

**С.В. Бельмер, Т.В. Гасилина**

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Целиакия: от патогенеза к лечению

## Контактная информация:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Адрес: 117513, Москва, Ленинский проспект, д. 117, тел.: (495) 936-94-74, e-mail: belmersv@mail.ru

Статья поступила: 21.05.2013 г., принята к печати: 25.06.2013 г.

Целиакия — непереносимость глютена, который представляет собой белковый компонент клейковины злаков, с распространенностью заболевания в Европе и США 1:100–1:500. Глютен способен инициировать иммунный ответ опосредованно, через молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II класса. Можно предположить, что нарушение толерантности к глютену является ключевым фактором развития целиакии, а повышение проницаемости эпителиального барьера — первичным, определяющим проникновение глютена вглубь слизистой оболочки и запуск иммунного ответа. В основе лечения целиакии в настоящее время лежит строгая пожизненная безглютеновая диета с исключением глютеносодержащих злаков (пшеницы, ржи, ячменя) и некоторых продуктов их переработки. Безопасным порогом содержания глютена в продуктах питания принято считать 20 ppm (parts per million). Оптимальным решением является применение безглютеновых продуктов промышленного производства, спектр которых отличается значительным разнообразием, хорошими вкусовыми качествами и полной безопасностью. Адекватная диета в сочетании с коррекцией вторичных метаболических нарушений и лечением ассоциированных заболеваний способна обеспечить высокое качество жизни больных целиакией.

**Ключевые слова:** целиакия, патогенез, лечение, безглютеновая диета.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3): 12–17)

В 1888 г. английский врач S. Gee впервые описал клиническую картину целиакии у ребенка, страдавшего тяжелым хроническим поносом, сопровождавшимся истощением и увеличением живота. Так, уже в течение 125 лет ведется активное изучение целиакии — иммунологически опосредованной энтеропатии, обусловленной непереносимостью некоторых злаковых белков, проявляющейся атрофией ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки и связанным с ней синдромом нарушенного кишечного всасывания. Однако за 2 года до этого, в 1896 г., великий русский педиатр Н.Ф. Филатов описал подобное состояние, определив его как «хронический катар кишок», который «выражается ежедневным поносом: больного слабит 1–3 раза очень вонючим жидким испражнением, большей частью сероватого, глинистого или темно-бурого цвета. В подобных случаях участие тонких кишок весьма веро-

ятно. В некоторых случаях вонючий понос принимает как бы периодическое течение: 2–3 испражнения раз за разом ночью или рано утром, и потом целый день больного совсем не слабит, или жидкие испражнения следуют непосредственно после еды» [1]. Еще раньше, в 1855 г., английский физиолог W. Gull привел подобный клинический пример, точно описав признаки целиакии у 13-летнего мальчика. Сам же термин «целиакия» пришел из глубокой древности: известный греческий врач Aretaios из Каппадокии и древнеримский врач Aurelianus дали довольно характерное описание этого заболевания под названиями «*Diathesis coeliacus*» или «*Morbus coeliacus*». И все же окончательное представление о целиакии сформировалось лишь в XX в. В 1950-х гг., т.е. чуть более полувека назад, голландским педиатром W. K. Dicke было доказано, что причина целиакии заключается в реакции организма на белок злаковых.

**S.V. Bel'mer, T.V. Gasilina**

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Celiac Disease: from Pathogenesis to Treatment

Celiac disease is characterized by intolerance to gluten, which is a protein composite of grain species. The prevalence of this condition in Europe and USA is 1:100–1:500. Gluten can indirectly initiate immune response through the molecules of major histocompatibility complex I and II. Changes in gluten tolerance are likely to be a key factor of celiac disease development, with increase of epithelial barrier permeability having the primary role in gluten intrusion into the mucous membrane and immune response initiation. Treatment of celiac disease at present is based on strict lifelong gluten free diet with exception of grain species containing gluten (wheat, rye, barley) and certain products of their processing. Safe threshold of gluten content in food is considered to be 20 ppm (parts per million). The optimal management decision is intake of manufactured gluten free products, which are totally safe, variously represented and have good organoleptic characteristics. Appropriate diet in combination with correction of secondary metabolic disturbances and treatment of associated disorders can provide high life quality in patients with celiac disease.

