



## Современное представление о целиакии взрослых

Орешко Л. С.<sup>1</sup>, Бакулин И. Г.<sup>1</sup>, Авалуева Е. Б.<sup>1</sup>, Семенова Е. А.<sup>1</sup>, Ситкин С. И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> СПб ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 191015, ул. Кирочная д. 41, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, ул. Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, Россия

**Для цитирования:** Орешко Л. С., Бакулин И. Г., Авалуева Е. Б., Семенова Е. А., Ситкин С. И. Современное представление о целиакии взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 84–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95

✉ Для переписки:

**Орешко  
Людмила Саварбековна**  
oreshkol@yandex.ru

**Орешко Людмила Саварбековна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

**Бакулин Игорь Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

**Авалуева Елена Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

**Семенова Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

**Ситкин Станислав Игоревич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса; зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии

### Резюме

В статье представлены современные представления о целиакии в рамках классификационной концепции глютен-ассоциированных состояний. Рассмотрены вопросы распространенности заболевания, представлена современная модель этиопатогенеза целиакии, обсуждены клинические проявления и возможности дифференциальной диагностики. Согласно Европейским рекомендациям представлена стратегия мониторинга больных целиакией на амбулаторном этапе, основанная на исходных характеристиках заболевания, регулярности взаимодействия врача с пациентом и профилактике глютен-ассоциированных состояний.

**Ключевые слова:** целиакия, безглютеновая диета, ферментопатия, мультифакториальность, глютен-ассоциированные заболевания

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95>

## Modern understanding of adult celiac disease

L. S. Oreshko<sup>1</sup>, I. G. Bakulin<sup>1</sup>, E. B. Avalueva<sup>1</sup>, E. A. Semenova<sup>1</sup>, S. I. Sitkin<sup>1,2</sup><sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russian Federation, 191015, Kirochnay street, 41, Saint-Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Akkuratova St., 2, St. Petersburg 197341, Russian Federation**For citation:** Oreshko L. S., Bakulin I. G., Avalueva E. B., Semenova E. A., Sitkin S. I. Modern understanding of adult celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 84–95. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-84-95**Ludmila S. Oreshko**, MD, professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; *Scopus ID: 24081182800, ORCID: 0000-0002-2726-9996*✉ *Corresponding author:***Ludmila S. Oreshko**  
oreshkol@yandex.ru**Igor G. Bakulin**, doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; *ORCID: 0000-0002-6151-202***Elena B. Avalueva**, doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; *ORCID: 0000-0001-6011-0998***Elena A. Semenova**, candidate of medical sciences, assistant of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; *Scopus ID: 56677811200, ORCID: 0000-0001-7606-2556***Stanislav I. Sitkin**, Doctor of Medicine, Associate Professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group of the Institute of Perinatology and Pediatrics; *ORCID: 0000-0003-0331-0963*

### Summary

The article presents a modern view of celiac disease within the framework of the classification concept of gluten-associated disorders. The prevalence of the disease, the modern model of the etiopathogenesis of celiac disease, clinical manifestations, and the possibilities of differential diagnosis are discussed. According to the European guidelines, a strategy for monitoring outpatients with celiac disease is presented, based on baseline characteristics of the disease, regular doctor-patient interaction, and prevention of gluten-associated disorders.

**Keywords:** celiac disease, gluten-free diet, enzymopathy, multifactoriality, gluten-related disorders**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Представления о целиакии. Эпидемиологические данные

Изучение целиакии и глютен-ассоциированных расстройств является актуальным направлением современной гастроэнтерологии и представляет собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему. Целиакия остается проблемой из-за постоянного повышения знаний в области патофизиологии, диагностики, лечения и возможных терапевтических вариантах. В последние годы произошли значительные изменения в диагнозе, патогенезе и естественном течении этого состояния, при этом целиакия претерпевает настоящий «метаморфоз» из-за неуклонного увеличения количества диагностированных случаев, в том числе, у гериатрических пациентов [1]. Предполагают, что причинами увеличения распространенности и заболеваемости целиакии явились глобализация и повсеместное распространение различных версий средиземноморской диеты, качество глютена и его повышенного потребление (до 20 г / день), привели к БК. [2, 3].

Глютен является важным компонент пшеницы, ржи, овса и ячменя, который содержится во многих продуктах, потребляемых во всем мире. Однако введение в рацион человека зерновых культур около 10 000 лет назад создало условия для развития новых алиментарно-опосредованных болезней человека, связанных с иммуномодулирующим действием пептидных компонентов пищи. Патологические изменения, обусловленные воздействием глютена, наблюдаются не только при целиакии, но и непереносимости глютена и аллергической реакции на пшеницу. Аллергия на пшеницу является обратимой иммунологической реакцией, опосредованной иммуноглобулином E (IgE) и не-IgE, на различные пшеничные продукты.

Согласно научным представлениям, целиакия является генетически детерминированным мультифакторным заболеванием, в развитии которого решающая роль принадлежит взаимодействию

пептидов злаковых культур и реактивных генов наследственной предрасположенности и вызывает альтерацию собственных клеток – эпителиоцитов, индуцированную адаптивными и врожденными иммунными реакциями организма [4, 5]. Глютен-индуцированная активация адаптивного иммунного ответа в настоящее время описана очень подробно, и центральная роль участия иммунной системы признана. Иммуноопосредованные реакции при целиакии, вызывающие изменения микроворсинок щеточной каймы тонкой кишки, сопряжены с клиническими проявлениями заболевания, связанными с нарушением процессов мембранного пищеварения, метаболическими отклонениями и изменением состава кишечной микрофлоры. Развивающаяся в таких условиях воспалительная атрофическая энтеропатия обуславливает типичную манифестацию заболевания в виде гастроинтестинальной симптоматики и синдрома мальабсорбции.

Глютен-ассоциированными заболеваниями страдает около 10% мирового населения [6]. При этом целиакия одна из самых частых патологий, связанных с глютенем, поражает около 1% мировой популяции, что делает ошибочным суждение об орфанности данного заболевания. За последние 20 лет в большинстве стран отмечен прирост заболеваемости в десятки раз, что связано с изменением характера питания, качеством пшеничного теста, загрязнением окружающей среды, а также повышением уровня осведомленности врачей и повсеместным распространением скрининговых методов диагностики целиакии. Эпидемиологические особенности в отдельных регионах обусловлены экологическими, социально-экономическими и расовыми отличиями. Скрининговые исследования, проведенные в Европейских странах, показали варибельность заболеваемости целиакией от 0,3% в Германии до 2,4% в Финляндии, широкий разброс

данных отмечается и в остальных географических регионах [7]. Например, наибольшая частота заболевания 5,6% выявлена у жителей Алжира, имеющих арабо-беберское происхождение, хотя частота в остальных странах Ближнего Востока и Северной Африки приравнивается к среднеевропейской. Такую закономерность связывают с высокой встречаемостью близкородственных браков и квотой хлебных лепешек в рационе Алжирской популяции. Наоборот, в странах центральной Африки и Дальнего Востока частота заболевания была ниже, что вероятно связано с небольшой выборкой и характером питания с преимуществом проса и риса в рационе. Имеющиеся к настоящему моменту отдельные сведения о Российской популяции позволяют предположить, что распространенность целиакии на территории России соответствует среднеевропейским показателям.

