

УДК-ББК

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЦЕЛИАКИИ ВЗРОСЛЫХ

Приняты XIV съездом НОГР (Санкт-Петербург, 11 марта 2014 года), утверждены в окончательной редакции 16-м Международным Славяно-Балтийским научным форумом «Санкт-Петербург — Гастро-2014» (Санкт-Петербург, 19 мая 2014 года), одобрены и утверждены как Национальные рекомендации под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) IX Национальным конгрессом терапевтов, посвященным 165-летию со дня рождения В. П. Образцова (Москва, 12 ноября 2014 г.)

Лазебник Л. Б.³, Ткаченко Е. И.¹, Орешко Л. С.¹, Ситкин С. И.¹, Карпов А. А.¹, Немцов В. И.¹, Осипенко М. Ф.², Радченко В. Г.¹, Федоров Е. Д.⁴, Медведева О. И.¹, Селиверстов П. В.¹, Соловьева Е. А.¹, Шабанова А. А.¹, Журавлева М. С.¹

¹ ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»

³ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России)

© ООО «Научное общество гастроэнтерологов России» ООО «Глобал Медиа технологии»

GUIDELINES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CELIAC DISEASE

Lazebnik L. B.³, Tkachenko Ye. I.¹, Oreshko L. S.¹, Sitkin S. I.¹, Karpov A. A.¹, Nemtsov V. I.¹, Osipenko M. F.², Radchenko V. G., Fedorov E. D.⁴, Medvedeva O. I.¹, Seliverstov P. V.¹, Solov'yeva Ye. A.¹, Shabanova A. A.¹, Zhuravleva M. S.¹

¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Russia

³ State Budget Educational Institution of Higher Professional Education (SBEI HPE) "A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health-care of Russia"

⁴ Russian national research medical university under the name of N. I. Pirogov, Moscow

Особые условия:

1. © ООО «Научное общество гастроэнтерологов России» © ООО «Глобал Медиа технологии» Перепечатка и распространение материалов статьи разрешена только с письменного разрешения, и обязательно 2-х участников: ООО «Научное общество гастроэнтерологов России» и ООО «Глобал Медиа технологии» (Редакции и Издательства) имеющих равные исключительные права, и при указании прямой активной (видимой пользователям и индексируемой) ссылки на данный материал.
2. При разрешенной перепечатке материалов необходимо указывать автора материала.
3. Свободная перепечатка и распространение материалов запрещена. А при подписанном разрешении, только в их неизменном виде, без изменений, сокращений или какого-либо другого изменения текста.
4. Запрещается использовать материал, статью в коммерческих целях без разрешения Издательства.
5. Любое изготовление печатных и электронных версий материала, изменение текста, изготовление Репринтов статьи, выпуск которого осуществляется путем репродуцирования (сканирования) страниц книги, рукописи и прочих выбранных для воспроизведения источников без изменения текста, но и без воспроизведения особенностей материалов (бумага, переплет) и печати, (дефектов, исправлений, опечаток), а так же с изменениями текста, но и без воспроизведения особенностей материалов.
6. Новые издания на основе данного материала, переделанные и дополненные возможны только с письменного разрешения Издательства ООО «Глобал Медиа технологии».

Резюме

Настоящие рекомендации по диагностике и лечению больных целиакией являются руководством для практических врачей, осуществляющих диагностику целиакии, ведение и лечение таких пациентов.

Рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля.

Рекомендации подлежат постоянному пересмотру в соответствии с новыми данными научных исследований в этой области.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 117 (5):3–12
Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2015; 117 (5):3–12

1. Предисловие

Целиакия относится к числу актуальных проблем в гастроэнтерологии, занимает одно из распространенных наследственных заболеваний органов пищеварения, при котором значительно снижается социальная адаптация и качество жизни пациентов. Заболевание занимает одно из ведущих мест по генетическому и клиническому полиморфизму, сложности патогенеза и диагностике.

У большинства пациентов сроки от начала заболевания до постановки диагноза составляют от месяцев до нескольких лет. Диагностика целиакии представляет определенные трудности, причиной которых являются отсутствие типичной клинической симптоматики, системность поражения,

полисиндромность проявлений и скрытые формы течения заболевания. Распространенность целиакии в России приближается к европейским показателям, и составляет не менее 1 случая на 133–380 новорожденных, однако данные статистики об истинной распространенности заболевания отсутствуют [5, 9].

Социальная значимость целиакии определяется тем, что основным безальтернативным методом лечения заболевания является пожизненное строгое безглютеновое питание, что существенно меняет образ и социальную сферу жизни, влияет на адаптацию людей в общественной деятельности.

2. Определение и классификация

Шифр по МКБ–10: K90.0 Целиакия (глютеновая энтеропатия, глютеновая болезнь, нетропическая спру, болезнь Ги — Гертера — Гейбнера).

Целиакия — генетически детерминированное заболевание с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, характеризующееся развитием иммунопатологических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки и изменением ее строения в ответ на поступление пептидов некоторых злаковых культур (пшеницы, ржи, овса, ячменя).

Заболевание проявляется разнообразными клиническими симптомами, обусловленными нарушением процессов мембранного пищеварения и всасывания питательных веществ генетически предрасположенных лиц, имеющих HLA DQ2 или HLA DQ8.

Целиакию следует считать многофакторным заболеванием, возникающим при неблагоприятном сочетании ряда факторов: генетических особенностей и влияний «внешней среды». Под факторами «внешней средой» подразумевается питание, образ жизни, воспитание, вредные привычки, профессиональная деятельность и другие. Соотносительная роль наследственного предрасположения и влияния факторов «внешней среды» различна не только для конкретной патологии, но

и для каждого индивидуального случая болезни. Поэтому клинические проявления целиакии как многофакторного заболевания имеют постоянные различия и обусловлены суммарным действием всех имеющихся факторов.