**Key words:** celiac disease, pathogenesis, treatment, gluten free diet.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (3): 12–17)

За годы изучения заболевания врачам стало известно многое о его патогенезе, были разработаны методы диагностики и эффективного лечения. И все же некоторые детали развития болезни остаются неясными, что создает немалые диагностические и терапевтические сложности. Тем не менее целиакия не является фатальным заболеванием, хотя и приводит к тяжелым метаболическим расстройствам. Главное — своевременно ее заподозрить, поставить диагноз и назначить лечение.

Целиакия — непереносимость глютена, представляющего собой белковый компонент клейковины злаков. Злаковые культуры являются одной из основных составляющих пищи человека во всем мире. Белки семени подразделяют на глютеины и проламины. Первые относятся к структурным или биологически активным белкам, вторые — к запасным. Проламины пшеницы называются глиадином, ржи — секалином, ячменя — гордеином, овса — авенином, кукурузы — зеином, пшеницы — кафирином, риса — оризином. Фракция проламинов в пшенице наиболее значительна и составляет 3–6 г/100 г муки. Поскольку пшеница является самым употребляемым в пищу злаком, то, соответственно, глиадин этой культуры наиболее полно изучен: он представляет собой фактор агрессии по отношению к слизистой оболочке кишки у больных целиакией [2]. В медицинской литературе все токсичные для больных целиакией белки злаковых часто обозначают термином «глютен».

Название «проламин» отражает высокое содержание в белковой молекуле пролина и глутамина, определяющих токсичность глиадина, секалина, гордеина и авенина для больных целиакией. Проламины риса, проса и кукурузы содержат меньше глутамина и пролина, но больше лейцина и аланина, и для больных целиакией опасности не представляют. Авенин овса занимает промежуточное положение.

Следует отметить, что непереносимость глютена в настоящее время не замыкается в рамках только лишь целиакии. Выделяют следующие ее варианты [3].

- Аутоиммунная непереносимость глютена:
  - целиакия;
  - герпетиформный дерматит;
  - глютеносная атаксия.
- Аллергическая непереносимость глютена — аллергия на глиадин, обусловленная атопическими механизмами:
  - пищевая аллергия;
  - респираторная аллергия;
  - профессиональная аллергия;
  - крапивница.
- Неаутоиммунная неаллергическая непереносимость глютена (в настоящее время обсуждается возможность существования такого варианта).

Изучение структуры молекулы глиадина позволило определить, что разные ее фрагменты ответственны за развитие различных вариантов непереносимости. Однако вопрос, почему у того или иного индивидуума развивается или не развивается то или иное заболевание, остается пока неясным.

Имеющиеся в настоящее время данные однозначно указывают на высокую распространенность целиакии (1:100–1:500 в Европе и США), но до сих пор не решено, существует ли необходимость в скрининге всего населения для выявления больных целиакией, и если существует, то каким образом его проводить. По мнению A. Fasano [4], целиакия в полной мере соответствует условиям

экспертов Всемирной организации здравоохранения для скрининговых программ:

- ранняя диагностика заболевания может быть затруднена в клинических условиях;
- заболевание является распространенным в популяции;
- скрининговые тесты должны обладать высокой чувствительностью и специфичностью;
- лечение заболевания должно быть доступным;
- в случае нераспознанного заболевания возможны тяжелые осложнения, затрудняющие лечение больного.

До настоящего момента скрининговая программа в отношении целиакии не была принята ни в одной стране мира.

В то же время целиакия без адекватного лечения помимо самих по себе тяжелых проблем, обусловленных метаболическими нарушениями, представляет серьезную угрозу для жизни больных, существенно повышая риск онкологической патологии [5]. При этом строгое соблюдение безглютеновой диеты достоверно снижает этот риск, делая его сопоставимым с таковым в популяции в целом. Своевременная диагностика и правильное лечение делают жизнь больного целиакией полноценной и безопасной с точки зрения развития жизнеугрожающих осложнений.

За всю историю изучения целиакии существовало несколько концепций патогенеза заболевания. Имеющиеся знания о патогенезе позволяют достаточно отчетливо представить, как развивается повреждение слизистой оболочки тонкой кишки при этом заболевании, однако не дают окончательного ответа на главный вопрос: что именно является исходным инициирующим фактором.

