

## ГЛЮТЕНЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ ЦЕЛИАКИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Сабельникова Е. А.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы, охватывающий основные аспекты проблемы целиакии, включая вопросы распространенности, этиологии и патогенеза. Подробно описаны особенности клинического течения заболевания, диагностики, лечения различных клинических форм целиакии, а также обсуждаются критерии оценки эффективности терапии, вопросы реабилитации и диспансерного наблюдения.

**Ключевые слова:** глютенчувствительная целиакия, эпидемиология, антиглиадиновые антитела, антитела к тканевой трансглютаминазе, клинические формы, лечение, диспансеризация.

Глютенчувствительная целиакия (глютеновая энтеропатия) (ГЦ) — иммунозависимое заболевание, характеризующееся развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки (СОТК), вызванного приемом глютен-содержащих злаков у наследственно предрасположенных лиц. Воспаление ведет к развитию гиперрегенераторной атрофии СОТК, которая постепенно исчезает при исключении из диеты глютена — белка, содержащегося в пшенице, ржи и ячмене.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЛЮТЕНЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ЦЕЛИАКИИ.

Сравнительно недавно ГЦ считалась редким заболеванием. До 80–90-х годов прошлого столетия распространенность ГЦ в общей популяции составляла 1:1000–1:3000 [52,129], 2–13:100.000 [41,115]. Она выявляется во всех странах и регионах мира [33,129] и сохраняет устойчивую тенденцию к увеличению ее частоты [40,129]. Так, в американском многоцентровом исследовании, проведенном в 2003 году и включающем 13.145 человек, ГЦ была выявлена в 2,7% [53]. Распространенность ГЦ в Европейских странах составляет 1:100–1:300 [61,77,99], а среди детей в группах риска достигает 1:33 [72]. В России исследований по изучению распространенности ГЦ не проводилось. Исключение составляют работы, выполненные в Нижегородской области среди пациентов группы риска, результаты которых опубликованы в 2008 году [16]. Из 2364 пациентов с клиническими или лабораторными симптомами, позволяющими предположить ГЦ, она была выяв-

лена у 311 (13,1%). По данным медико-генетического центра Санкт-Петербурга, пик диагностики ГЦ приходится на возраст от 1 до 3 лет [11].

Эти данные не позволяют в настоящее время считать ГЦ редким заболеванием.

### ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.

ГЦ — одна из немногих болезней с известным этиологическим фактором — белком глютена. Удаление этого фактора — назначение больному безглютеновой или аглютеновой диеты (АГД) — позволяет продемонстрировать эффект этиологического лечения — выздоровление и восстановление СОТК. Последующее введение в рацион продуктов, содержащих глютен, предполагает развитие рецидива болезни [15].

Около 90% белка, содержащегося в пшеничной муке, составляет глютен, в состав которого входит глиадин. Наиболее токсичен  $\alpha$ -глиадин. Другие фракции глиадина также способны вызывать ГЦ. Секалин и гордеин, находящиеся во ржи и ячмене по своему строению очень близки к глиадину и оказываются на СОТК точно такой же эффект [84]. Овес редко, если вообще, активизирует ГЦ [75]. Механизм повреждающего действия глютена обусловлен как токсическим его влиянием на СОТК людей, предрасположенных к ГЦ, так и патологической реакцией Т лимфоцитов на глютен [129].

Как известно, глютен распознают DQ2 и DQ8 Т-клетки людей, предрасположенных к целиакии. Существует несколько типов специфических Т-клеток, распознающих пептиды глютена [101].

В настоящее время идентифицировано три эпитопа глютена на Т-клетках: один, ограниченный глиадином эпитоп, располагался на DQ2 (DQ2-I) [102], второй — на DQ8 (DQ8-I) [135] и третий эпитоп, ограниченный высокомолекулярным (HMW) глютенином, — на DQ8 (DQ8-HMW-I) [136].

Обсуждается значение факторов, снижающих барьерную функцию тонкой кишки и допускающих проникновение белков глютена через мембрану щеточной каймы внутрь энteroцитов. Одной из причин повышения проницаемости могут быть бактерии [122]. Это дает основание предполагать, что способность «белков глютена» вызывать болезнь может быть облегчена интеркуррентной инфекцией.

Несмотря на наличие, казалось бы, неоспоримого факта, свидетельствующего о том, что ГЦ без воздействия глютена не развивается, точного механизма развития заболевания не существует и до настоящего времени. В связи с этим по поводу патогенеза ГЦ обсуждаются различные гипотезы.

На первый взгляд наиболее логичной является **дипептидазная гипотеза**, согласно которой заболевание вполне можно объяснить сниженной активностью дипептидаз в щеточной кайме энteroцитов, в результате чего не происходит необходимого отщепления пролина от молекулы глиадина, который в последующем оказывает токсическое действие на СОТК, запуская патогенетический каскад [96]. Недостатком этой гипотезы являются данные, свидетельствующие о том, что активность ряда пролиновых пептидаз тощей кишки при ГЦ мало отличается от здоровых лиц [15].

В настоящее время **генетическая гипотеза** является одной из наиболее признанных Всемирной ассоциацией гастроэнтерологов [11]. Схематично основные звенья патогенеза согласно этой гипотезе выглядят следующим образом: глютен связывается со специфическими рецепторами энteroцитов, которые детерминированы генами системы HLA и генами, определяющими гиперчувствительность к глютену и затем передается на межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ) и лимфоциты собственной пластинки СОТК. В результате этого взаимодействия образуются специфические иммунные продукты, которые повреждают энteroциты ворсинок [11]. Определенную роль в этом процессе играют гены HLA DQ класса II и его гетеродимеры HLA-DQ2 или HLA-DQ8 [82]. Однако присутствия этих аллелей в HLA-DQ локусе недостаточно для фенотипирования болезни у их носителей [104]. Гетеродимеры HLA-DQ2 или HLA-DQ8 являются относительно общими фенотипическими маркерами у белого населения [25]. Гетеродимер DQ2, ответственный за восприимчивость к ГЦ, присутствует приблизительно у 90 % — 95 %, а гетеродимер DQ8 — у 5 % — 10 % больных целиакией [82]. Предполагается, что у лиц, генетически предрасположенных

к ГЦ, с DQ2 или DQ8 связываются «белки глютена», содержащие глутамин и пролин, которые образуются в процессе гидролитического расщепления глиадина в просвете кишки [104]. Однако, эпитопы глиадина непосредственно не распознаются через молекулы DQ2 и DQ8 Т-лимфоцитами, если остаток глутамина не заменяется глутаминовой кислотой [7]. Дезаминирование глутамина и преобразование его в отрицательно заряженную глутаминовую кислоту происходит с помощью тканевой трансглутаминазы (тТГ) [56,57]. Глутамины пептидов, содержащихся в глиадине, после дезаминирования легко связываются с DQ2 или DQ8 молекулами у больных ГЦ [137]. Образующиеся комплексы «DQ-пептид глиадина», активизируют Т-клетки собственной пластинки СОТК. В ответ на образовавшиеся комплексы значительно возрастает количество глиадин-специфических Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ в эпителии и в собственной пластинке слизистой оболочки. Развитие местной иммунной реакции сопровождается повышением продукцией цитокинов [85,124] пролиферацией и дифференцировкой плазматических клеток, которые синтезируют специфические антитела [50].

Повышенная продукция антител к глиадину (АГА) в СОТК у больных нелеченой ГЦ обусловлена в основном активацией плазматических клеток, производящих иммуноглобулины класса A (IgA). Продуцентов иммуноглобулинов M (IgM) и иммуноглобулинов G (IgG) значительно меньше [109]. Одновременно у больных нелеченой ГЦ повышается продукция антител к другим белкам, например к казеину, лактоглобулину и овальбумину, что объясняется, вероятно, повышением проницаемости измененной СОТК [8].