Под манифестацией целиакии понимают проявление гастроинтестинальных и/или экстрагастроинтестинальных симптомов, возникающих после стертого течения заболевания или после воздействия провоцирующих факторов: кишечной инфекции, стресса, гормональной перестройки и других факторов

Под ремиссией целиакии понимают исчезновение или уменьшение основных клинических симптомов заболевания и нормализацию морфометрических и функциональных показателей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Клиническая ремиссия наблюдается при отсутствии субъективных и объективных признаков заболевания на фоне патогенетической диеты.

Гистоморфологическая ремиссия характеризуется нормализацией толщины слизистой оболочки, высоты ворсинок, уменьшением глубины крипт, увеличением соотношения высота ворсинки/глубина крипты, снижением лимфоплазмодитарной инфильтрации.

3. Этиология и патогенез целиакии

Патогенез включает сложные взаимоотношения генетических и внешних факторов. Существующие основные теории (дипептидазная, иммуногенетическая, рецепторная и вирусная) отражающие одну из сторон патогенеза, свидетельствуют об его многофакторности [4,15,19].

Главным иницирующим фактором заболевания являются глютен (группа растительных белков фракций проламинов и глютенинов, содержащихся в злаковых культурах), которые не подверглись гидролизу и обладают токсическими и иммуногенными свойствами [12, 32]. Ключевую роль играют генетические факторы, определяющие патологические иммунные реакции с участием аутоиммунного механизма. Целиакия наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью.

К HLA-зависимым генетическим маркерам заболевания относят гены, локализованные в главном комплексе гистосовместимости HLA II класса. Гены тесно связаны с локусами DQA и DQB. Характерными комбинациями аллелей HLA являются DQA* 0501 / DQB * 0201, DQA 1*0301/ DQB * 0302 и DQA1*0505 (0501) /DQB1*0301, которые кодируют HLA DQ2, HLA DQ8 и HLA DQ7 белковые молекулы, ассоциированные с этим заболеванием. Образование комплекса HLA DQ– пептидглиадин эффективно активизирует специфические Т-клетки и другие иммунокомпетентные клетки, секретируемые различные провоспалительные (INF-γ, TNF-α, IL-15, IL-18) и противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-13) цитокины. Роль цитокинов связана не только с активностью иммунных клеток, но и с регуляцией активности эпителиальных факторов

роста и металлопротеиназ, которые принимают участие в повреждении эпителиальных структур слизистой оболочки кишки.

К HLA-независимым генетическим маркерам относят (IL-4Rα, IL-1β, IL-4, IL-1RN), которые также ассоциированы с целиакией. Это так называемый полигенный тип наследования, при котором действие генов приводит к тому, что количественный признак может принимать разную величину, т.е. наблюдается его варьирование от минимального до максимального значения. IL-1RN (ген антагониста рецептора IL-1) ингибирует пути связывания IL-1α и IL-1β с соответствующими клеточными рецепторами, локализован на 2 хромосоме (2q14.2), функцией рецепторного антагониста к IL-1, кодируемого геном IL-1RN, является взаимодействие с рецептором цитокина и его блокировка, что проявляется ослаблением клеточного иммунитета. Ген IL-4 картирован на 5 хромосоме (5q31–33), выявлено несколько точечных полиморфизмов в промоторной области гена (С-590Т, С-285Т, А-81G) функционирует через свой рецептор на клетках-мишенях, который посредством активации внутриклеточных посредников индуцирует экспрессию генов, чувствительных к сигналу IL-4. Ген рецептора интерлейкина 4 (IL-4Rα) картирован на 16 хромосоме (16p11.2–12.1). При изучении сферы компетенции генов, ответственных за продукцию IL-4 и его рецептора, была выявлена связь с атопией, бронхиальной астмой, сахарным диабетом 1 типа. Ген фактора некроза опухолей α (TNF-α) расположен на 6 хромосоме (6p21.3) регионе III класса главного комплекса гистосовместимости (HLA) между геном лимфотоксина α (LT-α) и лимфотоксина β (LT-β). TNF-α является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных, миелоидных клеток, клеток нейроглии, в особых случаях — активированных Т-лимфоцитов. TNF-α играет роль в хронизации процесса, как за счет повышения адгезии макрофагов, которые, как известно, являются основными клетками-эффекторами хронического воспаления, так и опосредованно, через фактор активации тромбоцитов и индукции синтеза оксида азота. Таким образом гены-модификаторы иммунного ответа представляют интерес для изучения их вклада в возникновение аутоиммунной патологии. Они определяют течение и форму заболевания, изменчивость патогенетически значимых

показателей иммунитета и развитие осложнений и дефицитных состояний при целиакии. Установлена возможная связь развития целиакии с генами, расположенными на длинном плече на 5-й (5q31–33), 2-й (2q33), 19-й (19p13), 4-й (4q27) 11-й (11q) хромосом, которые играют роль в регуляции продукции провоспалительных цитокинов (TNF-α, IFN-γ, IL-21, IL-10) [14, 22, 35, 36, 38].

Предполагаемые молекулярные механизмы развития данной патологии имеют многофакторный характер, однако в основе индукции аутоиммунных процессов лежит селективное дезаминирование тканевой трансглутаминазой пептидной цепочки глиадина [30].

Нерасщепленный глютен проникает через эпителиальный барьер в собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки, вызывает повышенную проницаемость эпителиального слоя и взаимодействует с межэпителиальными лимфоцитами (МЭЛ) и лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки тонкой кишки (Аруин Л. И., 1998) [28].