Высокая распространенность целиакии с атипичными и скрытыми формами заболевания, увеличение частоты заболевания с внекишечными формами вызывает необходимость выделения групп риска для проведения раннего облигатного скрининга заболевания:

1. родственники (первая и вторая линия) больных целиакией;
2. пациенты с клинической симптоматикой;
3. пациенты, имеющие ассоциированные с целиакией заболевания: синдром Дауна, необъяснимую гипертрансаминазимию, аутоиммунные патологии, гипоплазию зубной эмали, необъяснимую железодефицитную анемию, необъяснимое бесплодие или рецидивирующие выкидыши, сахарный диабет 1 типа, синдром Тернера-Шерешевского.

Распространенность заболевания среди пациентов, относящихся к группе риска, увеличивается до 15% [8, 9, 10, 11].

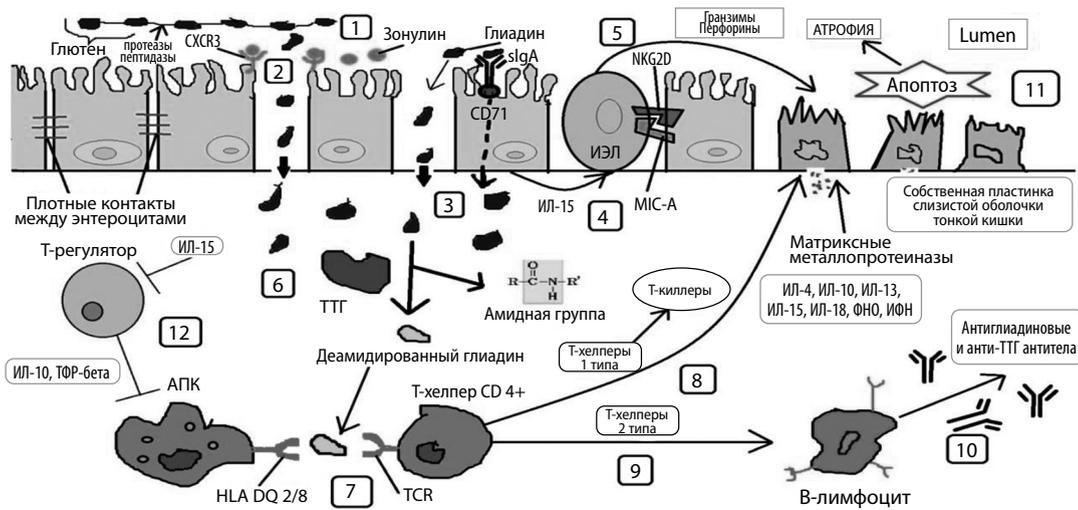
## Современная модель этиопатогенеза целиакии

Важной вехой в истории целиакии стало определение тканевой трансглутаминазы как аутоантигена, что подтверждает аутоиммунный характер этого расстройства. Говоря о целиакии следует учитывать различия субпопуляций больных по клиническим, гистоморфологическим и иммунологическим характеристикам, что часто является вопросом для диагностических дискуссий.

Согласно генетической классификации целиакия относится к группе мультифакториальных болезней, развитие которых определяется взаимодействием определенных наследственных факторов (мутаций или сочетаний аллелей) и факторов среды. Это аутоиммунное заболевание в том смысле, что его ключевыми составляющими являются генетические элементы (человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) -DQ2 и HLA-DQ8), вовлеченный аутоантиген (тканевая трансглутаминаза tTG) и триггер окружающей среды (глутаминаза) [12]. Наследственная предрасположенность к болезни имеет полигенную и моногенную основу. Генетический фон, включая не только HLA-DQ2/DQ8-позитивность, но

и гены, не относящиеся к HLA, является обязательным детерминантом развития заболевания, которое развивается под влиянием факторов окружающей среды (например, вирусных инфекций и дисбактериоза кишечной микрофлоры). В основе наследственной предрасположенности к болезням лежит большое генетическое разнообразие организма по ферментам, структурным, транспортным белкам и антигенным системам, что обеспечивает генетическую уникальность индивида и его реакции на воздействие факторов внешней среды. Целиакия развивается у лиц с соответствующим генотипом (сочетание «предрасполагающих» аллелей) при провоцирующем действии факторов среды, относительная роль которых различна не только для данной болезни, но и для каждого больного. Уникальность наследственной информации проявляется в особенностях функционирования организма на молекулярном уровне при условии взаимного влияния соответствующего генотипа с «предрасполагающими» аллелями и нерасщепленного белка – глютена (рис. 1).

Рисунок 1. Патогенез развития целиакии.



ОБОЗНАЧЕНИЯ: CXCR3 – хемокиновый рецептор 3 типа, sIgA – секреторный IgA, CD71 – рецептор трансферрина 1, ИЭЛ – интраэпителиальный лимфоцит, ИЛ – интерлейкин, NKG2D – рецептором к самоиндуцированным белкам-антигенам семейств MIC и RAET1/ULBP, MIC-A – высокополиморфный гликопротеин клеточной поверхности, Lumen – просвет тонкой кишки, ТТГ – тканевая трансглутаминаза 2 типа, ТФР-бета – трансформирующий фактор роста-бета, CD – кластер дифференцировки, АПК – антиген-представляющая клетка (макрофаг), TCR – T-клеточный рецептор, HLA – главный комплекс гистосовместимости, ФНО – фактор некроза опухоли-альфа, ИФН – интерферон-гамма.

ПРОЦЕССЫ:

1. Расщепление глютена кишечными протеазами и эндопептидазами до глиаина и глютенина.
2. Взаимодействие зонулина с CXCR3, приводящее к разрыву плотных контактов между энтероцитами, тем самым повышая проницаемость кишечной стенки.
3. Проникновение глиаина в собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки через межэнтероцитарные промежутки и через комплекс sIgA-CD71.
4. Глиаин стимулирует энтероциты к экскреции ИЛ-15, который приводит к экспрессии NKG2D-рецептора, локализованного на ИЭЛ.
5. Под воздействием стресса (инфекция, воспаление) энтероциты экспрессируют рецепторы-MIC-A, которые взаимодействуют с рецепторами NKG2D на ИЭЛ, что приводит к высвобождению гранзимов и перфоринов, повреждающих другие энтероциты.
6. Деамидирование глиаина тканевой трансглутаминазой 2 типа.
7. Презентация деамидированного глиаина антиген-представляющей клеткой Т-хелперу через взаимодействие HLA DQ2/8 с TCR.
8. Экскреция Т-хелпером цитокинов, повреждающих энтероциты и базальную мембрану, а также активация тканевых металлопротеиназ.
9. Стимуляция В-лимфоцитов Т-хелперами 2 типа.
10. Образование плазматических клеток и синтез иммуноглобулинов – антител к деамидированным пептидам глиаина и к ТТГ.
11. Запуск апоптоза и деструкция энтероцитов клеточным и гуморальным иммунитетом, что приводит к атрофии кишки.
12. Ингибирование АПК Т-регулятором через секрецию ИЛ-10, ТФР-бета и торможение данного процесса за счёт ИЛ-15.