В основе **иммунологической гипотезы** патогенеза ГЦ лежит измененный иммунный ответ на глютен. Согласно этой гипотезе первичным фактором повреждения СОТК следует считать развитие в ней патологической иммунной реакции на глютен. Установлено, что энteroциты кривят экспрессируют в ответ на глютен генетически детерминированные специфические рецепторы HLA DR [64]. Длительный контакт глютена с «непрофессиональными» клетками, представляющими антиген, сопровождается персистенцией антигенов и развитием иммунологической реакции с выработкой ИЛ, активацией Т-хеллеров 1 типа [124]. Повреждение мембран энteroцитов может быть связано с нарушением структур гликопротеидных комплексов в самой мембране, которые имеют повышенное сродство по химическому составу с лектина злаковых [127]. Морфологические изменения СОТК свидетельствуют о развитии местной иммунной реакции с инфильтрацией эпителия и собственной пластинки лимфоцитами и плазмоцитами [2,104].

Однако, несмотря на значительное количество различных гипотез, патогенез ГЦ остается до конца

не раскрытым. В связи с этим предлагается рассматривать механизм развития с позиции объединения нескольких гипотез, например, энзимопатической в сочетании с иммунологической [45].

## ГРУППЫ РИСКА БОЛЬНЫХ ГЛЮТЕНЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ЦЕЛИАКИЕЙ

Активное выявление ГЦ и своевременное назначение этиотропной терапии, не только приводит к выздоровлению больных, но и является эффективной мерой первичной и вторичной профилактики заболевания, включая, злокачественные поражения [14].

В связи с этим особую значимость приобретают исследования, направленные на выявление ГЦ среди лиц, входящих в группы риска, особенно среди детей, где распространенность заболевания наиболее высокая. По данным Hill I. и соавт. [72], в группах риска среди детей, частота выявления ГЦ составила 1:33, в Финляндии 6,6% — 16,3% [40].

Следует отметить, что круг лиц, относимых в группы риска, еще четко не очерчен. Согласно рекомендациям Американской Ассоциации Гастроэнтерологов; Северо-американского Общества Педиатрической Гастроэнтерологии, Гепатологии и Питания; Национального Института Здоровья; Всемирной Организации Гастроэнтерологов; Британского Общества Гастроэнтерологов [128,134] к основным группам риска развития целиакии относятся: родственники первой и второй степени родства больных целиакией; больные с хроническими поносами, с отставанием в физическом или половом развитии, с железодефицитной анемией, с синдромом Дауна, с аутоиммунной болезнью щитовидной железы, хроническими неинфекционными гепатитами, лимфоцитарным колитом и остеопорозом.

Установлено, что риск развития ГЦ среди родственников больных целиакией составляет от 2 до 15 % [11,15].

Как известно, хроническая диарея сопровождает течение многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, а при ГЦ является одним из постоянных симптомов заболевания и встречается у 70–100% больных [11,13]. Однако недостаточная осведомленность врачей о ГЦ приводит к тому, что даже при наличии классической картины с диарейным синдромом и синдромом нарушенного всасывания, диагноз заболевания устанавливается не своевременно. Так, Gasbarrini G. с соавт. [59] проанализировали результаты мноцентрового исследования в Италии среди пожилых пациентов и установили, что даже при наличии классических симптомов СНВ диагноз ГЦ своевременно был поставлен только в 4,4% случаев.

Одним из основных клинических проявлений ГЦ является железодефицитная анемия (ЖДА)

[15,115]. При атипичном течении заболевания анемия нередко является единственным симптомом ГЦ. Так, Varma S. с соавт. [138] из 19 пациентов с анемией неясного генеза у 11 выявили морфологически подтвержденную ГЦ. Этот факт находит отражение и в работах Ransford R. A. с соавт. [121] и Howard M. R. с соавт. [78], которые выявили ГЦ соответственно у каждого 44 и 21 больного с железодефицитной или В12 дефицитной анемией.

Многочисленные исследования, проведенные в последние годы, позволили установить, что распространенность ГЦ среди всех больных с ЖДА колеблется от 2,2% до 15,9 % [78, 115, 121]. Среди пациентов с железодефицитной анемией неясной этиологии или с гипохромной анемией, рефрактерной к лечению, частота выявления ГЦ может быть еще выше и по данным литературы составляет 20–57,8% [17,113, 139]. При этом большинство обследуемых, как правило, не имеют каких-либо клинических симптомов мальабсорбции. Однако, несмотря на то, что ЖДА — распространенная патология в практике врачей первичного звена, это не служит особым поводом для углубленного обследования, особенно среди лиц молодого возраста [115]. Таким образом, целиакия, манифестирующая, как правило, дефицитом железа, в течение длительного периода времени может оставаться недиагностированной.

Из репродуктивных расстройств у больных ГЦ наблюдаются самопроизвольные аборты [58,108] и бесплодие [31,88], а у молодых женщин ГЦ может также являться причиной первичной аменореи [119]. В связи с этим проводятся исследования по выявлению ГЦ среди больных с первичным бесплодием и по данным некоторых авторов, распространенность ГЦ в данной категории больных составляет от 4 до 8% [117, 112]. Необходимость проведения данных исследований подтверждается тем фактом, что не диагностированная ГЦ увеличивает риск рождения недоношенных детей и способствует сокращению периода лактации [117], в то время, как у женщин с установленным до беременности диагнозом ГЦ, дети рождаются в срок и не отстают от своих сверстников по росту и массе [97, 38].

Анализ литературы по частоте выявления целиакии среди больных групп риска, показывает, что описанными выше группами никоим образом не исчерпывается круг лиц, у которых может быть выявлена ГЦ. Имеется много различных заболеваний, которые часто сочетаются с ГЦ. Отмечается высокая распространенность ГЦ среди больных с психическими нарушениями. Так, например, среди взрослых пациентов с синдромом Дауна, ГЦ была диагностирована у 12% больных [141].

Имеются исследования, касающиеся частоты выявления ГЦ при остеопорозе, которая колеблется в диапазоне от 3 до 10% [20,115]. Проводятся исследования по выявлению связи ГЦ с аутоиммунным тиреоидитом [66,111], лимфоцитарным колитом [93], первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным циррозом [98,131].

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ГЛЮТЕНЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ЦЕЛИАКИИ.

Морфологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики ГЦ и правильная интерпретация полученных данных во многом определяет успех лечения.

В ответ на повреждающее действие глиадина СОТК отвечает стереотипным набором реакций, главными из которых является уменьшение высоты ворсин, углубление крипт, повышение количества межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ) в эпителии ворсин и крипт и инфильтрация собственной пластинки СОТК иммунокомпетентными клетками. Патологические начинаются уже в двенадцатиперстной и затем распространяются по всей тощей кишке, уменьшаясь по мере снижения концентрации глютена в химусе. Установлено, что интенсивность пролиферации эпителия при целиакии возрастает в 3 раза, а количество клеток в криптах увеличивается приблизительно в 5 раз. Стимуляция процессов новообразования и повышение скорости миграции не полностью дифференцированных энteroцитов приводит к тому, что на поверхности ворсинок оказываются незрелые энteroциты, неспособные к выполнению своих специфических функций [15].

При целиакии СОТК обильно инфильтрирована МЭЛ. Особенno увеличено число МЭЛ, представленных Т-лимфоцитами с  $\gamma/\lambda$  рецепторами [68]. На фоне аглютеновой диеты (АГД) количество таких Т-лимфоцитов уменьшается [89, 140]. Лимфоциты, инфильтрирующие собственную пластинку, преимущественно относятся к СД4+ клеткам, обладающими специфической чувствительностью к глиадину [100] и оказывающими повреждающее действие на энteroциты [68]. В слизистой оболочке тонкой кишки в большом количестве содержатся также эозинофилы, лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, плазматические клетки, обеспечивающие местный иммунитет.