Суть патогенетического механизма сводится к тому, что при глютенной энтеропатии у предрасположенных индивидов к белковым компонентам злаковых культур, проникающих в нерасщепленном состоянии, развивается интегрированная реакция, в результате которой эпителий слизистой оболочки тонкой кишки становится мишенью для повреждения (Аруин Л. И. и др., 1983; Верещагина Т. Г., 1993; Таболин В. А. и др., 1996; Arrans E. et al., 1993; Halstensen T. S. et al., 1993; Cerf-Bensussan N. et al., 1996). Наиболее ранней реакцией на глютен является усиление лимфоцитарной инфильтрации эпителия. Модификация структуры слизистой оболочки тонкой кишки сопровождается характерными структурно-функциональными изменениями слизистой оболочки, диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, развитием субатрофии и атрофии ворсинок, изменением регенераторной зоны крипт [15, 31].

Нарушение переваривания приводит к изменению количественного состава нормальной микрофлоры кишечника с нарушением метаболизма жирных кислот, холестерина, желчных кислот, синтеза витаминов К и группы В, ферментации непереваренных остатков пищи, повышенному всасыванию токсичных веществ, образующихся в кишке вследствие микробного метаболизма.

4. Клиническая картина

В основу рабочей клинической систематизации целиакии положены клинические формы заболевания с учетом их полиморфизма [5, 10, 11].

В зависимости от характера клинического течения заболевания выделяют: типичное, атипичное, латентное и рефрактерное течение.

Целиакия с диарейным синдромом развивается в любом возрасте, сопровождается поражением желудочно-кишечного тракта, яркой гастроинтестинальной симптоматикой (абдоминальными болями, нарушением консистенции и объема стула, рвотой, метеоризмом) и различной степенью синдромом нарушенного всасывания.

Атипичное течение проявляется преобладанием внекишечных проявлений со слабовыраженными гастроинтестинальными симптомами или без них. Атипичное течение нередко сопровождается заболеваниями крови (стойкой железодефицитной анемией, геморрагическим синдромом, изолированным тромбоцитозом), заболеваниями эндокринной, гепатобилиарной, костно-мышечной систем, аллергическими заболеваниями, нарушениями репродуктивной функции [16].

Рефрактерное течение характеризуется выраженной гастроинтестинальной симптоматикой, отсутствием эффекта безглютеновой диеты

и положительным ответом на глюкокортикоидную терапию. При такой форме заболевания не происходит восстановление структуры слизистой оболочки кишки. С учетом гистоморфологической картины слизистой оболочки кишки различают два типа рефрактерной формы целиакии. К I типу относят форму, чувствительную к кортикостероидам и иммуносупрессантам, которая редко трансформируется в Т-клеточную лимфому. Для II типа рефрактерной целиакии характерен высокий риск Т-клеточной лимфомы, обусловленный формированием патологического клона МЭЛ с низким соотношением CD8⁺/CD3⁺ и развивается в течение 5 лет после установки диагноза. Нередко такое течение ассоциируется с микроскопическим лимфоцитарным колитом. Подтверждена связь микроскопического колита с HLA-DR3-DQ2-гаплотипом, характерным для целиакии [20].

Латентная или бессимптомная форма протекает субклинически или малосимпатично, единственными критериями подтверждающими заболевание являются характерные морфологические изменения слизистой оболочки тонкой кишки и превышающие референтные значения показатели специфических антител — anti-TG2 IgG, anti-DGP1gG, или

EMA1gG, при наличии HLA-DQ2 или HLA-DQ8. Эта форма встречается у родственников больных целиакией. Основные клинические формы заболевания: целиакия с преобладанием диареи, целиакия с преобладанием запора, целиакия с внекишечными проявлениями и смешанная форма целиакии.

Степень тяжести определяется наличием белково-энергетической недостаточности, дефицитных состояний и осложнений заболевания. Различают три степени тяжести целиакии: легкая, средняя и тяжелая степени.

При первой степени наблюдается незначительные расстройства белково-энергетической недостаточности I степени, анемия слабой степени, нарушение метаболизма кальция, легкие дисбиотические расстройства.

Вторая степень определяется умеренно выраженными расстройствами белково-энергетической недостаточности II степени, остеопорозом, умеренные дисбиотические расстройства.

Третья степень характеризуется выраженными нарушениями белково-энергетической недостаточности III степени, анемией, выраженным дисбиозом кишечника, витаминно-минеральной недостаточностью.

Характеристика гастроинтестинальных симптомов

К кишечным, или интестинальным, проявлениям относят жалобы, обусловленные желудочной и/или кишечной диспепсией, а именно болевой абдоминальный синдром, тошнота, рвота, нарушение аппетита, нарушение консистенции и объема стула, метеоризм, вздутие, урчание.

Синдром диареи. Клиническая картина заболевания характеризуется диареей с полифекалией и стеатореей, развитием синдрома нарушенного всасывания различной степени тяжести. Систематические поносы являются одним из наиболее постоянных симптомов заболевания. Следует отметить, что даже при небольшой частоте дефекаций имеет место значительная полифекалия. Частыми симптомами являются дискомфорт, вздутие живота, нарастающее в вечерние часы, диспептические явления в виде нарушения аппетита, тошноты и даже рвоты. Выраженные боли в животе не характерны, однако могут наблюдаться тупые боли разлитого характера во всех отделах живота, связанные с вздутием [8].

Синдром запора. Нередко наблюдаются стойкие запоры, которые служат основанием для ошибочного диагноза синдрома раздраженного кишечника, чаще у взрослых. Сопровождаются интермиттирующими болями в животе, метеоризмом, урчанием, чувством неполного опорожнения кишечника, отхождением большого количества неоформленных каловых масс.

Синдром динамической кишечной непроходимости. Интермиттирующая динамическая кишечная непроходимость протекает с яркой клинической картины механической непроходимости. Причиной кишечной непроходимости являются нарушения моторики кишечника, характеризующиеся атонией гладкой мускулатуры кишечника вследствие нарушения минерального обмена и снижением активности гастроинтестинальных гормонов.

