

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-233-1-86-90>

Целиакия и коморбидная патология в практике детского гастроэнтеролога

Агрич В.В., Виноградов Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, (ул. Академика Лебедева, д.6, Санкт-Петербург, 194044, Россия)

Для цитирования: Агрич В.В., Виноградов Ю.А. Целиакия и коморбидная патология в практике детского гастроэнтеролога. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 86–90 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-86-90

Агрич Валерий Валерьевич, оператор научной роты
Виноградов Юрий Александрович, оператор научной роты

Резюме

Цель: привлечь внимание врачей-гастроэнтерологов и врачей других специальностей к проблеме клиники, диагностики и лечения целиакии в сочетании с коморбидной патологией.

Материалы и методы. Был осуществлен обзор литературы, касающийся темы коморбидной патологии, наиболее часто сочетающейся с целиакией.

Результаты. В обзоре литературы целиакия представлена как системное аутоиммунное заболевание. Частое сочетание целиакии с другими аутоиммунными заболеваниями обусловлено общими патогенетическими механизмами. В их числе генетическая предрасположенность с участием общих генов, нарушения целостности кишечного барьера, ведущие к повышенной проницаемости, и другие пока не полностью изученные факторы. В обзоре особое внимание уделено наиболее частым ассоциациям целиакии с аутоиммунным тиреоидитом, сахарным диабетом 1 типа, бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, ожирением. Отмечается, что строгая безглютеновая диета является обязательным условием для улучшения состояния пациентов с целиакией, вне зависимости от наличия у них других аутоиммунных заболеваний.

Заключение. На сегодняшний день общеизвестным является тот факт, что течение заболеваний, связанных с непереносимостью белка пшеницы, характеризуется разнообразной клинической картиной, что делает диагностику заболеваний более трудоемкой. Одним из важных медико-социальных аспектов в изучении «глютенозависимых состояний» является то, что они часто сочетаются с аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит и др.), что безусловно ведет к снижению качества жизни больного, вплоть до инвалидизации. Выявлена прямая корреляция между ранней диагностикой непереносимости белка пшеницы и коморбидных состояний и своевременной адекватной патогенетической терапией, что обеспечивает предотвращение развития онкологических заболеваний (лимфома, карцинома и др.), а также способствует компенсации сопутствующей коморбидной патологии, что несомненно повышает качество жизни пациентов и уменьшает экономические затраты на их лечение.

EDN: BNCJUA



Ключевые слова: целиакия, аутоиммунное заболевание, коморбидная патология, бронхиальная астма, сахарный диабет, атопический дерматит, ожирение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Celiacia and comorbid pathology in the practice of pediatric gastroenterologist

V.V. Agrich, Yu.A. Vinogradov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, (6 Akademika Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russia)

For citation: Agrich V.V., Vinogradov Yu.A. Celiacia and comorbid pathology in the practice of pediatric gastroenterologist. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 86–90. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-86-90

Valery V. Agrich, scientific company operator; ORCID: 0009–0004–5083–1213

Yury A. Vinogradov, scientific company operator; ORCID: 0009–0001–9195–4103

Summary

Purpose of the study. To attract the attention of gastroenterologists and doctors of other specialties to the problem of the clinical picture, diagnosis and treatment of celiac disease in combination with comorbid pathology.

Materials and methods. A literature review was conducted on the topic of comorbid pathology most often associated with celiac disease.

Results of the study. The literature review presents celiac disease as a systemic autoimmune disease. The frequent combination of celiac disease with other autoimmune diseases is due to common pathogenetic mechanisms. These include genetic predisposition involving common genes, intestinal barrier integrity disorders leading to increased permeability, and other factors that have not yet been fully studied. The review pays special attention to the most common associations of celiac disease with autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, bronchial asthma, atopic dermatitis, and obesity. It is noted that a strict gluten-free diet is a prerequisite for improving the condition of patients with celiac disease, regardless of the presence of other autoimmune diseases.