Механизмы, приводящие к морфологическим изменениям в СОТК при ГЦ еще окончательно не исследованы. Недавно на основании результатов иммуногистохимических исследований высказано предположение, что ключевыми являются два одновременно протекающих процесса: реконструирование металлопротеиназами щеточной каймы

эпителиоцита и апоптоз в атрофированной слизистой оболочке [95]. Имеются данные, указывающие на то, что антитела к тканевой трансглутаминазе (АТтТГ) способны стимулировать пролиферацию эпителия [24].

Установлено, что минимальные морфологические изменения СОТК при ГЦ могут характеризоваться только высоким числом МЭЛ, при этом количество МЭЛ может колебаться от 20 до 40 на 100 эпителиоцитов [48,29]. Поэтому определенные трудности для морфологов представляют минимальные (начальные) изменения в слизистой оболочке тонкой кишки, так как даже отсутствие гистологических признаков заболевания не всегда позволяет исключить ГЦ [114]. Это связано с тем, что ГЦ развивается постепенно — от «лимфоцитоза» слизистой оболочки и незначительной атрофии до полной ее атрофии [90].

В настоящее время одним из стандартов оценки степени выраженности патологических изменений в СОТК и их динамики на фоне терапии при ГЦ считается морфометрическое исследование. Многие исследователи проводят морфометрическое исследование СОТК и сопоставляют полученные данные с классификацией Marsh-Oberhuber, согласно которой выделяют 4 стадии атрофии [106,107]. Однако отдельные авторы считают эту классификацию «тяжелой» и предлагают более упрощенную классификацию, которая учитывает высоту ворсинок, глубину крипт и интраэпителиальный индекс [43].

Однако независимо от используемых классификаций соотношение высоты ворсин и глубины крипт в сочетании с количеством МЭЛ являются наиболее чувствительными морфологическими критериями в диагностике ГЦ, в том числе и начальных ее форм [15,19].

Важным для клиницистов вопросом является взаимосвязь между клиническими проявлениями заболевания и степенью выраженности патологических изменений в СОТК. Анализ литературы показывает противоречивую информацию в отношении корреляции между степенью атрофии и клиническим течением заболевания [26]. Исследования показывают, что полное восстановление СОТК происходит не у всех пациентов и для этого требуется длительное время.

Таким образом, точная диагностика ГЦ даже с помощью морфологического исследования не всегда является простой задачей. Учитывая тот факт, что ГЦ может протекать и в отсутствии выраженных атрофических изменений в СОТК, изучение гистологических препаратов должно проводиться опытным морфологом, знакомым с этой патологией, а для более полной характеристики гистологической картины необходимо исследование 4–6 биоптатов СОТК, которые должны быть правильно ориентированы [15].

## ИММУННЫЙ СТАТУС ПРИ ГЛЮТЕНЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ЦЕЛИАКИИ.

Основу развития и хронизации ГЦ составляют иммунологические процессы, связанные с нарушением распознавания антигенов и развитием иммунных реакций, сопровождающихся структурно-функциональными изменениями тонкой кишки [7].

Причиной тяжелых клинических проявлений, наблюдавшихся при ГЦ является развитие иммунных реакций, обусловленных активацией иммунной системы [127]. Состояние иммунной системы, связанной со СОТК обеспечивает как толерантность к различным пищевым антигенам, так и развитие патологических процессов, обусловленных иммунным ответом [60]. Особый интерес представляют МЭЛ, располагающиеся между энteroцитами. В норме количество их находится в пределах от 4 до 6/100 эпителиальных клеток, примерно 25% представлены Т-лимфоцитами. Количество МЭЛ резко возрастает при иммунных реакциях кишки на экзогенные антигены, в том числе и на «белки глютена» [15]. Имеющиеся на их поверхности рецепторы ( $\alpha/\beta$ ,  $\gamma/\delta$ ) обеспечивают распознавание антигенов [83]. При соблюдении АГД количество МЭЛ, несущих рецепторы CD8, снижается, но пропорция между  $\alpha/\beta$  и  $\gamma/\delta$  существенно не уменьшается [80]. Синтез ИЛ-1 и ИЛ-6, в свою очередь связан с активацией МЭЛ.

Повышенная продукция антител в СОТК при ГЦ обусловлена активацией иммунокомпетентных клеток, продуцирующих различные классы иммуноглобулинов. В ответ на антигенную стимуляцию глютеном происходит выработка специфических антиглиадиновых антител (АГА) двух классов иммуноглобулинов — А и Г. Первой иммунной реакцией является синтез IgA, включающей 80% IgA-продуцирующих плазматических клеток. Чувствительность определения АГА IgA у взрослых составляет 54–100%, а специфичность 71–100% [37,42]. АГА класса IgG образуются позже, после формирования иммунного ответа и сохраняются длительное время в результате образования клеток «памяти». Чувствительность определения АГА IgG составляет 57–100%, а специфичность 69–87% [37,109]. Эти данные явились основанием для использования АГА, как в диагностике ГЦ, так и в качестве скринингового метода исследования [6, 10]. Однако этот тест не является специфическим только для ГЦ, так как АГА выявляют и при других заболеваниях (ревматоидном артите, саркоидозе, рецидивирующем язвенном стоматите и даже у здоровых лиц с повышенным числом МЭЛ) [22, 32]. В связи с этим, больным с повышенным уровнем АГА для уточнения диагноза дополнительно необходимо проводить биопсию тонкой кишки. Определение АГА также показано при динамическом наблюдении за больными, соблюдающими АГД, так

как титр антител на фоне диеты снижается вплоть до полного их исчезновения [9].

Кроме этого, при ГЦ, образуется комплекс глиадин-тканевая трансглютаминаза, который вызывает иммунный ответ, приводящий к образованию АТ тТГ. Определение АТтТГ получило широкое распространение для диагностики ГЦ в связи легкостью в исполнении и благодаря доступной цене [71]. Высокая чувствительность (94–100%) и специфичность (91–100%) метода позволяет применять его как с диагностическими целями, так и для контроля за эффективностью лечения.

Под воздействием антигенов со стороны иммунной системы развивается интегрированная реакция, включая активацию Т- и В-систем лимфоцитов, приводящая не только к продукции антител, но и к повышенному синтезу цитокинов. По данным Р. Б. Гудковой [7] повышенный уровень ИЛ-1 $\beta$  и низкая концентрация ФНО $\alpha$  у нелеченых больных ГЦ характерны для начальных этапов развития иммунных реакций. У больных ГЦ высокое содержание ИЛ-4, являющееся естественным ингибитором провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИФ $\gamma$ , играет с одной стороны положительную роль, направленную на ограничение воспалительных и деструктивных процессов в СОТК. С другой стороны, развивается опосредованное воздействие ИЛ-4, усиливающее стимуляцию Т-хелперов и В-лимфоцитов. Высокая концентрация ИЛ-4 у больных ГЦ поддерживает выработку антител — к глиадину, тканевой трансглютаминазе, эндомизию и ретикулину.

Резюмируя данные литературы можно заключить, что оценка содержания цитокинов с разными функциональными свойствами является качественным показателем адекватности иммунного ответа, помогает оценивать эффективность лечения больных ГЦ и определять прогноз заболевания [7,15].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЛЮТЕНЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ ЦЕЛИАКИИ

Целиакия впервые была описана в лекции Samuel Gee в 1887, который отметил классические симптомы заболевания в виде диареи, усталости, апатии и на основе своих наблюдений сделал комментарии, что лечение может заключаться в соблюдении безглютеновой диеты.

