



Алгоритм диагностики латентной формы целиакии у взрослых

Федоренко С. В., Ковалева Е. Г., Гранкина О. Г., Левина Т. П., Чумель А. Н.

Клиника Вся медицина ЗАО «Медицинский центр ЧТПЗ», г Челябинск, Россия.

ГБУЗ Областная клиническая больница № 3, отделение гастроэнтерологии, г Челябинск, Россия

Для цитирования: Федоренко С. В., Ковалева Е. Г., Гранкина О. Г., Левина Т. П., Чумель А. Н. Алгоритм диагностики латентной формы целиакии у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 188–193. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-188-193

Резюме

В статье представлен клинический случай латентного течения целиакии с установлением диагноза во взрослом периоде, отражена роль триггерных факторов, особенности клинического течения, формирования сопутствующей лактазной недостаточности и необходимость проведения всех диагностических этапов для постановки диагноза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-188-193>



Algorithm for diagnosing the latent form of celiac disease in adults

S.V. Fedorenko, E. G. Kovaleva, O. G. Grankina, T. P. Levina, A. N. Chumel

Clinic All Medicine CJSC "CHTPZ Medical Center" Chelyabinsk.

Regional Clinical Hospital No. 3, Department of Gastroenterology, Chelyabinsk.

For citation: Fedorenko S. V., Kovaleva E. G., Grankina O. G., Levina T. P., Chumel A. N. Algorithm for diagnosing the latent form of celiac disease in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 188–193. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-188-193

Summary

The article presents a clinical case of the latent course of celiac disease with diagnosis in the adult period, reflects the role of trigger factors, the features of the clinical course, the formation of concomitant lactase deficiency and the need for all diagnostic stages for diagnosis.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Целиакия распространена во всем мире, и ее частота значительно выросла за последние 20 лет [1]. Распространенность в Западных странах составляет примерно 1% от общей популяции. В Российской Федерации крупных эпидемиологических исследований до настоящего времени не проводилось. Отдельные данные из регионов свидетельствуют о частоте заболевания в группах риска от 1:85 в Рязани [2] до 1,2:1000 в Томске [3]. Предполагаемая частота заболевания в России может составлять 1:100–1:250. В настоящий момент известно, что заболевание поражает все возрастные группы, включая пожилых людей; по данным Tortora R., с соавт. более 70% новых пациентов были старше 20 лет [4].

Определение целиакии, сформулированное в рекомендациях ВОЗ, раскрывает ключевые звенья патогенеза заболевания: глютен-инициируемое аутоиммунное поражение слизистой тонкого кишечника у генетически предрасположенных лиц [5].

Развитие атрофических изменений в слизистой тонкого кишечника при целиакии дает основания ожидать в клинике диарейный синдром. Однако несмотря на единство иммунопатоморфологических изменений у разных пациентов с глютенотической энтеропатией выраженность кишечной диспепсии может варьировать в очень широких пределах, вплоть до полного отсутствия диареи и даже наличия запоров.

В связи с этим во Всероссийском консенсусе 2016г по диагностике и лечению целиакии у взрослых и детей [6] признано, что разделение целиакии на «типичную» и «атипичную» формы не может считаться целесообразным, так как «атипичные» варианты заболевания встречаются значительно чаще «типичных». Целесообразно выделять симптомные, или манифестные (с гастроэнтерологическими симптомами и внекишечными проявлениями), и бессимптомные формы заболевания.

Из этого складывается «статистический айсберг» целиакии со значительно большим количеством

недиагностированных случаев заболевания [7–9]. Отношение случаев диагностированной целиакии к недиагностированным варьирует в разных странах (один к двум в Финляндии, один к 10 в США, Аргентине и Германии). Это позволяет предположить, что большинство случаев целиакии остаются недиагностированными без активного скринирования.