Conclusion. Today, it is well known that the course of diseases associated with wheat protein intolerance is characterized by a diverse clinical picture, which makes the diagnosis of diseases more labor-intensive. One of the important medical and social aspects in the study of “gluten-dependent conditions” is that they are often combined with autoimmune diseases (diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis, etc.), which certainly leads to a decrease in the patient’s quality of life, up to disability. A direct correlation has been revealed between early diagnosis of wheat protein intolerance and comorbid conditions and timely adequate pathogenetic therapy, which ensures the prevention of the development of oncological diseases (lymphoma, carcinoma, etc.), and also helps compensate for concomitant comorbid pathology, which undoubtedly improves the quality of life of patients and reduces the economic costs of their treatment.

Keywords: celiac disease, autoimmune disease, comorbid pathology, gluten-free diet, bronchial asthma, diabetes mellitus, atopic dermatitis, obesity

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Развитие большинства аутоиммунных заболеваний обусловлено сложным взаимодействием генетических и экологических факторов. Часто наблюдается «перекрест» между этими заболеваниями, так как они имеют схожие патогенетические механизмы. Непереносимость белка пшеницы включает в себя группу патологических состояний, объединенных в 3 формы: аутоиммунную (включая целиакию),

аллергическую (гиперчувствительность к глютену) и неаллергическую. Каждая из этих форм может сочетаться с различными хроническими заболеваниями, отличающимися по патогенезу. Например, хорошо известна связь непереносимости белка пшеницы с сахарным диабетом 1-го типа, мозжечковой атаксией. Реже встречаются ассоциации с болезнью Крона, алопецией.

Материалы и методы

Для основного поиска источников на тему коморбидной патологии, наиболее часто встречающейся при целиакии, использовали библиографическую

базу PubMed, ELibrary, Киберленинка, базы данных Scopus и Web of Science, поисковую систему Google Scholar.

Результаты

Целиакия (глютеновая энтеропатия (ГЭ), кишечный инфантилизм, идиопатическая стеаторея, нетропическая спру) – наследственное полисиндромное хроническое аутоиммунное заболевание, обусловленное нарушением толерантности к глютену у генетически предрасположенных людей, которое характеризуется обратимой гиперрегенераторной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, нарушающей пищевую абсорбцию на поврежденном участке. Заболевание проявляется разнообразной клинической симптоматикой, «прячется» за видами других патологий среди обрабатываемого в настоящее время врачами громадного количества информации о различных показателях здоровья, чем и заслужившее у них хрестоматийное имя «великий мим» [1]. Его классическим проявлением является синдром малабсорбции, но наиболее распространены атипичные внекишечные и бессимптомные формы [2, 3]. Белки злаков подразделяются на глюteniны (структурные белки) и проламины (запасные белки). [4]. Проламины, белки, содержащиеся в пшенице, ржи и ячмене, известные в медицине как “глютен”, отличаются высоким содержанием пролина и глутамина в своей молекуле. Именно эти аминокислоты обуславливают токсическое действие глютена на слизистую оболочку тонкой кишки. Целиакия ассоциируется с обширным наследственным гаплотипом, включающим классы I и II HLA A, B, DR, DQ локусы. Наиболее распространенными являются HLA DQ2 (DQ A1 0501, DQ B1 0201) до 95% и DQ8 (DQ A1 0301 DQ B1 0302), расположенные на 6p21 хромосомы [5, 6]. Основную патогенетическую схему можно представить следующим образом: под воздействием тканевой трансаглутаминазы-2 (tTG), цитозольного кальций-зависимого энзима, катализирующего реакцию деамидирования пептидов глина, происходит замена глутамина на глутаминовую кислоту в белковых молекулах. В них формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает аффинность пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов [7, 8]. Прогрессирование аутоиммунного процесса, инициируемого антигенными комплексами tTG + пептидов глина (ПГ) под воздействием TCR $\gamma\delta$ +, приводит к разрушению энтероцитов и запуску механизма выработки аутоантител. Anti-tTG IgA, IgG и эндомизийные антитела не только являются специфическими маркерами целиакии, но и, в отличие от антител к деамидированным пептидам глина, свидетельствуют о наличии кишечной атрофии.