Поражение других органов пищеварения проявляется заболеваниями слизистой оболочки полости рта, такими как пародонтоз, гингивит, стоматит. У подавляющего большинства больных наблюдается сочетанная патология гастродуоденального комплекса на фоне повышенной секреторной функции желудка и инфицированности *Helicobacter pylori*. К основным нозологическим формам гастродуоденальной патологии относят хронический дуоденит, хронический гастрит, функциональные заболевания желудка, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы.

Синдром гепатобилиарной патологии. Возможны бессимптомные отклонения биохимических показателей крови, повышение уровня билирубина за счет неконъюгированной фракции, повышение уровня холестерина, функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктеров при различных деформациях и аномалиях, холестаз, жировая дистрофия печени, умеренная гепатомегалия, первичный билиарный цирроз.

Доказана взаимосвязь между первичным билиарным циррозом, аутоиммунным гепатитом и антигенами гистосовместимости аутоиммунных заболеваний, в частности целиакии [9,37]. В основе аутоиммунного поражения печени лежит иммунологическая толерантность печени с образованием аутоантител к клеткам печени. Вышеуказанные изменения бессимптомного повышения показателей функционального состояния печени и УЗИ признаки гепатобилиарной патологии у лиц без наличия анамнестических данных являются предметом проведения диагностических мероприятий с целью исключения атипичного течения целиакии.

Наблюдаются изменения поджелудочной железы, проявляющиеся бессимптомным повышением амилазы крови, внешнесекреторной недостаточностью.

Характеристика внекишечных симптомов

К внекишечным (экстраинтестинальным) расстройствам относят клинические симптомы, обусловленные нарушением всасывания питательных веществ и аутоиммунным процессом с поражением органов и систем вне пищеварительного аппарата. Заболевание может проявляться только внекишечными расстройствами [16].

Поражения кожи: герпетический и буллезный дерматит, псориаз, атопический нейродермит, алопеция, угревая болезнь. Поражение кожи носит хронический рецидивирующий характер, характеризуется полиморфностью, герпетическим и симметричным высыпанием, сопровождается интенсивным зудом, ознобом, жжением и парестезиями. Местом локализации полиморфной сыпи являются локти, разгибательная поверхность предплечий, бедер, ягодицы, спина [13,21,26].

Изолированная железодефицитная анемия развивается в различные периоды жизни, часто выявляется во время беременности. Как правило, анемия рефрактерна к терапии препаратами железа. В ряде случаев анемия возникает раньше других проявлений нарушения абсорбции или может являться единственным симптомом заболевания [10,11].

Нарушения эндокринной системы. У больных целиакией часто наблюдается патология щитовидной железы — аутоиммунный тиреоидит, сопровождающийся изменением тиреоидного статуса. Для нормализации тиреоидного статуса коррекция гормонального статуса препаратами недостаточна и требуется назначение безглютеновой диеты.

Нарушение костного метаболизма. Нарушения костного метаболизма часто проявляются болевым синдромом, деформацией и спонтанными переломами костей, некариозными поражениями зубов, гипоплазией эмали зубов системного характера, скученностью и дистопией зубного ряда. Развиваются на фоне синдрома малабсорбции и нарушения метаболизма витамина D. Изменения характеризуются остеопенией (аномально низкая масса костей), остеопорозом (снижение массы костей при нормальном соотношении минеральных и органических компонентов кости) и остеомалацией (недостаточность минерализации костного матрикса).

Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Нарушения обмена коллагена и других белков кости обычно объединяют в группу скелетных недифференцированных дисплазий соединительной ткани.

Репродуктивные расстройства относят к атипичной форме заболевания, гастроинтестинальные симптомы отсутствуют, характерны бесплодие, спонтанные аборт, привычное невынашивание беременности у женщин, вторичное бесплодие у мужчин. У женщин с белково-энергетической недостаточностью III степени развивается гипоплазия аменорея [17].

Нарушение белкового обмена. Проявлениями белковой недостаточности являются потеря массы тела, гипопроteinемия, гипопроteinемические отеки, локализующиеся чаще всего в области голеней и стоп. В тяжелых случаях обнаруживается асцит.

Аллергические и псевдоаллергические проявления: пищевая непереносимость продуктов, лекарственных средств, респираторная аллергия, бронхиальная астма, холодовая, холинергическая и нервная крапивница и другие.

Неврологические формы. Появление неврологических симптомов при целиакии рассматриваются как результат сочетания непосредственно малабсорбции и развития иммунных нарушений. Описана глютеновая атаксия как аутоиммунный атрофический кортикальный процесс с поражением мозжечка, клинически проявляется моторной и динамической атаксией, речевыми и зрительными нарушениями. Может сопровождаться когнитивными нарушениями, патологией пирамидной системы, миоклонусом, тремором, хореическими гиперкинезами, миопатическими поражениями. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) выявляется мозжечковая атрофия.

Частым проявлением является **периферическая нейропатия**. Среди самых распространенных типов периферической нейропатии отмечены сенсомоторная аксональная нейропатия, мультиплексная мононейропатия, моторная нейропатия, при этом поражение может носить смешанный (аксональный и демиелинизирующий) характер [33]. Среди больных целиакией встречается эпилептический синдром, у таких пациентов при обследовании выявляются кальцификаты в головном мозге. Влияние безглютеновой диеты на эффективность лечения больных, страдающих целиакией и эпилепсией, в большинстве случаев оказывается благоприятным, так как уменьшаются частота и выраженность приступов.

Отмечается нарушение общего состояния организма, слабость, снижение работоспособности вплоть до стойкой ее утраты, раздражительность, агрессивность, низкая социальная адаптация.

Нарушение витаминного обмена: при тяжелом течении малабсорбции происходит нарушение всех видов обмена, однако клинически выраженные признаки полигиповитаминоза проявляются поздно. Ранние проявления гиповитаминоза обусловлены дефицитом витаминов группы В (глоссит, стоматит, гингивит). Нарушение всасывания жирорастворимых витаминов — А, D, Е, К проявляется нарушением трофики в виде сухости и шелушения кожи, снижение тургора кожи [11, 31].

