

М.О. Ревна

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Аллергические болезни и целиакия — механизмы соприкосновения и различия

Контактная информация:

Ревна Мария Олеговна, доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии, заведующая 4-м педиатрическим отделением клиники СПбГПМА

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел.: (812) 542-86-86

Статья поступила: 06.08.2009 г., принята к печати: 23.12.2009 г.

Статья посвящена дифференцированию аллергической патологии и целиакии у детей. Подробно описаны механизмы патогенеза иммунного воспаления при целиакии, клиническая картина с основными и дополнительными симптомами и маркерами болезни. Приведены результаты собственных исследований и разработанный автором диагностический алгоритм.

Ключевые слова: аллергические болезни, целиакия, дети.

76

Одна из сложных проблем, стоящих перед педиатрами в России — это дифференцирование аллергической патологии и целиакии. Справедливости ради нужно отметить, что у исследователей и практических докторов на Западе, в течение многих десятков лет занимающихся целиакией, интерес к проблеме минимален и лишь единичные работы посвящены связи целиакии и аллергических болезней [1–3]. Однако некоторые синдромы, традиционно ассоциируемые только с аллергией, широко встречаются и при целиакии, а их мозаичность требует обязательных дифференциально-диагностических мероприятий между этими двумя состояниями.

Реакции на пищу могут быть разделены на две большие категории в зависимости от вовлечения иммунной системы. Термины «пищевая аллергия» и «гиперчувствительность к пище» являются синонимами, но относятся только к иммуноопосредованным реакциям.

Термин «пищевая интолерантность», или «непереносимость», используется только для описания реакций на пищу, происходящих без вовлечения иммунной системы (табл. 1) [4].

IgE опосредованные реакции немедленного типа играют ведущую роль в механизме развития пищевой аллергии, в то время как гиперчувствительность замедленного типа может являться составной частью иммунологической реакции не только на белок коровьего молока, но и на глютен у больных целиакией. Дегрануляция тучных клеток, расположенных по всей длине кишки и практически во всех ее слоях, включая глубокие [5], приводит в конечном итоге к усилению моторики кишки, гиперсекреции слизи, повышению проницаемости кишечного эпителия. При длительном персистировании аллергена запускаются позднефазовые иммунологические реакции, принимающие участие и в патогенезе целиакии. Все вышеизложенное объясняет сложность терапевтического воздействия на подавление аллергической реакции в кишке [6].

Для более широкого взгляда на патофизиологические основы целиакии необходимо остановиться на вопросах патогенеза. Как только глютен попадает в кишку больного целиакией и проходит через эпителий (что можно наблюдать при использовании меченого глюте-

M.O. Revnova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy

Allergic pathology and celiac disease — mechanism of community and differences

The article is devoted to the differentiation of allergic diseases and celiac in children. It covers in detail the mechanisms of the pathogenesis of immune inflammation in celiac disease, clinical picture with the main and additional symptoms and markers of this pathology. In the article the author shares data of her own experience and provides the own diagnostic algorithm.

Key words: allergic pathology, celiac disease, children.

Таблица 1. Дифференциальный диагноз реакций на пищу (Shanahan F., Targan S., 1991)

Механизмы с участием иммунных реакций	
Ранние	IgE-опосредованные
Отсроченные:	Замедленные реакции с вовлечением клеточного звена иммунитета и иммунных комплексов и пр. (например, целиакия, некоторые случаи аллергии к белкам коровьего молока)
Механизмы без участия иммунных реакций	
Гастроинтестинальные	Лактазная недостаточность
Системные	Дефицит 6-фосфатдегидрогеназы
Фармакологические	Кофеин, тирамин, серотонин, гистамин, алкоголь и пр.
Токсические	Ботулизм, токсины грибов и пр.
Инфекционные	Сальмонеллез и пр.
Добавки к пище	Антибиотики, пестициды, глутаматы, бензоаты, нитриты, нитраты и пр.
Болезни желудочно-кишечного тракта	Язвенная болезнь, холелитиаз
Психогенные	Фобии, псевдопищевая аллергия