Несмотря на то, что точные причины стремительного роста заболеваемости целиакией

в настоящее время не до конца ясны, очевидно, что генетические изменения популяции не могут быть единственным объяснением. Вероятно, решающую роль играет увеличение потребления глютена в сочетании с переходом на западный образ жизни, включая средиземноморскую диету. В современном мире зерновые культуры занимают ключевую роль в питании, обеспечивая более половины дневной калорийности рациона человека. Однако современная пшеница, подвергшаяся интенсивному селекционному отбору, отличается крупными зёрнами и повышенным содержанием глиадины, в частности, его 33-мерной фракции. Параллельно, изменения в технологиях производства хлебобулочных изделий, такие как сокращение времени брожения теста, привели к увеличению содержания глютена в конечном продукте.

Целиакия чаще встречается у людей, страдающих другими аутоиммунными заболеваниями. Так, среди пациентов с СД1 целиакия встречается в 6% случаев, когда для верификации диагноза применялась морфологическая оценка биоптата залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки [9]. Первое описание перекреста СД1 и целиакии у ребенка было опубликовано Walker-Smith в 1969 году в журнале Lancet [10]. Целиакия характеризуется целым рядом симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (прежде всего, хронической диареей) и широким спектром внекишечных проявлений (усталость, железодефицитная анемия, дефицит витаминов, низкий рост, задержка полового созревания, остеопороз, герпетиформный дерматит, надпочечниковая недостаточность, гипогонадизм, неврологические нарушения, акушерские осложнения) [11, 12, 13]. Согласно исследованиям, у подавляющего большинства (80–90%) пациентов с сахарным диабетом 1 типа целиакия протекает бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями. Иногда единственным признаком целиакии у больных СД1 может быть рецидивирующие эпизоды гипогликемии [14, 15]. Важно отметить, что независимо от наличия и выраженности симптомов целиакии, у пациентов, страдающих одновременно сахарным диабетом 1 типа, наблюдается значительно повышенный риск развития осложнений диабета. Установлено, что для пациентов с СД1 и впервые выявленной целиакией характерен плохой гликемический контроль, низкий уровень общего холестерина, значительное снижение содержания холестерина высокой плотности, более высокая распространенность диабетической нефропатии и диабетической ретинопатии [14, 15, 16]. Исходя из вышесказанного, все пациенты с сахарным диабетом 1 типа должны быть отнесены к группе риска по целиакии и нуждаются в проведении

серологического скрининга. Ранняя диагностика целиакии и назначение безглютеновой диеты могут предотвратить прогрессирование сахарного диабета 1 типа и развитие серьезных, необратимых осложнений целиакии.

Традиционно считается, что дети, страдающие целиакией, имеют дефицит массы тела. Но в последние годы появились данные, что гистологические изменения в кишечнике, специфические для целиакии, встречаются у детей как с нормальной, так и с избыточной массой тела / ожирением [17]. Были описаны редкие случаи целиакии у пациентов с избыточной массой тела. Целиакия была диагностирована у 13-летней девочки с синдромом РОННАД [18]. Подчеркнуто, что у детей с ожирением, имеющих боли в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, головную боль и запор необходимо рассматривать возможность целиакии, независимо от отсутствия семейного отягощенного анамнеза [19]. Существует мнение о необходимости исключения целиакии у пациентов с морбидным ожирением, так как у них часто выявляется дефицит микроэлементов. Основным и проверенным методом лечения целиакии является строгая безглютеновая диета (GFD). Однако, несмотря на свою эффективность, она может иметь негативные последствия, такие как дефицит питательных веществ, ожирение и изменения в составе тела. Безглютеновая диета часто богата жирами и простыми сахарами, что повышает риск метаболических осложнений у пациентов с целиакией, включая метаболический синдром и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). Таким образом, важно подчеркнуть рассмотрение целиакии у детей независимо от их индекса массы тела. Поздняя диагностика целиакии у детей с нормальной или повышенной массой тела может способствовать развитию долгосрочных неблагоприятных последствий для здоровья [20, 21].