Геморрагический синдром встречается редко и проявляется в виде кровотечений (гематурия, метроррагия) и множественных подкожных кровоизлияний, частых гингивитов, является следствием значительного дефицита витаминов С, Р, К.

Латентная или бессимптомная форма: заболевание длительно протекает субклинически без гастроинтестинальных симптомов. При тщательном ознакомлении с анамнезом можно выявить отставание в физическом развитии в детском возрасте, снижение гемоглобина, эпизоды аллергических проявлений, незначительные признаки гиповитаминоза. Подтверждением в данном случае является положительные результаты HLA-типирования, серологические тесты, данные

гистоморфологического анализа с лимфоцитарной инфильтрацией слизистой оболочки тонкой кишки.

Осложнения. Риск развития онкологических заболеваний, в частности, злокачественной Т-клеточной лимфомы и аденокарциномы тонкой кишки значительно выше, чем в популяции. Соблюдение строгой безглютеновой диеты снижает риск развития онкологических заболеваний.

Остеопороз, выявляемый у пациентов любого возраста, является частым осложнением, как следствие синдрома малабсорбции. Наблюдается разрежение губчатого и кортикального слоев кости, даже в тех случаях, когда отсутствует нарушение всасывания кальция. Причинами

развития остеопороза считают не только дефицит кальция и витамина D, но и дефицит магния, вторичный гиперпаратиреозидизм, снижение гонадной функции у мужчин, аутоиммунные реакции и циркулирующие провоспалительные цитокины.

Завершая краткий анализ основных форм целиакии, следует заключить, что это заболевание относится к одной из наиболее трудных проблем молекулярной медицины. Это обусловлено широкой генетической и клинической гетерогенностью целиакии, невыясненным характером наследования генов предрасположенности, отсутствием четких критериев диагностики целиакии.

5. Формулировка диагноза

Основное заболевание: Целиакия с преобладанием диареи.

Сопутствующие заболевания: Функциональное расстройство билиарного тракта.

Осложнение: Недостаточность питания средней степени тяжести. Витаминно-минеральная недостаточность. Остеопороз.

6. Диагностика целиакии

В настоящее время этапами диагностики целиакии являются тщательное изучение данных анамнеза, оценка клинической картины заболевания, лабораторные исследования: клинический и биохимический анализы крови; иммунологическое исследование крови с определением специфических антител — anti-TG2 IgG, anti-dGp IgG, или EmA IgG; генетическое исследование крови HLA-типирование с выявлением гетеродимеров

HLA-DQ2 или HLA-DQ8; копрограмма; исследование микробиоценоза кишечника методом ПЦР; инструментальные исследования: фиброгастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки, гистологическое и морфометрическое исследование биоптата слизистой оболочки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости [3, 27, 25, 26].

6.1. Первичные исследования

При обращении пациента с жалобами гастроинтестинального и внегастроинтестинального характера

Обязательные исследования

1. Лабораторные исследования:

- HLA-типирование; исследование крови с определением общего IgA и специфических антител — anti-TG2 IgA и IgG, anti-DGPIgA и IgG, или EMAIgA и IgG до назначения безглютеновой диеты, отрицательные результаты не являются основанием для верификации диагноза целиакии;
- общий анализ крови; уровень общего белка, альбумина, общего и непрямого билирубина, холестерина, глюкозы, сывороточного железа; копрограмма, исследование кала на простейшие и яйца глистов; исследование кала на дисбиоз;

2. Фиброгастродуоденоскопия с биопсией слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки;

6.2. Дополнительные исследования

1. Лабораторные исследования: AGA IgA и IgG целесообразно проводить до назначения безглютеновой диеты, отрицательные результаты не являются основанием для верификации диагноза;
2. Ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение ТТГ, свободных фракций Т 3, Т

3. Гистоморфологическое и морфометрическое исследование прицельных биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки остается «золотым стандартом», имеющим основное значение в диагностике. В соответствии с классификацией Marsh M. (1995) выделяют следующие стадии: *1-я стадия* — инфильтративная (выраженная лимфоцитарная инфильтрация эпителия, строение слизистых оболочек сохранено); *2-я стадия* — гиперпластическая (углубление крипт и лимфоцитарная инфильтрация эпителия ворсинок и крипт); *3-я стадия* — деструктивная (истончение слизистых оболочек кишки с резким укорочением ворсинок и удлинением крипт, обильная лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки и покровного эпителия (А — частичная атрофия ворсинок, В — субтотальная, С — тотальная); *4-я стадия* — гипопластическая или атрофическая (сохранение атрофических изменений) [1,34,37].
4. Ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы.

4. уровня антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО или антитела к микросомам), антитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ);
3. Внутрижелудочная рН-метрия;
4. Исследование биологических сред (кровь, моча, волосы) на минеральный состав;

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 5. Рентгеновская денситометрия для определения минеральной плотности; 6. Фиброколоноскопия с биопсией слизистой оболочки прямой кишки; 7. Компьютерная томография; 8. Гидро-магнитно-резонансная томография кишечника (гидро-МРТ); 9. Капсульная эндоскопия. | <p>Консультации других специалистов по показаниям</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Психотерапевт; 2. Эндокринолог; 3. Стоматолог: определение дефекта эмали зубов; 4. Дерматолог; 5. Гинеколог; 6. Невролог; 7. Отоларинголог. |
|--|--|

7. Дифференциальная диагностика целиакии

При проведении дифференциальной диагностике необходимо исключить ряд патологических состояний, сопровождающихся кишечной диспепсией: диарей, запорами, вздутием, метеоризмом. Клиническая симптоматика заболеваний кишечника крайне неспецифична, поэтому в каждом конкретном случае необходимо исключать болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, синдром избыточного бактериального роста,

ишемический колит, хронический панкреатит. Ведущая роль в дифференциальной диагностике хронических заболеваний кишечника принадлежит эндоскопическому, гистологическому, ультразвуковому, копрологическому методам исследования, исследованию серологического и генетического профиля, результаты которых позволяют с большой точностью верифицировать диагноз.

