



А.И. Хавкин^{1, 3}, А.В. Налетов², П.И. Куропятник⁴

¹ НИКИ детства, Москва, Российская Федерация

² ДонГМУ им. М. Горького, Донецк, Российская Федерация

³ НИУ БелГУ, Белгород, Российская Федерация

⁴ ЦГКБ № 1 г. Донецка, Донецк, Российская Федерация

Роль вирусов в патогенезе целиакии: современное состояние вопроса

Автор, ответственный за переписку:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области», профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62, **тел.:** +7 (499) 237-02-23, **e-mail:** khavkin@nikid.ru

Цель данного обзора — представить современные сведения о связи между вирусами и целиакией. Согласно результатам современных исследований, некоторые вирусы, вероятно, играют важную роль в патогенезе целиакии. Однако воздействие вируса само по себе не приводит к развитию аутоиммунного заболевания. Согласно результатам ряда исследований, существует несколько вирусов, которые могут вызывать целиакию, и несколько путей активации, приводящих к потере переносимости пищи. На сегодняшний день доказана роль лишь некоторых штаммов реовирусов в развитии целиакии. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять роль вирусов в развитии целиакии и улучшить лечение и профилактику этого заболевания.

Ключевые слова: целиакия, вирусы, ротавирусы, реовирусы, трансглутаминаза

Для цитирования: Хавкин А.И., Налетов А.В., Куропятник П.И. Роль вирусов в патогенезе целиакии: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2024;21(4):369–374. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771>

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия — иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена, характеризующееся воспалительным поражением тонкой кишки у генетически предрасположенных людей в результате неадекватного иммунного ответа, опосредованного Т-клетками [1, 2]. Сведения о патогенезе целиакии непрерывно расширяются. Во многих исследованиях предпринимаются попытки выявить факторы окружающей среды и пусковые механизмы, включая воздействие инфекций, антибиотики, состояние кишечного микробиома, возраст введения прикорма, содержащего глютен, длительность грудного

вскармливания, вакцинации, особенности диеты и многое другое, которые могут оказывать влияние на развитие данного аутоиммунного заболевания. Целиакия вызывает неадекватный иммунный ответ на поступление пептидов, входящих в состав глютена, что приводит к развитию воспаления кишечника с усилением Th1-иммунного ответа [3, 4]. Исследования показывают, что воздействия одного триггера недостаточно, чтобы вызвать заболевание, и в патогенезе играет роль комплексное влияние нескольких факторов [5]. Понимание точных механизмов и выявление всех возможных триггеров заболевания может помочь в профилактике и ранней диагностике целиакии.

Anatoly I. Khavkin^{1, 3}, Andrew V. Nalyotov², Polina I. Kuropyatnik⁴

¹ Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation

² Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russian Federation

³ Belgorod State University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Central city clinical hospital No. 1, Donetsk, Russian Federation

The Role of Viruses in Celiac Disease Pathogenesis: Current Status

The purpose of this review is to present modern data on the correlations between viruses and celiac disease. Some viruses probably have crucial role in celiac disease pathogenesis according to the results of recent studies. However, the virus exposure itself does not lead to the development of autoimmune disease. Number of studies have demonstrated that there are several viruses that can cause celiac disease, and several activation pathways leading to food tolerance loss. Thus far, the role of some reoviruses strains has been proven in the development of celiac disease. Further research is needed for better understanding of the viruses role in the celiac disease development and to improve management and prevention of this disease.

