

23. Emre H., Turgay A., Ali A. et al. Stepped procedure' in laparoscopic cyst decortication during the learning period of laparoscopic surgery: Detailed evaluation of initial experiences. *J. Minim. Access Surg.* 2010; 6 (2): 37–41.
24. Erdem M.R., Tepeler A., Gunes M. et al. Laparoscopic decortication of hilar renal cysts using LigaSure. *JSLs.* 2014; 17: 301–307.
25. Farhan S.D. Laparoscopic management of symptomatic renal cysts. *Iraqi Postgraduate Med. J.* 2010; 9 (2): 163–168.
26. Fontana D., Porpiglia F., Morra I., Destefanis P. Processing of simple renal cysts by a drainage with three repeated alcohol injection. *J. Urology.* 1999; 53: 904–907.
27. Gadelmoula M., KurKar A., Shalaby M.M. The laparoscopic management of symptomatic renal cysts: A single-centre experience. *Arab J. Urol.* 2014; (12): 173–177.
28. Hamedanchi S., Tehranchi A. Percutaneous decortication of cystic renal disease. *Korean J. Urol.* 2011; 52: 693–697.
29. Kilciler M., Mustafa O.I., Basal S. et al. Finger assisted laparoscopic renal cyst excision a simple technique. *Urol. J.* 2010; 7 (2): 90–94.
30. Lee J.Y., Kang D.H., Chung J.H. et al. Laparoendoscopic single-site surgery for benign urologic disease with a homemade single port device: design and tips for beginners. *Korean J. Urol.* 2012; 53: 165–170.
31. Li Y.-Z., Li M.-X., Wang T. et al. Efficacy and safety of alcohol sclerotherapy involving single-session multiple injections to treat simple renal cysts: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Chin. Med. J.* 2013; 126 (5): 803–807.
32. Lutter I., Weibl P., Daniel I. et al. Retroperitoneoscopic approach in the treatment of symptomatic renal cysts. *Bratisl. Lek. Listy.* 2005; 106 (11): 366–370.
33. Mahdi M.E., Al-Shukry M.H. Laparoscopic retroperitoneal deroofing of simple renal cyst in coparism with open surgery. *J. Kerbala University.* 2011; 9 (3): 308–314.
34. Micali S., Isgro G., De Stefani S. et al. Retroperitoneal laparoendoscopic single-site surgery: preliminary experience in kidney and ureteral indications. *Eur. Urol.* 2011; 59: 164–167.
35. Ozkan B., Harman A., Emiroglu B. et al. The role of choice-lock catheter and trocar technique in percutaneous ablation of symptomatic renal cysts. *Iran J. Radiol.* 2014; 11 (2): 1–6.
36. Pak C.-H., Baik S., Kim C.S. Initial experience with retroperitoneal laparoendoscopic single-site surgery for upper urinary tract surgery. *Korean J. Urol.* 2011; 52: 842–846.
37. Porpiglia F., Fiori C., Billia M. et al. Retroperitoneal decortication of simple renal cysts vs decortication with wadding using perirenal fat tissue: results of a prospective randomized trial. *BJU Int.* 2009; 103 (11): 1532–1536.
38. Ran'e A. Laparoscopic management of symptomatic simple renal cysts. *Urol. Nephrol.* 2004; 36 (1): 5–9.
39. Takai K., Shiraiishi K., Mohri J. Laparoscopic decortication of symptomatic simple renal cyst: 15-year experience from one institution. *J. Urol.* 2010; 183 (4): 284.
40. Tefekli A., Altunrende F., Baykal M. et al. Retroperitoneal laparoscopic decortication of simple renal cysts using the bipolar plasma kinetic scissors. *Int. J. Urol.* 2006; 13 (4): 331–336.
41. Tuncel A., Aydin O., Balci M. et al. Laparoscopic decortication of symptomatic simple renal cyst using conventional monopolar device. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2011; 27: 64–67.
42. Yang D., Xue B., Zang Y. et al. A modified laparoendoscopic single-site renal cyst decortication: single-channel retroperitoneal laparoscopic decortication of simple renal cyst. *J. Laparoendoscop. Adv. Surg. Techniq.* 2013; 23; (6): 506–510.