на под электронным микроскопом), начинается каскадная реакция, которая видна уже через 24 часа [7, 8]. Антигенпрезентирующие клетки, к которым относятся макрофаги, «узнают» и захватывают антигены глютена. Тканевая трансглутаминаза дезаминирует глютен, богатый пролином и глутамином, с образованием нескольких отрицательно заряженных остатков. Молекулы DQ2 и DQ8 презентуют комплекс пептидов Т клеткам, а процесс дезаминирования значительно увеличивает связывающую способность пептидов глиадина к молекулам, расположенным на мембранах антигенпрезентирующих клеток (HLA). Очень важно, что Т клетки узнают только пептиды глютена, презентованные DQ2 и DQ8 или, возможно, другими генами [9–11]. После презентации антигена CD4+ Т клеткам, они активируются и начинают дифференцироваться в Th1 и Th2 клетки-хелперы, из которых Th1, продуцируя интерферон γ и фактор некроза опухоли α , активируют клеточно-опосредованную иммунную регуляцию и цитокиновый каскад при участии металлопротеиназ, вызывая пролиферацию эпителия и гиперплазию крипт [12]. Th2 лимфоциты, отвечающие за гуморальный ответ, активируют В клетки к выработке антител к тканевой трансглутаминазе и глютену. Параллельно этому процессу В клетки получают сигналы, и, по неизвестным причинам, начинают вырабатывать аутоантитела против своей тканевой трансглутаминазы, роль которых пока не изучена. Блокирование тканевой трансглутаминазы аутоантителами ведет к деструктивным процессам в эпителии и слизистой оболочке кишки [13]. Результатом является массовый апоптоз эпителиальных клеток, атрофия ворсинок и пролиферация клеток эпителия крипт, что является типичным для целиакии и определяется в биоптатах слизистой тонкой кишки. Вследствие этих процессов еще больше повышается проницаемость слизистой оболочки [14]. Однако через истонченную слизистую оболочку тонкой кишки проходят и макромолекулы белка, обеспечивающие аллергические и псевдоаллергические реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Небольшие количества белковых составляющих пищи, включающих глиадины, могут достигать собственной пластинки, особенно при нарушении целостности слизи-

стой оболочки, как при инфекционных процессах, так и при химических и механических повреждениях. У генетически предрасположенных индивидуумов с положительными HLA DQ2/DQ8 глиадины презентуются специализированными антигенпрезентирующими клетками — макрофагами, дендритными клетками и В лимфоцитами, которые направляют ответ Т клеток в сторону продукции антител (Th2) или по направлению воспаления и ремоделирования ткани (Th1). Th1 клетки продуцируют фактор некроза опухоли, который индуцирует выработку матричных металлопротеаз в фибробластах кишки. Матричная металлопротеиназа-3 играет доминирующую роль в ремоделировании ткани, так как участвует в разрушении различных неколлагеновых составляющих матрикса и активирует матричную металлопротеиназу-1, основную протеазу, разрушающую фибриллы коллагена. Мононуклеары, эндотелиальные клетки и фибробласты также являются основным источником тканевой трансглутаминазы (tTG). Таким образом, токсическое воздействие глютена на слизистую тонкой кишки обусловлено наличием глютен-реактивных CD4+ Т клеток, имеющих множество эпитопов к глютену; генетической рестрикцией локусов, кодирующих образование DQ2 и DQ8, белков; повышением иммунного ответа против деамидированных пептидов и наличием аутоиммунного ответа против трансглутаминаз; повреждением ворсинок энтероцитов образующимися лимфокинами и антителами, в результате чего атрофируется слизистая оболочка. Интенсивность пролиферации эпителия при этом возрастает в 3 раза. Развивается гиперрегенераторная атрофия — процесс, который никогда не развивается у больных аллергической энтеропатией. Из приведенных данных видно, что механизм ответа на воздействие глютена на «детерминированную» слизистую оболочку тонкой кишки отличается от первичного иммунного ответа на воздействие аллергена, включающего реакции гиперчувствительности немедленного типа и гиперчувствительности замедленного типа. Однако при длительном персистировании аллергена на антигенпредставляющих клетках постепенно начинается воспаление под действием набора цитокинов, что в комбинации с различными механизмами аллергии и псевдоаллергии-

Таблица 2. Диагностические маркеры целиакии (клинические и биохимические) с определением их коэффициентов

