-DQ8, այլ ախտանիշների առկայություն դեպքում պետք է առաջարկել հետազոտություն:

2.3.3.

(↑↑) Պետք է կազմակերպել HLA-DQ2 և HLA-DQ8 տիպավորումը ՅՀ սկրինինգի ենթակա ռիսկի խմբի հիվանդների շրջանում, եթե այդ

թեստերը հասանելի են: Այդ խմբերն են՝ հաստատված ՅՀ հիվանդերի առաջին կարգի բարեկամները և իմունային և ոչ իմունային խնդիրներ ունեցող հիվանդերը, ինչպիսիք են T1DM, Դաունի և Տերնեթի համախտանիշը, որոնք համակցված են ՅՀ հետ:

2.3.4

(†) Եթե ՅՀ կարելի է ախտորոշել առանց փոքր աղիքի բիոպսիա կատարելու, ՅՀ արտահայտված կլինիկան նշաններ և արյան մեջ ՅՀ 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. Ասպացուցողական նախադրյալներ

ՅՀ բնորոշվում է բարձր սպեցիֆիկություն ունեցող աուտոհակամարմիններով, որոնք ուղղված են ընդհանուր ՅՀ աուտոանտիգեն TG2 նկատմամբ [10], ինչպես նաև հակամարմիններով DGP նկատմամբ [46]: EMA ուղղված է էքստրացելուլյար TG2 նկատմամբ [47]: Բոլոր այդ անտիգենները տիպիկ IgA դասին են պատկանում, բացառությամբ DGP անտիգենի: IgA անբավարարությամբ ՅՀ 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) հակամարմինները համարմատչելի մասերում [47,49]: Հերպեսանման մաշկաբորբը բնորոշվում է գրանուլյար IgA դեպոզիտներով մաշկի մազային ֆոլիկուլներում, որոնք պարունակում են հակամարմիններ տիպ 3 հյուսվածքային տրանսգլուտամինազային նկատմամբ (TG3): ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները հայտնաբերումը արյան կամ հյուսվածքներում կարող է նախորդել փոքր աղիքում վնասման սկզբին [50,51]: ՅՀ հակամարմինները, ոչ բոլոր ՅՀ հիվանդների արյան մեջ են հայտնաբերվում [10,52], ինչնիցե TG2-սպեցիֆիկ հակամարմինները կարող են ներկայացնել փոքր աղիքի

հյուսվածքում կամ այլ հիվանդները սեռնեգատիվ հյուսվածքներում [49,53]. Արյան մեջ հակամարմնային քաղցրահամ քեուտը նույնպես կարելի է նկատել հերպետիկ դեմատիտի ժամանակ, օրինակ՝ գլուտենի օգտագործման նվազեցումից հետո կամ ինմունուն պրեսիվ դեղորայք օգտագործելու ընթացքում, կամ հետո [54–56]:

3.2. Ապացուցողական ակնարկ

Հակամարմինները հայտնաբերում

IgA և IgG դասի հակա-TG2 հակամարմիններ կարող են հայտնաբերվել հիվանդի արյան մեջ տարբեր իմունոնոկոհական 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 այլազան կամ ամբողջական արյունը նույնպես կարող են աղբյուր հանդիսանալ [57]. Իմունոֆլորեսցենտ թեստը ինչպիսին է EMA, պահանջում են մանրադիտակային գնահատում և կարող է պատասխանը տարբեր ձևով մեկնաբանվել: Չնայած նման սահմանափակումների, EMA թեստի սպեցիֆիկությունը մասնագիտական լաբորատորիաներում 98%-100% է [10,52], և այս թեստը հանդիսանում է ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինները հայտնաբերման համար: ՅՀ հակամարմինները կարող են հայտնաբերվել նաև սինտետիկ պեպտիդների օգտագործմամբ, որոնք համապատասխանում են դեզամինային գլիադինի հաջորդականությունը [46,58]:

Հակամարմինները ծավալները և հետազոտությունները անցկացումը: Շիճուկում հակա-TG2 կամ հակա-DGP ծավալները 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 հակամարմինի
բացարձակ քանակը Ig կոնցենտրացիաներում, ինչնից
մեծամասնությամբ օգտագործում է հակամարմինների
հաշվարկային կորի մեթոդը, տալով թվային պատասխան, որը
համասնակն է հակամարմինների կոնցենտրացիաների
հարաբերակն միավորներին: Մա կլինիկական գնահատման
նախընտրելի մեթոդ է: Հակամարմինային թեստերը հաշվարկում են
արդյունքներին ներմուծման արժեքի տոկոսից, մատուցելով
թվային արժեքներ, որոնք կորելացվում են հակամարմինների
կոնցենտրացիայի լոգարիթմային արժեքներին հետ: Չնայած այդ
տարբերություններին, բազմաթիվ հակա-TG2 թեստերը ունեն
հավասարապես բարձր զգայունություն և սպեցիֆիկություն
նույն արյան նմուշի մեջ [59]: Առկա են նաև ներլաբորատորային
բազմազանությամբ [60]: Որպես լրացում, կարող է լինել նմուշից
նմուշ տարբերություն, կախված տվյալ հակա-TG2 թեստից, որը
պետք է մանիթրինգի ենթարկվի որակի կոնտրոլ մատերիալով:
Կլինիկայում կոնկրետ հակամարմնային թեստի անցկացումը
կախված է միջաբարբնութագրիչներից՝ հիվանդից (տարիք,
գենետիկ նախատրամադրվածություն, IgA անբավարարությունից),
նախաթեստի անցկացումից, ընդունված գլուտենին քանակից: Այս
փաստերը պետք է հաշվի առնել, դրական կամ բացասական
արդյունքները վերլուծելուց և օպտիմալ սահմանները
որոշելուց [55,59,61]: Մա կարելի է կատարել, աշխատանքի
բնութագրիչներին կորի ծրագրում հաշվի առնելով
զգայունությամբ առանձնահատկության նկատմամբ: Հակա-TG2
հակամարմինները կարող են հայտնաբերվել նաև թթում: Բավարար
զգայունությամբ և սպեցիֆիկությամբ նշի ձեռք բերվել
տարածված առկա իմունոֆլորեսցենտային մեթոդով
հետազոտություններից [62,63], թեստի անտիգենների հայտնաբերման
թեստերը համարվում են ավելի հաջողակ [64]: Չկա հիմնավոր մեթոդ,
որը կհայտնաբերի սպեցիֆիկ ՑՀ հակամարմինները կղանքի
օրինակներից [65]:

Արյան մեջ հակա-TG2 հակամարմինի թեստը կարելի է անցկացնել ամիջապես օգտագործելով արագ թեստերի հավաքածուն (POC թեստ) [57,66,67], բայց որպես կեսքանակային թեստ շրջանառող հակամարմինները համար: Հակա-TG2 հակամարմինները հայտնաբերում են POC թեստի միջոցով կարող է հասնել ՅՀ ախտորոշման հարցում մեծ ճշգրտության, և ESPGHAN ապացուցողական գեկոյցները ՅՀ սեռոնոգիայի [11a] գեկոյցների միավորված զգայունությունը 96.4% և միավորված սպեցիֆիկությունը 97.7%, ինչն իրենից իրեն էլ ցուցաբերում է IgA-հակա-TG2 կամ EMA ավելի լավ արդյունքներ ունեն: Հրատարակված ուսումնասիրությունները մինչև այժմ հիմնված էին բնակչության այն մասի վրա, որը ՅՀ զարգացնելու բարձր հավանականություն ունի, քանի որ բոլոր հիվանդները 60.3% ունեցել է բինոսիայով հաստատված ՅՀ բնորոշ պատկեր: Ենթադրելով ՅՀ 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 սուցացված են երեխաների և դեռահասների մոտ ՅՀ զարգացնելու բարձր հավանականության հետ [10,52], բայց, հակա-TG2 ցածր մակարդակներն կարագրվել 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 սուցացված 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 գեկոյցները ՅՀ սեռոնոգիայի տվյալները [11a] միավորում է դրական և բացասական տոկոսային հավանականությունը համապատասխանաբար 31.8 (95%