Глютен является одним из немногих белков, устойчивых к перевариванию кишечных протеаз, состоит из неперевариваемых пептидов. Основными триггерами повреждения слизистой оболочки при целиакии являются иммунореактивные полипептиды глютена, которые могут запускать реакции организма врожденного и адаптивного иммунного ответа, зонулин-зависимой повышенной проницаемости межклеточных плотных соединений эпителиальных клеток, схожих с воздействием потенциально вредных микроорганизмов [13, 14, 15]. По мнению зарубежных авторов, глиаин высвобождению зонулина, приводящего к повышению кишечной проницаемости, доступу токсичных пептидов в собственную пластинку слизистой оболочки и индуцированному глиаином синтеза высоких уровней активирующих нейтрофилов и IL-8, инициирующих энтеропатию. Необходимым фактором для развития целиакии является наличие глютена в диете, нет целиакии без глютена, даже при наличии генетической предрасположенности, что и определяет терапевтическую значимость безглютеновой диеты [4, 5].

При целиакии наблюдается четкая связь с генами главного комплекса гистосовместимости человека. Постоянным признаком у всех пациентов является ассоциация МНС класса II, причем практически у всех обнаруживается генотип HLA-DQ2 или HLA-DQ8. Основная функция системы HLA заключается в регуляции иммунного ответа путем генетического контроля взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма [16]. Ключевую роль развития ответной реакции врожденного иммунитета при целиакии играют молекулы пшеницы, обеспечивающие устойчивость ее к гидролизу, с привлечением комплекса CD14+/ TLR4+ и последующей активацией маркеров созревания и высвобождением провоспалительных цитокинов в клетках пациентов. Контакт глютена с CD4 + Т-клетками в собственной пластинке вызывает их активацию и пролиферацию с выработкой провоспалительных цитокинов, металлопротеаз и фактора роста кератиноцитов стромальными клетками, что вызывает гиперплазию крипт и притупление ворсинок, вызванное интраэпителиальной гибелью клеток эпителия кишечника. Избыточная экспрессия мембраносвязанного IL-15 на энтероцитах в активных

CD4+ вызывает сверхэкспрессию рецепторов естественных киллеров (NK) CD94 и NKG2D посредством CD3 + IELs [17].

В патогенезе целиакии участвуют молекулы II класса MCH, представляющие собой гетеродимеры, состоящих из  $\alpha$ - и  $\beta$ -гликопротеидных цепей. Молекулы MCH II класса, кодируемые генами локуса HLA-DP, -DQ и -DR, выявляются на антигенпрезентирующих клетках и участвуют в презентации экзогенных антигенов CD4 лимфоцитам. Молекулы из  $\alpha$ - и  $\beta$ -гликопротеидных цепей. Гаплотипы HLA DQ2 и HLA DQ8 выявляются у 95% пациентов с целиакией [5]. Однако, по результатам популяционных исследований аллели HLA-DQ2 выявлено у 30% населения, что не коррелирует с распространенностью целиакии и обуславливает низкую положительную прогностическую ценность данных генов. 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 северо-европейского происхождения, в то время как остальные являются носителями HLA-DQ8 [18, 19]. Наличие аллелей риска HLA является это необходимым, но не значимым, фактором для развития целиакии (у < 1% пациентов отсутствуют DQ2 и DQ8). Недавний анализ показал, что молекулы HLA класс I также связаны с целиакией [4].

Несмотря на то, ключом к патогенезу целиакии рассматривают одни лишь гаплотипы HLA, но их вклад составляет приблизительно 35–40% генетического риска. HLA – типирование является диагностическим критерием и ценной пищевой рекомендацией, и отсутствие гаплотипов HLA-DQ2/-DQ8 исключает наличие целиакии. Внутри генов HLA II класса выделяют локусы, которые имеют наибольшее значение в клинической практике: DQA1 (25 аллельных вариантов), DQB1 (57 аллельных вариантов). По мнению некоторых исследователей, в патогенезе целиакии, наряду с DQ2 и DQ8, высокий риск развития имеет молекула DQ7, кодируемая аллелями DQA1\*0505(501) и DQB1\*0301 [20]. Итогом распознавания является активация макрофагов и дендритных клеток кишечного эпителия, выработка интерлейкина-15, потенцирование цитотоксической активности межэпителиальных лимфоцитов и развитием иммунного воспаления СО кишки. Комплексы из дезаминированных пептидов глютена с антигенпредставляющими клеткам с DQ2/DQ8 молекулами (пептид глютена + молекула HLA класс II) являются сигналом для активации CD4+Т-лимфоцитов. Именно молекулы HLA- DQ2 и HLA-DQ8 способны образовывать наиболее прочную связь с определенными эпитопами пептидов, поддерживая стойкую иммунопатологическую реакцию. Нерасщепленные пептиды вызывают интегрированное перераспределение иммунокомпетентных клеток, повышение проницаемости кишечного барьера СО в результате изменения плотности клеточных контактов, структурно-функциональную перестройку энтероцитов, включая, диффузную лимфоцитоплазматическую инфильтрацию эпителиального слоя ворсинок,

их атрофию и криптовую дисфункцию у индивидов с молекулами DQ2/DQ8, что определяет клиническую симптоматику заболевания.

Благодаря геномному анализу ассоциаций (Genome Wide Association Studies – GWAS) показана роль в патогенезе целиакии не только наследственных факторов, но и совокупность факторов внешней среды. Изучение генетических маркеров мультифакториальных заболеваний показало высокий риск реализации болезни, обусловленной генетическим полиморфизмом, речь идет о неосновных 115 генов, ответственных за адаптивный иммунитет.

Имеются сведения о том, что около 65% генетических факторов целиакии составляют не-HLA гены, влияющих на риск развития заболевания, расположенными на 5 (5q31–33), 2 (2q33), 19 (19p13), 4 (4q27) хромосомах [20, 21]. Дополнительные не-HLA геномные регионы, идентифицированные как связанные с целиакией, вероятно объясняют добавочные 32% генетической наследуемости (25.5% для MHC HLA и 6.5% для не-HLA региона, рассчитанные по шкале ответственности с 1% распространенностью). Следует отметить, что работа большей части выявленных не-HLA генов также связана с регулированием адаптивных иммунных реакций, апоптоза и цитокинового шторма, что определяет их роль в развитии целиакии (*IL-4R $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , *IL-4*, *IL-1RN*, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-21, IL-10 и другие) [22, 23, 24].