Признак	Критерии	Весовые коэффициенты
1. Характер стула:	Кашицеобразный, жидкий, глинистый	+8,0 баллов
	Норма	0 баллов
2. Количество стула:	Обильный	+9,0 баллов
	Нормальное количество	0 баллов
3. Частота в сутки:	3 и более раз в сутки	+6,5 балла
	1–2 раза в сутки	0 баллов
4. Боли в животе:	1–2 раза в месяц или чаще	+5,8 балла
	Отсутствуют или реже 1 раза в месяц	0 баллов
5. Аппетит:	Снижен или резко повышен	+5,7 балла
	Нормальный	0 баллов
6. Рвота:	От редкой до ежедневной	+3,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
7. Боли в костях:	От редких умеренных до частых сильных	+3,8 балла
	Отсутствуют	0 баллов
8. Сколиоз:	Есть	+1,8 балла
	Отсутствует	0 баллов
9. Головная боль:	От слабой редкой до сильной ежедневной	+3,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
10. Агрессивность:	Есть	+2,1 балла
	Отсутствует	0 баллов
11. Масса тела:	Снижение свыше 1δ на момент осмотра	+4,0 балла
	Норма	0 баллов
12. Рост:	Снижение свыше 1δ на момент осмотра	+2,5 баллов
	Норма	0 баллов
13. Утомляемость:	Имеется в разной степени	+3,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
14. Стоматит:	От редких до частых проявлений	+2,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
15. Фурункулез:	От редких до частых проявлений	+1,4 балла
	Отсутствует	0 баллов
16. Увеличение лимфатических узлов:	От редких до частых проявлений	+1,2 балла
	Отсутствует	0 баллов
17. АГА IgA:	Повышен	+2,5 балла
	Норма	0 баллов
18. АГА IgG:	Повышен	+2,8 балла
	Норма	0 баллов

Примечание.
АГА — антитела к глиадину.

ческих реакций может напоминать вариант патогенеза целиакии, но без развития гиперрегенераторных атрофических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки. Вследствие значительного истончения слизистой оболочки тонкой кишки у больных целиакией нарушается ее барьерная функция, и во внутреннюю среду организма попадает большое количество нерасщепленных белков с антигенными свойствами. Данный процесс вызывает или усугубляет клинические проявления уже имеющихся аллергических болезней [15].

В нашем исследовании под наблюдением находились 306 детей, больных целиакией, в возрасте от 9 месяцев до 17 лет. По частоте встречаемости симптомов болезни были разделены на основные (отмечались более, чем у 40% детей) и дополнительные (выявлялись менее, чем у 40% обследованных).

Основными симптомами и маркерами целиакии у детей были: обильный зловонный светлый стул 2 и более раз в день, увеличение окружности живота, абдоминальные боли, рвота, снижение или повышение аппетита, отставание в массе тела и росте, боли в костях, кариес, переломы костей более 2 раз в анамнезе, раздражительность, агрессивность, беспокойный сон, снохождение, бессонница, атопический дерматит, частые ОРИ, утомляемость, наличие жирных кислот и их солей в серии копрограмм, дисбактериоз кишечника, эндоскопические маркеры целиакии.

Дополнительными симптомами и маркерами целиакии у детей были: плохая память, стойкие запоры, мышечная слабость, повторяющиеся мышечные судороги, обмороки, парестезии, кровотечения из носа, ювенильные маточные и другие кровотечения, нарушения менструального цикла, фолликулярный гиперкератоз, нарушение сумеречного зрения, кожный зуд, респираторные формы аллергии, выпадение волос вплоть до алопеции, витилиго, фурункулез, рецидивирующие стоматиты, гипопроотеинемические отеки; наличие у родственников сахарного диабета первого типа, полиэндокринопатий, заболеваний соединительной ткани, других аутоиммунных заболеваний, опухолей кишечника; снижение в крови альбумина, холестерина, липидов, макро- и микроэлементов, витаминов; повышение уровня антиглиадиновых антител.