Показана связь atopического дерматита (АтД) с целиакией. Ress и соавт. в 2014 году проанализировали распространенность целиакии у 351 ребенка с АтД по сравнению с общей педиатрической популяцией и показали, что риск развития целиакии у пациентов с АтД в четыре раза выше [22]. Данное исследование также подчеркивает важность своевременной оценки экономической

эффективности скрининга пациентов с аутоиммунными заболеваниями (АтД) на наличие целиакии для предотвращения развития долгосрочных осложнений. Точный биологический механизм, связывающий atopический дерматит и целиакию, пока не установлен. Однако существует несколько гипотез, объясняющих эту связь. При целиакии повреждение кишечного барьера повышает его проницаемость и подвергает лимфоидную ткань воздействию большего количества макромолекул, вызывая аллергические реакции [23]. Патогенез atopических состояний, в свою очередь, связывают с повреждением слизистой оболочки [24], поскольку повышенная проницаемость слизистой оболочки может способствовать прохождению аутоантигенов через кишечную стенку, вызывая тем самым гиперактивацию иммунной системы [25]. Кроме того, полиморфизм гена белка 4, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами, связан с atopическим дерматитом и некоторыми аутоиммунными заболеваниями, включая болезнь Крона, и предполагается, что он играет важную роль в регуляции иммунного ответа при этих состояниях [25, 26, 27]. Исследования показывают, что целиакия встречается достаточно часто среди детей с atopическим дерматитом (АтД). Это подчеркивает необходимость скрининга на глютеную энтеропатию у этой группы детей. Важно отметить, что, согласно проведенным исследованиям, скрининг на целиакию необходим не только для детей с АтД, но и для детей с другими дерматологическими заболеваниями. Лечение atopического дерматита (АтД) направлено на устранение факторов, способствующих развитию заболевания, таких как нарушение кожного барьера, дисбиоз кишечной микрофлоры, воспаление, зуд, вторичная инфекция. Терапия включает регулярное применение эмолентов, топических кортикостероидов, топических ингибиторов кальциневрина, фототерапию, а также, в случае неэффективности других методов, системную терапию. Однако, при сопутствующей глютенной энтеропатии, важно учитывать пищевое поведение пациента, а именно полное исключение из рациона глютен-содержащих продуктов. Без этого, достижение ремиссии как кожного, так и гастроинтестинального патологических процессов невозможно.

Заключение

Таким образом, целиакия, сама по себе являющаяся “великим мимом”, маскируясь под различные заболевания, ассоциируется с множеством аутоиммунных состояний, что обусловлено общностью их патогенеза. Поэтому крайне важно проводить обследование пациентов с целиакией, особенно с поздней диагностикой, на предмет наличия аутоиммунных

поражений различных органов и систем. Также необходимо обследовать пациентов с уже диагностированными аутоиммунными заболеваниями на наличие целиакии. Соблюдение безглютеновой диеты является обязательным условием для облегчения состояния пациентов с целиакией, независимо от наличия у них других аутоиммунных проявлений.

Литература | References

1. Kuzin A. A., Emelianov V.N., Gubanov A.P. New software for epidemiological monitoring of morbidity among military cadets. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(S1):92–93. (in Russ.)