Согласно классификации Jeannin (2004 г.) выделяют 5 групп, имеющиеся патологические DQ-генотипы, ранжированные по риску развития заболевания. В зависимости от DQ-генотипа дозозависимый эффект уменьшается от категории G1 к категории G5 (табл. 1), что обусловлено различным количеством презентующих фрагментов молекул HLA на поверхности антигенпрезентирующих клеток [25].

В патогенезе целиакии обязательным условием является взаимодействие адаптивного и врожденного иммунитета, ассоциированного со СО кишки [4]. Для реализации неспецифических иммунных механизмов важная роль принадлежит определенной генетической программе распознавания молекулы глютена Toll-подобными рецепторами собственной пластыки СО. Продукция провоспалительных цитокинов гамма-интерферона ( $\gamma$ -IFN), интерлейкина-15 (IL-15) и альфа-интерферона ( $\alpha$ -IFN), свободных радикалов и простагландинов усиливают воспаление и повреждение СО тонкой кишки.

С открытием роли микробиологической экосистемы кишечника определена роль микробиоты при целиакии в установлении баланса между толерантностью и иммунным ответом, ведущим к аутоиммунитету. В ряде эпидемиологических, клинических исследований и экспериментальных исследований на животных показано, что пре-, пери- и постнатальный экологические факторы могут влиять на экосистему кишечника и взаимодействия между макроорганизмом и кишечной микрофлорой [26]. Некоторые авторы в исследованиях показали связь между целиакией и изменением состава микробиома, также широкое воздействие большого количества комменсальных

Таблица 1.

РИСК	DQ-генотип		Серотип	B1*02 Gene dose effect
G1	DQA1*0501	DQB1*0201	DQ2 (cis)	Гомозиготы (2 копии)
	DQA1*0501	DQB1*0201		
G1	DQA1*0501	DQB1*02	DQ2 trans	Гомозиготы (2 копии)
	DQA1*02	DQB1*0201		
G2	DQA1*05	DQB1*0301	DQ2 trans	Гетерозиготы (2 копии)
	DQA1*0201	DQB1*02		
G3	DQA1*05	DQB1*02	DQ2	Гетерозиготы (2 копии)
	DQA1*05	DQB1*0301	DQ7	
G3	DQA1*05	DQB1*02	DQ2	Гетерозиготы (2 копии)
	DQA1*03	DQB1*0302	DQ8	
G3	DQA1*05	DQB1*02	DQ2 (cis)	Гетерозиготы (2 копии)
	DQA1*0X	DQB1*0X		
G4	DQA1*0201	DQB1*02	DQ2 (cis)	Гомозиготы (2 копии)
	DQA1*0201	DQB1*02		
G4	DQA1*0201	DQB1*02	DQ2	Гомозиготы (2 копии)
	DQA1*0301	DQB1*0302	DQ8	
G4	DQA1*0301	DQB1*0302	DQ8	
	DQA1*0301	DQB1*0302		
G5	DQA1*0X	DQB1*0X	DQX	
	DQA1*0X	DQB1*0X	DQX	

непатогенных микроорганизмов в раннем возрасте способствует предотвращению развития целиакии. Представители нормальной микрофлоры кишечника тормозят рост и размножение условно-патогенных микроорганизмов и обладают универсальным иммуномодулирующим эффектом. Так, сообщалось, что новорожденные с семейным анамнезом целиакии имели пониженную представительство в микробиоме видов *Lactobacillus* и *Bacteroides* и более высокую численность Firmicutes по сравнению с младенцами контрольной группы [27, 28]. Однако эти ассоциативные исследования не подразумевают причинно-следственную связь между составом микробиоты и патогенезом целиакии, так как многие факторы окружающей среды влияют на состав кишечной микробиоты [29, 30]. Для подтверждения причинно-следственной связи необходимы крупномасштабные долгосрочные исследования, чтобы определить влияние кишечной микробиоты и их метаболомных профилей влиять

на потерю толерантности к глютену у генетически предрасположенных к целиакии субъектов.

Независимо от того, вызваны ли аутоиммунные заболевания большим или малым воздействием микроорганизмов, обычно считается, что адаптивный иммунитет и дисбаланс между ответами Т-хелперов являются ключевыми элементами патогенеза аутоиммунного процесса. Генетическая предрасположенность и подверженность глютену, потеря кишечной барьерной функции, провоспалительный врожденный иммунный ответ, вызванный глютенем, несоответствующий адаптивный иммунный ответ и несбалансированный микробиом кишечника, по-видимому, являются ключевыми составляющими в развитии аутоиммунитета.

Таким образом, изучение генетических маркеров остается важным и перспективным, что позволит уточнить механизмы патогенеза, прогнозировать течение патологического процесса и разработать принципы патогенетического лечения.

## Классификационная концепция целиакии

С момента открытия глютенотропной энтеропатии неоднократно предпринимались попытки оптимизировать подходы к ее классификации. В ряде работ было предложено выделить целиакию детского и взрослого возраста, полагая на различную клиническую симптоматику заболевания, однако это не получило широкого распространения среди клиницистов.

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

Терминология, используемая в настоящее время была принята еще в 2011 году в г. Осло и согласно последним Европейским рекомендациям может использоваться в клинической практике (таблица 2).

Таблица 2.

Дифференциальные признаки различных клинических форм целиакии

Критерии	Клинические формы заболевания				
	Симптомная форма	Латентная / Потенциальная форма	Серонегативная форма	Медленные ответчики на БГД	Рефрактерная форма
Серологические маркеры	+	+	-	+	+
Гистологические изменения	+	-	+	+	+
HLA-типирование	+	+	+	+	+
Эффективность БГД	+	+/-	+	-	-

В основе классификации лежит клинический подход, позволяющий выделять следующие фенотипы: симптомную и бессимптомную или латентную (субклиническую или потенциальную), серонегативную и рефрактерную формы заболевания. Ранее преобладала только симптомная форма целиакии, однако с введением в практику скрининговых серологических обследований и генетического тестирования на целиакию, количество диагностируемых бессимптомных форм резко увеличилось. В структуре симптомной формы выделяют типичную (классическую) и атипичную целиакию. К типичной симптоматике целиакии относят гастроинтестинальные проявления – нарушения стула, повышенное газообразование, абдоминальные боли, потерю веса. Атипичные проявления характеризуются полисистемными жалобами, обусловленными аутоиммунным повреждением, в виде поталогии кожи и ее придатков, очаговой алопеции, различные неврологическими расстройствами, глютеновой атаксией, фертильности, акушерской патологии, признаков рефрактерного анемического синдрома, при этом классические проявления мальабсорбции могут отсутствовать или проявляться в виде изолированного нарушения всасывания. В зависимости от развития аутоиммунного процесса различают органоспецифические и антигенспецифические внекишечные проявления. Распространенность различных клинических фенотипов целиакии может быть проявляться аутоиммунными и идиопатическими заболеваниями. К аутоиммунными заболеваниями относят: сахарный диабет I типа, тиреодит Хашимото, болезнь Грейвса, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, болезнь Аддисона, очаговую алопецию, псориаз, коллагенозы (синдром Шегрена). К идиопатическим заболеваниям включают идиопатическую дилатационную кардиомиопатию, эпилепсия с кальцификатами, церебральная атаксия и атрофия, периферическая нейропатия, атопия, саркоидоз и другие. Хромосомная патология при целиакии встречается в виде синдромов Дауна, Тернера и Вильямса.