Глютен, очевидно, способен индуцировать ряд механизмов, запускающих иммунный ответ, включая те, которые опосредованы через молекулы главного комплекса гистосовместимости II класса (*MHC II*). Однако не менее важным является процессинг глютена с участием *MHC I*. В связи с этим можно предположить, что нарушение толерантности к глютену — ключевой фактор, способствующий развитию целиакии. Повышение проницаемости эпителиального барьера может быть первичным и определяться взаимодействием глютена с некими рецепторами на поверхности энтероцита, стимулирующим продукцию зонулина. Это делает возможным проникновение глютена вглубь слизистой оболочки и инициацию иммунного ответа посредством взаимодействия с различными антигенпрезентирующими клетками. Развивается клеточный и гуморальный ответ на поступление в кишечник глютена, и происходит разрушение энтероцитов цитотоксическими лимфоцитами.

Если говорить о пищевой аллергии в широком смысле, подразумевая непереносимость пищевых продуктов с иммунологическими механизмами ее реализации, то можно рассматривать целиакию как вариант пищевой аллергии. Однако целиакия ни в коем случае не связана с атопическими реакциями, в которых задействованы тучные клетки и фиксированные на них антитела класса E и/или G. Более того, атопическая реакция на глиадин имеет место при т.н. аллергической непереносимости глютена, которая не является целиакией, а патологический процесс при этом инициируется совершенно иными эпитопами данной молекулы.

Целиакия это аутоагрессивное иммунное заболевание, механизмы которого реализуются через повышение активности цитотоксических клеток, повреждающих энтероциты, но не через выработку антител к ним. Все

антитела, обнаруживаемые при целиакии, имеют вторичный характер. Возможно, есть и другие особенности патологического процесса при целиакии, которые пока еще не установлены.

Клиническая картина заболевания в типичных случаях развивается в течение 1–2 мес от момента введения в питание глютеносодержащих продуктов. Классическим признаком считают развитие характерного диарейного синдрома, вздутие живота и отставание в физическом, а затем и в психомоторном развитии. Однако также широко распространены атипичные формы целиакии, при которых на первый план выходят внекишечные проявления. Последняя группа наиболее трудна для диагностики, а в связи с поздним распознаванием представляет сложности и для лечения.

Вызывает интерес изучение вопроса о времени введения в питание продуктов, содержащих глютен. Это связано с тем, что глютен поступает в организм ребенка и с женским молоком, однако, имеет ли это значение для развития заболевания, неизвестно. Скорее всего, нет, хотя причины данного феномена неочевидны.

В ретроспективных исследованиях доказано, что длительное естественное вскармливание может играть превентивную роль с точки зрения развития целиакии [6]. В то же время анализ имеющихся данных показывает, что женское молоко не предотвращает развития болезни, а лишь откладывает его на более поздний период. При этом не обнаружено различий в распространенности целиакии среди детей, находившихся на естественном и искусственном вскармливании.

Важно, что даже находясь исключительно на естественном вскармливании, ребенок может получать глютен. В 1987 г. R. Troncone и соавт. сообщили, что после употребления кормящей женщиной 20 г глютена белок с достаточно высокой частотой можно было определить в молоке (в 54 пробах молока из 80; в 42 из 53 проб на 1-й нед, в 8 из 17 — на 6-й нед, в 3 из 6 — на 3-м мес, в 2 из 4 — на 5-м мес кормления) с максимальной концентрацией от 5 до 95 нг/мл через 2–4 ч после еды [7]. По данным F. G. Chirido и соавт., глиадин в женском молоке встречался во всех пробах в концентрации от 5 до 1200 нг/мл, причем его содержание в молозиве было значительно выше (28–9000 нг/мл), и примерно в 1/2 случаев глиадин был обнаружен в сыворотке крови [8]. Влияет ли этот глютен на развитие целиакии или, наоборот, способствует развитию толерантности, также пока остается неясным.

С целью выяснения связи длительности грудного вскармливания и сроков введения глютена в питание в Европейском союзе инициировано мультицентровое исследование PREVENTCD [9], в рамках которого новорожденным проводят HLA-типирование на ассоциированные с целиакией гаплотипы, а с 4 мес жизни их рандомизированно разделяют на 2 группы. В 1-й группе детям в питание вводят 10 мг глиадина в день, во 2-й — плацебо. Исследование будет завершено, когда детям исполнится 3 года.