վստահելի ասիման 18.6- 54.0) եւ 0.067 (95% վստահելի ասիման 0.038-0.12): Հետազայում, EMA-ի արդյունքները ավելի հոմոգեն էին այլ ՅՀ կապված հետազոտությունների հետ համեմատած նույնեցան ավելի քարձր ախտորոշիչ միավոր 553.6: Այսամենից ենթադրում է, որ եթե EMA թեստը դրական է, ապա ՅՀ զարգացնելու հավանականությունը քարձր է [11a]: Դրական EMA թեստը կապված է նաև հետազայում թավիկների ասոնֆիա զարգացնելու հետևերեխաների, նմեծահասակների մոտ [50,71–73], ովքերի սկզբանեչեն 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 զգայունություն և սպեցիֆիկություն վերաբերյալ տարասեռ զարգացող հետազոտությունների համար, քան 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 քարձր քանակը թավիկների ասոնֆիայի մասին վկայում է ավելի լավ, քան ցածր կամ ասիմանային արժեքները [55,74,75]: Այդ հետազոտությունները առաջ են բերում այն միտքը, որ քարձր հակա-TG2 հակամարմինների մակարդակները կարող են գերազանցել նորմալ վերին ասիմանը 10 անգամ՝ կոնցենտրացիա կախված հակամարմնային թեստերում, որոնք հիմնվում են կալիբրացիոն կորեքի վրա: Շիճուկում հակա-TG2 թեստավորումը առաջնային նախընտրելի մոտեցումն է ՅՀ ախտորոշման հարցում: Նմանատիպ քարձր արժեքների թվերը որոշված են տարբեր թեստերի կողմից, որոնք ներկայացված են առաջին հավելվածում: Չնայած, հակա-DGP հակամարմինների թեստերը ավելի լավ արդյունքներ ունեն քան սեփական գլխադինի 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 հիվանդներին մոտ, ովքեր նախօրոք ընտրված չէի հակա-TG2 կամ EMA թեստերի համար: Որպես լրացում, այս թեստերի դերը պետք է ենթարկվի հետազոտությունների շարքում 2-3 տարեկան երեխաների մոտ ՅՀ ախտորոշելու հարցում: Այդ հետազոտությունները արդյունքները պետք է համեմատվեն հակա-TG2 կամ EMA թեստերի արդյունքեր հետ [58,77,78]: Սովորական կամ սեփական գլխադի 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-գլխադիային հակամարմնային թեստը կլինի կանխապրակտիկայում անօգուտ է: Այսպիսով, խորհուրդ է տրվում կատարել բարակ ադիքի բիոպսիա փոքր տարիքի երեխաների մոտ, ովքեր ունեն ՅՀ կասկած, անգամ այն դեպքում, երբ իրենց սենյակի քիմիայի քննարկումն է [73,80]: Եթե հայտնաբերվում է թավիկների ասոնֆիա այն երեխաների մոտ, ովքեր ունեն բացասական ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմններ, ապա հետագայում միջտպետք է գլուտենային պրոլոկացիոն պրոցեդուրը իրականացվի, որպեսզի ՅՀ հաստատվի, որպես էնտերոպաթիայի պատճառ: IgA-անբավարարությունը երեխաների որոշակի ենթախումբում նույնպես պետք է հաշվի առնվի արդյունքների վերլուծության ժամանակ և որպես դիագնոստիկ թեստ: Կարևոր է բացառել IgA-անբավարարությունը շիճուկում ընդհանուր IgA մակարդակը չափելով: IgA-անբավարարություն ունեցող երեխաները պետք է նաև գնահատվեն IgG դասի բազիլային թեստերի նկատմամբ [26]:

3.4. Խորհուրդներ

3.4.1. (↑↑) Բոլոր հակամարմնային թեստերը, որոնք օգտագործվում են մանկական տարիքում ՅՀ ախտորոշելու և հաստատելու համար, պետք է համեմատվեն ստանդարտ պայմաններում անցկացվող մասնագիտական լաբորատորաներում դրական EMA հետազոտության

սլաքային խանութի հետևանքով անցկացվեն ամենաքիչը 50 հոգի ակտիվ ՑՀ ունեցող և 100 հոգի կոնսրոլ խմբերում, տարբեր տարիքային խմբերի սլաքային անդամների շրջանում:

(↑) Այս տեղի ակտիվ տարբերակ: ՑՀ ակտիվ թեստը կհամեմատվի երեխաների մոտ EMA-ի տեսքին 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 Մահմանային Նորմա) հակամարմինների թեստերի դրական արժեքների համար: Դակարելի 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 ՅՀ հակամարմնային թեստը օգտագործվում է առողջ ապահական մասնագետի կողմից, ապա պետք է արձանագրվեն օգտագործվող գործիքի, հետազոտվող հակամարմինների դասի և IgA անբավարան մասին տվյալները:

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

3.4.8. (↑↑) Միմպտոմատիկ հիվանդներին 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 անբավարանություն, խորհուրդ է տրվում ամենաքիչը մեկ IgG դասի CD հակամարմիններին (IgG հակա-TG2, IgG հակա-DGP, կամ IgG EMA, կամ խառնած հավաքածուներին IgA կամ IgG հակամարմիններին համար) ստուգում:

3.4.9. (↑↑) Միմպտոմատիկ հիվանդներին 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 անբավարանություն, խորհուրդ է տրվում ամենաքիչը մեկ IgG դասի CD հակամարմիններին (IgG հակա-TG2, IgG հակա-DGP, կամ IgG EMA, կամ խառնած հավաքածուներին IgA կամ IgG հակամարմիններին համար) ստուգում:

3.4.10.(↑↑) Այն թեստերը, որոնց միջոցով հայտնաբերվում են սեփական գլխադիներ և կատամբ IgG կամ IgA հակամարմինները

(գլխադիւն կամ հակա-գլխադիւնային հակամարմնային թեստ) չպետք է օգտագործվեն ՅՀ ախտորոշելու համար:

3.4.11.(↑) Այն թեստերը, որոնց միջոցով հայտնաբերում են IgG կամ/և IgA հակամարմինները դեզամֆոսֆատացված գլխադիւնային պեպտիդներին կառավար, կարող են օգտագործվել որպես լրացուցիչ թեստեր այն երեխաների մոտ, ովքեր ունեն բացասական ՅՀ-ուպեցիֆիկ հակամարմիններ, բաց ունեն նաև ՅՀ 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, արտադրատեսակի IgA) խորհուրդ չի տրվում կատարել կրկնաքային 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 արտադրումը կամ կիւտոքոհամն պարբերությունը երկարատև է (շարքաներից տարիներ), ապա բացասական թեստի պատասխանը հուսալի չէ:

3.4.15.(↑↑) IgA- կոմպլեքսն ունյութերի դեպքում, եզրակացությունը պետք է արվի անմիջապես IgA դասի հակամարմիններին թեստավորումից: (↑↑) IgA- ոչ կոմպլեքսն ունյութերի դեպքում, եզրակացությունը պետք է արվեն անմիջապես IgG դասի CD հակամարմիններին թեստերից:

3.4.16. (↑↑) Եթե IgA դասի CD հակամարմինները բացասական են IgA- կոմպլեքսն ախտանշանային նյութում, ապա քիչ հավանական է, որ ՅՀ հանդիսանում սիմպտոմների առաջացման պատճառ:

ՅՀ-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.(↑) Երեխաները, ովքեր ունեն դրական ՑՀ-ուպեցիֆիկ հակամարմիններ պետք է ուղեգրվեն մանկական գաստրոքենտերոլոգի մոտ ՑՀ հաստատելու կամ բացառելու համար:

3.4.18.(↑) Մաշկի իմունոնֆլուորեսցենսային հետազոտությունը ապացուցված հերպեսանման դերմատիտը նույնպես կարող է դիտվել որպես գլյուտենային զգայունություն:

3.4.19.(↑) Եթե IgA- կոմպլեքսն ունի նույնիսկ մեծագույն 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 կայանաբերվի լաբորատոր և կլինիկական պարամետրերով, այդ թվում պետք է հաշվի առնել գլյուտենի նախորդ լրացուցիչ ընդունումը:

4. Բինպսիա

Հյուսվածքաբանություն

ՑՀ ժամանակ նկատվող փոփոխությունները տարբեր օրինակներ են առկա [83]: Այդ օրինակները ներառում են՝ պարցիալ կամ տոտալ թավիկային ասրոֆիա, 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, էոզիլոֆիլների 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 ՅՀ ժամանակ առկա է լայն սպեկտրի հյուսվածքաբանական պատկեր՝ սկսած նորմալ թավիկային կառուցվածքից մինչև թավիկներին աստրոֆիա [83]: Ըստ Մարշի դասակարգման, ախտահարումները ընդգրկում են ինֆլիտրատիվ, հիպերպլաստիկ և աստրոֆիկ պատկեր: Այդ դասակարգումը ենթարկվել է որոշակի փոփոխությունների [84,85]: Պաթոլոգիական գեկոյցները պետք է ներառեն տվյալներ՝ տեղադրության, թավիկներին ախտահարման աստիճանի մասին (նորմալից մինչև որոշակի ախտահարման աստիճան), կրիպտաների, թավիկներին/կրիպտաների հարաբերության, IEL թվաքանակի մասին: Ինֆլիտրատիվ բորբոքում է համարվում, երբ թվային արժեքներով առկա է՝ IEL >25/100 էպիթելիալ բջիջի նկատմամբ [86], բայց այս փոփոխությունները պաթոգնոմիկ չեն ՅՀ համար և կարող են հանդիպել այլ դեպքերում, օրինակ՝ կովի կաթի կամ սոյայի նկատմամբ հիպերգոյություններ, նորածիններին չկարավառվող լուծի, Ադիքային լաբլիոզով վարաքվածություն, իմունոդեֆիցիտի, տրոպիկական սպրուի, բակտերիալ գերաճի ժամանակ: Հետևաբար, փոփոխությունները, անգամ ամենածանր, պետք է մեկնաբանվեն հաշվի առնելով կլինիկական և սեռոլոգիական ախտանիշները և նշանները, ինչպես նաև գլուտեն պարունակող դիետան: Վերջին վերջո, կան անհատներ, ովքեր գտնվում են ռիսկի խմբում, քանի որ ունեն դրական ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններ, ինֆլիտրատիվ բորբոքումով կամ նույնիսկ նորմալ լորձաթաղանթով ադիների առկայություն դեպքում [72,87,88]: Քիչ տվյալներ են առկա իրենց քննական պատմության և GFD անհրաժեշտության մասին:

Ցածր աստիճանի էնտերոպաթիա

Թույլ փոփոխություններին ժամանակ (չկա թավիկներին աստրոֆիա, Մարշ 1), հյուսվածքաբանությունը ցույց է տալիս ցածր սպեցիֆիկություն ՅՀ ախտորոշման համար: Կարևոր է նշել, որ, երբ առկա են ինֆլիտրատիվ փոփոխություններ ՅՀ ախտորոշվում է ընդամենը 10% դեպքերում [83,89,90]: Դրական հակամարմիններին

մակարդակը փարձրացնում են ՅՀ-ի հավանականությունը, քայց, որոշ դեպքերում սեռոլոգիական զգայունությունը ցածր է [55,91]: Բիոպսիայի իմունոհյուսվածքաբանական անալիզները կարող են ունենան փարձր սպեցիֆիկություն՝ ադիների լորձաթաղանթում gd բջիջների կամ gd/CD3 հարաբերության փարձր արժքներ (տալիս Մարշ 1-Մարշ 2): Սա փարձրացնում է ՅՀ հավանականությունը, քայց պետք է կատարվի ստեղծված, չֆիքսված բիոպսիա: Պարաֆինով պատված բիոպոտառը, որում հաշվի են առնված թավիկների եզրի IEL-ները, նույնպես փարձրացնում է ՅՀ նկատմամբ սպեցիֆիկությունը [92,93]: IgA հակա-TG2 դեպոզիտների առկայությունը լորձաթաղանթում համարվում է սպեցիֆիկ ՅՀ-ի համար նկատի առնելիս է սվելի ծանր փոփոխությունների զարգացումը [53]:

Ինչպե՞ս կատարել բիոպսիա:

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

Կարևոր է քայքայված բիոպոտառներ վերցնելը: Նշվել է, որ բորբոքային օջախներն ունեն խայտաբղետ պատկեր [99–102], քայցի այդ վերջին աշխատություններում ցույց է տրվել, որ կան փոփոխություններ անգամ նույն ֆրագմենտում [103]: Դեռ քննարկման փուլում է գտնվում բիոպոտառի վերցման տեղի հարցը: Որոշ հիվանդների մոտ ախտահարումը կարող է սահմանափակված լինել դուրողենալ կոճղեզով [100,101], սակայն սաչի հաստատվել

այլ ոչ կոդիֆից [103]: Արդյունքում, բիոպտասները պետք է վերցվեն դոնորդենումի 2/3 -ից (ամենաքիչը՝ չորս օրինակ), և ամենաքիչը՝ մեկ նմուշ դոնորդենակ կոճղեզից:

Ախտորոշումից հետո ե՞րբ է պետք անցկացնել բիոպսիա:

ՅՀ ախտորոշված հիվանդները կարիք չունեն հյուսվածքաբանական վերագնահատմանը GFD վրա: Ախտորոշումը համարվում է բավարար, երբ առկա է ներկա ախտանիշների վերացում և/կամ ՅՀ-սուցացված հակամարմիններին նորմալ իզացումը: Եթե GFD-ի վրա փոփոխություն չկա, ապա պետք է կատարել կրկնակի կոնսուլտացիա, որպեսզի վերագնահատվի գլուտեն-պարունակող սննդակարգը: Այս դեպքում կլինի հետագա հետազոտություններին անցկացման անհրաժեշտություն, այդ թվում նոր բիոպսիաներ անցկացնելու անհրաժեշտություն:

Երբ և ինչպես կատարել գլյուտենային փորձը

ՅՀ ախտորոշման դեպքերի մեծամասնությունում գլուտենային 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 ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններին (հակա-TG2 հակամարմիններ և EMA) բացակայության պայմաններում [104]: Գլուտենային փորձը չեն անցկացնում մինչև երեխայի հինգ տարեկանը լրանալը և պարբերատապի անձի ժամանակ: Գլյուտենային փորձը, միշտ, պետք է անցկացվի բժշկական խիստ վերահսկողության ներքո, ցանկալի է մանկական գաստրոէնտերոլոգի կոդիֆից: Այն պետք է հաջորդի HLA տիպավորմանը և դոնորդենումի հյուսվածքաբանական քննությանը: Այդ թվում, փորձը պետք է անցկացվի այն դեպքում, երբ կա համոզվածություն, որ սննդակարգում գլուտենի ճիշտ քանակություն է առկա: IgA հակա-TG2 հակամարմիններին (IgG հակա-TG2 IgA անբավարան ժամանակ) քանակը պետք է չափվի փորձի ընթացքում: Կհամարվի, որ հիվանդությունը կրկնվում է (և

7

դրանով ավելի է փարձրացվում ախտորոշման հավաստիությունը), երբ ՅՀ հակամարմինները դառնան դրական, կլինիկական և/կամ հիստոլոգիական ախտանիշները կկրկնվեն: Դրական կլինիկական և եռոլոգիայի/ախտանիշների փացակայությունը դեպքում, փորձը համարվում է ավարտված երկու տարի անց: Սակայն հետագա հսկողությունը պետք է սահմանվի, քանի որ չի փացարվում ապագայում հիվանդության կրկնումը:

4.3. Խորը հնարդներ

4.3.1. (↑) Հյուսվածքաբանական հետազոտության հրաժեշտությունը չկայն սիմպտոմատիկ հիվանդներին մոտ (նայել նաև «Ում է պետք ստուգել» ցուցակը), ովքեր ունեն փարձր IgA հակա-TG2 մակարդակ (10 անգամ փարձր ՆՎՍ), հաստատված EMA դրական թեստով, և թեստակա է HLA-DQ2 և/կամ HLA-DQ8 դրական հետերոզիմերը:

4.3.2.(↑) Եթե բոլոր չափանիշները կատարված են և ԳՁՍ առաջ հյուսվածքաբանական գնահատում չի անցկացվել, ապա հետագայում պետք է լինի սիմպտոմատիկ և ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմիններին մակարդակի իզոցում մինչև նորմա:

4.3.3.(↑) Եթե հակա-TG2 հակամարմինները դրական են քիչ կոնցենտրացիաներում և EMA թեստավորումը փացակայան է, ապա ՅՀ ախտորոշումը քիչ հավանական է: Պետք է անցկացվի փոքր ադիքի փինպի ախտորոշումը հաստատելու կամ փացարելու համար:

4.3.4. (↑↑) Մենոնեգատիվ հիվանդներին, եթե կա ՅՀ կասկած, խորհուրդ է տրվում կատարել փոքր ադիքի փինպի ա:

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

4.3.5.(↑) Հակա-TG2/EMA փացակայություն ժամանակ, ՅՀ ախտորոշումը քիչ հավանական է: Թույլ բորբոքման պատկերի դեպքում (Մարտ 1), նախկին ՅՀ ախտորոշումը փացարելը՝ լրացուցիչ օգնող

հե տազոտու թյուններ պետք է անցկացվեն, օրինակ՝ Լայնածավալ
սեռական զննում, HLA, ինտեստինալ դեպոզիտներում IgA հակա-TG2,
բարձր IEL gd հաշվարկում:

4.3.6.(↑) Երբ դոնորներն ալբիոսիան արվում է պատահաբար կամ
ախտորոշիչ գործընթացի ընթացքում, և բացահատվում է
հյուսվածքի ախտահարում Մարշ 1- Մարշ 3 տիպի, սպա
հակամարմիններին որոշումը (հակա-TG2 և երկուսից փոքր
երեխաների մոտ հակա-DGP) և HLA տիպավորումը պետք է անցկացվի:
Դրանք ՅՀ հակամարմիններին կամ համատեղելի HLA տիպավորման
բացակայություն դեպքում, պետք է հաշվի առնվեն նաև այլ
էնտերոպաթիաներ, օրինակ՝ սննդային ալերգիա, ատոտիմուն
էնտերոպաթիա:

4.3.7.(↑↑) Ավելի նախընտրելի է բիոպսատը վերցնել վերին
էնդոսկոպիայի միջոցով:

4.3.8. (↑) Բիոպսատը պետք է վերցվի կոճղեզից (ամենաքիչը մեկհատ) և
դոնորներումի 2/3 ակնհայտ (ամենաքիչը 4 հատ):

4.3.9.(↑) Հյուսվածքաբանական եզրակացությունը պետք է ընդգրկի
տվյալներ՝ տեղադրություն, թավիկներին
զարգացվածություն (նորմալից մինչև ատրոֆիա), կրիպտաների,
թավիկներ/ կրիպտաներ հարաբերություն, ինտրակային կապ
լեյկոցիտներին /IEL/ քանակի մասին: Խորհուրդ է տրվում
զբաղակցիա ըստ Մարշ - Օբերհոբերի:

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

4.3.11. (↑) Եթե սիմպտոմատիկ հիվանդներին մոտ ԳՁՍ պահպանման
ընթացքում առաջ խաղացում չկա, սպա կրկնակի մասնագիտական
կոնսուլտացիայից և սխալները բացառելուց հետո պետք է
անցկացվեն այլ հե տազոտու թյուններ, այդ թվում ցուցված է
լրացուցիչ բիոպսիայի անցկացում:

4.3.12.(↑) Գլյուտենային փորձը չի համարվում պարտադիր, եթե չկան
համապատասխան պայմաններ: Այդ պայմաններն են՝ առաջնային
ախտորոշման կասկածը, հատկապես այն հիվանդներին մոտ, ովքեր ՅՀ-
սպեցիֆիկ հակամարմիններ չունեն ԳՁՍ սկսելուց առաջ:

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

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

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

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

4.3.17.(↑↑) 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 բինոպիա: 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 դոմինանտ բինոպիա կամ հիստոլոգիա չկատարելու: Բացառապես դեպքում, երբ բավարարված են որոշակի պայմաններ:

Երկրորդ ակզոնիթումը (Ալզ. 2) պետք է վերագրվի այն երեխաներին և դեռահասներին, որոնք չունեն ՅՀ ֆնոբոնոն ախտանիշներ և նշաններ, սակայն ունեն հիվանդություն զարգացնելու ֆարձր հավանականություն՝ ՅՀ հիվանդի առաջին կարգի հարազատներ կամ աղյուսակ 2-ում նշված՝ քրոնիկ, իմուն-խթանված կամ քրոմոսոմային հիվանդություններ ունեցողները: Այսպիսի անհատներին մոտ պետք է վերագնահատվի նախկինում ունեցած հիվանդությունները և ախտանիշները, ինչպիսիք են՝ երկաթ դեֆիցիտային անեմիան, լյարդային էնզիմների ֆարձր քանակությունը, և այն դեպքերը, երբ առկա են եղել սիմպտոմատիկ ակզոնիթումներ: Պետք է հաշվի առնել, որ ակզոնիթումները 100% կարող են չհամապատասխանել տվյալ դեպքին և կարող են լինել ֆացառություններ: Ինչնից, 2 ակզոնիթումները պետք է համապատասխանեն ամենաքիչ 95%-ով հետազոտվող երեխաների և դեռահասներին մոտ:

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

Առաջին ակզոնիթում՝ երեխա կամ դեռահաս այլ կերպ չֆացատրվող ՅՀ-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 ֆացատրվի IgA անբավարարությունը: Շիճուկում ընդհանուր IgA թեստի որոշման ավտենատիվ է համարվում IgG հակա-DGP հակամարմինների ուղղակի որոշումը:

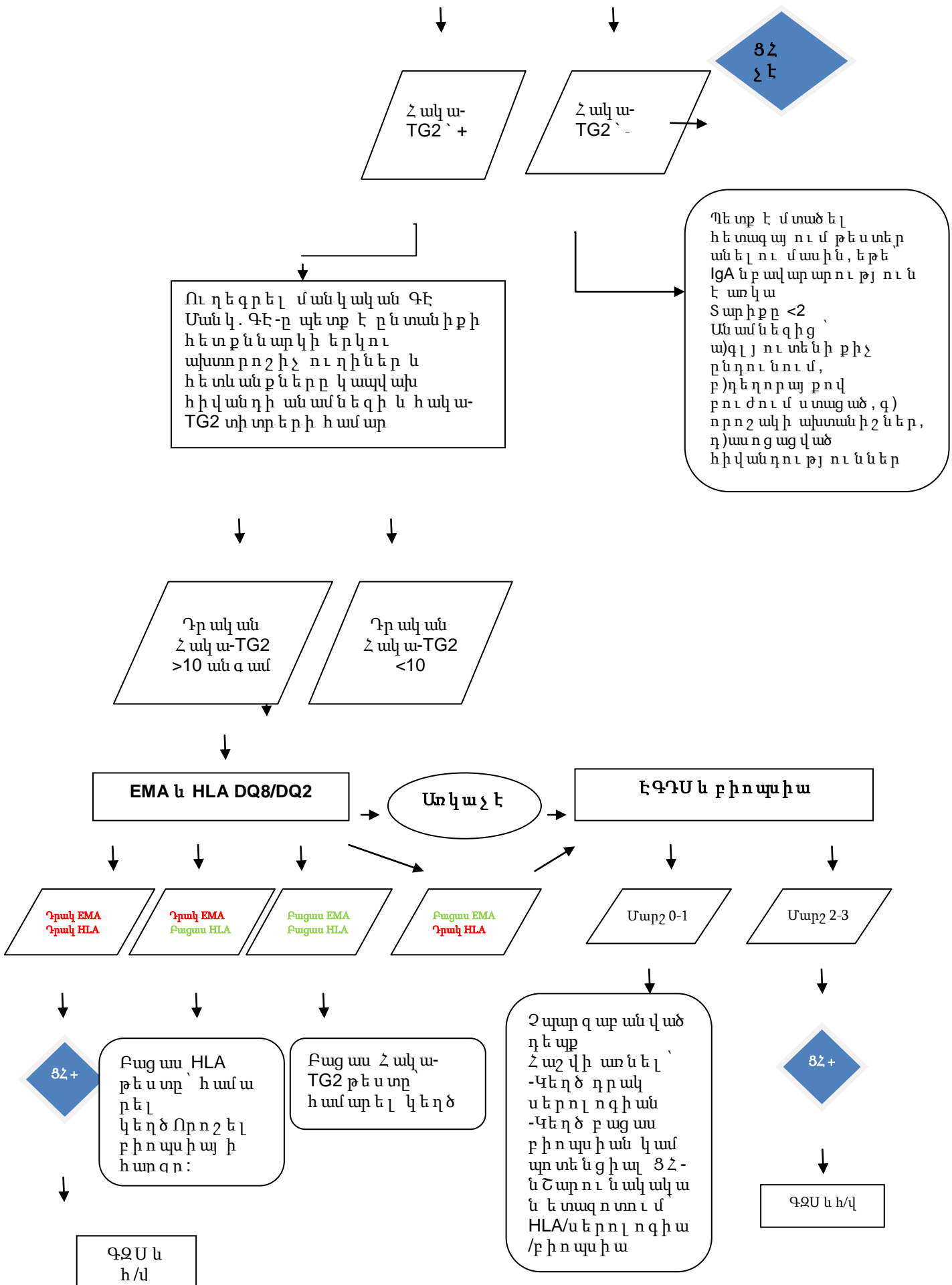
Տվյալ պոպուլյացիայում IgA հակա-TG2 որոշումը հիմնվում է ֆարձր զգայունություն և սպեցիֆիկություն թեստերի վրա, և համեմատաբար ունի ավելի ցածր արժեք քան EMA IgA հակամարմինների հայտնաբերման թեստը: Նպատակահարմար չէ ախտանշանային հիվանդների մոտ հետազոտում ախտորոշման նպատակով CD-սպեցիֆիկ թեստերի անցկացումը:

7
 Եթե IgA հակա-TG2 հակամարմինները քաղցրահամ են և շիճուկում ընդհանուր IgA-ն տվյալ տարիքի նորմայում է (կամ IgG հակա-DGP հակամարմինները քաղցրահամ են), ապա ՅՀ ախտանիշների հավանականն պատճառ չէ: Սակայն, պետք է հաշվի առնվեն նաև այն դեպքերը, որոնք կարող են տալ կեղծ-քաղցրահամ հակա-TG2 արդյունքներ: Դրանք ներառում են՝ գլուտենի ցածր պարունակությամբ սննդակարգը, պրոտեին կորցնող էնտերոպաթիան, իմունոնճնշիչ 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 դոնորական բիոպսիայի անցկացումը: Եթե հակա-TG2 հակամարմինները 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 հակամարմինները մակարդակը ցածր է ՆՄՄ 10 անգամ, պետք է անցնեն բարձր էնդոսկոպիա քաղցրահամի բիոպսիաներով: Մանկական գաստրոէնտերոլոգը պետք է ծնողների և հիվանդի հետ՝ ով ունի դրական հակա-TG2 հակամարմիններ ՆՄՄ (տարիքին համապատասխանեցված) նկատմամբ 10 անգամ ցածր մակարդակ, քննարկի բիոպսիայի անցկացման և դրա հետ կապված բարդությունները հարցը: Եթե ծնողները (հիվանդը) ընդունեն առաջարկը, ապա արյունը պետք է թեստավորվի HLA և EMA-ի նկատմամբ:

ՅՀ կասկածով երեխայի մամ



Հակա-TG2 IgA և ընդհանուր IgA*



Գրաձեռնակ 1. Ախտանիշներով հիվանդ. ՅՀ- Յեղիակիա հիվանդություն; EMA-էնդոմիտիա հակամարմիններ; Հ/վ-հետագա վերահասկում; ԳՋՍ-Գլյուտեն-զատ սննդակարգ; ԳԷ-գաստրոէնտերոլոգ; HLA-մարդու լեյկոցիտար անտիգեն; IgA-իմունոգլոբուլին U; IgG-իմունոգլոբուլին Գ; ԷԳԴՍ-էզոնֆագոցաստրոդոնոդենոսկոպիա; TG2-տրանսգլյուտամինազ տիպ 2

Կարևոր է, որ EMA և հակա-TG2 թեստավորումը անցկացվեն տարբեր արյան նմուշներին, որպեսզի կանխվեն կեղծ-դրական պատասխանները: Սա անհրաժեշտ պայման է, քանի որ EMA թեստը կախված է լաբորատորիայի փորձի հետ: Կլինիցիստր պետք է աշխատի այն լաբորատորիաների հետ, որոնք ունեն արձանագրված փորձ և բարձր որակական տվյալներ իմունոհիստոքիմիական փորձերի հետ կապված: Եթե հիվանդի թեստի պատասխանը EMA հակամարմիններին, HLA-DQ2 կամ HLA-DQ8 համար դրական է, ապա ՅՀ ախտորոշումը հաստատվում է: Սկսվում է ԳՋՍ և հիվանդի մոտնկատվում է ախտանիշներին վազում և հակամարմիններին տարիլացում: Հետագայում գլուտենային փորձի անցկացման անհրաժեշտություն չկա:

Անախտանշանային հիվանդ, ով ունի ՅՀ զարգացնու ռիսկ



HLA +
DQ2 և/կամ
DQ8

HLA -
DQ2 և DQ8

HLA DQ2/DQ8 (+/-TG2)

ՑՀ չէ,
ՑՀ քարգացնելու
ոիակ չկա

Հակա-TG2 IgA և ընդհանուր IgA*

Պետք է կատարել կրկնակի
թեստավորում կամ եթե կան
ախտանիշներ

Դրական
Հակա-TG2
>3 անգամ
նորմալից

Դրական
Հակա-TG2
<3 անգամ
նորմալից

TG2 -
բացասակա
ն

ՑՀ
չէ

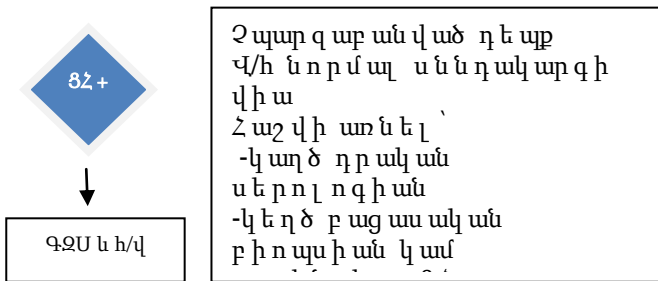
ԷԳԴՄ ն բիոպսիա՝
կոճղեսից և 4 հատ
վայրէջից,
հիստոլոգիական
հետզոտություն

EMA

EMA + EMA -

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

Մարշ 2-3 Մարշ 0-1



Գրաֆիկ 2. Անախտանշանային հիվանդ Տես գրաֆիկ 1-ը՝ քրոնոսական թյունների համար

Հաշվադրված հանդիպող HLA և/կամ EMA թեստերի քրոնոսական արդյունքները, այն երեխաների մոտ ովքեր ունեն TG2 հակամարմինների տիրություն ≥ 10 անգամ ՆՎՄ, կարող են լինել կեղծ-դրական կամ կեղծ-քրոնոսական արդյունքների տարբեր վարիացիաներ: Այդ իրավիճակի դեպքում ախտորոշիչ լայն աշխատանքներ պետք է տարվեն, այդ թվում դոնորական բիոպսիայի կրկնակի հետազոտում: Լայն աշխատանքներից հետո թիչ դեպքեր են մնում անպատասխան: Այդ դեպքերը կարող են պահանջել ավելի երկար հետազոտում և ախտանիշների գլխուտեն կախվածություն/դեպք առ դեպք քննություն անցկացում: Այս քայլ առ քայլ պրոցեդուրայից հակա-TG2-դրական երեխաների մոտ կարող են ի հայտ գալ դասական ախտանիշներից տարբերվող նշաններ (անբավարար փաթեթումություն, դիարեա, անեմիա), որոնք ԳԶՄ-ի վրա գտնվող երեխաներին ովքեր սպասում են HLA և EMA թեստերի անցնելուն, վտանգի կարող են ենթարկել: Այդ իրավիճակում, մանկական գաստրոէնտերոլոգիա պետք է որոշի, պետք է սկսել ԳԶՄ այդ երեխաների մոտ նախկին 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 ռիսկայն երեխաների մոտ և ավելի է բարձրանում ՅՀ ախտորոշումը, երբ հակա-TG2 տիրություն ≥ 10 անգամ ՆՎՄ: Անսպասելի քրոնոսական HLA կամ EMA արդյունքների դեմքում, ինչնից, ախտորոշիչ աշխատանքներ պետք է լայնացնեն և դնեն դոնորական բիոպսիա և գլխուտենային փորձ անցկացնելու հարցերը:

Ալ գ ո թ ի թ մ 2՝ Երեխան դեռահաս առանց ՑՀ ենթադրող ախտանիշների, բայց քարձր ռիսկային խմբի պատկանող:

Լիբարժեք անախտանշանային անհատները, ովքեր պատկանում են ՑՀ գարգացնելու քարձր ռիսկային խմբին (քննորոշված իրենց կամ ընտանեկան պատմությամբ ունիցել նեյրոլ, Առյուսակ 2), ՑՀ-ն պետք է միշտ ախտորոշվի դոմինանտ ֆինոպիա անցկացնելուց հետո: Խորհուրդ է տրվում վերը նկարագրված ալգորիթմից տարբերվող հանձնարարականներ, որովհետև այս խմբի անհատները ավելի հաճախ ունեն կեղծ-դրական հակա-TG2 արդյունքներ: Հաշվի առնելով, որ ՑՀ ամբողջ կյանքի ընթացքում առկա հիվանդությունն է, որը կարիք ունի հետևողական դիտարկման, 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-պեպտիդիկ 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 քաղաքական է, և IgA անբավարարությունը քաղաքական է, ապա ՑՀ-ն անհավանական է: Չնայած պետք չի քաղաքական հիվանդության ի հայտ գալը հետագայում: Այդ պատճառով սերոլոգիական թեստերը պետք է կրկնվեն որոշակի ինտերվալներին հետո: Բավարար տվյալներ չկան այս հարցի շուրջ, սակայն աշխատանքային խումբը խորհուրդ է տվել այդ երեխաներին ենթարկել սերոլոգիական թեստերի ամեն 2-3 տարին մեկ, որպես քաղաքական չախտորոշված ՑՀ դեպքերը և կանխվեն աճի և նսկրային խանգարումները:

Եթե հակա-TG2 հակամարմինները դրական են, ապա պետք է փնտրել ՑՀ առոցացված ախտանիշներ (օրինակ՝ անեմիա, լյարդային

էնզիմները քարձր քանակ) և պէտք է որոշել՝ այդ հիվանդը պատկանում է ախտանշանային ալգորիթմն 1-ին թե ոչ: Եթե նմանատիպ նշանները բացակայում են և հակա-TG2 կոնցենտրացիան >3 անգամ ՆՎՍ-ից, ապա հիվանդը պէտք է ուղեգրվի մանկական գաստրոէնտերոլոգի մոտ՝ բազմաթիվ բիոպտատները վերցմամբ էնդոսկոպիայի համար (ամենաքիչը 4 հատ դոնոր էնոմի վայրէջ իջնող մասից և ամենաքիչը մեկ դոնոր էնոմալ կոնճղեզից):

Եթե հակա-TG2 մակարդակը դրական է, բայց ցածր, այսինքն <3 անգամ ՆՎՍ, ապա հնարավոր են կեղծ-դրական արդյունքներ: Ախտանիշների նշանների բացակայության դեպքում, այդ անհատները պէտք է ստանան նորմալ գլյուտեն պարունակող սննդակարգ և սերոլոգիական թեստավորումը պէտք 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 ՅՀ լինելու հավանականությունը մեծանում է, քանի որ EMA-ն ունի քարձր սպեցիֆիկություն: Այս իրավիճակում, հիվանդը պէտք է ուղեգրվի էնդոսկոպիայի, անկախ հակա-TG2 տիտրերի մակարդակի: Եթե EMA-ն բացասական է, ապա հիվանդը պէտք է անցնի նորմալ սննդակարգի և հակա-TG2 թեստերի անցկացումը պէտք է կրկնվի ամեն 3-6 ամիսը մեկ: Մապէտք է կատարվի այնքան ժամանակ մինչև հակամարմինների մակարդակը դառնա բացասական կամ թվերը քարձրանան այնքան, որ էնդոսկոպիա կատարելու անհրաժեշտություն չլինի:

Եթե սերոլոգիական, անախտանշանային ուսկի խմբում գնտնվող անհատը չի ցուցաբերում ՅՀ բնորոշ համոզիչ նշաններ՝ կատարված բիոպսիայից հետո, ապա այս անհատը պէտք է անցնի նորմալ գլյուտեն-պարունակող սննդակարգի և վերագնահատվի սերոլոգիական ինտերվալներով հետո:

Եզրակացություն և հետագա գործողություններ

Այս ուղեցույցների հիմնական եզրակացությունը այն է, որ ՅՀ ախտորոշումը հիմնվում է գլյուտեն-կախյալ ախտանիշների, ՅՀ-սպեցիֆիկ հակամարմինների մակարդակի, HLA-DQ2 և/կամ HLA-DQ8

առկայություն, և բիոպտատում բնորոշ հյուսվածքաբանական փոփոխությունները վրա: Բարձր TG2-հակամարմինները մակարդակները (≥ 10 անգամ ՆՎՍ ստանդարտ կորի վրա հիմնված), որոնք որոշված են մասնագիտացված լաբորատորիայում, ունեն բարձր ախտորոշիչ արժեք:

Բարձր հակամարմնային մակարդակները առկայություն դեպքում ՅՀ ախտորոշումը հիմնվում է ախտանիշներ, հակամարմիններ, և HLA-ի, դոնորդենալ բիոպսիայի կոմբինացիայի վրա: Ախտորոշումը հաստատվում է հակամարմինները նվազման և ԳՁՍ-ի պատասխանի հիման վրա: Գլուտենային փորձը և կրկնակի բիոպսիան անհրաժեշտ կլինի միայն այն հիվանդներին 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 հիվանդներին կլինիկական վերծանման և հետազոտություններին 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 հիվանդներին մոտև միջոցներ, որոնք որոշված և դասակարգված են 4 ախտորոշիչ չափանիշներին հիման վրա (ախտանիշներ/նշաններ, հակամարմիններ, HLA, հյուսվածքաբանություն): Մասնավորապես, POC թեստերը բավականաչափ փորձարկումներին չեն ենթարկվել և չեն ընդգրվել ախտորոշիչ ալգորիթմներում:

Հիմնվելով ներկայիս ապացուցողական ախտանիշներին վրա, CD-սպեցիֆիկ հակամարմինները, HLA, և բիոպսիայի արդյունքները սահմանում են ՅՀ ախտորոշումը: Հայտանգործություններին լայն սպեկտր կաամեն էլեմենտում, սկսած ենթադրողից մինչև հակասող: Օրինակի համար մալաբուրբիայի համախտանիշը

ավելի հուսալի է, քան ավոպեցիան կամ ռիսկի խմբում գտնվող անհատ լինելը: Նման ապեւ, 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 քաջասական լինելը կամ HLA-DQ2 և HLA-DQ8-ի քաջակայությունը ՅՀ լինելու հավանականությունը նվազեցնում են: Այդուհանդերձ, HLA-DQ-ի ոչ դասական ձևը ամբողջովին չի կարող քաջառել ՅՀ-ի առկայությունը, և տիպիկ գլյուտեն-կախյալ վնասում կարող է լինել անգամ, այն դեպքում, երբ շիճուկում ՅՀ հակամարմինները քաջակայում են: Գնահատող համակարգ (Հավելված II) կարող է կիրառվել, որպեսզի ավելի ուժեղ հայտնագործությունը 1 առարկայում կոմպենսացնի այլոցում աննորմալությունների քաջակայությունը 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 կիրառություն: Դրանք չեն փոխում ներկայիս խորհուրդները:

**Ուղեցույցի ներդրման հնարավորություններ և աուդիտի
ցուցանիշներ**

ՅՀ ախտորոշման և վարման արդի պահանջները հնարավոր է ապահովել Հայաստանի բուժօգնություններում ներդնելով հետևյալ գործառնությունները՝

- Գործելի ակարգեր, ընթացակարգեր, որոշումները ընդունման աջակցման համակարգեր (Decision Support System)
- Շարունակական ինտերակտիվ կրթական միջոցառումներ
- Աուդիտտեղայնացված ցուցանիշները կիրառմամբ
- Ֆինանսական մեխանիզմներ

Գործելի ակարգերը պետք է ընդգրկեն տվյալ բուժհաստատության պայմաններում ՑՀ-ով պացիենտների համալիր ախտորոշման և վարման որևէ բաղադրիչի մանրամասն նկարագրություն: Գործելի ակարգում նշված բոլոր քայլերը և նրանց հերթականությունը կրում են պարտադիր բնույթ և ենթակաշեն կամ այսպես կոչված անհրաժեշտությունները: Ցանկացած շեղում հանդիսանում է հիմնավորումների և ընդլայնված ձևաչափով քննարկումների հիմք:

Աուդիտի ցուցանիշները պետք է արտացոլեն տվյալ ախտաբանություն 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 պահանջները ցուցանիշների չափերի բնույթը և տեղեկատվության համակարգային շարունակական հավաքագրումը:

Աշխատանքային խմբի կողմից առաջարկվել են հետևյալ գնահատման ցուցանիշները բազմապրոֆիլ մանկաբուժական կենտրոններում ՑՀ ախտորոշման և վարման ու ինտերակտիվականացման համար.

- Քրոնիկ որովայնացավով, մկանացավով և ջղաձգումներով, քրոնիկական ընդմիջվող դիարեայով, աճի դեֆիցիտով, երկար դեֆիցիտային անեմիայով, սրտխառնոցով և փսխումով, քրոնիկ փորկապությունով, որը չի ենթարկվում բուժման, քաշի կորուստով, քրոնիկական հոգնածությունով, կարճ հասակով, ուշացած պոստատոմի, ամենոբեայով, կրկնվող աֆտոզ

ստոմատոլոգիական (բերանի խոցեր), հերպեսաանաման մաշկաբորբեր (դերմատոլոգիա), կրկնվող կոտրվածքներով /օստեոպենիայով/, և չբացատրված լյարդային բիոքիմիական շեղումներով **հիվանդներին քանակ, որոնց առաջարկվել է ցելիակիայի համար /ՅՀ/ թեստերի անցկացում:**

- ՅՀ կասկածով պացիենտներին քանակ, ում ՅՀ թեստերը կատարվել են գլխուտեն պարունակող սննդակարգի պայմաններում:
- ՅՀ կասկածով սիմպտոմատիկ հիվանդներին քանակ որոնց ախտորոշման նպատակով կատարվել է IgA դասի հակա-TG2 կամ EMA թեստերի անցկացում արյան նմուշում և միաժամանակ շիճուկում ընդհանուր IgA-ի որոշում:
- ՅՀ սիմպտոմատիկ հիվանդներին քանակ դրակային ճաքանական թեստերով, HLA-DQ2/HLA-DQ8 տիպավորում վերջնական ախտորոշումը հաստատելու համար:
- ՅՀ կասկածով պացիենտներին քանակ, որոնց ՅՀ ախտորոշման համար վերին էնդոսկոպիայի ժամանակ վերցվել են հետևյալ բիոպտատները՝ տասներկու մասնյա աղու կոճղեզ (ամենաքիչը մեկ հատ) և դորոնենումի 2/3 ականից (ամենաքիչը 4 հատ):
- ՅՀ կասկածով պացիենտներին քանակ, ում վերին էնդոսկոպիայի ժամանակ վերցված բիոպտատներին հյուսվածքաբանական եզրակացությունը ընդգրկում հետևյալ տվյալները՝ վերցման հատված, թավիկներին երկարություն (նրմայից մինչև ատրոֆիա), կրիպտաների խորություն, թավիկներ/կրիպտաներ հարաբերություն, ինտրակայիթեկիալ լեյկոցիտներին /IEL/ քանակ, գրադացիա ըստ Մարշ-Օբերհոլբերի:

Մույն ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման հնարավոր խոչընդոտները կարելի է բաժանել ներքին (սուբյեկտիվ) և

արտաքին (օբյեկտիվ) պատճառներին խմբերի: Պահանջվող մասնագիտական վարքի փոփոխությունները, որոնք անխուսափելիորեն բխում են նոր կարգերից, հնարավոր է հանդիպեն կայուն դիմադրության, որի հիմքում ընկած են այնպիսիներքին խոչընդոտներին չպիսիք են՝ անհատ բժշկներին գիտելիքներին և հմտություններին թերությունները համակցված մասնագիտական կարծրատիպերի հետ: Ուղեցույցի Հայաստանում ներդրման արտաքին խոչընդոտներին կարելի է նշել .

- բուհական և հետբուհական բժշկական կրթության և շարունակական մասնագիտական զարգացման ծրագրերում «կլինիկական համաճարակաբանություն» և «սպացուցողական բժշկություն» ուսումնական առարկաների բացակայությունը
- գործող բժշկներին և առողջապահական ոլորտի տարբեր մակարդակներին ղեկավարներին տեղեկատվական գրագիտության ցածր մակարդակը ,
- Ուղեցույցում նշված ախտորոշման ստանդարտացված մեթոդներին անբավարար առկայությունը Հայաստանում
- բուժքննչական շահառուներին ոչ արդյունավետ կոմունիկացիան և համագործակցությունը
- նրակավորված կադրային ներուժի պակասը
- ֆինանսական բեռը

Այնուամենայնիվ, աշխատանքային խմբի համոզմամբ բուժորդներն շլակ խոչընդոտները հախթահարելի են համակարգված քաղաքականություն, շարունակական կրթական ծրագրերի, թիրախային միջմասնագիտական մոտեցումներին և ԱԲՀ պացիենտներին շահերի գերակայության որդեգրման պայմաններում:

Հավելված I

Շիճուկային քարձր հակա-TG2 հակամարմիններին մակարդակի

համեմատում տարբեր կոմերցիոն թեստերի միջոցով

Բազմաթիվ հետազոտություններ ցույց են տվել, որ փոքր աղիքում թավիկային ասրոնֆիան կարելի է կանխորոշել ելնելով շրջանառող հակա-TG2 հակամարմիններին քարձր մակարդակով

[55,74,75,150]: TG2-ու պեղիֆիկ հակամարմինները կարող են չափվել միայն բարեկամ միավորներում, այնպես, որ թվային արժեքները «բարձր» արժեքները հավաքածու պեղիֆիկ 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 կոմերցիական 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-պեղիֆիկ դրական օրինակի հետ: Կարևոր է, տարբեր օրինակները համեմատել տարբեր ցելիակիային հակամարմնային օրինակները օգտագործելով նույն դրական նմուշներում: Այս խնդիրը խորապես չի ուսումնասիրվել ակտիվ միակամ հետազոտությունների կողմից: Մեծ Բրիտանիայի Ազգային Արտաքին Որակի Վերահսկման 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, արդյունքներն մեծ զանգված է տրամադրվում, որոնք օգտագործում են ամենատարածված կոմերիկալ հակա-TG2 գործիքներ, որոնք ներկայացնում են ներկայիս կլինիկական փորձերը և կարող են հետազոտվել անվերապահորեն: Միացիպ 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 այնպիսի արդյունքները, որոնք ստուգվել են ամենաքիչը հինգ լաբորատորիաներում (միջինը 22, ամալիտոդան 5–108): Արդյունակ Ա-ում բերված են երեք ներկայացուցչական օրինակներ (I–III), որոնք տվեցին, 6, 18 և 30.1 Ս/Լ