Сложность в клинической практике представляют бессимптомные субклинические формы целиакии, включающие серонегативную целиакию, пациентов с медленным ответом на БГД (более 12 месяцев), а также рефрактерное течение заболевания с сохраняющейся яркой клинической картиной и неблагоприятным прогнозом, несмотря на элиминационный рацион питания.

Латентная или потенциальная форма целиакии протекает субклинически, впервые проявляется во взрослом или даже пожилом возрасте, при

тщательном анамнезе можно выявить отставание в физическом развитии, низкорослость, снижение гемоглобина, признаки гиповитаминоза. Характеризуется положительными серологическими и генетическими маркерами при нормальной слизистой оболочке кишечника и минимальных признаках воспаления в виде увеличения ИЭЛ.

В случае отсутствия серологических критериев и наличия гистоморфологических и генетических критериев заболевания состояние расценивается как серонегативный вариант целиакии. Причинами серонегативной целиакии являются сильное сродство между tTG и IgA anti-tTG, анти тело захватывается и откладывается в виде иммунных комплексов внутри слизистой оболочки, а не попадает в кровоток, атрофия ворсинок легкой степени, также прием иммунодепрессантов.

О рефрактерной форме целиакии говорят в случае выраженной гастроинтестинальной симптоматики на фоне безглютеновой диеты и положительным ответом на глюкокортикоидную терапию. Это состояние, характеризующееся длительной атрофией ворсин в биоптатах двенадцатиперстной кишки, наряду с симптомами мальабсорбции, несмотря на строгое соблюдение БГД в течение минимального периода 12 месяцев. При такой форме заболевания происходит длительное восстановление структуры слизистой оболочки кишки. Нередко такое течение ассоциируется с микроскопическим лимфоцитарным и коллагенозным колитами, связь которых подтверждена HLA-DR3-DQ2 гаплотипом [5, 31]

К I типу относят форму, чувствительную к кортикостероидам и иммуносупрессорам, которая редко трансформируется в Т-клеточную лимфому. Характеризуется обычным иммунофенотипом IEL (т.е. сохраненной экспрессией поверхностных CD3+, CD8+ и CD103+) и отсутствие моноклональной перестройки гена Т-клеточного рецептора (TCR).

Для II типа рефрактерной целиакии характерен высокий риск развития Т-клеточной лимфомы с формированием патологического клона МЭЛ с низким соотношением CD8+/CD3+. Характеризуется aberrантным интраэпителиальным иммунофенотип лимфоцитов > 50% интраэпителиальных Т – клеток, лишенных CD8+ по данным иммуногистохимии на фиксированных формалином парафиновых срезах и/или >20–25% CD45+ Т – клеток, не имеющих поверхностного CD3+ на проточной цитометрии), и моноклональной перестройки гена TCR [32, 33]. Полное отсутствие ответа на БГД более 12 месяцев или возобновление симптомов на фоне строгой БГД в отсутствие других причин, расценивается как первичная или

вторичная рефрактерность при целиакии. Данное состояние наблюдается у 0,04% до 1,5% больных преимущественно старше 50 лет, отличается крайне неблагоприятным прогнозом с повышенным риском развития онкопатологии и необходимостью применения иммуносупрессивной терапии.

В течение последних 20 лет во всем мире заболеваемость рефракторной формы целиакии снижается, вероятно, из-за повышения осведомленности пациентов, более строгой приверженности к БГД и большей доступности безглютеновых продуктов.

## Клинические манифестации целиакии

1. Заболевания эндокринной системы:
  - аутоиммунный тиреоидит; болезнь Грейвса;
  - сахарный диабет 1-го типа;
  - гиперпаратиреозидизм.
2. Болезни печени, желчного пузыря, поджелудочной железы:
  - аномалии желчного пузыря;
  - аутоиммунный гепатит;
  - первичный билиарный холангит;
  - стеатогепатит;
  - панкреатическая недостаточность.
3. Церебральные и неврологические нарушения:
  - церебральная атаксия;
  - невропатия;
  - эпилепсия;
  - мигрень;
  - депрессия;
  - периферическая полинейропатия.
4. Заболевания костей:
  - остеопения;
  - остеопороз;
  - переломы;
  - адентия;
  - аномалии зубной эмали.
5. Болезни кожи, слизистых, волос:
  - дерматит Дюринга;
  - язвенный стоматит;
  - псориаз;
  - алопеция.
6. Заболевания репродуктивной системы:
  - бесплодие;
  - нарушение менструального цикла;
  - невынашивание беременности.
7. Болезни сердца:
  - аутоиммунный миокардит;
  - идиопатическая кардиомиопатия.
8. Опухоли:
  - лимфомы тонкой кишки;
  - неходжкинская лимфома;
  - ротоглоточные опухоли;
  - аденокарцинома тонкой кишки.

## Дифференциальная диагностика целиакии как глютен-опосредованной патологии

Сложности дифференциальной диагностики целиакии с заболеваниями ЖКТ, аутоиммунными патологиями и другими глютен-ассоциированными состояниями связаны с мультифакториальным полиморфизмом и системными проявлениями заболевания. До 2011 года к заболеваниям, обусловленным поступлением в организм глютена, относили глютеносенситивную энтеропатию, глютеносенситивную энтеропатию и дерматит Дюринга. Однако отсутствие характерных диагностических признаков у пациентов с манифестацией клинической симптоматики при потреблении глютена, послужило поводом для пересмотра классификационной и критериальной концепции глютен-опосредованных расстройств. С этой точки зрения целиакию следует отличать от аллергических реакций на пшеницу (респираторная аллергия, пищевая аллергия, глютеносенситивная анафилаксия, вызванная физическими упражнениями, контактная крапивница) и неаутоиммунной неаллергической непереносимости глютена (НННГ). Несмотря на общий триггерный фактор для данных нозологий, они затрагивают абсолютно разные патогенетические пути развития. Аллергическая реакция на пшеницу характеризуется IgE-опосредованным механизмом гиперчувствительности немедленного типа и манифестирует прежде всего с респираторной, реже гастроинтестинальной симптоматикой.

Вероятность пищевой аллергии на глютен у взрослых увеличивается при сочетанном употреблении алкоголя, НПВС или физических нагрузках [34]. НННГ является диагнозом исключения и устанавливается при выполнении следующих условий: отрицательные маркеры аллергической реакции, серологических и гистоморфологических тестов на целиакию и быстрый положительный клинический ответ на БГД.

Классический вариант дифференциально-диагностического пути верификации целиакии включает совокупность клинических признаков, положительных серологических, гистоморфологических маркеров, определение HLA – гаплотипа и ответа на БГД.