Следует подчеркнуть, что уже в настоящее время Комитет по питанию ESPGHAN рекомендует вводить в питание продукты, содержащие глиадин, в возрасте от 4 до 6 месяцев на фоне грудного вскармливания [10, 11].

Наиболее эффективный подход к лечению любого заболевания — этиотропная терапия, которая в случае целиакии могла бы быть направлена на устранение гене-

тического дефекта и/или замещение ферментативной недостаточности. Однако в рассматриваемом случае оба варианта неосуществимы, поскольку тонкие этиологические механизмы заболевания не установлены. В связи с этим лечение целиакии, по существу, является патогенетическим. Существующие, внедренные в практику, а также теоретически обоснованные и разрабатываемые пока на доклиническом этапе подходы к лечению целиакии могут быть представлены в виде следующего алгоритма.

## 1. Предотвращение повреждения и восстановления слизистой оболочки тонкой кишки.

### 1.1. Исключение поступления глютена в организм больного.

1.1.1. Исключение глютеносодержащих продуктов из рациона (безглютеновая диета). Этот метод в настоящее время является основой лечения целиакии и дополняется терапией нарушений, обусловленных мальабсорбцией. Безглютеновая диета — не только достаточно дорогой метод лечения, она также связана с рядом серьезных организационных проблем. В определенной степени реализация упрощается развитием индустрии производства безглютеновых продуктов.

1.1.2. Снижение содержания глютена в злаках, которые в обычных условиях его содержат. Данный метод связан с селекцией сортов злаковых культур без содержания глютена, однако значительного прогресса в этом направлении пока не достигнуто [12].

1.1.3. Расщепление глютена в желудочно-кишечном тракте (ферментная терапия). Показано, что микробные протеазы эффективно расщепляют токсические фракции глютена *in vitro*, однако с их применением *in vivo* пока еще есть серьезные нерешенные проблемы, в частности их быстрое разрушение в кислой среде. Альтернативный вариант — кислотоустойчивая пролил-эндопептидаза из ячменя EP-B2 и комбинированная терапия EP-B2 и пролил-эндопептидазой *Sphingomonas capsulate* [13]. Также в дальнейшем может найти применение до конца не идентифицированная смесь ферментов из желудочно-кишечного тракта животных [14].

1.2. Снижение интенсивности поступления глютена через слизистую оболочку кишечника путем уменьшения проницаемости слизистой оболочки препаратами, блокирующими действие зонулина, интерферона  $\gamma$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . В ряде исследований с этой целью применяли синтетические пептиды, снижающие проницаемость кишечника. Так, в плацебо-контролируемом исследовании было показано, что применение ингибитора парацеллюлярной проницаемости AT-1001 приводит к достоверному снижению проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки и характеризуется более низкой стимуляцией продукции интерферона  $\gamma$  и уменьшением степени выраженности симптомов заболевания [15]. Хотя по результатам данного исследования препарат хорошо переносился, и серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было, вопрос безопасности остается открытым.

1.3. Блокирование стимулирующего действия глютена на иммунную систему.

1.3.1. Подавление деамидирования глютена. Получены препараты, блокирующие трансглутаминазу 2, и показана их эффективность в работах с культурой ткани кишки больных целиакией [16]. В то же время, учитывая многогранную роль, которую играет трансглутаминаза 2 в организме человека, даже селективное блокирование этого фермента в ткани кишечника может привести к серьезным последствиям, в частности к нарушению межклеточного взаимодействия.

1.3.2. Снижение активности иммунного ответа путем применения глюкокортикоидных препаратов, цитостатиков, антицитокиновой терапии (антиинтерферон  $\alpha$ , антиинтерлейкин 15 и другая), блокирования *HLA-DQ2*, анти-NKG2 D-терапии находится на различных стадиях разработки, однако такие способы вряд ли можно считать перспективными в связи со значительным числом побочных эффектов, риск которых однозначно превышает пользу от применения. Исключение составляют глюкокортикоидные и, возможно, антицитокиновые препараты у больных с рефрактерной целиакией.

1.4. Индукция толерантности к глютену, в т.ч. посредством вакцинации, является наиболее перспективным направлением, которое пока также находится в стадии разработки [17].