Однако по мере изучения заболевания, стало ясно, что спектр клинических проявлений при ГЦ достаточно широк, начиная от отсутствия каких-либо симптомов и заканчивая выраженным синдромом нарушенного всасывания (СНВ). И хотя длительное время ГЦ считалась болезнью детского возраста, в настоящее время целиакия

у детей и взрослых рассматривается как единое заболевание.

Клинические проявления ГЦ у детей представлены достаточно широким спектром различных симптомов и, как правило, появляются после введение в пищевой рацион ребенка глютенсодержащих продуктов [74]. По данным Всемирной организации гастроэнтерологов к основным симптомам ГЦ у детей отнесены: снижение массо-ростовых показателей, рвота, диарея, сильные боли в животе, мышечная слабость, раздражительность, анемия, гипопротеинемия, герпетiformный дерматит, остеопороз, симптомы дефицита фолиевой кислоты [4,11]. Первые признаки нарушений пищеварения появляются, как правило, через 8–12 недель, но максимальная частота клинических проявлений приходится на возраст от 6–8 месяцев до 2–3 лет [4,11]. Успехи в изучении проблемы целиакии у детей более очевидны и имеется определенный прогресс в систематизации клинических форм заболевания среди которых выделяют: типичную, атипичную, скрытую и потенциальную формы [5,54].

**Типичная форма** обычно проявляется у детей сниженным ростом, хронической диареей, вздутием живота, мышечной слабостью, гипотонией, сниженным аппетитом и раздражительностью. Клинические признаки заболевания развиваются в течение нескольких недель или одного месяца после приема внутрь глютенсодержащих продуктов и сопровождаются уменьшением привеса или потерей веса.

**Атипичная форма** характеризуется необычными кишечными жалобами (например, симптомами подобными СРК, тошнотой, рвотой) или внекишечными проявлениями (например, низким ростом, задержкой полового созревания, железодефицитной анемией, дефектами эмали и нарушением функциональных проб печени). С атипичной формой обычно сталкиваются в старших возрастных группах детей. Герпетiformный дерматит в настоящее время расценивается как вариант целиакии.

**Скрытая форма** диагностируется тогда, когда выявляются типичные гистологические признаки глютенчувствительной энтеропатии, а жалобы при этом отсутствуют. О большом количестве случаев скрытого течения целиакии сообщается при исследовании групп риска, а также в общей популяции во время скрининговых исследований. Всесторонний клинический анализ показывает, что многие из этих «тихих» случаев действительно имеют повреждения СОТК и часто ассоциированы со сниженным психофизическим состоянием.

**Потенциальная форма** выявляется у лиц, сероположительных на ЭМА и/или АТтТГ и имеющих предрасполагающий к целиакии HLA DQ генотип (DQ2 или DQ8). При этом СОТК не изменена или имеет минимальные изменения (увеличенное

количество МЭЛ). Эти лица особо подвержены риску развития ГЦ в дальнейшей жизни [15].

Однако клинические наблюдения показали, что ГЦ может впервые проявляться во взрослом или даже пожилом возрасте и также характеризоваться широким спектром клинических симптомов.

Клинические проявления ГЦ у взрослых можно разделить на два типа: *классический тип* — преобладающим симптомом является диарея и *скрытый тип*, при котором желудочно-кишечные симптомы не выступают на первый план [62]. Последняя группа включает пациентов, имеющих внекишечные проявления ГЦ, может проявляться аутоиммунными заболеваниями или злокачественными поражениями. Этот клинический тип включает также бессимптомное течение и выявляется при скрининговых исследованиях.

По мнению некоторых исследователей разрыв между клинической и серологической распространностью демонстрирует, что большинство больных ГЦ в настоящее время не диагностируется и, вероятно, имеют скрытую форму целиакии [62]. Средняя продолжительность симптомов до установления диагноза в США составляет 11 лет [63]. По мнению авторов, длительная задержка в постановке диагноза не является уникальной для США, и обусловлена недостаточным знакомством врачей с этим заболеванием [92, 125].

Классическая форма целиакии, как показано выше, чаще встречается среди детей. В то время среди взрослых чаще выявляют малосимптомные и атипичные формы [70,105]. По мнению Harrison M. S. с соавт. [70] в половине случаев у взрослых целиакия протекает атипично или латентно.

Таким образом, анализ литературы показывает, что ГЦ может проявляться в разных возрастных периодах и характеризоваться широким спектром клинических симптомов — от классических, с СНВ III или II степени тяжести, до атипичных, проявляющихся отдельными симптомами поражения того или иного органа или системы [21,79]. В последних случаях заболевание обычно проявляется внекишечными симптомами, например, ЖДА [30,67], остеопенией или остеопорозом [110,118], бесплодием [81,117], психическими и неврологическими расстройствами [34,51] и другой патологией.

Имеются предложения выделять потенциальную форму ГЦ, которая является по существу предболезнью [15]. Для нее характерно повышение титра АГА, ЭМА и АТтТГ при сохранении нормальной структуры СОТК и отсутствии клинических симптомов нарушенного всасывания [142]. Сущность этой формы еще окончательно не определена, но признается реальной в связи с очень высоким риском появления клинико-морфологических признаков ГЦ в дальнейшем.

Таким образом, представленные сведения о симптоматике целиакии дают возможность убедиться в неоднородности и многообразии этого заболевания. Спектр клинических проявлений целиакии очень разнообразен и в настоящее время внекишечные проявления более обычны, чем классические признаки малабсорбции.

## ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время основным методом лечения больных ГЦ является строгое и пожизненное соблюдение АГД. Из рациона полностью исключаются продукты, содержащие в своем составе белки злаковых, а именно, пшеницы, ржи и ячменя. Известно, что проламины риса, кукурузы, гречихи, сорго и проса не содержат пролина и не вызывают развитие целиакии, поэтому могут быть рекомендованы к употреблению больными ГЦ.

Остается дискутабельным вопрос о включении овса в пищевой рацион больных целиакией. По данным некоторых авторов овес можно включать в диету взрослым и детям [91]. Российскими исследованиями также показано, что некоторые, сорта овса, такие как отечественный сорт «Аргамак» и английский сорт «Рианон», дают очень слабую реакцию с иммуноглобулинами больных целиакией, следовательно, их использование возможно для разработки диет при ГЦ [1].

Трудности организации питания больных при ГЦ заключаются в том, что многие продукты все же содержат какое-то количество глютена. За рубежом во многих странах существует кодекс стандартов («Gluten-Free Foods»), регламентирующий предельно допустимую дозу глютена в продуктах, которая не должна превышать 0,3% [39]. Однако в России до сих пор не приняты подобные регламентирующие стандарты, поэтому многие продукты питания могут содержать, так называемый «скрытый» глютен.

В настоящее время за рубежом широко распространены безглютеновые продукты, на которых имеется соответствующая маркировка. В России до сих пор не налажено широкое производство данных товаров. Имеется лишь несколько отдельных видов безглютеновых продуктов и полуфабрикатов, мало известных как врачам-гастроэнтерологам, так и больным ГЦ [3]. Стоимость зарубежных безглютеновых пищевых продуктов существенно выше обычных, что создает значительные трудности в соблюдении АГД.

Как известно, при тщательном соблюдении больными АГД, у них отмечается клиническое улучшение. Однако в период обострения заболевания, особенно у больных с впервые выявленной ГЦ, сопровождающейся выраженным диарейным синдромом и развитием СНВ необходимо применение медикаментозной терапии.