8. Лечение

8.1. Патогенетическая терапия

Этиотропной терапии при лечении целиакии не существует, так как причиной развития заболевания является полная или частичная неспособность дигестиаз, расщепляющих белковые компоненты злаковых. Основным и единственным методом лечения является пожизненная строжайшая диета с исключением всех продуктов, содержащих глютен — ячменя, овса, пшеницы, ржи. Больные целиакией могут безопасно употреблять в пищу рис, бобовые, гречку, кукурузу, мясо, рыбу, птицу, овощи, фрукты, яйца и молочные продукты. Особого внимания заслуживают опасные продукты, содержащие в составе скрытый глютен. Скрытый глютен содержится в колбасах, сосисках, мясных полуфабрикатах и консервах, рыбных полуфабрикатах и консервах; в пастах и соусах; йогуртах, майонезах и маргаринах с глютен-содержащими стабилизаторами; концентрированных сухих супах и бульонных кубиках; некоторых видах растворимых напитков и продуктов быстрого приготовления; кукурузных хлопьях при использовании ячменной патоки; в имитированных морепродуктах (крабовые палочки и др.); квасе

и некоторых алкогольных напитках. Полные перечни разрешенных для употребления больными целиакией продуктов обычно публикуются на специальных официальных сайтах обществ больных целиакией в каждой стране после проведения специального анализа продукта на содержание в нем скрытого глютена. Недопустимыми для больных целиакией являются продукты с содержанием глютена более 1 мг на 100 г продукта. Рассматривая потребление пищи как способ поддержания постоянного молекулярного состава организма, безглютеновая диета, исключаящая из рациона злаковые компоненты, приводит к дефициту микроэлементного состава и витаминов и развитию иной симптоматики [23,27].

Задачи лечебного питания при целиакии:

- нормализация функции органов пищеварения;
- восстановление слизистой оболочки тонкой кишки;
- обеспечение потребности организма в питательных веществах в условиях недостаточного расщепления и переваривания;
- устранение нарушений обмена, возникших в организме.

8.2. Лекарственная терапия

Симптоматическая терапия, направленная на устранение или уменьшение отдельных проявлений, включает следующие группы препаратов.

С целью нормализации полостного пищеварения: антисекреторные препараты (ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов), ферментные препараты, энтеросорбенты, гепатопротекторы, лекарственные средства, усиливающие желчеобразование или способствующие выделению желчи в двенадцатиперстную кишку, препараты урсодезоксихолевой кислоты. Для устранения дисбиоза кишечника эффективны пробиотики, содержащие некоторые штаммы *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, пребиотики, содержащие, ди-

олиго- и полисахариды (фруктоолигосахариды [ФОС], гуммиарабик, лактитол), а также метабитики, содержащие масляную кислоту в комбинации с инулином. При диарейном синдроме используют кишечные противомикробные и противовоспалительные препараты, препараты коллоидного висмута (висмута трикалия дицитрат), пробиотики, например, *Saccharomyces boulardii*, природные адсорбенты, препараты кальция, препараты, снижающие моторику, системные и топические кортикостероиды. При лечении запоров важно соблюдать правильный режим питания, не реже 5 раз в день, недопустимы большие перерывы между приемами пищи, начинают диету, богатую пищевыми волокнами; если

нет специальных противопоказаний, то пациент, страдающий запорами, должен выпивать в сутки около 1,5–2 л жидкости. При запорах используют растительные препараты, тормозящие абсорбцию жидкости, средства, увеличивающие объем кишечного содержимого, препараты, содержащие оболочку семян подорожника овального (псиллиум), масла, комбинированные препараты, прокинетики с холинергической активностью. Для купирования абдоминальной боли и вздутия живота назначают спазмолитики в комбинации с пеногасителями (например, альверина цитрат в комбинации с симетиконом).

При рефрактерной целиакии, трудно поддающейся терапии, особенно с преобладанием диареи, а также при целиакии, сопровождающейся микроскопическим колитом, лимфоцитарным или коллагенозным, рекомендовано назначение будесонида в стандартной суточной дозе 9 мг в течение 4–8 недель с постепенным снижением суточной дозы до 6 мг и 3 мг.

Заместительная терапия является важным и необходимым компонентом в функционировании организма. Длительная безглютеновая диета приводит к дефициту пищевых волокон, витаминно-минеральной недостаточности, в связи с этим необходимо восполнение недостаточного количества естественных метаболитов организма: витаминов (водорастворимых — группы В, С, фолиевой кислоты; жирорастворимых — А, D, Е), макроэлементов и микроэлементов (калий, кальций, фосфор, железо, магний, йод, селен, хром, цинк).

При наличии анемии назначают препараты двухвалентного (закисного) железа в дозе 5 мг/кг/сутки в течение 3-х месяцев в сочетании с фолиевой кислотой.

При нарушении кальциевого обмена назначают правильный подбор продуктов, содержащий витамин D и кальций, различные молочные

продукты, орехи, капуста, брокколи, рыба, рыбий жир. Рекомендуется ежедневный прием кальция до 1200–1500 мг, однократно можно принимать не более 600 мг, лучше разделить прием кальция на два приема. Рекомендуется также ежедневный прием витамина D до 800–100 МЕ для увеличения костной массы. При эндокринной недостаточности щитовидной железы назначается длительная заместительная терапия гормональными препаратами для поддержания эутиреоза. При витаминно-минеральной недостаточности обязательно назначают препараты, содержащие цинк, селен, магний, калий, витаминные комплексы

Для улучшения метаболических процессов мозга рекомендуется прием ноотропных и сосудистых препаратов.