В связи с этим, авторы Российских и иностранных рекомендаций по целиакии актуализируют необходимость активного диагностического поиска глютенчувствительности у пациентов следующих клинических групп: с мозжечковой атаксией и дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатией неясного генеза (степень достоверности рекомендаций 2B), с железодефицитной анемией неустановленной этиологии (степень достоверности рекомендаций 2A), с повышением печеночных трансаминаз, если нет других причин (степень достоверности рекомендаций 1A), женщины с репродуктивными нарушениями (задержка полового развития, аменорея, бесплодие, невынашивание беременности) (степень достоверности рекомендаций 2B), с сахарным диабетом 1-го типа (степень достоверности рекомендаций 1A), с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (степень достоверности рекомендаций 2B), с герпетиформным дерматитом (степень достоверности рекомендаций 2B), родственники первой линии родства больных целиакией, особенно если они имеют гастроэнтерологические жалобы или лабораторные отклонения, позволяющие заподозрить целиакию (степень достоверности рекомендаций 1A) [6, 10].

Особенно при нетяжелых формах указанных состояний пациент с целиакией многие годы может оставаться без верификации первичного диагноза, и как следствие иметь торпидное течение вторичных проявлений. Существует острая необходимость в увеличении осведомленности среди врачей широкого профиля и педиатров о богатом

разнообразии клинических проявлений и роли серологических исследований в диагностике целиакии. Такая тактика показала себя главным фактором улучшения диагностики заболевания в Северной Ирландии и Финляндии.

Наша личная практика также служит подтверждением значимости компетентного анализа всех входных данных пациента с подозрением на целиакию. Представленный ниже клинический пример пациентки с длительным анамнезом желудочно-кишечных расстройств убедительно демонстрирует многоликость целиакии и трудности установления причинно-следственных связей.

Пациентка О., 42 года, с юного возраста отмечала преимущественно склонность к запорам. В 2001 году в возрасте 21 года перенесла острый инфекционный (без верификации возбудителя) энтероколит, после чего ведущими симптомами в клинике стали метеоризм, «урчание» в животе, жидкий стул. На фоне назначений спазмолитиков, пробиотиков, проявления кишечной диспепсии регрессировали с ремиссиями до 12 месяцев. С 2019 г (41 год) течение заболевания приобрело торпидный к лечению характер, с неполным ответом на привычно эффективную терапию. Выраженность симптомов не носила тяжелый характер. Помимо метеоризма и склонности к диарее пациентку беспокоило чувство тяжести и распирания в эпигастрии после еды, слизь в кале, непереносимость молочных продуктов, снижение веса на 2 кг.

В работе с пациенткой мы руководствовались диагностическим алгоритмом хронической диареи [13]. Отправным моментом всегда должен быть сбор жалоб и анамнеза (уровень доказательности-1, сила рекомендаций- сильная).

Острые гастроэнтериты выступают нередко в качестве триггерных факторов в дебюте многих заболеваний кишечника: синдром раздраженного толстого кишечника, функциональная диарея, язвенный колит и болезнь Крона, целиакия, лактазная недостаточность, пищевая аллергия. Многолетнее интермиттирующее течение диарейного синдрома без выраженного прогрессирования, без абдоминальных болей, без наличия крови в кале, связь симптомов в части случаев с употреблением лактозосодержащих продуктов говорит вероятно о доброкачественном характере

патологии у нашей пациентки. Меньше оснований подразумевать в данной ситуации болезнь Крона, язвенный колит, опухоли кишечника.

С другой стороны, объяснить клиническую картину возможным синдромом раздраженного толстого кишечника не позволяло отсутствие абдоминальных болей, которые чаще сочетаются с запорами, менее часто с поносами или сменой поносов запорами [13]. Синдром раздраженного кишечника чаще развивается у больных относительно молодого возраста. Течение синдрома периодическое, повторяющиеся эпизоды обострения стереотипны. Появление новых симптомов должно служить основанием для проведения контрольных исследований [13].

Изменение стереотипности очередного обострения у пациентки О., по поводу которого она и обратилась, также нацелило нас на дополнительные к уже проведенным (таблица 1) на тот момент обследованиям.