УДК 612.332.7: 613.24: 616.34-008.314.4056.7: 616-009.26 (048.8)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЦЕЛИАКИИ

Светлана Васильевна Копишинская*

Нижегородская государственная медицинская академия

Поступила 28.04.2015; принята к печати 05.11.2015.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2016-101

Целиакия — аутоиммунное заболевание, распространённое повсеместно, развивающееся у генетически предрасположенных людей при употреблении в пищу глютена и проявляющееся энтеропатией и внекишечными признаками или протекающее бессимптомно. Целиакия признана одной из наиболее часто встречающихся генетических болезней на планете с распространённостью около 1%. В обзоре систематизированы данные литературы, касающиеся эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, диагностики и лечения целиакии. Описаны исторические и географические особенности распространения целиакии, связанные с потреблением пшеницы и миграцией населения. Патогенез заболевания обусловлен как генетическими факторами, в частности типом человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA), так и действием окружающей среды, употреблением в пищу глютена. Приведена классификация, объединяющая ряд глютен-ассоциированных заболеваний, различающихся по механизму развития и клиническим проявлениям. Целиакия может клинически манифестировать классическими и атипичными симптомами или протекать в скрытой форме. Обычно она проявляется в раннем детстве после введения в рацион злаковых продуктов симптомами хронической диареи, задержкой роста и развития. Целиакия развивается на протяжении всей жизни и при отсутствии лечения повышает заболеваемость и смертность. Диагностика основана на наличии антител к тканевой трансглутаминазе, деамидированным пептидам глиадина и результатах биопсии. Представлен алгоритм интерпретации результатов исследований в диагностике целиакии. Освещено значение безглютеновой диеты и новых препаратов в лечении целиакии. Описаны такие пути снижения токсичности глютена для больных целиакией, как гидролизная модификация глиадина, уменьшение всасывания глютена, снижение активности иммунного ответа.

Ключевые слова: целиакия, глютен, полиневропатия, атаксия, безглютеновая диета.

MODERN CONCEPTS OF CELIAC DISEASE

S.V. Kopishinskaya

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

Celiac disease is widespread autoimmune disease, which develops in genetically predisposed individuals in case of gluten intake and manifests as enteropathy and extraintestinal signs or without symptoms. Celiac disease is recognized as one of the most common genetic diseases in the world with about 1% prevalence. The review organizes literature data concerning epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of celiac disease. The historical and geographical features of the celiac disease prevalence associated with the wheat consumption and human migration are described. The disease pathogenesis caused by both genetic factors, in particular the human leukocyte antigens (HLA) type, and the environmental influence, the gluten intake. The classification uniting a number of gluten-related diseases, which differ in the development mechanism and clinical manifestations, is described. Celiac disease can clinically manifest by classic and atypical symptoms or occur in a latent form. It usually manifests in early childhood after the introduction of the cereals into diet with symptoms of chronic diarrhea, delayed growth and development. Celiac disease develops throughout life and increases morbidity and mortality if left untreated. Diagnosis is based on the presence of antibodies to tissue transglutaminase, gliadin and deamidated peptides and biopsy results. An algorithm for the interpretation of the diagnostic findings in the celiac disease diagnosis is presented. Significance of gluten-free diet and new drugs in the celiac disease treatment is highlighted. Different ways to reduce the gluten toxicity for celiac patients are described, such as gliadin hydrolysis modification, gluten intake decrease, immune response activity inhibition.

Keywords: celiac disease, gluten, polyneuropathy, ataxia, gluten-free diet.

Целиакия — аутоиммунное заболевание, распространённое повсеместно, развивающееся у генетически предрасположенных людей при употреблении в пищу глютена [18, 41]. Глютен — собирательный термин для таких белков злаковых растений, как глиадин и глютенин.

Классические симптомы целиакии включают диарею, стеаторею, потерю массы тела вследствие мальабсорбции. Около 50% больных имеют внекишечные или атипичные проявления: анемию, остеопороз, герпетический дерматит, гипоплазию зубной эмали и неврологические нарушения [18]. Разнообразие клинических типов обусловлено генетическими и иммунологическими причинами, временем манифестации, степенью повреждения слизистых оболочек, пищевыми привычками и полом.

Эпидемиология

Ранее предполагали, что целиакия поражает исключительно людей европеоидной расы, однако выяснилось, что болезнь распространена повсеместно [9]. Эпидемиологические исследования в регионах, предположительно свободных от целиакии, таких как Африка, Ближний Восток, Азия, Южная Америка, показали, что болезнь там распространена, но её редко диагностируют. Эти данные подтвердили, что целиакия является одной из наиболее распространённых наследственных болезней и развивается при наличии предрасположенности и действия факторов окружающей среды, в первую очередь глютена.