Keywords: celiac disease, viruses, rotaviruses, reoviruses, transglutaminase

For citation: Khavkin Anatoly I., Nalyotov Andrew V., Kuropyatnik Polina I. The Role of Viruses in Celiac Disease Pathogenesis: Current Status. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2024;21(4):369–374. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v21i4.2771>

Центральным событием патогенеза целиакии является презентация пептидов глиадина в составе молекул HLA-DQ2/DQ8 глютен-специфическим CD4⁺ Т-лимфоцитам с последующим развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки. Важную роль в модификации пептидов глиадина играет тканевая трансглутаминаза-2 (TG) — фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту. Под действием TG повышается аффинность пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8, что способствует прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов. Активированные CD4⁺-клетки продуцируют провоспалительные цитокины — интерфероны (IFN) I типа (включая IFN- γ), интерлейкин (IL) -10, IL-15, IL-21, повреждающие энтероциты, а также стимулируют В-лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе (anti-TG) и структурам слизистой оболочки тонкой кишки [2]. Морфологические признаки воспаления низкой степени интенсивности в слизистой оболочке при целиакии присутствуют даже до развития клинических симптомов заболевания [6].

Известно, что вирусы вовлечены в патогенез аутоиммунных заболеваний [7]. За последние годы было проведено много исследований, направленных на понимание патогенеза целиакии и роли вирусов, которые могут выступать в качестве потенциальных триггеров [8]. Вирусные инфекции способны вызывать провоспалительную реакцию слизистой оболочки тонкой кишки, которая приводит к нарушению толерантности к пероральным антигенам [9]. Обнаруживается все больше вирусных и клеточных белков, с которыми взаимодействуют вирусы, модифицируются TG, что указывает на новую функцию TG в вирусном патогенезе [10]. На сегодняшний день нет прямой доказанной патогенетической связи между целиакией и вирусами (за исключением реовирусов), но есть несколько фактов, которые позволяют нам думать, что реовирусы — не единственные вирусы, играющие роль в патогенезе целиакии.

В ряде исследований выявлено повышение титра anti-TG у детей без целиакии, страдающих инфекционными заболеваниями, что в дальнейшем может спровоцировать развитие целиакии у генетически предрасположенных пациентов [11].

Цель данного обзора — дать всестороннее представление о связи между вирусами и целиакией.

РЕОВИРУСЫ

Важное открытие было сделано R. Bouziat и соавт., которые установили, что штамм реовируса может привести к развитию целиакии. Исследователи показали, что реовирус серотипа 1 (тип Lang; TL1) — бессимптомный вирус, блокирующий дифференцировку rTreg и повышающий Th1-тип иммунного ответа к пищевому антигену [12]. Установлено, что TL1 может нарушать механизм апоптоза, стимулируя воспалительный процесс с выработкой IFN I, нарушая иммунологическую толерантность к пищевому белку и способствуя развитию провоспалительных фенотипов в дендритных клетках [13, 14].

РОТАВИРУС

Ротавирус принадлежит к семейству реовирусов и является основной причиной острого гастроэнтерита у младенцев и детей раннего возраста во всем мире. Это основная причина смертности в странах с низким уровнем дохода [11]. Род ротавирусов состоит из девяти видов (от А до I), однако только ротавирус А вызывает

более 90% ротавирусных инфекций у людей. Ротавирус поражает клетки кишечника и вызывает гастроэнтерит; однако инфекция не ограничивается слизистой оболочкой кишечника — широко продемонстрирована системная вирусная диссеминация [14, 15]. Недавние исследования описали, как ротавирусная инфекция может поражать широкий спектр мишеней, включая нервную систему, печень, поджелудочную железу и т.д. В последние годы ротавирус рассматривается в качестве вирусного триггера для развития аутоиммунных заболеваний [16]. Патогенез развития аутоиммунных заболеваний, вызванных ротавирусом, остается не до конца изученным. Ряд исследований показали связь между ротавирусами и развитием целиакии. Установлено, что антитела против ротавируса модулируют гены, участвующие в апоптозе и воспалении, и изменяют целостность эпителиального барьера кишечника, что является типичными признаками целиакии [17].

В 2006 г. проспективное исследование, проведенное в когорте детей из США, генетически предрасположенных к целиакии, показало, что риск развития заболевания был пропорционален частоте ротавирусных инфекций [18]. Это было первое сообщение об эпидемиологической связи между ротавирусной инфекцией и целиакией.