Медикаментозное воздействие заключается в коррекции метаболических нарушений, включающие восстановление коллоидно-осмотического давления и ликвидацию гемодинамических нарушений. С этой целью назначаются препараты, содержащие цельный белок — плазма крови и её производные (альбумин, протеин), а также парентеральные трансфузии смесей чистых аминокислот, проводится парентеральное введение калия, натрия и магния. В целом, коррекция метаболических нарушений проводится с учетом тяжести СНВ. Лечение диарейного синдрома осуществляется с помощью разработанных стандартов. Обоснованным является включение ферментных препаратов в комплексное лечение больных целиакией, приводящее к уменьшению экзокринной недостаточности поджелудочной железы [44]. Показаниями к назначению глюкокортикоидов является отсутствие эффекта от лечения АГД и тяжелое состояние больного [15].

С целью устранения нежелательных побочных эффектов системных кортикоидов, проводятся исследования по применению будесонида у больных с рефрактерной целиакией [27], а некоторые авторы предлагают использовать иммuno-супрессивные препараты для лечения этой формы ГЦ и приводят положительные результаты такого лечения [35, 46].

Таким образом, основным методом лечения больных ГЦ в настоящее время является строгое и пожизненное соблюдение АГД. Медикаментозная терапия позволяет достигнуть более быстрой клинической ремиссии, а применение глюкокортикоидов показано при отсутствии эффекта от АГД.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Оценка эффективности лечения приобретает особую актуальность, так как даже при строгом соблюдении АГД, не всегда удается достичь полной клинической и морфологической ремиссии заболевания. По данным литературы невосприимчивость к АГД составляет 7–30% [94].

Одним из показателей эффективности лечения является клиническое улучшение в виде уменьшения диарейного синдрома, полифекалии и проявлений СНВ. Изменение трофологического статуса может служить не только показателем успешного лечения, но также являться индикатором сбалансированности АГД.

Считается, что одним из критерии эффективности лечения больных ГЦ является также снижение уровня АГА, ЭМА и АТтТГ под влиянием

АГД. Р. G. Hill с соавт. не обнаружили существенного повышения АГА IgA у взрослых больных после 2 лет строгого соблюдения АГД [73]. У детей при исключении глютена происходило снижение АГА IgA в течение первых двух месяцев, а АГА IgG — в течение шести месяцев строгого соблюдения АГД [123]. Уровень антител к эндомизию первоначально связывали с восстановлением СОТК [126]. Однако, в дальнейшем это предположение не нашло подтверждения. Снижение ЭМА под влиянием АГД наступало не более, чем у 68 % больных [55]. Однако по мере увеличения длительности лечения повышенные титры ЭМА наблюдались реже. Через 3 месяца соблюдения АГД повышение титров ЭМА выявлялось у 42 % больных, а через 12 месяцев, лишь у 13 %. В то же время полное восстановление СОТК наступило только у 40 % всех серонегативных пациентов, а среди больных, с сохраняющейся атрофией ворсинок, у 67% антитела к эндомизию пришли к норме [49].

Таким образом, улучшение состояния больного и снижение уровня специфических антител не всегда могут служить критериями выздоровления больных ГЦ. Поэтому наиболее объективным критерием эффективного лечения может считаться восстановление структуры СОТК под влиянием АГД.

Наиболее быстрыми темпами происходит восстановление структуры СОТК у детей [87]. Поэтому некоторые исследователи считают, что отсутствие клинических проявлений заболевания и нормализация уровня АТтГГ в сочетании с улучшением структуры СОТК на фоне соблюдения АГД, может служить причиной отказа от повторного проведения эндоскопического и гистологического исследования у детей [87]. Согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации повторное гистологическое исследование у взрослых должно проводиться не раньше 6 месяцев от начала соблюдения больным АГД [18].

На основании вышеизложенного можно заключить, что критериями эффективности лечения больных целиакией является улучшение клинической картины заболевания, снижение титра специфических антител и восстановление структуры СОТК.

## РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ЦЕЛИАКИЕЙ

Основной трудностью в лечении больных ГЦ является необходимость пожизненного и тщательного соблюдения АГД. Переход на АГД большинство больных психологически и практически преодолевают с большим трудом и не всегда строго следуют рекомендациям врача [12].

Согласие больных строго следовать АГД (комплайенс) составляет 23–80%. Более тщательно соблюдают АГД больные, с установленным в детстве диагнозом и у которых целиакия протекала с выраженными клиническими проявлениями [76].

Одной из причин нарушения АГД, является отсутствие быстрого клинического ухудшения состояния после её нарушения [120].

Длительное наблюдение за больными целиакией выявило ещё ряд проблем. Одной из них является сохранение клинических симптомов обострения заболевания, несмотря на длительное соблюдение АГД [94]. По данным некоторых авторов полное восстановление СОТК наблюдается лишь у 17,5% взрослых и 74,1% детей больных целиакией [23]. Некоторые исследователи указывают, что даже 5 — летнее соблюдение АГД не всегда приводит к полному восстановлению структуры СОТК [143].

Немаловажную роль в сохранении клинических симптомов играет нарушение функции других органов желудочно-кишечного тракта.

Следует отметить, что АГД не является полноценной по составу витаминов и пищевых волокон [133]. Поэтому одним из путей совершенствования этой диеты является обогащение ее витаминами, микроэлементами и волокнами [132].

Нарушение АГД провоцирует возникновение обострения заболевания и может приводить к развитию осложнений целиакии. Наиболее грозными осложнениями ГЦ являются развитие Т-клеточной лимфомы тонкой кишки, язвенного яицника и различных онкологических заболеваний [28, 144]. Наиболее подвержены развитию лимфомы тонкой кишки больные рефрактерной целиакией [86, 103], а более высокий риск имеют пациенты, не отвечающие на лечение гормональными препаратами и цитостатиками [47, 144]. Однако некоторыми авторами было замечено, что среди больных с медленным восстановлением СОТК, также возрастает риск развития лимфомы и других онкологических заболеваний [86].

Таким образом, даже строгое соблюдение АГД не всегда гарантирует отсутствие осложнений при ГЦ, однако при нарушении АГД этот риск возрастает в несколько десятков раз.