Кузин, А.А. Новое программное обеспечение для эпидемиологического мониторинга заболеваемости военнослужащих курсантов / А.А. Кузин, В.Н. Емельянов, А.П. Губанов [и др.] // Вестник Российской Военно-

- медицинской академии. – 2018. – № S1. – С. 92–93. – ISSN: 1682–7392.
2. Revnova M.O., Shapovalova N.S. Celiac disease as an autoimmune disease. *Issues of pediatric dietetics*. 2015;13(3):33–39. (in Russ.)
Ревнова, М.О. Целиакия как аутоиммунное заболевание / М.О. Ревнова, Н.С. Шаповалова // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13. – №. 3. – С. 33–39. – ISSN: 1727–5784.
 3. Revnova M.O. Celiac disease in children / M.O. Revnova, S.V. Belmer; edited by: S.V. Belmer and M.O. Revnova. – 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: Medpraktika-M, 2013. 414 p. (in Russ.)
Ревнова, М.О. Целиакия у детей / М.О. Ревнова, С.В. Бельмер; под ред.: С.В. Бельмера и М.О. Ревновой. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Москва: Медпрактика-М, 2013. – 414с.
 4. Rai S., Kaur A., Chopra C.S. Gluten-Free Products for Celiac Susceptible People. *Front Nutr*. 2018 Dec 17;5:116. doi: 10.3389/fnut.2018.00116.
 5. Bai J.C., Fried M., Corazza G.R., Schuppan D., Farthing M., Catassi C., Greco L., Cohen H., Ciacci C., Eliakim R., Fasano A., González A., Krabshuis J.H., LeMair A.; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):121–6. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83.
 6. Abadie V., Sollid L.M., Barreiro L.B., Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:493–525. doi: 10.1146/annurev-immunol-040210–092915.
 7. Belmer, S.V. Possible and impossible mechanisms of damage to the small intestinal mucosa in celiac disease]. Text: electronic // Celiac disease in children; eds. S.V. Belmer, M.O. Revnova. – Moscow: Medpraktika-M, 2010. pp. 58–89. (in Russ.)
Бельмер, С.В. Возможные и невозможные механизмы повреждения слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии / С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина – Текст: электронный // Целиакия у детей; ред. С.В. Бельмер, М.О. Ревнова. – Москва: Медпрактика-М, 2010. – С. 58–89.
 8. Gianfrani C., Auricchio S., Troncone R. Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunol Lett*. 2005 Jul 15;99(2):141–5. doi: 10.1016/j.imlet.2005.02.017.
 9. Craig M.E., Prinz N., Boyle C.T. et al.; Australasian Diabetes Data Network (ADDN); T1D Exchange Clinic Network (T1DX); National Paediatric Diabetes Audit (NPDA) and the Royal College of Paediatrics and Child Health; Prospective Diabetes Follow-up Registry (DPV) initiative. Prevalence of Celiac Disease in 52,721 Youth With Type 1 Diabetes: International Comparison Across Three Continents. *Diabetes Care*. 2017 Aug;40(8):1034–1040. doi: 10.2337/dc16–2508.
 10. Walker-Smith J.A., Grigor W. Coeliac disease in a diabetic child. *Lancet*. 1969 May 17;1(7603):1021. doi: 10.1016/s0140–6736(69)91817–0.
 11. Glissen Brown J.R., Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2019 Feb;39(1):23–31. doi: 10.1080/20469047.2018.1504431.
 12. [Celiac disease in children]. Union of Pediatricians of Russia: official website. – 2019. (in Russ.) Available at: https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/kr_celik.pdf (date of access: 18.02.2019).
Целиакия у детей. – Текст: электронный. // Союз педиатров России: официальный сайт. – 2019. – URL: https://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/kr_celik.pdf (дата обращения: 18.02.2019).
 13. Livzan M.A., Osipenko M.F., Zayakina N.V., Krolevets T.S. Principles of diagnostics of gluten-associated diseases. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2016;133(9):4–7. (in Russ.)