Согласно Европейским рекомендациям серологические тесты не потеряли своего значения. Так, стандартным в скрининге на целиакию является определение высокочувствительных АТ к тТТГ IgA (98%) и IgG (70%) с учетом возможного дефицита общего Ig A. Единственным устойчивым диагностическим индикатором целиакии является высокий уровень тТГ, хотя имеется широкий диапазон (0–88%) положительных результатов у пациентов с глютеносенситивной болезнью с типом 1 типа Марша [35, 36]. Однако повышение уровня тТГ менее одной нормы по сравнению с верхним пределом нормы, было зарегистрировано у 17% пациентов, у которых

не доказано, что они страдают целиакей [37]. Стоит отметить, что низкие титры антител против tTG могут быть обнаружены у пациентов с аутоиммунным заболеванием, хроническим заболеванием печени, застойной сердечной недостаточностью, гипергаммаглобулинемией, некоторыми лимфомами и кишечными инфекциями [38]. Провокация с глютенем не нашла широкого распространения, однако может быть диагностически полезной, в случае развития атрофии ворсинок и положительной серологии. Клинический ответ на БГД является дискуссионным, поскольку многие пациенты с различными кишечными расстройствами имеют гиперчувствительность к глютену, отличающую от целиакии. Несмотря на прогресс, достигнутый в серологии, ни один из доступных в настоящее время тестов на антитела не обеспечивает чувствительность и специфичность 100%. В исследовании Fuchs et al. показали, что комбинация анти-tTG (в течение 10 раз больше порогового значения), EmA и HLA-DQ2/HLA-DQ8-позитивность (тройные критерии) имела хорошую точность во всем диапазоне вероятностей до тестирования при выявлении взрослых пациентов с целиакией [39]

Неотъемлемой частью диагностики целиакии является гистоморфологическое изучение СО тонкой кишки с забором не менее четырех биоптатов из двенадцатиперстной кишки. Морфологическая оценка биопсии двенадцатиперстной кишки, по-прежнему, имеет решающее значение для подтверждения диагноза целиакии. Однако в последние годы гистологические критерии БК радикально изменились за счет обнаружения легкой атрофии ворсинок и минимальных поражений (характеризующихся изолированным увеличением ИЭЛ), что возможно обусловлено диетическим ограничением глютена или потенциальной формой целиакии [40]. Классификация морфологических изменений, введенная Marsh, была усовершенствована Oberhuber и в настоящее время состоит из I, II, IIIa, IIIb, IIIc и IV стадий [41, 42]. Согласно классификации, стадия Marsh 0, характеризующейся увеличением межэпителиальных лимфоцитов до 35–40/100 энтероцитов на фоне неизменной СО, в настоящее время не получила широкого распространения из-за низкой диагностической значимости. Несмотря на то, что усиление лимфоцитарной инфильтрации эпителия считается ранней реакцией на глютен, следует учитывать возможность выявления данного признака при других нозологиях: пищевая непереносимость, кислотозависимые заболевания, инфекция *Helicobacter pylori*, инфекционные поражения ЖКТ, ревматоидном артрите, тиреоидите Хашимото, аутоиммунной энтеропатии, воспалительных заболеваниях кишечника, СРК, нецелиакийной глютеневой чувствительности, СИБР, приеме НПВС и ИПП.

Таким образом, основу диагностики составляет текущий стандарт следующие критерии: (1) типичные признаки и симптомы (диарея и нарушение сорбции); (2) положительные антитела (исключен при серонегативной форме); (3) HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 положительность; (4) поражение кишечника (ворсинчатая атрофия, криптовая дисфункция или незначительные поражения), исключен

при потенциальной форме; (5) клинический ответ на БГД (исключен при рефрактерной форме) [43].

Важным условием диагностики является присутствие в рационе глютена на момент проведения серологического и гистологического исследований, так как на фоне БГД происходит нормализация архитектоники СО и серологического профиля. Например, чувствительность АТ к tTTG IgA у больных приверженных БГД в течение года снижается до 16% [44]. Верификация диагноза в случае соблюдения БГД проводится с использованием генетического тестирования.

Персонализированный подход применяется при субклинических формах заболевания, в случае отсутствия у пациента типичных критериев диагностики. Решающая роль в таком случае принадлежит генетическому профилю HLA, отрицательные результаты которого позволяют исключить диагноз целиакии. Следует отметить, что носительство отдельных аллелей молекулы DQ2 сопряжено с различным риском развития целиакии. Так, HLA DQ2.5 определяет очень высокую, а HLA DQ2.2 – низкую предрасположенность в зависимости от сочетания специфических аллелей, согласно классификации Jeannin et al. (2004 г.) (G1–G5) [45]. Таким образом, генетическое исследование не является рутинной методикой обследования пациентов, проведение генетической диагностики необходимо для исключения целиакии в отдельных клинических ситуациях, включая:

- гистологическую картину, соответствующую Marsh I–II у серонегативных пациентов;
- верификацию диагноза у пациентов, соблюдающих БГД;
- при противоречивых результатах специфических серологических маркеров и гистоморфологических показателей.

Полиморфизм клинической картины целиакии с развитием иммуопосредованной энтеропатии, системности поражения и полиморбидности со стороны органов пищеварения указывает на необходимость оценки сочетанной патологии и проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями, протекающих с гастроэнтерологической симптоматикой (ВЗК, СРК, онкологические заболевания ЖКТ, аутоиммунная энтеропатия, инфекционная патология и другие).

В связи с системным характером заболевания рекомендован комплекс лабораторно-инструментальных исследований, включающий ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы, бактериологическое исследование кала, исследование на дисбиоз, рентгеновская денситометрия для определения минеральной плотности, колоноскопия с мультифокальной биопсией, компьютерная томография органов брюшной полости, гидро-магнитно-резонансная томография кишечника, капсульная эндоскопия.

Целиакию считают заболеванием «всей жизни», при котором не происходит самоизлечение в случае несоблюдения патогенетического питания. В то же время при соблюдении основного принципа исключения глютена из рациона у пациентов,

доказано устранение кишечных и внекишечных симптомов, снижение воспалительной реакции и иммунореактивности СОТК, восстановления кишечных ворсинок, снижение аутоантител, что делает пациентов здоровыми. Основным направлением немедикаментозного лечения при целиакии является патогенетическое питание. Трудность соблюдения данного питания заключается в том, что во время нарушения диеты нет непосредственной зависимости между употреблением злаков и развитием незамедлительных клинических симптомов, так называемый период мнимого благополучия, однако повреждающее действие глютена можно обнаружить при морфологическом изучении биоптата СОТК.

Основополагающими принципами диетотерапии являются достижение адекватности химического состава и ценности диеты с учетом нарушенного метаболического звена, адаптации ферментных систем и клинко-патогенетических особенностей болезни. Кроме БГД, требуется коррекция дисбиотических нарушений и витаминно-минеральной недостаточности.