Почти одновременно итальянское исследование с участием 60 пациентов с целиакией установило, что IgA anti-TG участвуют в распознавании белка внешнего слоя ротавируса — VP7. Связь между инфекцией и целиакией авторы объясняют механизмом молекулярной мимикрии. Было показано, что данные аутоантитела функционально активны и обладают способностью активировать моноциты посредством взаимодействия с toll-подобным рецептором 4 (TLR-4) [19]. Однако данные результаты не были подтверждены в другом исследовании, проведенном в более крупной когорте пациентов, где показано, что дети с целиакией не имеют более высокой иммунной реактивности к ротавирусу по сравнению со здоровыми детьми [20]. Роль молекулярной мимикрии в качестве единственного механизма развития целиакии до сих пор не доказана, и, вероятно, имеет место сочетание нескольких механизмов развития аутоиммунного процесса: молекулярная мимикрия, активация в присутствии «свидетеля», распространение и доступность криптических эпитопов [16].

Результаты проспективного исследования, в котором приняли участие почти 2000 детей с генетической предрасположенностью к целиакии, показали, что высокая частота ротавирусной инфекции может увеличить риск развития целиакии [21].

В 2006 г. были лицензированы две ротавирусные вакцины для педиатрического населения по всему миру. Обе вакцины доказали свое значительное влияние на ротавирусную инфекцию, продемонстрировав заметное снижение числа госпитализаций детей с диареей после их введения. Влияние данных вакцин на внекишечные проявления и развитие аутоиммунных заболеваний является предметом продолжающихся исследований. В ряде исследований авторы приходят к выводу, что вакцинация против ротавируса безопасна и, возможно, защищает организм в будущем от развития целиакии [22].

Недавно была установлена возможная связь между ротавирусом и чувствительностью к глютену, не ассоциированной с целиакией. Исследователи указывают на аутоиммунный генез заболевания и высказывают предположение о потенциальном участии ротавирусной инфекции в его развитии [23].

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС (ЦМВ)

В исследовании, проведенном L. Sarmiento и соавт., был обследован 21 пациент, не имеющий сахарного диабета I типа и целиакии. Установлено, что титр anti-TG был повышен у 2 (9,5%) пациентов во время инфицирования ЦМВ. При этом anti-TG не были обнаружены у пациентов контрольной группы без ЦМВ [24].

Исследование Generation R является проспективным популяционным когортным исследованием, охватывающим период от внутриутробного развития до взрослой жизни обследуемых, и было разработано для выявления ранних экологических и генетических причин нормального и аномального роста, развития и состояния здоровья.

Так, M.A. Jansen и соавт. в своем исследовании изучили взаимосвязь между ЦМВ и титром anti-TG у 4420 детей. Установлено, что пациенты с очень высоким уровнем anti-TG (в 10 раз превышающим норму) реже, чем другие пациенты, заражались ЦМВ. Как единичная инфекция ЦМВ, так и комбинированная инфекция ЦМВ с вирусом Эпштейна – Барр и/или вирусом простого герпеса I типа были обратно пропорционально связаны с высоким уровнем anti-TG. Это может указывать на защитный эффект ЦМВ в патогенезе целиакии [25]. Исследование, проведенное на 1068 пациентах, изучало связь латентного течения целиакии с изменениями в CD57⁺- и Vδ1⁺-лимфоцитах крови у детей и влияние на данную связь ЦМВ-инфекции. У детей с наличием anti-TG были проведены биопсия двенадцатиперстной кишки, определение HLA DQ2/DQ8, изучение уровня антител к эндомизию. Пациенты с латентным течением целиакии имели в 1,8 раза меньше Vδ1⁺ Т-клеток, что преимущественно наблюдалось у ЦМВ-серонегативных детей, и в 2,7 раза больше CD57⁺ Т-клеток, чем у группы пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к целиакии (положительный анализ HLA DQ2/DQ8). Следовательно, у детей с целиакией наблюдаются изменения в определенных субпопуляциях Т-клеток крови, которые связаны с вирусной патологией [26].