При дообследовании яйца гельминтов и токсины *Cl. Difficile* в кале не выявлены.

Проект отечественных рекомендаций по диарее у взрослых предполагает провести анализ кала на воспаление (фекальный кальпротектин) на этапе первичной помощи (уровень доказательности 3, сила рекомендации сильный). Кальпротектин выделяется при воспалительных процессах, вызванных дегрануляцией нейтрофильных гранулоцитов. Когда воспаление находится в кишечном тракте, кальпротектин высвобождается в просвет кишечника и является достаточно стабильным для измерения в фекалиях.

Уровень фекального кальпротектина у пациентки О. составил 103 мкг/г. Рекомендуются интерпретировать уровень фекального кальпротектина до 50 мкг/г как отличительный признак функционального расстройства кишечника от органического / воспалительного заболевания кишечника (уровень доказательности 1, сила рекомендации сильная). Результат нашей пациентки находился в зоне вероятных воспалительных изменений в кишечнике, в связи с этим была повторно назначена колоноскопия с забором биоптатов из всех отделов толстого кишечника. Морфологическое заключение было следующим: хронический диффузный выраженный неактивный колит, илеит с лимфофолликулярной

Таблица 1.
Данные инструментальных и лабораторных исследований пациентки О.

Обследование	Результат
ОАК	Гемоглобин 146 г/л, лейкоциты 7х10 ⁹ /л, тромбоциты 211х10 ⁹ /л, СОЭ 13, лейкоцитарная формула в норме
БАК	В пределах референсных значений были следующие показатели: билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, амилаза, липаза, общий белок, холестерин, глюкоза крови, мочевины, креатинин, ТТГ, СРБ, калий, натрий, хлор, кальций, мочевая кислота, витамин В 12, ЛДГ, сывороточное железо, ферритин,
Копрограмма	Обнаружены клетчатка++, мышечные волокна++, мыла+, слизь+/+++, нейтральный жир +/-
ПЦР <i>H. Pylori</i> в кале	Отрицательная
Эндоскопическая гастроскопия	Хронический гастрит, без морфологической верификации
Эндоскопическая колоноскопия	Катаральный колит, без морфологической верификации
Ирригоскопия	Органической патологии не выявлено
УЗИ брюшной полости	Признаки хронического холецистита, дисхолии, диффузные изменения поджелудочной железы, нефроптоз правой почки

Степень атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки	Чувствительность сывороточных маркеров, %	95% доверительный интервал
Частичная	42,9	27,7–59
Полная	70,1	60,8–79,2
Тотальная	90	79,5–96,2

Таблица 2.
Чувствительность сывороточных маркеров в зависимости от степени поражения слизистой оболочки тонкой кишки

гиперплазией низкой степени активности, данных за микроскопический колит не выявлено.

Наш дальнейший диагностический поиск касался скрининга на целиакию с использованием серологических тестов (в отечественных рекомендациях по диарее указывается уровень доказательности 1, сила рекомендации – сильная для данного вида обследования).

Серологические маркеры целиакии имеют разную чувствительность и специфичность, а также трудоемкость выполнения. В качестве методов обследования первой линии симптомных и бессимптомных пациентов с целиакией эксперты предлагают исследования антител к тканевой транскляминазе (anti-tTG) класса IgA + общий IgA. В случае селективного дефицита IgA, должны использоваться основанные на IgG исследования антител к деамидированным пептидам глиадина (anti-DGP), anti-tTg или антитела к эндомизию (EMA).

Анти-tTG(IgA или IgG) образуются к кальций-зависимому ферменту, катализирующему реакцию деамидирования глиадина; формируются отрицательные эпитопы, образуются иммунные комплексы, активируются Т-лимфоциты и формируется иммуновоспалительный процесс в СОТК. Когортные исследования с использованием тестирования анти-tTG IgA, направленные на диагностику целиакии, позволили определить чувствительность анти-tTG-IgA для нелеченой целиакии, которая составляет 89–95% [16, 17], специфичность – ниже 85% [16, 18]. Меньшая специфичность метода связана с выявлением антител (класса IgG) при аутоиммунных, генетических и эндокринных заболеваниях [19].