Кроме того, диета считается эффективной в профилактике ряда осложнений. Однако, наблюдениями многоцентровых исследований отмечено некоторые недостатки, включая негативное влияние на качество жизни, психологические проблемы, страх непроизвольного / непреднамеренного употребления глютена, дефицит витаминов и минералов, метаболический синдром, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и стойкие запоры [46].

Представление о болезни как об отклонении от нормального ферментного и метаболического статуса организма позволяет определить роль сбалансированного питания, адаптированного к особенностям нарушения обмена и способствовать

## Заключение

Целиакия это заболевание с алиментарно-опосредованным расстройством, возникающее при взаимодействии сложных мультифакториальных составляющих, являющееся современной проблемой урбанизированного общества. Наряду с генетической предрасположенностью и глютен, важное значение принадлежит факторам окружающей среды, в том числе, дисбиотически измененной микробиоте кишечника [49, 50]. Необходимость коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с целиакией требует современных подходов, включающих использование пробиотиков и метабиотиков, таких как VSL#3 и масляная кислота в виде комбинации бутирата кальция и инулина, в дополнение к безглютеновой диете [47, 51].

восстановления поврежденных болезнью ферментных систем и регулирующих их механизмов. Поэтому питание рассматривается как фактор регуляции обмена веществ с учетом клинко-патогенетических особенностей, главным критерием в определении показаний к дифференцированному назначению диетотерапии является правильно поставленный диагноз. Таким образом, соблюдение диетических рекомендаций у больных целиакией оказывает положительный эффект и повышает эффективность медикаментозного лечения.

В настоящее время ведется поиск способов лечения целиакии с учетом всех патогенетических механизмов развития заболевания. К основным направлениям терапии относят:

- ферментная терапия: использование пролил-эндопептидазы для расщепления глютена и снижения его токсичности. Так, в исследовании, посвященном пробиотикам (штамм VSL#3), доказывалось, что эти бактерии способны к гидролизу пептидов глиаина, участвующих в патогенезе целиакии [47];
- генетическая модификация глютена для детоксикации;
- иммуномодулирующая терапия: селективное ингибирование тканевой трансглутаминазы в слизистой оболочке тонкой кишки, применение антител к интерлейкину-15 и др.;
- восстановление кишечного барьера: ингибирование белка зонулина, регулирующего кишечную проницаемость;
- использование специфической вакцины для развития толерантности к глютену [48].

Данные разработки весьма перспективны в случае непреднамеренного приема глютена, и, возможно, в скором будущем постулат о единственном способе лечения целиакии будет пересмотрен.

Сложности ранней диагностики обусловлены клиническим и генетическим полиморфизмом, а также отсутствием четкой связи заболевания с приемом продуктов, содержащих глютен, и незамедлительной реакцией организма и строгих критериев диагностики. Выявление генетического профиля HLA DQ у пациентов с гастроэнтерологической симптоматикой делает диагноз очевидным и является рекомендацией к модификации пищевого рациона с исключением глютена.

Более 5% современного населения имеет генетическую предрасположенность к целиакии. Они составляют существенную пропорцию современного общества и заслуживают «безглютеновую альтернативу» не только в медицинском понимании, но и в выборе повседневного образа жизни.

## Литература | References

- Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014 Nov 18;14:194. doi: 10.1186/s12876-014-0194-x. PMID: 25404189; PMCID: PMC4236812.
- Volta U., Caio G, Tovoli F. *et al.* Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol.* 2013 10, 383–392. Doi: 10.1038/cmi.2013.28
- De Lorgeril M., Salen P. Gluten and wheat intolerance today: are modern wheat strains involved? *International Journal of Food Sciences and Nutrition.* 2014 65:5, 577–581. DOI: 10.3109/09637486.2014.886185
- Parfenov A. I., Maev I. G., Baranov A. A. *et al.* [All-Russian Consensus on the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults \* Adopted at the 42nd Scientific Session of the Central Scientific Research Institute of Geology]. *Pediatrics is an appendix to the Consilium Medicum magazine.* 2016; 1: 6–19. (In Russ.)  
Парфенов А. И., Маев И. Г., Баранов А. А. [и др.] Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых\*Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ. Педиатрия – приложение к журналу «Consilium Medicum». 2016;1:6–19.
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R. *et al.* United European Gastroenterology Journal, 13 Apr 2019, 7(5):583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125 PMID: 31210940 PMCID: PMC6545713.
- Sapone, A., Bai, J.C., Ciacci, C. *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 10, 13 (2012). Doi: 10.1186/1741-7015-10-13
- Oxentenko A. S., Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Mayo Clinic Proceedings.* 2019 December 94;12, 2556–2571. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.02.019
- Riddle MS, Murray JA, Porter CK. The incidence and risk of celiac disease in a healthy US adult population. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(8): 1248–55. DOI: 10.1038/ajg.2012.130
- Jansson-Knodell, C. L., Hujoel, I. A., West, C. P., Taneja, V., Prokop, L. J., Rubio-Tapia, A., & Murray, J. A. (2019). Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(10), 1954–1968.e13. Doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.013
- King JA, Jeong J, Underwood FE, *et al.* Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology.* 2020 Apr;115(4):507–525. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000523.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, *et al.*; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med.* 2010;42(8):587–95. doi: 10.3109/07853890.2010.505931. Fasano A., Catassi C. Celiac disease. A. Fasano, C. Catassi. *N Engl J Med.* 2012, Vol. 367, pp. 2419–26.
- Jelínková, Lenka, Tučková, Ludmila, Cinová, Jana, Flegelová, Zuzana and Tlaskalová-Hogenová, Helena(2004), Gliadin stimulates human monocytes to production of IL-8 and TNF- $\alpha$  through a mechanism involving NF- $\kappa$ B, *FEBS Letters*, 571, doi: 10.1016/j.febslet.2004.06.057
- Lammers, K.M., Khandelwal, S., Chaudhry, F., Kryszak, D., Puppa, E.L., Casolaro, V. and Fasano, A. (2011), Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with coeliac disease. *Immunology*, 132: 432–440. Doi: 10.1111/j.1365-2567.2010.03378.x
- Silano M, Vincentini O, De Vincenzi M. Toxic, immunostimulatory and antagonist gluten peptides in celiac disease. *Curr Med Chem.* 2009;16(12): 1489–1498.
- Oreshko L.S. [Historical and clinical aspects of celiac disease: monograph]. SPb.: SPbGMA them. I.I. Mechnikova, 2010. 120 p. (In Russ.)  
Орешко Л. С.. Исторические и клинические аспекты целиакии: монография. – СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2010. – 120 с.
- Pagliari D., Urgesi R., Frosali S., *et al.* The interaction among microbiota, immunity, and genetic and dietary factors is the condicio sine qua non celiac disease can develop. *J Immunol Res.* 2015;2:1–10. DOI:10.1155/2015/123653
- Rostami-Nejad M., Romanos J., Rostami K., Ganji A., *et al.* Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(20): 6302–8.
- Spurkland A., Sollid L. M., Polanco I., Vartdal F., Thorsby E. Hla-dr and -dq genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-dr3 or non-dr5/7. *Hum Immunol.* 1992; 35:188–192. DOI: 10.1016/0198-8859(92)90104-u
- Catassi C., Fasano A. Celiac disease. *Current opinion in Gastroenterology.* 2008;24: 687–691. DOI:10.1097/MOG.0b013e32830edc1e
- Brown N.K., Guandalini S., Semrad C., Kupfer S.S. A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *A Am J Gastroenterol.* 2019;114(10):1587–1592. DOI: 10.14309/ajg.00000000000000310
- Holopainen P., Mustalahti K., Uimari P., *et al.* Candidate gene regions and genetic heterogeneity in gluten sensitivity. *Gut.* 2001;48:696–701. DOI:10.1136/gut.48.5.696
- Evaluation of cytokine polymorphisms (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  and IL-10) in Down patients with coeliac disease. *Dig Liver Dis. Dec.* 2005; 37(12):923–927. DOI:10.1016/j.dld.2005.08.001
- Lázár-Molnár E., Snyder M. The Role of Human Leukocyte Antigen in Celiac Disease Diagnostics. *Clin Lab Med.* 2018;38(4):655–668. DOI: 10.1016/j.cll.2018.07.007
- Karell K., Louka A. S., Moodie S. J. *et al.* European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum.Immunol.* 2003;64:469–477. DOI:10.1016/S0198-8859(03)00027-2
- Verdu E.F., Galipeau H. J., Jabri B. Novel players in celiac disease pathogenesis: the role of gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;185:2969–82. DOI:10.1038/nrgastro.2015.90
- Sellitto M., Bai G., Serena G., *et al.* Proof of concept of microbiome metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS One.* 2012;7: e33387. DOI:10.1371/journal.pone.0033387
- Olivares M., Neef A., Castillejo G., *et al.* The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut.* 2015;64:406–417. DOI:10.1136/gutjnl-2014-306931