При исследовании биоптатов желудочно-кишечного тракта 40 пациентов с целиакией и 40 пациентов без целиакии M. Calabretto и соавт. не обнаружили нуклеиновых кислот ЦМВ ни в одной группе. Авторы в своей работе приходят к выводу, что изученные вирусы могут не играть роли в патогенезе целиакии [27].

ВИРУС ЭПШТЕЙНА – БАПП (ВЭБ)

В том же исследовании M.A. Jansen и соавт., которое описано ранее, установлено, что уровень anti-TG имел обратную связь с сочетанным инфицированием ВЭБ и ЦМВ, что возможно рассматривать как защитный эффект от развития целиакии [26]. Однако не исключено, что ВЭБ может усугубить течение аутоиммунного заболевания и привести к рефрактерному течению целиакии. В статье, основанной на результатах ПЦР-анализа биопсии двенадцатиперстной кишки 17 пациентов с целиакией, ВЭБ был обнаружен у 70% больных с рефрактерным течением заболевания в сравнении с 16% пациентов с типичным течением [28]. Предположительно, ВЭБ может повторно активировать провоспалительные клетки и не позволять эпителию восстанавливаться. Было также показано, что anti-TG могут обнаруживаться у пациентов во время ВЭБ-инфекции (у 25% из 20 больных), при этом повышая риск развития целиакии [24].

В упоминавшемся уже исследовании M. Calabretto и соавт. выявлено наличие нуклеиновых кислот ВЭБ

в биоптатах слизистой оболочки 20% пациентов с целиакией и 10% пациентов без целиакии. Однако на основании полученных данных авторы указали на невозможность сделать вывод о том, что ВЭБ вызывает развитие целиакии [27].

ЭНТЕРОВИРУС

В исследовании M. Oikarinen и соавт. установлена потенциальная связь между инфицированием энтеровирусом и развитием целиакии. Обследован 41 новорожденный, у которого во время проспективного наблюдения развилась целиакия, подтвержденная биопсией (основная группа). Дети контрольной группы (n = 53) были сопоставимы по календарному времени рождения, полу, генотипу HLA-DQ. Диагностику энтеровирусной инфекции проводили путем определения уровня специфических антител. Установлено, что энтеровирусные инфекции у детей основной группы чаще встречались до появления anti-TG относительно группы контроля. Авторы приходят к выводу, что энтеровирусные инфекции могут способствовать развитию целиакии [29].

K. Lindfors и соавт. по результатам своего исследования, которое включало 83 ребенка, приходят к выводу, что инфицирование энтеровирусами в возрасте от 1 до 2 лет в дальнейшем повышает риск развития целиакии. При этом сочетание таких факторов, как энтеровирусная инфекция и повышенное потребление глютена, имеет кумулятивный эффект в отношении влияния на развитие аутоиммунного заболевания [30].

В работе C.R. Kahrs и соавт. уровень anti-TG в сыворотке крови определяли у 220 детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес, а затем ежегодно. В исследовании было установлено, что более высокая частота заражения энтеровирусом в раннем детстве в дальнейшем была связана с повышением риска развития целиакии [31].

L. Sarmiento и соавт. в своей работе установили, что anti-TG могут вырабатываться при инфицировании энтеровирусами, а наиболее высокий титр серологического маркера целиакии был установлен при инфицировании ECHO-вирусом. Авторы приходят к выводу, что энтеровирусы могут вызывать воспаление в тонкой кишке с образованием anti-TG в пораженных тканях [24].

Повышение в сыворотке крови уровня зонулина — белка, играющего важную роль регулятора плотных контактов кишечного эпителия [32], — было ассоциировано с целиакией и коррелировало с плотностью энтеровируса в слизистой оболочке тонкой кишки у пациентов с выраженными атрофическими изменениями [33].

Результаты ряда исследований показывают целесообразность использования безглютеновой диеты в период энтеровирусной инфекции для снижения риска развития целиакии у лиц, генетически предрасположенных к ее возникновению [5].