Аутоиммунный ответ за пределами кишечника осуществляется при взаимодействии tTg с деамидированными пептидами глиадина, которые имеются в структурах различных органов и тканей. В результате неоантигены и тканевые аутоантигены распознаются естественными киллерами и Т-лимфоцитами, а также стимулируют В-лимфоциты и провоцируют выработку специфических антител [20].

Комбинация антител IgG-DGP и IgA-TG2 является чрезвычайно полезной как дополнительный метод обследования для выявления пациентов с целиакией. По мнению некоторых авторов, проведение исследования IgA-tTG + IgG-DGP – двух тестов, направленных на различные антигены – более эффективно, чем проведение двух анализов одного и того же аутоантигена (IgA-tTG + IgA-EMA)[20].

Anti-EMA в качестве антигена имеют tTG межклеточного матрикса, окружающую гладкомышечные клетки собственной пластинки слизистой кишечника. В тест-системах используется субстрат тканей пищевода зеленых мартышек или пуповины

человека. Метод непрямой иммунофлюоресценции позволяет выявлять специфические антитела в 100% случаев целиакии, но анти-ЕМА реже используются в диагностике, так как применение биологических субстратов в настоящее время резко ограничено.

У пациентки О. иммунологическое исследование имело следующий профиль: IgA – 2,5 г/л (норма), IgGanti-DGP 54,15 ед/мл (норма <25ед/л), IgAanti-tTg<1 (отрицательный результат), IgGanti-tTg<20 отнед/л (отрицательный результат), anti-ЕМА<1:5 (отрицательный). Таким образом, диагноз целиакии стал более вероятным. Сообщается, что исследование IgG-DGP помогает выявить тех пациентов, которые продемонстрировали отрицательный результат при анализе на IgA-TG2 [10].

В данной ситуации нам потребовались дополнительные аргументы в пользу глютеноассоциированной патологии, и прежде всего исследование биоптата слизистой двенадцатиперстной кишки. Проведение кишечной биопсии всегда необходимо, если уровни антител низкие или негативные.

Морфологическая картина слизистой оболочки 12 перстной кишки у пациентки не имела специфических критериев целиакии(увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов более 25 на 100 эпителиальных клеток, атрофию ворсинок, гиперплазию крипт), были выявлены: хронический поверхностный энтерит низкой степени активности, а в слизистой желудка хронический атрофический умеренно выраженный низкой степени активности антрум-гастрит и гастрит тела желудка без хеликобактерной обсемененности.

Возможно этим объясняется низкий титр и негативность по anti-tTg у пациентки О. Известна зависимость чувствительности сывороточных маркеров (tTg) от степени поражения СОТК (табл. 2).

Отсутствие или незначительность воспалительных (иммунных) процессов в СОТК, которые могут наблюдаться при латентных формах целиакии, протекающих с незначительным поражением слизистой тонкого кишечника, снижают выработку антител за счет низкой активности tTg 2-го типа, что является причиной ложноотрицательных результатов при обследовании пациента на сывороточные маркеры. При этом количество ложноотрицательных результатов может варьировать от 6 до 22%.

Таким образом, диагноз целиакии остается в нашем случае неточным, и это является одним из показаний к проведению генетического тестирования.