Мерами по профилактике осложнений ГЦ и сокращения числа больных, нарушающих АГД, являются: активное участие врачей-диетологов в процессе обучения больных соблюдению данной диеты [62, 70], длительное кормление грудью [36, 65], а также разработка единых рекомендаций по диспансерному наблюдению за больными целиакией, поскольку имеющиеся, не всегда экономически оправданы [128].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алпатьева Н. В., Леонтьева Н. А., Барсукова Н. Н., и др. Возможности использования овса в безглютеновых продуктах. Материалы V съезда научного общества гастроэнтерологов России. Москва 3–6 февраля 2005 г с. 426.
2. Арун Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.» Триада-Х», 1998; 483 с. (24,53).
3. Баранов А. А., Боровик Т. Э., Рославцева Е. А. и др. Новые технологии питания детей, больных целиакией и лактазной недостаточностью. Пособие для врачей. М., 2005. – 88 с.
4. Бельмер С. В. Целиакия. Русский медицинский журнал. — 1996. — Т.4, № 3.- С.188–191.
5. Бельмер С. В., Гасилина Т. В., Коваленко А. А. Проект стандартов диагностики и лечения целиакии у детей. Материалы X Конгресса детских гастроэнтерологов России («Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»). Москва, 19–21 марта 2003 г. Под общей редакцией акад. РАМН В. А. Таболина. Москва. 2003. С.17–20.
6. Волчкова Е. В., Москалев Е. В., Цодиков Г. В. Информативность лабораторных тестов по выявлению целиакии у больных с хроническим диарейным синдромом. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. Приложение № 1. — 2007. — с.282–283.
7. Гудкова Р. Б. Диагностическое и прогностическое значение показателей иммунного статуса у больных целиакией. Дисс. докт. мед. наук. — 2007. — 230 с.
8. Гудкова Р. Б., Жукова С. Г., Парфенов А. И., Логинов А. С. Значение антител к пищевым антигенам в диагностике глютеновой энтеропатии. Российский гастроэнтерологический журнал. 1998; 2:12–17.
9. Жукова С. Г. Методы диагностики и оценки эффективности лечения глютеновой энтеропатии.//Автореф. дисс. канд. мед. наук. — 1999. 28 С.
10. Камилова А. Т., Ким О. В. Значение некоторых иммунологических показателей при рефрактерной целиакии у детей узбекской популяции. Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. Приложение № 1. — 2007. — с.290–291.
11. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Лысиков Ю. А. и др. Клинические аспекты целиакии у детей. Пособие для практических врачей-педиатров. М.: МедЭкспертПресс, 2007. — 79 с.
12. Лаврова Т. Е., Боровик Т. Э., Рославцева Е. А. и др. Медико-социальные аспекты соблюдения безглютеновой диеты.//Справочник педиатра. — 2007. — N 1. — С. 98–102.
13. Логинов А. С., Парфенов А. И. Болезни кишечника: Руководство для врачей — М.: Медицина, 2000, 632 с.
14. Парфенов А. И. Глютеновая энтеропатия. Целиакия взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; VII (3): 25–29.
15. Парфенов А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарис, 2007–376 с.
16. Репин А. А., Богдарин Ю. А., Саранцев Б. В. и соавт. Распространенность целиакии в Нижегородской области среди пациентов группы риска. Тер. арх. — 2008. — №2. — с. 38–44.
17. Alonso Coteron C, Casellas Jorda F, Chicharro Serrano ML. Iron deficiency: not always blood losses An. Med. Interna.; 2003. May;20 (5):227–231.
18. American Gastroenterological Association medical position statement: celiac sprue Gastroenterology 2001;120:1522-1525
19. Arikan C, Zihni C, Cakir M. et al. Morphometric analysis of small-bowel mucosa in Turkish children with celiac disease and relationship with the clinical presentation and laboratory findings. Dig Dis Sci. 2007 Sep;52 (9):2133–9.
20. Arman O, Uz T, Tascioglu F et al. Serological screening for celiac disease in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. Clin Rheumatol. 2005 Jun;24 (3):239–43.
21. Askling J, Linet M, Grindley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalised with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology. 2002;123:1428–1435.
22. Austin A, Campbell E, Lane P. et al. Nodular regenerative hyperplasia of the liver and coeliac disease: potential role of IgA anticardiolipin antibody. Gut. — 2004. — N53. — p.1032–1034.
23. Bardella MT, Velio P, Cesana BM. et al. Coeliac disease: a histological follow-up study. Histopathology. 2007 Mar; 50 (4): 465–71.
24. Barone MV, Caputo I, Ribecco MT. et al. Humoral immune response to tissue transglutaminase is related to epithelial cell proliferation in celiac disease. Gastroenterology. 2007 Apr;132 (4):1245–53.
25. Bevan S, Popat S, Braegger C. P. et al. Contribution of the MNC region to the familial risk of celiac disease. J. Med. Genet. — 1999. — vol.36. — p. 687–690.
26. Brar P, Kwon GY, Egbuna II. et al. Lack of correlation of degree of villous atrophy with severity of clinical presentation of coeliac disease. Dig Liver Dis. 2007 Jan;39 (1):26–9.
27. Brar P, Lee S, Lewis S. et al. Budesonide in the Treatment of Refractory Celiac Disease. Am J Gastroenterol. 2007 Jun 20
28. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Jun;19 (3):401–12.
29. Camarero C, Leon F, Sanchez L. et al. Age-related variation of intraepithelial lymphocytes subsets in normal human duodenal mucosa. Dig Dis Sci. 2007 Mar;52 (3):685–91.
30. Cannings-John R, Butler CC, Prout H. et al. A case-control study of presentations in general practice before diagnosis of coeliac disease. Br J Gen Pract. 2007 Aug;57 (541):636–42.
31. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A. et al. Celiac disease and abortion: Focusing on a possible relationship. Recent Prog. Med. 2000 Feb; 91 (2): 72–75.
32. Carroccio A, Giannitrapani L, Soresi M. et al. Guinea pig transglutaminase immunolinked assay does not predict celiac disease in patients with chronic liver disease. Gut. — 2001. — vol.49. — p.506–511.
33. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O. et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. Am J Gastroenterol. 2007 Jul;102 (7):1454–60.
34. Cervio E, Volta U, Verri M. et al. Sera of patients with celiac disease and neurologic disorders evoke a mitochondrial-dependent apoptosis in vitro. Gastroenterology. 2007 Jul;133 (1):195–206.
35. Chaudhary R, Ghosh S. Infliximab in refractory coeliac disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Jun;17 (6):603–4
36. Chertok I. R. The importance of exclusive breastfeeding in infants at risk for celiac disease. MCN Am J Matern Child Nurs. 2007 Jan–Feb;32 (1):50–4; quiz 55–6.
37. Chirudo FG, Rumbo M, Carabajal P. et al. Determination of anti-omega-gliadin antibodies in serological tests for coeliac disease. Scand J Gastroenterol. 2000;35:508–516.
38. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G. et al. Celiac disease and pregnancy outcome. Am. J. Gastroenterol. 1996 Apr. 91 (4): 718–722.
39. Codex-Alimentarius-Commission. Codex standard for «Gluten-Free Foods.» Codex standard. Joint FAO/WHO Food Standards Programme. WHO, 1981:118 (amended 1983).
40. Collin P, Huhtala H, Virta L. et al. Diagnosis of celiac disease in clinical practice: physician's alertness to the condition essential. J Clin Gastroenterol. 2007 Feb;41 (2):152–6.
41. Cook B, Oxner R, Chapman B. et al. A thirty-year (1970–1999) study of coeliac disease in the Canterbury region of New Zealand. N Z Med J. 2004;117: U772.
42. Corazza G. R., Biagi F, Andreani M. L., Gasbarrini G. Screening test for coeliac disease. Lancet.1997;349:325–326.
43. Corazza G. R., Villanacci V, Zambelli C. et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 Jul;5 (7):838–43.
44. Cornell H. J., Macrae F. A., Melny J. et al. Enzyme therapy for management of coeliac disease. Scand J Gastroenterol. 2005 Nov;40 (11):1304–12.
45. Cornell H. J., Stelmasiak T. A unified hypothesis of coeliac disease with implications for management of patients. Amino Acids. 2007 Jul;33 (1):43–9.
46. Costantino G, Della Torre A., Lo Presti M. A. et al. Treatment of life-threatening type I refractory coeliac disease with long-term infliximab. Dig Liver Dis. 2007 Mar 21;
47. Deleeuw R. J., Zettl A., Klinker E. et al. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. Gastroenterology. 2007 May;132 (5):1902–11.
48. Deward D. H., Ciclitira P. J. The Pathology of Celiac Disease. In: NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. June 28–30, 2004. Bethesda, Maryland.
49. Dickey W, Hughes D. F., McMillan S. A. Disappearance of endomysial antibodies in treated celiac disease does not indicate histological recovery. Am J Gastroenterol 2000;95:712–714

50. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997;3:797–801.
51. Dominguez-Gonzalez C., Martinez-Salio A., Gordo-Manas R. et al. Sensory ganglionopathy as a manifestation of celiac disease. *Rev Neurol.* 2007 Jul 16–31;45 (2):91–4.
52. Fasano A. There have all the American celiacs gone? *Acta pediatrica*. 1996. vol.412. Suppl. p.20–24.
53. Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T. et al. Prevalence of disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 286–292.
54. Fasano A. Clinical Presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population. In: NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. June 28–30, 2004. Bethesda, Maryland., p.61–63.
55. Ferreira M., Lloyd Davies S., Butler M. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992;33:1633–1637
56. Fleckenstein B., Molberg O., Qiao S. W. et al. Gliadin T cell epitope selection by tissue transglutaminase in celiac disease: Role of enzyme specificity and pH influence on the transamidation versus deamidation process *J Biol Chem* 2002;277:34109–34116.
57. Fleckenstein B., Qiao S. W., Larsen M. R. et al. Molecular characterization of covalent complexes between tissue transglutaminase and gliadin peptides *J Biol Chem* 2004;279:17607–17616.
58. Foschi F., Diani F., Zardini E. et. al. Celiac disease and spontaneous abortion. *Minerva Ginecol.* 2002 Apr. 54 (2): 151–159.
59. Gasbarrini G., Ciccocioppo R., De Vitis I. et. al. Coeliac disease in the elderly. A multicentre Italian study. *Gerontology.* 2001; 47 (6): 306–310.
60. Gianfrani C., Auricchio S., Troncone R. Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunol Lett.* 2005 Jul 15;99 (2):141–5.
61. Gomez J. C., Selvaggio G. S., Viola M. et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol.* 2001;96 (9): 2700–2704.
62. Green P. H., Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003;362:383–391.
63. Green P. H. R., Stavropoulos S. N., Panagi S. G. et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:126–131.
64. Groh V., Steinle A., Bauer S. et al. Recognition of stress-induced MHC molecules by intestinal epithelial gamma/delta T cells. *Science* 1998;279:1737–40.
65. Guandalini S. The influence of gluten: weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2007;60:139–55.
66. Guliter S., Yakaryilmaz F., Ozkurt Z. et al. Prevalence of coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis in a Turkish population. *World J Gastroenterol.* 2007 Mar 14;13 (10):1599–601.
67. Halfdanarson T. R., Litzow M. R., Murray J. A. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007 Jan 15;109 (2):412–21.
68. Halstensen T. S., Brandtzæg P. Activated T lymphocytes in the coeliac lesion: Non-proliferative activation (CD25) of CD 4+α/β cells in lamina propria but proliferation (Ki-67) of α/β and γ/δ cells in the epithelium. *Eur. J. Immunol.* 1993;23:505–10.
69. Halstensen T. S., Scott H., Brandtzæg P. Gluten stimulation of coeliac mucosa in vitro induces activation (CD 25) of lamina propria CD4+T cells and macrophages but no crypt-cell hyperplasia. *Scand. J. Immunol.* 1993;38 (6):581–590
70. Harrison M. S., Wehbi M., Obideen K. Celiac disease: more common than you think. *Cleve Clin J Med.* 2007 Mar;74 (3):209–15.
71. Heil P. M., Volc-Platzer B., Karlhofer F., Gebhart W., Huber W. D., Benesch T., Vogelsang H., Stingl G. Transglutaminases as diagnostically relevant autoantigens in patients with gluten sensitivity. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005 Dec;3 (12):974–8.
72. Hill I., Fasano A., Schwartz R. et al. The prevalence of celiac disease in at-risk groups of children in the United States. *J. Pediatr.* 2000; 136:86–90.
73. Hill P. G., Thompson S. P., Holmes G. K. IgA anti-gliadin antibodies in adult celiac disease *Clin Chem* 1991;37:647–650
74. Hoffenberg E. J., MacKenzie T., Barriga K. J. et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease. *J Pediatr.* 2003;143:308–314.
75. Hogberg L., Laurin P., Falh-Magnusson K. et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: a randomised double blind study *Gut* 2004;53:649–654.
76. Hogberg L., Grodzinsky E., Stenhammar L. Better dietary compliance in patients with celiac disease diagnosed in early childhood *Scand J Gastroenterol* 2003;38:751–754.
77. Hovell C. J., Collett J. A., Vautier G. et al. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med. J. Aust.* 2001; 175 (5): 247–250.
78. Howard M. R., Turnbull A. J., Morley P. et al. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J. Clin. Pathol.* 2002; 55 (10): 754–757.
79. Howdle P. D., Jalal P. K., Holmes G. K. T., Houlston R. S. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *Q J Med.* 2003;96:345–353.
80. Iwasaki A., Kelsall B. 48L. Unique functions of GDI 1b+, CDS alpha+, and double-negative Peyer's patch dendritic cells. *J Immunol.* — 2001. — vol.166. — p.4884–4890.
81. Jackson J. E., Rosen M., McLean T. et al. Prevalence of celiac disease in a cohort of women with unexplained infertility. *Fertil Steril.* 2007 Jul 25;
82. Kagnoff M. F. HLA genes in coeliac disease In *Coeliac disease*, eds S. G. L. Auricchio, L. Maiuri, R. Troncone. Naples, Italy: JCG Editions; 2000. p. 5–14
83. Kakar S., Nehra V., Murray J. A. et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am. J Gastroenterol.* — 2003. — vol.98. — p.2027–2033.
84. Kasarda D. D. Gluten and gliadin: precipitating factors in coeliac disease In *Coeliac disease*, eds M. Maki, P. Collin, J. K. Visakorpi. Tampere, Finland: Coeliac Study Group Institute of Medical Technology; 1997. p. 195–212.
85. Kaukinen K., Maki M., Partanen J. et al. Coeliac disease without villous atrophy: revision of this criteria. *Dig Dis Sci* 2001 Apr;46 (4):879–87.
86. Kaukinen K., Peräaho M., Lindfors K. et al. Persistent small bowel mucosal villous atrophy without symptoms in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 May 15;25 (10):1237–45
87. Killander A., Arnell H., Hagenäs L., Finkel Y. Omitting control biopsy in paediatric coeliac disease: a follow-up study *Acta Paediatr.* 2007 Aug;96 (8):1190–4.
88. Kolho K. L., Tiiainen A., Tulppala M. et al. Screening for celiac disease in women with a history of recurrent miscarriage or infertility. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1999. Feb; 106 (2): 171–173.
89. Kutlu T., Brousse N., Rambaud C. et al. Numbers of T cell receptor (TCR) alpha beta+ but not of TcR gamma delta+ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut.* 1993;34:208–214.
90. Lähdeaho M. L., Kaukinen K., Collin P. et al. Celiac disease: from inflammation to atrophy: a long-term follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jul;41 (1):44–8.
91. Lange E. Oat products in gluten free diet. *Rocz Panstw Zasl Hig.* 2007;58 (1):103–9.
92. Lankisch PG, Martinez Schramm A, Petersen F. et al. Diagnostic intervals for recognizing celiac disease. *Z Gastroenterol.* 1996;34:473–477.
93. Lazenby A. J. Collagenous and lymphocytic colitis. *Semin Diagn Pathol.* 2005 Nov;22 (4):295–300.
94. Leffler D. A., Dennis M., Hyett B. et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr;5 (4):445–50
95. Lísová S., Ehrmann J., Kolek A. et al. Immunohistochemical study of the apoptotic and proliferative mechanisms in the intestinal mucosa during coeliac disease. *Cesk Patol.* 2005 Jul;41 (3):85–93.
96. Londei M., Ciacci C., Ricciardelli I. et al. Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol Immunol.* 2005 May;42 (8):913–8.
97. Ludvigsson J. F., Montgomery S. M., Ekbom A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005 Aug;129 (2):454–63.
98. Ludvigsson J. F., Elfström P., Broomé U. et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;5 (1):63–69.
99. Louglin R., Sebastian S. S., Qasim A. et al. Celiac disease in Europe. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 18 (Suppl. 3): 45–48.
100. Lundin K. E., Scott H., Fausa O. et al. T-cell from the small intestinal mucosa of a DR4, DQ7/DR4, DQ8 coeliac disease patient preferentially recognize gliadin when presented by DQ8. *Hum. Immunol.* 1994;41 (4):285–291
101. Lundin K. E. A., Söllid L. M. et al. Heterogenous reactivity patterns of HLA-DQ-restricted small intestinal T-cell clones from patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1997;112:752–759.
102. Lundin K. E. A. et al. Identification of a gliadin T-cell epitope in coeliac disease: general importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition. *Scand J Immunol.* 1998;48:111–115.
103. Mallant M., Hadithi M., Al-Toma A. B. et al. Abdominal computed tomography in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2007 Mar 21;13 (11):1696–700