ВИРУС ГЕПАТИТА В

Был проведен метаанализ, который включал в себя обследование 1447 участников в отношении ответа на вакцинацию от гепатита В. Выявлено, что доля лиц, имеющих титр анти-HBs более 10 МЕ/л после последней вакцинации от вирусного гепатита В, в группе пациентов с целиакией была меньше относительно группы контроля [34]. В недавно проведенном исследовании было установлено, что соблюдение безглютеновой диеты не влияет на концентрацию анти-HBs у пациентов с целиакией [35]. В работе R. Mormile и соавт. предполагается, что отсутствие повышения титра анти-HBs после вакцинации от вирусного гепатита В может свидетельствовать

о повышении риска развития целиакии в дальнейшей жизни пациента. Рекомендовано тщательное наблюдение за данными пациентами [36]. Возможно, развитие целиакии у пациентов с вирусным гепатитом В может быть следствием лечения IFN- α и не связано с воздействием самого вируса [37]. В исследованиях не установлено повышенного риска заражения вирусным гепатитом В у пациентов с целиакией [38].

ВИРУС ГЕПАТИТА С

Вирус гепатита С ассоциирован с развитием аутоиммунных заболеваний, а уровень anti-TG может быть повышен при данной инфекции [39]. Целиакия по меньшей мере в два раза чаще встречается у пациентов с циррозом печени, а безглютеновая диета улучшает биохимические показатели функции печени у пациентов с вирусным гепатитом С [40]. Пациенты с наличием anti-TG до начала лечения вирусного гепатита С препаратами IFN- α имели повышенный риск развития целиакии во время терапии. Применение безглютеновой диеты может быть рассмотрено в качестве метода профилактики развития целиакии у пациентов с вирусным гепатитом С при наличии anti-TG до начала лечения инфекции [41, 42]. Ретроспективное исследование, включающее 245 пациентов с целиакией, предполагает, что отсутствие нормализации уровня одной или обеих аминоксифераз после года безглютеновой диеты у пациентов с целиакией может указывать на сопутствующее заболевание печени, включая вирусный гепатит С [43]. Однако в другом исследовании не удалось выявить связь между вирусным гепатитом С и развитием целиакии [44].

ВИРУС ГРИППА

В ходе масштабного ретроспективного исследования, проведенного в Норвегии, в котором приняли участие 2,6 млн человек, была обнаружена положительная связь между инфицированием гриппом и развитием целиакии. Авторы приходят к выводу, что, вероятно, инфицирование вирусом гриппа в дальнейшем увеличивает риск развития целиакии, но данная причинно-следственная связь должна быть тщательно изучена в будущих исследованиях [45]. Пациенты, страдающие целиакией, по-видимому, имеют больший риск госпитализации при инфицировании гриппом [46]. Связь между тяжелой формой гриппа и развитием целиакии может быть объяснена ролью остеопонтина, который является сложным цитокином и адгезивным белком, обычно содержащимся в молекулах внеклеточного матрикса. Его продукция связана с несколькими патологическими состояниями, включая аутоиммунные заболевания. Известно, что остеопонтин усугубляет повреждение легких во время гриппа [47].

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНЫЙ ВИРУС (РСВ)

Ретроспективное исследование, проведенное в Швеции с участием 3835 детей, выявило связь между РСВ-инфекцией и развитием целиакии. Исследователи не изучали механизмы воздействия вирусной инфекции на развитие аутоиммунного заболевания, но установили наличие anti-TG у пациентов, перенесших РСВ-инфекцию [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусы, вероятно, играют важную роль в патогенезе целиакии. Однако воздействие вируса само по себе не приводит к развитию аутоиммунного заболевания. Частота клинической вирусной инфекции (без учета этио-

логии) не связана с повышенным риском развития целиакии, что подчеркивает важность изучения роли каждого вируса в отдельности. Вероятно, существуют несколько вирусов, инфицирование которыми может способствовать развитию целиакии, и, возможно, несколько путей активации иммунной системы, приводящих к потере переносимости пищи.