У больных целиакией с лактазной недостаточностью требуется ограничение потребления молока и молочных продуктов. При этом степень ограничения должна быть строго индивидуальной, поскольку некоторые больные не переносят лишь молоко, но в состоянии употреблять в пищу кисломолочные продукты с небольшим содержанием лактозы. А больные, имеющие незначительную степень гиполактазии, могут употреблять небольшие количества пресного молока (до 100–150 мл в сутки). В таких случаях разрешают прием молока не натощак, медленно, малыми порциями, не более 1–2 раз в неделю. Больным с лактазной недостаточностью рекомендован прием препаратов, содержащих лактазу.

Одной из серьезнейших проблем является медико-социальная адаптация больного. Основными задачами Общества являются помощь больному, его социальная адаптация, психологическая поддержка, организация поставки гарантированных продуктов, обеспечение безглютенового питания в стационарах и местах общественного питания.

Оценка эффективности лечения

Лечение целиакии считается эффективным, если в течение 6 месяцев безглютеновой диеты у больного исчезают клинические кишечные и внекишечные проявления заболевания, нормализуются лабораторные показатели, восстанавливается структура слизистой оболочки тонкой кишки. Наступление полной клинико-лабораторной ремиссии делает

пациента с диагнозом «целиакия» практически здоровым, снижается до общепопуляционных показателей риск осложнений. При строгом соблюдении у 85 % больных безглютеновая диета дает хороший терапевтический эффект, хотя гистологическое восстановление слизистой оболочки тонкой кишки наступает не ранее 3–6 месяцев.

9. Группы риска

- 9.1. Пациенты с гастроинтестинальными симптомами (диарея, запоры, синдром малабсорбции, снижение массы тела, метеоризм, вздутие);
- 9.2. Пациенты с аутоиммунными эндокринопатиями;
- 9.3. Пациенты с повышенными трансаминазами, билирубином, железодефицитной анемией;
- 9.4. Пациенты с нарушением репродуктивной функции;
- 9.5. Пациенты с персистирующим афтозным стоматитом, гипоплазией зубной эмали, дистопией зубного ряда, остеопенией, остеопорозом;
- 9.6. Пациенты с аутоиммунными и ассоциированными заболеваниями, периферической нейро-миопатией, церебральной атаксией;
- 9.7. Ближайшие родственники больных целиакией.

10. Ассоциированные заболевания

Ассоциированные заболевания: заболевания кожи и придатков (герпетиформный дерматит Дюринга, псориаз, угревая болезнь, дерматиты); эндокринной системы (сахарный диабет 1

типа, заболевания щитовидной железы); заболевания крови (анемия, тромбоцитоз); нервной системы (полинейропатия, атаксия, эпилепсия); аутоиммунные заболевания; заболевания

гепатобилиарной зоны; нарушение костного метаболизма (идиопатическая остеопения, остеопороз, патологические переломы); афтозные поражения ротовой полости, глосситы; онкологические заболевания (лимфомы кишечника); аутоиммунные

заболевания (болезнь Аддисона, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии, синдром Шегрена), нарушение репродуктивной функции, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Дауна [33].

11. Профилактика

Основным методом профилактики осложнений заболевания является строгое, пожизненное соблюдение безглютеновой диеты. Употребление незначительного количества (0,06–2 г/день) глютена сказывается на гистологической картине: увеличивается число внутриэпителиальных лимфоцитов, повышается проницаемость слизистой кишки. Следует обратить внимание на то, что при глютеновой энтеропатии отсутствует непосредственная взаимосвязь между употреблением хлеба и других продуктов из злаков и характером стула. Повреждающее действие глютена может быть выявлено только при морфологическом изучении биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки, по тотальной или субтотальной атрофии ворсинок

с гипертрофией крипт. Все больные нуждаются в диспансеризации 1–2 раза в год. Прогноз при глютеновой энтеропатии благоприятный при условии пожизненного соблюдения безглютеновой диеты. Неполное соблюдение диеты ведет к прогрессированию болезни и увеличивает риск возникновения осложнений и злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта.

Ранняя диагностика заболевания — это профилактика развития дефицитных состояний, злокачественных новообразований кишечника и ассоциированных с целиакией аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа (СД 1 типа), аутоиммунный тиреоидит, селективный дефицит IgA и другие.