Основными аллергенами, вызывающими обострения проявлений атопического дерматита у обследованных детей, были молоко (15 детей — 14,2% случаев), куриное яйцо, рыба (59 пациентов — 55,7% обследованных), пшеница (4 ребенка — 3,8% детей). Обструктивный бронхит отмечался у 37 (15,3%) детей, бронхиальная астма — у 20 детей, что составило 8,2%.

Наряду с пищевыми аллергенами обострения болезни у этих детей вызывали бытовые аллергены — домашняя пыль и шерсть животных.

В последние годы обсуждается вопрос аллергической реакции на глютен. С нашей точки зрения, она существует, но на вполне определенные злаки — пшеницу, рожь, пшено, рис, кукурузу и не имеет отношения к механизму развития целиакии. Если и существует аллергическая реакция на глютен, то не обязательно на его токсические для больных целиакией фракции. Аллергия к злаковым не приводит к столь тяжелым клиническим проявлениям, какие отмечаются при целиакии.

Наиболее труден дифференциальный диагноз целиакии и аллергии к белкам коровьего молока у детей раннего возраста. Для стандартизации процесса распознавания целиакии мы предложили вариант «этапного» построения диагноза, модифицированный с учетом последних данных. Диагностический алгоритм включает следующие этапы.

- I. Клинико-лабораторный этап: сочетание 3 основных симптомов или 2 основных и 2 и более дополнительных — подозрение на целиакию.
- II. Биохимический этап: повышение уровня IgA и/или IgG антител к глиадину, тканевой трансглутаминазы, определяемых до назначения диеты — целиакия возможна с большой степенью вероятности.
- III. Инструментальный этап: выявление атрофии слизистой двенадцатиперстной кишки визуально и характерных морфологических признаков в биоптате двенадцатиперстной кишки до диеты и улучшение морфометрических показателей при соблюдении ребенком безглютеновой диеты — целиакия подтверждена.
- IV. Дополнительный этап: наличие генетических маркеров целиакии HLA DQ2/DQ8, имеющих у 92–95% больных целиакией, позволяет установить окончательный диагноз целиакии и исключить повторную биопсию двенадцатиперстной кишки на фоне соблюдения ребенком диеты через 1 год. В случае сомнения в диагнозе показана провокационная проба с глютенем.

На основании статистического анализа мы выявили наиболее часто встречающиеся симптомы, определив их соответствующие диагностические коэффициенты, и составили диагностическую таблицу. Оценка этих данных может помочь врачу заподозрить целиакию при ее манифестной форме. Диагностические баллы получены по вероятности встречаемости признаков в основной группе и группе сравнения. Оценка проводилась по 18 признакам, приведенным в табл. 2. Представленные признаки оценены в группе сравнения — у детей, не имеющих целиакии. При сумме баллов 30 и более — ребенка необходимо тщательно обследовать на целиакию, то есть исключить наличие антиглиадиновых антител, тканевой трансглутаминазы, провести исследование биоптата слизистой двенадцатиперстной кишки и, кроме того, определить HLA DQ2 и DQ8. Таким образом, анализ данных анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных исследований могут оказать помощь в диагностике целиакии и пищевой аллергии (табл. 3). Самой сложной группой являются дети с сочетанной патологией; группа немногочисленна, но эти больные требуют многолетнего наблюдения.

Таблица 3. Дифференциальный диагноз целиакии и пищевой аллергии у детей раннего возраста

Признаки	Целиакия	Пищевая аллергия
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям	+	++
Атопический дерматит	+	++
Отеки Квинке, эпизоды крапивницы в анамнезе	±	++
Аллергическая реакция при контакте с причиннозначимым аллергеном	±	++
Стул более 2 раз в сутки	+++	++
Стул с непереваренной пищей	+++	+
Стул глинистый	++	±
Стул рыхлый, кашицеобразный	+++	++
Кровь в стуле	±	±
Стул обильный	+++	+
Слизь в стуле	±	++
Боли в животе	++	++
Отставание в массе тела	++	±
Отставание в росте	++	–
Боли в костях, суставах	++	+
Остеопороз	++	–
Агрессивность, раздражительность, головная боль	++	±
Эозинофилия	±	++
Повышение общего Ig E	±	++
Наличие причиннозначимых аллергенов	±	++
Повышение антиглиадиновых антител	+	IgA не повышается IgG может быть повышен
Наличие HLA DQ2/DQ8	92–95%	Как в популяции
Данные биоптата слизистой двенадцатиперстной кишки	Толщина слизистой оболочки снижена (менее 700μ); высота ворсинок снижена (менее 500μ); крипты углублены (более 150μ); соотношение ворсинка/крипта снижено (менее 2,5). Выражена лимфо-плазмоцитарная и эозинофильная инфильтрация, повышено количество межэпителиальных лимфоцитов	Толщина слизистой оболочки обычная (700μ), высота ворсинок в тяжелых случаях может быть несколько снижена, но не до степени атрофии; крипты не углублены; соотношение ворсинка/крипта может быть несколько снижено; небольшое увеличение количества лимфоцитов, эозинофилов, межэпителиальных лимфоцитов в норме