Следует помнить:

- простой мимикрии или того, что вирус индуцирует высокий уровень anti-TG, недостаточно для развития заболевания, даже при наличии генетической предрасположенности у пациента;
- для индукции целиакии вирусом необходимо наличие воспалительного фона;
- IFN I (включая IFN- α), по-видимому, играет важную роль в развитии целиакии, что необходимо учитывать при лечении вирусных заболеваний;
- реовирус серотипа 1 (тип Lang) вызывает реакцию в кишечнике, которая может избирательно изменять состояние иммунной системы, индуцируя нарушение пищевой толерантности к пищевому белку;
- для большинства вирусов их роль как триггеров или протекторов точно не установлена, некоторые из вирусов являются потенциальными триггерами;
- отсутствуют данные о связи вакцинации с развитием целиакии;
- ротавирусы — один из восьми родов реовирусов — рассматриваются в качестве потенциального фактора, участвующего в патогенезе целиакии.

Таким образом, сочетание воздействия вируса, глиадина (который сам по себе может привести к воспалению) и других факторов, вызывающих воспаление (таких как IFN- α), может провоцировать развитие целиакии у пациентов с определенной генетической предрасположенностью.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.И. Хавкин — анализ литературы, подготовка текста, редактирование.

А.В. Налетов — анализ литературы, подготовка текста, редактирование.

П.И. Куропятник — перевод зарубежных литературных источников, подготовка текста.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Anatoly I. Khavkin — literature analysis, manuscript text preparation, editing.

Andrew V. Nalyotov — literature analysis, manuscript text preparation, editing.

Polina I. Kuropyatnik — translation of foreign literary sources, manuscript text preparation.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