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: Այդ ուսակի 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»:

Այդ ուսակի Ա-նի միջինը 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 համանվերջնական եզրակացություններին կարելի է կազմվել միայնավելի սխտեմատիկ ուսումնասիրություններին կամ ավելի երկար հարցումներին հետո:

Այդ ուսակի A. Նույն UKNEQAS դրական տեստնումներին միջին արժեքները ստացված 2009թ-ին 306 Եվրոպական կլինիկական լաբորատորիաներում, օգտագործելով ամենահաճախ հանդիպող շիճուկում հակա-TG2 IgA հակամարմնային համակարգերը:

	Նմուշ I	Նմուշ II	Նմուշ III (30.1 U),		Բարձր ցուցանիշն վնումն անգամ ՆՎՍ
Թեստ հավաքածու	(13.6 U)	(18 U)	Խիստ դրական	Վերին սահման	
Aesku	48	63	135	15	9.0
Binding Site	18	24.1	33.3	4	8.3
BMD Luminex	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 Varelista	13.6	18	30.1	3y	10.0

Aesku թե ստը չ ավիում է հակա-TG2 և հակա-qL ի ադի նայ ի ն հակամարմինները, այդ պատճառով կարող է ունենալ տարբեր ցուցանիշներ: IgA (immunoglobulin A) ի մու նո գլ ոբ ու լ ի ն 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՝

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

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

Այլ ՑՀ-ասոցացված ախտաանիշներ ԿԱՄ T1DM առկայություն ԿԱՄ	1
առաջին կարգի հարազատ իներելը	0
Անախտանշանային	0
Շիճուկային հակամարմիններ	
EMA դրական /կամ քարձր դրական (>10 ՆՎՍ) հակա-TG2-ի արժեքներ	2
Ցացր դրական հակա-TG2 հակամարմիններ կամ իզոնլացված հակա-DGP դրական արժեքներ	1
Մերոնոգիական հետազոտություն չի անցկացվել :	0
Մերոնոգիական հետազոտություն անցկացվել է, բայց բերոն	
հակամարմինները բացասական էին	1

Միավոր

HLA

Ամբողջական HLA-DQ2 (ցիտոկամ տրանս) կամ	
HLA-DQ8 հետերոդիմերներ են առկա	1
Չի անցկացվել HLA ԿԱՄ կեւ DQ2 (միայն HLA-DQB1 0202) է առկա	0
Ոչ HLA, ոչ DQ2, ոչ DQ8	1
Հյուսվածքաբանություն	
Մարշ 3b or 3c (սուբտոտալ թավիկային	
ատրոֆիա, հարթ բորբոքում)	2
Մարշ 2 or 3a (միջին քարձրացած թավիկների քարձրություն /կրիպտաների խորություն հարաբերություն) ԿԱՄ Մարշ 0-1 գումարած աղիքային TG2	
հակամարմիններ	1
Մարշ 0-1 ԿԱՄ բիոպսիա չի կատարվել	0

Մեկնաբանություններ և օգտագործման բացատրություններ

Բիոպսիայի նմուշները գնահատվել են հաշվի առնվելով Villanacci գնահատման համակարգը [85] և արդյունքների կլինիկական նուտիլիզացիան: Մենք համարում ենք, որ Մարշ 0 կամ 1 արդյունքները առանց հետազոտաշխատանքների՝ ոչ սպեցիֆիկ են: Դրան հակառակ, հակամարմիններին առկայությունը կապված աղիքի հյուսվածքային TG2-ի հետ սովորական է ախտորոշման հավանականությունը (երբ հնարավոր է): Հնարավոր է ախտորոշել ՑՀ նախկան այս հանգամանքի հայտնաբերումը: EMA թեստի անցկացումը մեծ առավելություն է: Եթե միավորներով արդյունքը գրոն է, ապա ՑՀ

ախտորոշումը խիստ անհավանական է: Չորս միավոր հնարավոր է նույննալ, երբ հաշվի են առնվում տարբեր ժամանակահատվածներում անցկացված հետազոտություններին արդյունքները, քանի որ որոշ ախտանիշներ գլուտեն-կախված են: Օրինակ՝ եթե նորածինը ունի թավիկային ասրոֆիա մինչև գլուտենի ընդունումը և նորմալ բիոպսիա 6 տարեկանում գլուտենով նորմալ սննդակարգով սնվելուց հետո, ապա բիոպսիան կհամարվի Օ միավոր:

Հավելված 3

Խորհուրդներին ու ժիղասակարգումը/տաքսոնոմիան (Strength of Recommendations Taxonomy, SORT)

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

Հետազոտության յան որակ	Ախտորոշում	Բուժում/կանխարգելում/սկզբնիկ	Կանխատեսում
Մակարդակ 1՝ բարձր որակ և պացիենտ ուղորդված ապացույցներ	Վավերացված կլինիկական որոշման կայացման կարգեր, բարձրակ փորձարկումներ իմաստ ամփոփումներ, բարձր որակի ախտորոշիչ կոհորտային հետազոտություն	Կայուն արդյունքներով ՊԲՎՓ-բիմետամփոփումներ, անհատական բարձր որակ ՊԲՎՓ, «Ամենը կամ ոչ մեկը» փորձարկումներ	Բարձր որակի կոհորտային փորձարկումներ իմաստ ամփոփում, առաջնայաց կոհորտային փորձարկում բարձր որակ հետազոտ վերասկումով

	ն ն ե ր		
Մակ արդակ 2՝ սահմանափակ որակի պացի ենտ ուղորդված ապացույցնե ր	Չվավերացված կլիներկական որոշման կայացման կարգեր, ցածր որակի կամ ոչ կայուն արդյունքներով փորձարկումներ իմետա ամփոփումներ, ցածրորակի ախտորոշիչ կոհորտային կամ դեպք-ստուգիչ հետազոտություն ներ	Անկայուն արդյունքներով հետազոտություններ կամ ցածրորակի հետազոտություններ իմետա ամփոփումներ: Կոհորտային և դեպք-ստուգիչ հետազոտություններ	Ցածրորակի կամ ոչ կայուն արդյունքներով կոհորտային փորձարկումներ իմետա ամփոփում: Հետահայաց կոհորտային հետազոտություն ներ կամ առաջահայաց կոհորտային հետազոտություն ներ ցածրորակի հետազա վերահսկմամբ: Դեպք-ստուգիչ հետազոտություն ներ կամ դեպքերի շարքեր
Մակ արդակ 3՝ այլ տեսակի ապացույցնե ր	Կոնսենսուսային ուղեցույցեր, կիրառական փորձարկումներ էքստրապոլյացիաներ, ավանդույթային պրակտիկա, կարծիք, հիվանդություններն պատակաւ ուղղված ապացույցներ (միայն միջանկյալ կամ ֆիզիոլոգիական ել էերի ներկայացմամբ), ախտորոշմանը, բուժմանը և կանխանգելման ուսումնական ուղղված դեպքերի շարքեր կամ մշտադիտարկում		

Հետազոտությունների արդյունքների միջև կայունություն

Կայուն	Հետազոտությունների մեծամասնությունները հանգեցնում են միևնույն կամ առնվազն մոտեգրակացություններ կամ խորհուրդի հիմքում ընկած են բարձրորակ արդի ամփոփումներ և մետա ամփոփումներ
Անկայուն	Հետազոտությունների արդյունքները և եզրակացությունները միջև առկա է զգալի տարբերություն կամ առկա բարձրորակ արդի ամփոփումները և մետա ամփոփումները չեն ստատորում տվյալ խորհուրդը

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 cost-effectiveness 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 diagnostic 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 autoantibodies. *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, Schonenberger A, Tichelli A, et al. Celiac disease transmitted by allogeneic non-T cell-depleted bone marrow transplantation. *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 coeliac 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 coeliac 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 coeliac 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, Tampona 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 syndrome. *Clin Chem* 2002;48:1133.
71. Collin P, Helin H, Maki M, et al. Follow-up of patients positive in reticulin 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. *Gastroenterology* 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 screening 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 childhood 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 coeliac 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 malab-sorption: 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, Martelossi 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 Gastro-enterol* 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.