Примечание.

HLA DQ2/DQ8 — специфические молекулы главного комплекса гистосовместимости.

Основной этиотропной терапией при целиакии является безглютеновая диета с полным исключением из рациона питания продуктов, изготовленных из муки и зерен злаковых растений (пшеницы, ржи, овса и ячменя). Рекомендуются следующие продукты: рис, гречка, кукуруза, пшено, мясо, рыба, творог, сыр, кефир, бобовые, яйца, мед, птица, картофель, белокочанная капуста, цветная капуста, морковь, зеленый горошек, огурцы, яблоки, слива, черника, вишня, шиповник, варенье, сахар, сливочное и растительное масло [16]. При лактазной недостаточности из рациона больного временно исключается цельное молоко.

При условии строжайшего соблюдения безглютеновой диеты происходит купирование симптомов болезни, однако при попадании в кишку глютена вновь развивается атрофия. P.J. Ciclitira (1984) исследовал повреждение слизистой оболочки у больных целиакией после введения 10, 100, 500 и 1000 мг глиадины пшеницы добровольцам. Исследование биоптатов проводилось после острой нагрузки через 2, 4 и 6 часов. По результатам исследования, 10 мг глиадины в течение 6 часов не оказывали никакого воздействия. Однако введение 100 мг глиадины уже через 4 часа вызывали умеренные изменения ворсинок и повышение количества интраэпителиальных лимфоцитов. 500 и 1000 мг глиадины вызывали умеренное и сильное уплощение ворсинок в течение 4 часов. У детей подобные исследования, естественно, затруднены, но работами С. Catassi (1993) было доказано токсическое воздействие уже 100 мг глиадины. Алиментарным Кодексом (Рим, 1999) разрешен прием 10–50 мг глютена, но имеются больные, которые не переносят и 20 мг.

Причиннозначимыми аллергенами у обследованных детей были молоко, яйцо, рыба, пшеница. Проявления кожной формы аллергии в виде атопического дерматита были отмечены у 33 (13,4%) детей до назначения диеты и у 7 (2,8%) человек при соблюдении безглютеновой диеты ($p < 0,05$). Тяжелые распространенные формы болезни были у 3 (1,2%) человек до диеты и не отмечались ни у одного ребенка, соблюдавшего диету. Соответственно, возросло количество детей, не имевших

поражения кожи с 211 (85,4%) до 240 (97,2%) (данные статистически не значимы).

Количество детей с аллергическим ринитом также снизилось при соблюдении ими безглютеновой диеты: если до постановки диагноза симптомы отмечались у 31 ребенка, что составило 12,8%, то после назначения безглютеновой диеты аллергические поражения верхних дыхательных путей были у 18 (7,4%) человек ($p < 0,05$). Эпизоды обструктивного бронхита отмечались у 6 детей (2,5%) до диеты и лишь у 1 ребенка при соблюдении диеты, что составило 0,5% случаев ($p < 0,05$).