28. Lionetti E., Castellana S., Francavilla R., et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014;371:1295–303. DOI:10.1056/NEJMoa1400697
29. Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E., et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1304–15. DOI:10.1056/NEJMoa1404172
30. Cellier, C., Grosdidier E. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet.* 2000;356:203–208. DOI:10.1016/S0140-6736(00)02481-8
31. Rowinski S.A., Christensen E. Epidemiologic and therapeutic aspects of refractory coeliac disease – a systematic review. *Dan Med J.* 2016;63(12): A5307.
32. Eigner W., Bashir K., Primas C., et al. Dynamics of occurrence of refractory coeliac disease and associated complications over 25 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45: 364–372. DOI:10.1111/apt.13867
33. Mesova A.M., Sanbaev D.M. [Differential diagnosis of diseases associated with gluten intolerance (literature review)]. *KazNMU Bulletin.* 2016; 3: 10–15. (In Russ.)  
 Месова А. М., Санбаев Д. М. Дифференциальная диагностика заболеваний, связанных с непереносимостью глютена (обзор литературы). *КазНМУ Вестник.* 2016;3:10–15.
34. Ierardi E., Gusepp L., Piscitelli D., et al. Seronegative celiac disease: Where is the specific setting? *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench.* 2015; 8:110–116.
35. Krums LM, Parfenov AI, Sabelnikova EA, et al. [Seronegative celiac disease: A case report]. *Ter Arkh.* 2016;88(2):75–77. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688275-77  
 Крумс Л. М., Парфенов А. И., Сабельникова Е. А., и Соавт. Серонегативная целиакия. *Терапевтический архив.* 2016; 88(2):75–77. DOI: 10.17116/terarkh201688275-77
36. Aziz I., Ki T., Goodwin J.G., Sanders D.S. Predictors of celiac disease in cases of intraepithelial duodenal lymphocytosis in adults. *J. Clin. Gastroenterologist.* 2015;49: 477–482. DOI: 10.1097/MCG.000000000000184
37. Brown I., Bettington M., Rosty C. The role of histopathology in the diagnosis and management of coeliac disease and other malabsorptive conditions. *Histopathology.* 2021;78;1:88–105. Doi: 10.1111/his.14262
38. Fuchs V., Kurppa K., Huhtala H., et al. Serology-based criteria for adult coeliac disease have excellent accuracy across the range of pre-test probabilities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49: 277–284. DOI: 10.1111/apt.15109
39. Volta U., Caio G., Boschetti E., et al. Seronegative celiac disease: shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis.* 2016;48:1018–22. DOI: 10.1016/j.dld.2016.05.024
40. Oberhuber G., Granditsch G., Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:1185–94. DOI: 10.1097/00042737-199910000-00019
41. Corazza G.R., Villanacci V. Coeliac disease: some considerations on the histological diagnosis. *J Clin Pathol.* 2005;58:573–4.
42. Catassi C., Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123:691–693. DOI:10.1016/j.amjmed.2010.02.019
43. Rashtak S., Ettore M. W., Homburger H. A., Murray J. A. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:426–432. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.030
44. Zakharova I.N., Borovik T.E., Roslavtseva E. A., Kasatkina E.N., Dmitrieva Yu.A. [Genetic markers of celiac disease: modern concepts]. *Pediatr.* 2014;5(2): 19–24. (In Russ.)  
 Захарова И. Н., Боровик Т. Э., Рославцева Е. А., Касаткина Е. Н., Дмитриева Ю. А. Генетические маркеры целиакии: современные представления. *Педиатр.* 2014;5(2): 19–24.
45. West J., Logan R.F., Card T.R., et al. Risk of vascular disease in adults with diagnosed coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:73–79. DOI:10.1111/j.1365-2036.2004.02008.x
46. Midhagen G., Hallert C. High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98.:2023–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07632.x
47. De Angelis M., Rizzelli C. G., Fasano A. et al. M.50. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006;1762(1):80–93.
48. Di Sabatino A, Corazza GR. Epitope-specific immunotherapy: a vaccine for coeliac disease? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jul;2(7):464–465. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30141-3
49. Sitkin S.I., Avalueva E.B., Oreshko L.S., Khavkin A.I. Intestinal microbiota and dysbiosis in celiac disease. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(2):116–122. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-116-122  
 Ситкин С. И., Авалуева Е. Б., Орешко Л. С., Хавкин А. И. Микробиота и дисбиоз кишечника при целиакии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2021;66(2):116–122. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-2-116-122.
50. Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, et al. Gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2017;(1):8–30. (In Russ.)  
 Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н., Радченко В. Г. и др. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(1):8–30.
51. Sitkin S.I., Vakhitov T. Ya., Tkachenko E. I., et al. Dysbiosis in ulcerative colitis and celiac disease and its therapeutic correction by butyric acid plus inulin. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2017;(6):77–98. (In Russ.)  
 Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Ткаченко Е. И., Орешко Л. С., Жигалова Т. Н., Радченко В. Г. и др. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(6):77–98.