Распространение целиакии в мире шло в ногу с потреблением пшеницы и миграцией населения. Люди изначально питались мясом, овощами, фруктами и не использовали глютеносодержащие крупы. Лишь 10 000 лет назад в маленьком районе Ближнего Востока, называемом «Плодородный полумесяц», начали выращивать злаковые культуры [9, 18]. С юга регион ограничен Сирийской и северо-аравийскими пустынями Саудовской Аравии, с юго-запада — Синаем, с запада — Средиземным морем, с севера — хребтом Тавр и Армянским нагорьем, с востока — горами Загрос. В этих местах с большим количеством

осадков культивировали дикуую пшеницу и ячмень.

Некоторые племена переходили от кочевого к оседлому образу жизни и земледелию, мигрировали в дальнейшем на запад для освоения новых земель. Эти люди расселились по Средиземноморью и Центральной Европе в период с X по III тысячелетие до н.э., распространив культуру выращивания пшеницы и ячменя по всему Старому Свету, достигнув Северной Европы. С тех пор европейцы и жители Северной Африки делят свой генетический материал с населением, пришедшим с Ближнего Востока.

В последние годы множество работ было посвящено выявлению генетических причин развития целиакии в разных популяциях. Были установлены такие гены, как CELIAC1 на хромосоме 6 (HLA-DQ2/8), CELIAC2 в локусе 5q31-33, CELIAC3 в локусе 2q33 (регуляторные гены Т-лимфоцитов) и CELIAC4 в локусе 19p13.1 (ген миозина). Генные ассоциации PARD3 и MAGI2 были обнаружены при целиакии в Дании и при язвенном колите, что может указывать на общность этих заболеваний. Ген HLA-B8 главного комплекса гистосовместимости (МНС I) ассоциирован с целиакией в Алжире, Ираке и Турции, ген HLA-A25 распространён у детей с целиакией в Турции [11, 13, 22].

Распространённость целиакии прежде недооценивали, но сейчас она признана одним из наиболее часто встречающихся генетических заболеваний на планете с распространённостью около 1% [40]. Существует перевес в сторону женского населения (1:2,8), что объясняют более поздней диагностикой болезни у мужчин [43]. В имеющихся работах данные трудно сопоставить, поскольку авторы применяют разные критерии: в одних — серологические, в других — морфологические (биопсия тонкой кишки), в третьих — комплекс серологических, морфологических и клинических (ответ на безглютеновую диету — БГД) критериев.

Распространённость целиакии в странах Европы близка к 1% и может быть выше в странах Северной Европы [18]. В Скандинавских стра-

Таблица 1

Группы высокого риска развития целиакии [17]

Целиакия у родственников, особенно первой линии родства
Анемия, особенно железодефицитная
Остеопенические заболевания костей
Сахарный диабет 1-го типа, особенно у детей
Заболевания печени, особенно аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз
Генетические заболевания, включая синдромы Дауна и Тёрнера
Аутоиммунная эндокринопатия, особенно заболевания щитовидной железы
Болезни кожи, особенно герпетиформный дерматит
Неврологические нарушения, включая атаксию, эпилепсию, полиневропатию [16]
Другие состояния, включая иммуноглобулин А-невропатию

нах, Ирландии, Англии распространённость составляет 1,0–1,5%. На основании данных биопсии здоровых доноров крови в Дании распространённость составила 1:330 [39]. По данным морфологического и серологического исследований в группе из 3654 детей в возрасте 7–16 лет в Финляндии распространённость составила 1:99 [32].

Распространение болезни среди детей в семьях иммигрантов из Восточной Европы, Северной, Восточной и Западной Африки, Ближнего Востока и Южной Азии после переселения в страны Западной Европы связано с появлением западных пищевых привычек, таких как короткий период грудного вскармливания или его отсутствие, раннее введение прикорма с большим содержанием глютена [6, 7]. Это доказывает, что при наличии генетической предрасположенности клинические проявления развиваются лишь при достаточном поступлении глютена с пищей.

Группы риска

В популяции без классических симптомов, таких как диарея и потеря массы тела, есть группы высокого риска по развитию целиакии (табл. 1). Наиболее значим наследственный фактор: при наличии целиакии, подтверждённой по данным биопсии, риск развития заболевания у родственников первой линии составляет 20% и более. Распространённость в группах риска может нарастать со временем. Так, в исследовании, проведённом в Швеции, распространённость клинически манифестной целиакии в начале заболевания сахарным диабетом 1-го типа составила 0,7%, а по результатам 5-летнего наблюдения достигла 10% [26].