104. Margaritte-Jeannin P., Babron M. C., Bourgey M. et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease Tissue Antigens 2004;63:562–567.
105. Marmouz F. Adult coeliac disease. Allerg Immunol (Paris). 2007 Jan;39 (1):23–5.
106. Marsh M. N., Bjarnason I., Shaw J. et al. Studies of intestinal lymphoid tissue. XIV-HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first de gree relatives of patients with coeliac disease. Gut 1990; 31: 30–36.
107. Marsh M. N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. Gastroenterology. 1992;102:330–354.
108. Martinelli P., Troncone R., Paparo F. et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. Gut. 2000. 46: 332–335.
109. McMillan S. A. Haughton D. J., Biggart J. D. et al. Predictive value for coeliac disease of antibodies to gliadin, endomysium, and jejunum in patients attending for jejunal biopsy. BMJ. 1991;303 (6811):9:1163–1165.
110. Meek S. E., Nix K. Hypocalcemia after alendronate therapy in a patient with celiac disease. Endocr Pract. 2007 Jul-Aug;13 (4):403–7.
111. Melo F. M., Cavalcanti M. S., Santos S. B. et al. Association between serum markers for celiac and thyroid autoimmune diseases. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2005 Aug;49 (4):542–7.
112. Meloni G. F., Dessole S., Vargiu N. et al. The prevalence of coeliac disease in infertility. Hum Reprod 1999; 14:2759–2761
113. Mody R. J., Brown P. I., Wechsler D. S. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation of celiac disease. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 2003. Feb; 25 (2): 169–172.
114. Mohamed B. M., Feighery C., Coates C. et al. The Absence of a Mucosal Lesion on Standard Histological Examination Does Not Exclude Diagnosis of Celiac Disease. Dig Dis Sci. 2007 May 9;
115. Murray J. A. What are prevalence and of celiac disease in high-risk populations: patients with an affected family member, type 1 diabetes, iron-deficiency anemia, and osteoporosis? In: NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. June 28–30, 2004. Bethesda, Maryland.
116. Murray J. A., Van Dyke C., Plevak M. F. et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003;1:19–27.
117. Pellicano R., Astegiano M., Bruno M. Women and celiac disease: association with unexplained infertility. Minerva Med. 2007 Jun;98 (3):217–9.
118. Płudowski P., Karczmarewicz E., Socha J. et al. Skeletal and muscular status in juveniles with GFD treated clinical and newly diagnosed atypical celiac disease--preliminary data. J Clin Densitom. 2007 Jan-Mar;10 (1):76–85.
119. Pradhan M., Manisha, Singh R., Dhingra S.. Celiac disease as a rare cause of primary amenorrhea: a case report. J Reprod Med. 2007 May;52 (5):453–5.
120. Pyle G. G., Paaso B., Anderson B. E., et al. Low-dose gluten challenge in celiac sprue: malabsorptive and antibody responses. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Jul;3 (7):679–86. Comment in: Clin Gastroenterol Hepatol. 2005 Jul;3 (7):629–30.
121. Ransford R. A., Hayes M., Palmer M., Hall M. J. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. J. Clin. Gastroenterol. 2002; 35 (3): 228–233.
122. Rescigno M., Urbano M., Valzasina B. et al. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. Nat Immunol 2001;2:361–367.
123. Rotolo N., Bottaro G., Spina M. et al. Importance of antigliadin antibodies determination during the follow-up of childhood coeliac disease. Minerva Pediatr 1993;45:357–361
124. Salvati V. M., MacDonald T. T., Bajaj-Elliott M. et al. Interleukin 18 and associated markers of T helper cell type 1 activity in coeliac disease. Gut 2002;50:186–190.
125. Sanders D. S., Carter M. J., Hurlstone D. P. et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. Lancet. 2001;358:1504–1508.
126. Sategna-Guidetti C., Pulitano R., Grossi S. Serum IgA antiendomysium antibody titres as a marker of intestinal involvement and diet compliance in adult celiac sprue. J Clin Gastroenterol 1993;17:123–127
127. Shan L., Molberg O., Parrot I. et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. Science. 2002. vol.297. — p.2275–2279.
128. Silvester J. A., Rashid M. Long-term follow-up of individuals with celiac disease: an evaluation of current practice guidelines. Can J Gastroenterol. 2007 Sep;21 (9):557–64.
129. Sollid L. M. The molecular basis of celiac disease. Annu Rev Immunol. 2000;18:53–81.
130. Steens R. F., Csizmadia C. G., George E. K., Ninaber M. K., Hira Sing R. A., Mearin M. L. A national prospective study on childhood celiac disease in the Netherlands 1993–2000: an increasing recognition and a changing clinical picture. J Pediatr. 2005 Aug;147 (2):239–43.
131. Stevens F. M., McLoughlin R. M. Is coeliac disease a potentially treatable cause of liver failure? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005 Oct;17 (10):1015–7.
132. Thompson T. Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: Is there cause for concern? J Am Dietetic Assoc 1999;99:858–862;
133. Thompson T., Dennis M., Higgins L. A. et al. Gluten-free diet survey: are Americans with coeliac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? J Hum Nutr Diet. 2005 Jun;18 (3):163–9.
134. Troncone R., Bhatnagar S., Butzner D. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Celiac disease and other immunologically mediated disorders of the gastrointestinal tract: Working Group report of the second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004 Jun;39 Suppl 2: S601–10.
135. Van de Wal Y., Kooy Y. M., van Veelen P. A. et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:10050–10054.
136. Van de Wal Y., Kooy Y. M., van Veelen P. et al. Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response. Eur J Immunol 1999;29:3133–3139.
137. Van de Wal Y., Kooy Y., van Veelen P. et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. J Immunol 1998;161:1585–1588
138. Varma S., Malhotra P., Kochhar R. et al. Celiac disease presenting as iron-deficiency anemia in northern India. Indian J. Gastroenterol. 2001; 20 (6): 234–236.
139. Varma S., Malhotra P., Kochhar R. et al. Celiac disease presenting as iron-deficiency anemia in northern India. Indian. J. Gastroenterol.; 2002. Mar-Apr; 21 (2):75.
140. Viney T., MacDonald T. T., Spencer J. Gamma/delta T cells in the gut epithelium. Gut. 1990;31:841–844.
141. Wallace R. A. Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic. J Intellect Dev Disabil. 2007 Mar;32 (1):45–50.
142. Wong R. C., Steele R. H., Reeves G. E. Antibody and genetic testing in coeliac disease. Pathology 2003;35:285–304.
143. Yachha S. K., Srivastava A., Mohindra S. et al. Effect of a gluten-free diet on growth and small-bowel histology in children with celiac disease in India. J Gastroenterol Hepatol. 2007 Aug;22 (8):1300–5.
144. Zettl A., de Leeuw R., Haralambieva E. et al. Enteropathy-type T-cell lymphoma. Am J Clin Pathol. 2007 May;127 (5):701–6.