## 2. Восстановление процесса кишечного всасывания и коррекция последствий его нарушений.

2.1. Восстановление процесса всасывания в кишечнике. Специфического лечения, которое было бы направлено на усиление процессов кишечного всасывания, не существует. Восстановление всасывания в кишечнике является результатом восстановления слизистой оболочки на фоне исключения из питания глютена. Применение препаратов панкреатических ферментов оказывает благоприятное влияние на процессы переваривания (и опосредованно — на всасывание) даже при отсутствии явной панкреатической недостаточности.

2.2. Коррекция последствий нарушения кишечного всасывания. Многочисленные последствия мальабсорбции определяют клинические проявления целиакии и требуют специфической коррекции. Основные ее направления приведены ниже.

Из перечисленных выше подходов к лечению целиакии реальная практика сводится к следующему:

- строгая пожизненная безглютеновая диета как основа и залог успешной терапии;
- коррекция последствий нарушения кишечного всасывания, в первую очередь метаболических нарушений, некоторые из которых угрожают жизни больного и требуют назначения интенсивной терапии;
- лечение ассоциированных заболеваний.

Такие подходы позволяют эффективно восстанавливать кишечное всасывание и ликвидировать последствия мальабсорбции, возвращая больных к нормальной жизни, хотя и без употребления в пищу глютенсодержащих продуктов питания.

По результатам исследования P. Collin и соавт. [18], безопасным порогом содержания глютена в продуктах

питания оказалась величина 100 ppm. С учетом суточного потребления мучных продуктов (300 г) количество глютена в этом случае будет составлять 30 мг/сут. Безопасность указанного количества глютена в этой работе была подтверждена как клиническими, так и гистологическими данными. Это соответствует разрешенному Пищевым кодексом (*Codex Alimentarius*) приему 10–50 мг глютена в день, хотя, как показывает опыт, есть больные, которые не переносят даже такого количества [19].

Больным целиакией показана пожизненная 100% безглютеновая диета с исключением глютенсодержащих злаков: пшеницы, пшеничных отрубей, пшеничного крахмала, зародышей пшеницы, пшеничной муки, манной крупы, мацы, кускуса, ржи, ячменя, ячменного солода, тритикале, камута, полбы (спельты) и др.

Глютен не содержится в рисе, грече, кукурузе, амаранте, ростках спаржи, просе, картофеле, сорго, тапиоке, муке из орехов, бобов, семян, непшеничном крахмале, мальтодекстрине.

Необходимо помнить, что глютен могут содержать многие сладости, консервированные продукты, сухие супы, бульонные кубики, морепродукты, крабовые палочки, соусы, кетчуп, мясные подливки, майонез, мороженое, йогурты и мн. др. Кроме того, он может попасть в организм из непищевых продуктов, таких как губная помада, блеск, бальзам для губ, зубная паста, клей на марках и конвертах, витамины, растительные и минеральные добавки, медикаменты. В связи с этим для больных целиакией очень важно обладать полноценной информацией о содержании глютена в пищевых и непищевых продуктах. Такая информация регулярно публикуется, в первую очередь на специализированных сайтах.

Оптимальным решением служит применение безглютеновых продуктов промышленного производства, спектр которых весьма широк. Они обладают хорошими вкусовыми качествами и абсолютно безопасны. Отличить эти продукты можно по специальной маркировке (соответствующего международного знака — перечеркнутого колоса) или изучив информацию об отсутствии глютена. Специализированные безглютеновые продукты промышленного производства должны соответствовать следующим требованиям качества к данной группе продуктов:

- содержание глютена менее 20 ppm (20 мг/кг);
- отсутствие в составе продукта пшеничного крахмала;
- исключение возможности контаминации глютенном сырьем и продукта в процессе производства, хранения, транспортировки и продажи;
- соблюдение обязательных требований к качеству пищевых продуктов (химическая, радиационная, микробиологическая безопасность, отсутствие ГМО и т.п.).