Специфическая роль генов HLA-DQA1 в HLA-DQB1 в презентации глютенных белков как антигенов делает локус MHC HLA самым важным генетическим фактором в развитии целиакии. Заболевание связано с HLA-DQ2 и -DQ8; HLA-DQ2 присутствует приблизительно у 95% пациентов

североевропейского происхождения, в то время как остальные являются носителями HLA-DQ8 [22]. Недавние анализы показали, что молекулы HLA класс I также связаны с целиакией [23, 24]. Частота гаплотипов HLA-DQ высокого риска для развития целиакии варьирует среди популяций [22], что может быть связано с разной распространенностью целиакии – существуют выраженные различия между группами риска HLA, где риск в шесть раз выше в группах высокого риска (HLA гаплотип DR3-DQ2, особенно гомозиготы) по сравнению с группами низкого риска (DR4-DQ8) [25]. Типирование HLA обладает большой предсказательной ценностью, и отсутствие HLA-DQ2/-DQ8 исключает наличие целиакии у предрасположенных к ней лиц [25, 26].

По данным авторов результат исследования на HLA вероятнее всего будет положительным в случае положительной серологии и отсутствии гистологических признаков. Это наблюдение подтвердилось и в нашем случае. При генетическом тестировании у пациентки выявлены в геноме гаплотипы DQB1 02, DQB1 05:01; DQA1 05:01, DQA1 01:01, приводящие к синтезу гетеродимеров DQ2/DQ8.

С учетом жалоб пациентки на усиление проявлений кишечной диспепсии после употребления молочных продуктов было проведено генетическое тестирование на лактазную недостаточность. При этом не было выявлено ответственного за снижение активности лактазы варианта полиморфизма LCT-13910C. Возможно лактазная недостаточность у представленной пациентки имеет вторичный по отношению к целиакии характер.

Таким образом, соблюдение алгоритма обследования взрослого пациента с диарейным синдромом позволило нам установить диагноз:

К 90.0 Целиакия, латентная форма, серопозитивная. Синдром мальабсорбции легкой степени (стеаторея) без нарушений трофологического статуса.

Вторичная лактазная недостаточность.

Хронический поверхностный энтерит (еунит) низкой степени активности.

Хронический илеит с лимфофолликулярной гиперплазией низкой степени активности.

Хронический диффузный выраженный неактивный колит.

Хронический атрофический умеренно выраженный низкой степени активности антрум-гастрит и гастрит тела желудка без хеликобактерной обсемененности.

Хронический некалькулезный холецистит, билиарный сладж.

Заключение

В статье на примере пациентки 41 года с хронической диареей нетяжелой степени представлен алгоритм дифференциального диагноза и верификации первичной этиологии диарейного синдрома. Показана высокая практическая значимость существующих клинических регламентов диагностического маршрута по выявлению целиакии

У данной пациентки признаков системных проявлений не выявлено, что ожидаемо при легком течении заболевания.

Диагноз установлен через 18 лет от первичной клинической манифестации, такая отсрочка диагноза очень часто сопровождает пациентов с целиакией. Отсутствие или малая выраженность характерных гастроинтестинальных расстройств, комбинаторность нескольких патогенетических механизмов, степень выраженности и сочетание которых обуславливает большое разнообразие клинических проявлений часто создают имитацию функционального расстройства кишечника и ведение пациента без надлежащей терапии. Однако надо помнить, что риск тяжелых осложнений сохраняется даже при малосимптомных формах целиакии. Поэтому диагностический объем исследований должен определяться не тяжестью клинических проявлений, а достоверностью верификации причины заболевания.

Пациентка О. до настоящего времени находится под наблюдением гастроэнтеролога, проявляет высокий комплаенс к рекомендациям по соблюдению аглютенной диеты. Заметный эффект наступил через 1–1,5 месяца соблюдения элиминационного рациона, нормализовался стул (тип IV по Бристольской шкале), регрессировало чувство тяжести в эпигастрии после еды, метеоризм. Таким образом, наличие глютена в диете является необходимым фактором для развития заболевания; нет целиакии без глютена, даже при наличии генетической предрасположенности. В приеме систематической медикаментозной терапии пациентка не нуждается.