При назначении диеты детям с бронхиальной астмой отмечали уменьшение симптомов и облегчение приступов затруднения дыхания у 15 из 20 детей со среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Бронхиальная астма среднетяжелого течения отмечалась у 19 (7,8%) детей до диеты и лишь у 5 детей при соблюдении диеты, что составило 2,1%, ($p < 0,05$). У 1 ребенка (0,4%) с тяжелым течением бронхиальной астмы болезнь приняла более мягкое течение. Таким образом, аллергическая патология часто сопутствует целиакии, по всей видимости, взаимно влияя друг на друга, и лишь при соблюдении строгой безглютеновой диеты аллергические болезни проявляются либо в меньшей степени, либо достигается их стойкая ремиссия. Умеренный кожный зуд отмечался у 71 ребенка до назначения диеты, что составило 29,2% обследованных, и у 14 (5,8%) детей при соблюдении диеты ($p < 0,05$). Выраженный кожный зуд отмечался у 21 ребенка (8,6%) до диеты и только у 1 ребенка (0,4%) на фоне безглютеновой диеты.

Таким образом, аллергическая патология и целиакия объединены не только элементами патогенеза, но и общностью клинической симптоматики. Но то, что возможно при аллергических болезнях, нельзя допустить у больных целиакией — а именно, расширение диеты. Безглютеновая диета — пожизненна. **Очень опасным заблуждением является мнение некоторых практикующих врачей о том, что целиакия — это вариант аллергии, и что возможно постепенное «приучение» больного к малым дозам глютена по аналогии со специфической гипосенсибилизацией.** Это глубоко ошибочная точка зрения, наносящая непоправимый вред больному.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лайл Х.Б. Диагностика и лечение целиакии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2000. 23 с.
2. Фролькис А.В. Энтеральная недостаточность. Л.: Наука, 1989. 207 с.
3. Levine A., Dalal I., Bujanover Y. Celiac disease associated with familial chronic urticaria and thyroid autoimmunity in child // *Pediatrics*. 1999. V. 104, № 2. P. 125.
4. Shanahan F., Targan R.S. Gastrointestinal manifestations of immunologic disorders // *Textbook of Gastroenterology*. V. 2. P. 2157–2171.
5. Sampson H.A., Buckley R.H., Metcalfe D.D. Food allergy // *JAMA*. 1987. V. 258. P. 2886.
6. Irani A.M.A., Schwartz L.B. Mast cell heterogeneity // *Clin. Exp. Allergy*. 1989. V. 19. P. 143.
7. Zimmer K.P., Mothes T., Mendez E. et al. Immunoelectron microscopical analysis of Gliadin transport pathways with enterocytes / 10 International Symposium on Coeliac Disease. Paris, 2002. P. 24.
8. Maiuri L., Picarelli A., De Marco G. et al. Gluten Sensitive disease with mild enteropathy // *Coeliac disease Tampere*. 1996. P. 61–66.
9. Molberg O., Mcadam S.N., Korner R. et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T-cells // *Nat. Med*. 1998. V. 4. P. 713–717.
10. Sollid M.L., Arentz-Hansen H., Fleckenstein B. et al. The T-cell response and control of celiac disease development / 10 International Symposium on Coeliac Disease. Paris, 2002. P. 27.
11. Lorand L., Graham R.M. Transglutaminase crosslinking enzymes with pleiotropic functions // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2004. V. 4. P. 140–156.
12. Deem R.L., Shanahan F., Targan S.R. Triggered human mucosal T-cells release tumour necrosis factor- α and interferon- γ which kill human colonic epithelial cells // *Clin. Exper. Immunol*. 1991. V. 83. P. 79–84.
13. Korponay-Szabo I.R., Halttunen T., Szalai Z. et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac antibodies // *Gut*. 2004. V. 53. P. 641–648.
14. Karell K. Dissecting genetic susceptibility to gluten sensitivity: HLA-linked risk factors in celiac disease and DH. Dissertation from the FinRed Cross. Helsinki, 2003. P. 17.
15. Луканова А.В. Значение кишечного дисбактериоза в формировании аллергического компонента и их корреляция при гастроэнтерологических заболеваниях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 1993. 23 с.
16. Златкина А.П. Глютеновая болезнь / *Лечение хронических болезней органов пищеварения*. М., 1994. С. 141–144.
17. Ciclitira P.J., Evans D.J., Fagg N.L.K. et al. Clinical testing in gliadin fractions in celiac patients // *Clin. Sci*. 1984. V. 66. P. 357–364.
18. Catassi C., Rossini M., et al. Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: A clinical and jejunal morphometry study // *Gut* 1993. V. 34. P. 1515–1519.