Современные смеси для искусственного вскармливания детей в подавляющем большинстве не содержат глютена. Широк ассортимент и безглютеновых каш. В частности, сухие быстрорастворимые молочные каши «Рисовая каша с абрикосом», «Кукурузная каша с тыквой, яблоком и абрикосом», «Рисовая каша с малиной», «Рисовая каша с фруктами «Доброе утро», «Рисовая каша с бананами «Добрый вечер» марки «Semper» (Hero AG, Швейцария), по результатам официальной экспертизы, содержат глютен менее чем 5 мг/кг продукта, т.е. соответствуют всем современным международным требованиям, регламентирующим продукты безглютенового питания.

Нужно отметить, что строгая безглютеновая диета может стать причиной развития ряда дефицитных состояний, например дефицита кальция и цинка, в связи с чем

при разработке рациона больных целиакией следует уделять внимание адекватности содержания в нем не только белков, жиров и углеводов, но и всех макро- и микронутриентов.

Таким образом, несмотря на отсутствие точных данных о патогенезе целиакии, что значительно затрудняет

разработку радикальных методов лечения, современный уровень знаний и технологических возможностей позволяет проводить эффективное лечение и обеспечивать высокое качество жизни больных. Строгая безглютеновая диета при этом является базисом этой терапии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филатов Н.Ф. Семиотики и диагностика детских болезней. Руководство для врачей. 1905. 681 с.
2. Wieser H., Seilmleier W. Prolamins. Getreide Mehl. Brot. 1991; 45: 35–38.
3. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., Dolinsek J., Green P.H.R., Hadjivasiliou M., Kaukinen K., Rostami K., Sanders D.S., Schumann M., Ullrich R., Villalta D., Volta U., Catassi C., Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine*. 2012; 10: 13.
4. Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut*. 2003; 52: 168–169.
5. Corrao G., Corazza G.R., Bagnardi V., Brusco G., Ciacci C., Cottone M., Sategna Guidetti C., Usai P., Cesari P., Pelli M.A., Loperfido S., Volta U., Calabro A., Certo M. Club del Tenue Study Group. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001; 358 (9279): 356–361.
6. Ivarsson A., Hernell O., Stenlund H., Persson L.A. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 75: 914–921.
7. Troncone R., Scarcella A., Donatiello A. et al. Passage of gliadin into human breast milk. *Acta Paediatr. Scand.* 1987; 76: 453–456.
8. Chirido F.G., Rumbo M., Anon M.C. et al. Presence of high levels of non-degraded gliadin in breast milk from healthy mothers. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998; 33: 1186–1192.
9. Hogen Esch C.E., Rosen A., Auricchio R. et al. PreventCD Study Group. The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 22: 1424–1430.
10. ESPGHAN Committee on Nutrition. Breast feeding. A position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49: 112–125.
11. Szajewska H., Chmielewska A., Piescik-Lech M., Ivarsson A., Kolacek S., Koletzko S., Mearin M.L., Shamir R., Auricchio R., Troncone R. PREVENTCD Study Group. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 607–518.
12. Spaenij-Dekking L., Kooy-Winkelaar Y., van Veelen P., Drijfhout J.W., Jonker H. et al. Natural variation in toxicity of wheat: potential for selection of nontoxic varieties for celiac disease patients. *Gastroenterology*. 2005; 129: 797–806.
13. Gass J., Bethune M.T., Siegel M., Spencer A., Khosla C. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in patients with celiac sprue. *Gastroenterology*. 2007; 133: 472–480.
14. Cornell H.J., Macrae F.A., Melny J., Pizzey C.J., Cook F. et al. Enzyme therapy for management of coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40: 1304–1312.
15. Paterson B.M., Lammers K.M., Arrieta M.C., Fasano A., Meddings J.B. The safety, tolerance, pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of single doses of AT-1001 in coeliac disease subjects: a proof of concept study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 26: 757–766.
16. Siegel M., Khosla C. Transglutaminase 2 inhibitors and their therapeutic role in disease states. *Pharmacol. Ther.* 2007; 115: 232–245.
17. Bethune M.T., Khosla C. Parallels between pathogens and gluten peptides in celiac sprue. *PLoS Pathogens*. 2008; 4 (2–34): 1–16.
18. Collin P., Thorell L., Kaukinen K., Maki M. The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of coeliac disease? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19: 1277–1283.
19. Dewar D.H., Ciclitira P.J. Clinical studies on thresholds for gluten sensitivity in coeliac disease: Introduction. *Proceedings of the 18th Meeting of Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity. Stockholm*. 2003. P. 155–160.