При динамическом обследовании через 12 месяцев сохраняется повышенным, но в меньшей степени уровень anti-DGP 40,73 ед/мл (норма <25 ед/мл), уровень фекального кальпротектина нормализовался 33,3 мкг/г, в копрограмме сохраняется умеренной/легкой степени выраженности стеаторея.

Обследование на целиакию среди прочих должны проходить ближайшие родственники пациентов с верифицированной целиакией. Частота целиакии среди них колеблется от 5 до 10%.

Дочь пациентки 21 года, страдающая хроническими запорами, прошла ИФА-диагностику и генетическое тестирование на целиакию. Специфических маркеров целиакии оба обследования не обнаружили. Однако, соблюдение дочерью рациона с низким содержанием глютена существенно улучшило общее самочувствие, состояние кожи (регрессировало акне), способствовало более регулярному опорожнению кишечника.

у взрослых. Актуализирована необходимость повышения уровня осведомленности врачей первичного звена и нацеленность на активный скрининг глютен-чувствительности у лиц особых клинических групп. Ранняя диагностика целиакии сокращает неэффективный терапевтический период и предупреждает системные осложнения.

Литература | References

- Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(9):1217–25.
- Stroykova MV. Screening of the population of the central region of Russia for IgA antibodies to tissue transglutaminase and the use of this examination method for the diagnosis of celiac disease in children. Moscow. 2007.
Стройкова МВ. Скрининг населения центрального региона России на антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе и применение данного метода обследования для диагностики целиакии у детей. М.; 2007.
- Kondratyeva EI, Shcherbakov PL, Belmer SV, Yankina GN. About the register of patients with celiac disease. *Siberian Bulletin of Hepatology and Gastroenterology.* 2007; (20): 67–8.
Кондратьева ЕИ, Щербаков ПЛ, Бельмер СВ, Янкина ГН. О регистре больных целиакией. Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. 2007;(20):67–8.
- Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatore N, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(10):1179–83.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013;62(1):43–52.
- All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. Almanac of Clinical Medicine. 2016 August-September; 44 (6): 661–688.
Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Альманах клинической медицины. 2016 Август-сентябрь; 44 (6): 661–688
- Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001;120(3):636–51.
- Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, 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(3):286–92.
- Tortora R, Zingone F, Rispo A, Bucci C, Capone P, Imperatore N, et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(10):1179–83.
- Julio C. Bai J, Ciacci C, Gino Roberto Corazza G. C, Fried M, Olano C, et al. Practice Guideline – Celiac Disease. World Gastroenterology Organisation. 2016.
- Dickey W, McMillan SA, Hughes DF. Identification of coeliac disease in primary care. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33(5):491–3.
- Collin P, Huhtala H, Virta L, Kekkonen L, Reunala T. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(2):152–6.
- Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L. B. Diarrhea in adults. Clinical guidelines. Project. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;(6):4–41. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-178–6–4–41
- Сарсенбаева А. С., Лазебник Л. Б. Диареи у взрослых. Клинические рекомендации. Проект. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020; 78 (6): 4–41.
- Clinical recommendations of the RSA. Treatment of patients with irritable bowel syndrome. 2016.
Клинические рекомендации РГА. Лечение больных с синдромом раздраженного кишечника. 2016.
- Waugh N, Cummins E, Royle P, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2013;17: XV–XIX. Doi: 10.3310/hta17550
- Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1454–60.
- Van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA.* 2010;303(17):1738–46. doi: 10.1001/jama.2010.549
- Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med.* 1998;4(6):713–7.
- Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(9):843–51.
- Van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(17):10050–4.
- Vokhmyanina N. V. Algorithm for laboratory monitoring of celiac patients. St. Petersburg. 2002.
Вохмянина Н. В. Алгоритм лабораторного мониторинга больных целиакией. Санкт-Петербург. 2002.
- Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6302–8.
- Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nat Genet.* 2015;47(6):577–8.
- Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, Trynka G, Zhernakova A, Fu J, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology.* 2009;137(3):834–40, 840–3.
- Liu E, Lee HS, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med.* 2014;371(1):42–9.
- Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:493–525.