Литература

1. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. — М.: Триада-Х, 1998. — 496 с.
2. Бельмер, С. В. Проект рабочего протокола диагностики и лечения целиакии у детей / С. В. Бельмер // Вопросы детской диетологии. — 2004. — № 2. — С. 87–103.
3. Вохмянина, Н. В. Алгоритм лабораторного мониторинга больных целиакией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Вохмянина. — СПб., 2002. — 24 с.
4. Мальков, П. Г. Целиакия: современные представления о патогенезе и классификация (обзор) / П. Г. Мальков, Л. В. Москвина, Н. В. Данилова // Успехи современного естествознания. — 2008. — № 8. — С. 27–31.
5. Орешко, Л. С. Исторические и клинические аспекты целиакии / Л. С. Орешко. — СПб., 2011. — 108 с.
6. Орешко, Л. С. Роль главного комплекса гистосовместимости при целиакии / Л. С. Орешко // Вестн. Санкт-Петербургского университета. — 2007. — Вып 4. — Сер. 11. — С. 53–56.
7. Орешко, Л. С. Целиакия взрослых: особенности патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики осложнений: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.47 / Орешко Людмила Саварбековна. — СПб., 2008. — 291 с.
8. Парфенов, А. И. Новые горизонты изучения чувствительности к глютену. А. И. Парфенов // Терапевтический архив. — 2013. — № 2. — С. 4–7
9. Парфенов, А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии / А. И. Парфенов. — М.: Анахарсис, 2007. — 376 с.
10. Ревнова, М. О. Целиакия у детей: клинические проявления, диагностика, эффективность безглютеновой диеты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. О. Ревнова. — СПб., 2005. — 39 с.
11. Сабельникова, Е. А. Глютенчувствительная целиакия: распространенность в группах риска, клинические формы, лечение и диспансерное наблюдение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Сабельникова. — М., 2008. — 39 с.
12. Целиакия у детей / под ред. С. В. Бельмера, М. О. Ревновой. — М.: Медпрактика-М, 2010. — 392 с.
13. A new model for dermatitis herpetiformis that uses HLA-DQ8 transgenic NOD mice / E. Marietta [et al.] // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 114. — P. 1090–1097.
14. A pilot study of recombinant human interleukin-10 in adults with refractory coeliac disease / C. J. Mulder, P. J. Wahab, J. W. Meijer, E. Metselaar // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 13. — P. 1183–1188.
15. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease / L. Maiuri [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 30–37.
16. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing / B. Admou,^{1,2} L. Essaadouni,³ K. Krati,⁴ K. Zaher,² M. Sbihi,⁵ L. Chabaa,⁶ B. Belaabidia,⁷ and A. Alaoui-Yazidi² // Gastroenterology Research and Practice. — Volume 2012 (2012), Article ID 637187, 9 pages. — <http://dx.doi.org/10.1155/2012/637187>
17. Celiac disease among couples with recurrent spontaneous abortions and pregnant woman / M. A. Ramos-Arroyo [et al.] // The proceedings of 10-th Intern. symposium on coeliac disease. — 2002. — P. 93.
18. Celiac Disease Pathophysiology / S. S. Kupfer, B. Jabri // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2012. — Vol. 22. — P. 639–660.
19. Celiac Disease, Inflammation and Oxidative Damage: A Nutrigenetic Approach / G. Ferretti, T. Bacchetti, S. Masciangelo, L. Saturni // Nutrients — 2012. — Vol. 4. — P. 243–257.
20. Cellier, C. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma / C. Cellier, E. Grosdidier // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 203–208.
21. Collin, P. Recognition and management of the cutaneous manifestations of coeliac disease. A guide for dermatologists / P. Collin, T. Reunala // Amer. J. clin. Derm. — 2003. — Vol. 4, № 1. — P. 13–20.
22. Cytokines and adhesion molecules in duodenal mucosa of children with delayed type food allergy / G. Veres, M. Westerholm-Ormio, J. Kokkonen [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2003. — Vol. 37. — P. 27–34.

23. *Di Sabatino, A.* Coeliac disease / A. Di Sabatino, G. R. Corazza // *The Lancet*.— 2009.— Vol. 373, No. 9673.— P. 1480–1493.
24. *Dicke, W. K.* Coeliac disease / W. K. Dicke, H. A. Weijers, J.H. van Kamer// *Acta Paediat.*— 1953.— № 42.— P. 223–231.
25. *Dickey, W.* Endomysial Antibody of Coeliac / W. Dickey, D. F. Hughes, S.A. McMillan // *Amer. J. Gastroent.*— 2000.— Vol. 95.— № 2.— P. 181–183.
26. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis / M. Sardy [et al.] // *J. exp. Med.*— 2002.— Vol. 195.— P. 747–757.
27. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease / S. Husby [et al.] // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*.— 2012.— Vol. 54, Issue 1.— P. 136–160.
28. *Fasano A.* Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum / A. Fasano, C. Catassi // *Gastroenterology*.— 2001.— Vol. 120.— P. 636–651
29. HLA-DW3 associated with coeliac disease // J.J. Keuning, A. S. Peña, A. van Leeuwen et al. // *Lancet*.— 1976.— Vol. 1, N 7958.— P.506–508.
30. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease / W. Dieterich, T. Ehnis, M. Bauer, P. Donner, U. Volta, E. O. Riecken, D. Schuppan.
31. *Kagnoff, M. F.* Overview and pathogenesis of celiac disease / M. F. Kagnoff // *Gastroenterology*.— 2005.— Vol. 128 (4), Suppl. 1.— P. S10–S18.
32. *Ludvigsson, J. F.* Timing of introduction of gluten and celiac disease risk / J. F. Ludvigsson, A. Fasano // *Ann. Nutr. Metab.*— 2012.— Vol. 60.— Suppl. 2.— P. 22–29.
33. *Mäki, M.* Associated Disorders in Coeliac Disease / M. Mäki, K. Kaukinen // *Changing features of coeliac disease* / ed. S. Lohiniemi, P. Collin, M. Mäki.— Tampere, 1998.— P. 89–91.
34. *Marsh, M. N.* Mucosal pathology in gluten sensitivity / M. N. Marsh // *Coeliac disease* / ed. M. N. Marsh.— Oxford: Blackwell Scientific, 1992.— P. 136–191.
35. *Mention, J. J.* Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease / J. J. Mention, M. Ben Ahmed, B. Bègue // *Gastroenterology*.— 2003.— Vol. 125.— P. 730–745.
36. *Moreno, M. L.* The IL-1 gene family and bone involvement in celiac disease Immunogenetics / M. L. Moreno, J.B. A. Crusius, A. Cheriñavsky // *Immunogenetics*.— 2005.— Vol. 57.— P. 618–620.
37. *Oberhuber, G.* The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists / G. Oberhuber, G. Granditsch, H. Vogelsang // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*.— 1999.— Vol. 11, Issue 10.— P. 1185–1194.
38. Recombinant human interleukin 10 suppresses gliadin dependent T cell activation in ex vivo cultured coeliac intestinal mucosa / V. M. Salvati, G. Mazzarella, C. Gianfrani et al. // *Gut*.— 2005.— Vol. 54.— P. 46–53, 369
39. *Sollid, L. M.* Celiac disease genetics: current concepts and practical applications / L. M. Sollid, B. A. Lie // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.— 2005.— Vol. 3, Issue 9.— P. 843–851.