А.И. Хавкин

<https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>

А.В. Налетов

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В. и др. Целиакия и витаминно-минеральная недостаточность // *Вопросы диетологии*. — 2024. — Т. 14. — № 1. — С. 54–60. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-1-54-60> [Khavkin AI, Bystrova VI, Schreiner EV, et al. Celiac disease and vitamin-mineral deficiencies. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2024;14(1):54–60. doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2024-1-54-60> (In Russ).]
2. Хавкин А.И., Быстрова В.И., Шрайнер Е.В. и др. Целиакия: старая проблема, новые решения // *Вопросы диетологии*. — 2023. — Т. 13. — № 4. — С. 64–71. — doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-64-71> [Khavkin AI, Bystrova VI, Schreiner EV, et al. Celiac disease: old problem, new solutions. *Voprosy dietologii = Nutrition*. 2023;13(4):64–71. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2023-4-64-71>]
3. Хавкин А.И., Яблокова Е.А., Шаповалова Н.С., Ерохина М.И. Микробиота кишечника и перспективы применения пробиотиков при целиакии у детей // *Архив педиатрии и детской хирургии*. — 2024. — Т. 2. — № 1. — С. 121–132. — doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132> [Khavkin AI, Yablokova EA, Shapovalova NS, Erokhina MI. Gut microbiota and prospects for probiotics in paediatric celiac disease. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024;2(1):121–132. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31146/2949-4664-apps-2-1-121-132>]
4. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Яблокова Е.А. и др. Не связанная с целиакией чувствительность к глютену: подходы к дифференциальной диагностике и потенциальные биомаркеры // *Вопросы детской диетологии*. — 2023. — Т. 21. — № 2. — С. 32–44. — doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2023-2-32-44> [Shapovalova NS, Novikova VP, Yablokova EA, et al. Non-celiac gluten sensitivity: approaches to differential diagnosis and potential biomarkers. *Voprosy detskoj dietologii = Pediatric Nutrition*. 2023;21(2):32–44. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2023-2-32-44>]
5. Barone MV, Auricchio S. A cumulative effect of food and viruses to trigger celiac disease [CD]: a commentary on the recent literature. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2027. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22042027>
6. Porpora M, Conte M, Lania G, et al. Inflammation is present, persistent and more sensitive to proinflammatory triggers in celiac disease enterocytes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):1973. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23041973>
7. Hussein HM, Rahal EA. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol*. 2019;45(4):394–412. doi: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1614904>
8. Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(Suppl 22):65–72. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12390>
9. Brown JJ, Jabri B, Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. *PLoS Pathog*. 2018;14(9):e1007181. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007181>
10. Jeon JH, Kim IG. Role of protein modifications mediated by transglutaminase 2 in human viral diseases. *Front Biosci*. 2006;11:221–231. doi: <https://doi.org/10.2741/1793>
11. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol*. 2010;159(2):217–223. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04054.x>
12. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science*. 2017;356(6333):44–50. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aah5298>
13. Brown JJ, Short SP, Stencel-Baerenwald J, et al. Reovirus-induced apoptosis in the intestine limits establishment of enteric infection. *J Virol*. 2018;92(10):e02062–e02117. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.02062-17>
14. Ramig RF. Systemic rotavirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5(4):591–612. doi: <https://doi.org/10.1586/14787210.5.4.591>
15. Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, Martinon-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect*. 2016;72(Suppl):S98–S105. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.029>
16. Gomez-Rial J, Sanchez-Batan S, Rivero-Calle I, et al. Rotavirus infection beyond the gut. *Infect Drug Resist*. 2018;12:55–64. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S186404>
17. Sadiq A, Khan J, Ullah I, et al. Seroprevalence of Anti-tTG-IgA among symptomized celiac disease patients and their correlation with rotavirus infection. *Biomed Res Int*. 2022;2022:6972624. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6972624>
18. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(10):2333–2340. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x>
19. Zanoni G, Navone R, Lunardi C, et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med*. 2006;3(9):e358. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030358>
20. Ziberna F, De Lorenzo G, Schiavon V, et al. Lack of evidence of rotavirus-dependent molecular mimicry as a trigger of celiac disease. *Clin Exp Immunol*. 2016;186(3):356–363. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12855>
21. Cho MJ, Ellebrecht CT, Hammers CM, et al. Determinants of VH1-46 cross-reactivity to pemphigus vulgaris autoantigen desmoglein 3 and rotavirus antigen VP6. *J Immunol*. 2016;197(4):1065–1073. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600567>
22. Aliabadi N, Antoni S, Mwenda JM, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the global rotavirus surveillance network. *Lancet Glob Health*. 2019;7(7):e893–903. doi: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30207-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30207-4)
23. Puccetti A, Saverino D, Opri R, et al. Immune response to rotavirus and gluten sensitivity. *J Immunol Res*. 2018;2018:9419204. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9419204>
24. Sarmiento L, Galvan JA, Cabrera-Rode E, et al. Type 1 diabetes associated and tissue transglutaminase autoantibodies in patients without type 1 diabetes and coeliac disease with confirmed viral infections. *J Med Virol*. 2012;84(7):1049–1053. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.23305>
25. Jansen MA, van den Heuvel D, van der Zwet KV, et al. Herpesvirus infections and transglutaminase type 2 antibody positivity in childhood: the generation R study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(4):423–430. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001163>
26. Jansen MAE, van den Heuvel D, Jaddoe VWV, et al. Abnormalities in CD57⁺ cytotoxic T cells and Vδ1⁺ γδT cells in subclinical celiac disease in childhood are affected by cytomegalovirus. The Generation R Study. *Clin Immunol*. 2017;183:233–239. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.008>
27. Calabretto M, Di Carlo D, Falasca F, et al. Analysis of viral nucleic acids in duodenal biopsies from adult patients with celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(11):1107–1110. doi: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002404>
28. Perfetti V, Baldanti F, Lenti MV, et al. Detection of active Epstein-Barr virus infection in duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1216–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.03.022>
29. Oikarinen M, Puustinen L, Lehtonen J, et al. Enterovirus infections are associated with the development of celiac disease in a birth cohort study. *Front Immunol*. 2021;11:604529. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.604529>
30. Lindfors K, Lin J, Lee HS, et al. TEDDY Study Group Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut*. 2020;69(8):1416–1422. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319809>
31. Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ*. 2019;364:l231. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.l231>
32. Хавкин А.И., Богданова Н.М., Новикова В.П. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. — 2021. — Т. 66. — № 1. — С. 31–38. — doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38> [Khavkin AI, Bogdanova NM, Novikova VP. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):31–38. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38>]