Ливзан, М.А. Принципы диагностики глютен-ассоциированных заболеваний / М.А. Ливзан, М.Ф. Осипенко, Н.В. Заякина, Т.С. Кролевец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;133(9):4–7.
 14. Kordonouri O., Klingensmith G., Knip M., Holl R.W., Aanstoot H.J., Menon P.S., Craig M.E.; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014 Sep;15 Suppl 20:270–8. doi: 10.1111/peidi.12183.
 15. American Diabetes Association. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018 Jan;41(Suppl 1):S126–S136. doi: 10.2337/dc18–S012.
 16. Weiss B., Pinhas-Hamiel O. Celiac Disease and Diabetes: When to Test and Treat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Feb;64(2):175–179. doi: 10.1097/MPG.0000000000001388.
 17. Petrarca L., Nenna R. Coeliac Disease and Obesity in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jul;61(1):e4. doi: 10.1097/MPG.0000000000000824.
 18. Cemeroglu A.P., Eng D.S., Most L.A., Stalsonburg C.M., Kleis L. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation syndrome and celiac disease in a 13-year-old girl: further evidence for autoimmunity? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016 Jan;29(1):97–101. doi: 10.1515/jpem-2015–0129.
 19. Calcaterra V., Regalbuto C., Madè A., Magistrali M., Leonard M.M., Cena H. Coexistence of Excessive Weight Gain and Celiac Disease in Children: An Unusual Familial Condition. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019 Jul;22(4):407–412. doi: 10.5223/pghn.2019.22.4.407.
 20. Shapovalova N.S. Novikova V.P., Revnova M.O. Seronegative coeliac disease in the light of the guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2019. *Vopr. det. diétol*. 2019;17(6):14–22. (in Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2019–6–14–22.
Шаповалова, Н.С. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества по изучению целиакии (ESsCD) 2019 г. / Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О. // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17. – № 6. – С. 14–22.
 21. Komarova O.N., Khavkin A.I. Peculiarities of the actual nutrition and nutritional status in children with celiac disease. *Pediatrics*. 2018;97(6): 99–103. (in Russ.) doi: 10.24110/0031–403X-2018–97–6–99–103.
Комарова, О.Н. Особенности фактического питания и пищевого статуса у детей с целиакией / О.Н. Комарова, А.И. Хавкин // Педиатрия. – 2018. – Т. 97. – № 6. – С. 99–103.
 22. Röss K., Annus T., Putnik U., Luts K., Uibo R., Uibo O. Celiac disease in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2014 Jul-Aug;31(4):483–8. doi: 10.1111/pde.12372.
 23. Bischoff S.C., Mayer J.H., Manns M.P. Allergy and the gut. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000 Apr;121(4):270–83. doi: 10.1159/000024340.
 24. Zauli D., Grassi A., Granito A. et al. Prevalence of silent coeliac disease in atopics. *Dig Liver Dis*. 2000 Dec;32(9):775–9. doi: 10.1016/s1590–8658(00)80354–0.
 25. Cipriani F., Marzatico A., Ricci G. Autoimmune diseases involving skin and intestinal mucosa are more frequent in adolescents and young adults suffering from atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2017 Dec;44(12):1341–1348. doi: 10.1111/1346–8138.14031.
 26. Jones G., Wu S., Jang N., Fulcher D., Hogan P., Stewart G. Polymorphisms within the CTLA4 gene are associated with infant atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2006 Mar;154(3):467–71. doi: 10.1111/j.1365–2133.2005.07080.x.
 27. King A.L., Moodie S.J., Fraser J.S., Curtis D., Reid E., Dearlove A.M., Ciclitira P.J. Coeliac disease: investigation of proposed causal variants in the CTLA4 gene region. *Eur J Immunogenet*. 2003 Dec;30(6):427–32. doi: 10.1111/j.1365–2370.2003.00430.x.