33. Vorobjova T, Raikkerus H, Kadaja L, et al. Circulating zonulin correlates with density of enteroviruses and tolerogenic dendritic cells in the small bowel mucosa of celiac disease patients. *Dig Dis Sci*. 2017;62(2):358–371. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4403-z>
34. Opri R, Veneri D, Mengoli C, Zanoni G. Immune response to Hepatitis B vaccine in patients with celiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(12):2800–2805. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1069448>
35. Zifman E, Zevit N, Heshin-Bekenstein M, et al. Effect of a gluten free diet on hepatitis B surface antibody concentration in previously immunized pediatric celiac patients. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020;23(2):132–136. doi: <https://doi.org/10.5223/pghn.2020.23.2.132>
36. Mormile R. Hepatitis B vaccine non response: a predictor of latent autoimmunity? *Med Hypotheses*. 2017;104:45–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.05.020>
37. Leonardi S, La Rosa M. Are hepatitis B virus and celiac disease linked? *Hepat Mon*. 2010;10(3):173–175.
38. Habash N, Choung RS, Jacobson RM, et al. Celiac disease: risk of hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(3):328–332. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003362>
39. Jadali Z, Alavian SM. Autoimmune diseases co-existing with hepatitis C virus infection. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2010;9(4):191–206.
40. Wakim-Fleming J, Pagadala MR, McCullough AJ, et al. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. *J Hepatol*. 2014;61(3):558–563. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.020>
41. Durante-Mangoni E, Iardino P, Resse M, et al. Silent celiac disease in chronic hepatitis C: impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(10):901–905. doi: <https://doi.org/10.1097/00004836-200411000-00014>
42. Casella G, Viganò D, Romano Settanni C, et al. Association between celiac disease and chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(3):153–157.
43. Casella G, Antonelli E, Di Bella C, et al. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. *Liver Int*. 2013;33(7):1128–1131. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.12178>
44. Gravina AG, Federico A, Masarone M, et al. Coeliac disease and C virus-related chronic hepatitis: a non association. *BMC Res Notes*. 2012;5:533. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-533>
45. Kårhus LL, Gunnes N, Størdal K, et al. Influenza and risk of later celiac disease: a cohort study of 2.6 million people. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(1):15–23. doi: <https://doi.org/10.1080/00365521.2017.1362464>
46. Mårild K, Fredlund H, Ludvigsson JF. Increased risk of hospital admission for influenza in patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2465–2473. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.352>
47. Del Prete A, Scutera S, Sozzani S, Musso T. Role of osteopontin in dendritic cell shaping of immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;50:19–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogr.2019.05.004>
48. Tjernberg AR, Ludvigsson JF. Children with celiac disease are more likely to have attended hospital for prior respiratory syncytial virus infection. *Dig Dis Sci*. 2014;59(7):1502–1508. doi: <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3046-1>

Статья поступила: 17.04.2024, принята к печати: 16.08.2024

The article was submitted 17.04.2024, accepted for publication 16.08.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор [Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62 [address: 62, Bolshaya Serpukhovskaya Str., Moscow, 115093, Russian Federation]; **телефон:** +7 (499) 237-02-23; **e-mail:** gastropedclin@gmail.com; **e-Library SPIN:** 6070-9473

Налетов Андрей Васильевич, д.м.н., профессор [Andrew V. Nalyotov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** nalyotov-a@mail.ru; **e-Library SPIN:** 5876-7445

Куропятник Полина Игоревна [Polina I. Kuropjatnik, MD]; **e-mail:** kuropjatnikpolina1@gmail.com