Таким образом, распространённость целиакии в значительной степени зависит от типа генов тканевой совместимости человека (человеческих лейкоцитарных антигенов, HLA) и потребления глютена. В популяции с соответствующим генотипом риск развития целиакии высок при условии интенсивного употребления в пищу глютена. Однако в популяции больных сахарным диабетом, аутоиммунными заболеваниями и у родственников первой линии риск развития целиакии ещё выше.

Этиология и патогенез

Целиакия — энтеропатия, триггером которой становится поступление с пищей глинаина и других проламинов у генетически предрасположенных людей. Тонкая кишка реагирует на употребление пшеницы и других зерновых культур, таких как ячмень и рожь, в редких случаях овёс. Белки глинаина оказывают повреждающее действие, поскольку они резистентны к пищеварительным ферментам, имеют аминокислотные последовательности, специфичные для HLA-DQ2, и глутаминовые остатки для дезаминирования посредством тканевой транслгутаминазы, нарушают проницаемость мембран в кишечнике [18]. Триггерами целиакии, кроме глютена, признаны инфекции (аденовирус 12-го типа, вирус гепатита С, ротавирусная и энтеровирусная инфекции, заболевания, вызванные *Campylobacter jejuni*, *Giardia lamblia*), раннее прерывание грудного вскармливания и женский пол [42].

Наследственность играет важную роль в развитии целиакии, что подтверждается высокой конкордантностью у монозиготных близнецов [37]. Распространённость целиакии у родственников первой линии составляет 17,6% среди сестёр, 10,8% среди братьев и 3,4% среди родителей больных [35].

Генотип системы HLA определяет риск целиакии на 30–50% [23, 35]. Основной генетический фактор — HLA-DQ2/8, расположен на хромосоме 6. Мутации в гене HLA-DQ2 имеют 95% больных, 5% пациентов имеют гетеродимер DQ8 [18, 35]. Целиакия ассоциирована не только с генами комплекса HLA, но также и с 250 другими генами. Они вносят большой вклад в генетическую предрасположенность к болезни, однако каждый из них в отдельности имеет ограниченное значение в развитии заболевания. Таким образом, целиакия характеризуется генетическим полиморфизмом. Результатом экспрессии генов HLA при целиакии становится, в первую очередь, избыточный иммунный ответ на белки глютена.

Известно, что до 30% популяции Западной Европы имеют соответствующий генотип HLA-DQ2 и в большинстве своём употребляют пшеницу, в то время как лишь у 1% развивается целиакия [21]. Это подтверждает, что воспри-



Рис. 1. Классификация глютен-ассоциированных заболеваний [41]

имчивость определяется комплексом внешних и внутренних условий, таких как особенности врожденного и приобретенного иммунитета, генетические факторы, определяющие структуру и функции слизистых оболочек, приём глютена. Таким образом, патогенез целиакии связан как с генетическими факторами, так и с действием окружающей среды.

Клиническая картина

В последние годы установлена роль глютена в патогенезе ряда заболеваний, различающихся по механизму развития и клиническим проявлениям. Классификация глютен-ассоциированных заболеваний, предложенная группой экспертов в 2014 г., и место целиакии в их ряду представлены на рис. 1.

Целиакия может иметь разные клинические формы. Клинически манифестация возможна в классической или атипичной форме [2, 25, 36].

Классическая форма определяется в любом возрасте и чаще всего характеризуется гиперплазией крипт, атрофией ворсинок и клиническими признаками мальабсорбции. Целиакия обычно проявляется в раннем детстве после введения в рацион злаковых продуктов симптомами хронической диареи, задержкой роста и развития, увеличением объема живота [3]. У взрослых клиническая картина чаще малосимптомная: боли в животе, метеоризм, эпизодическая диарея, астенический синдром.

Атипичная форма характеризуется положительными результатами серологического исследования, минимальными нарушениями слизистой оболочки тонкой кишки или отсутствием кишечных симптомов. Вместе с тем, есть внекишечные проявления, в частности остеопороз, бесплодие, железодефицитная анемия, низкий рост, стеатоз печени, рекуррентная абдоминальная боль, метеоризм, герпетиформный дерматит, гипоплазия эмали зубов, атаксия, алопеция, первичный билиарный цирроз, гипертрансаминаземия,

рецидивирующий афтозный стоматит, миастения, миоплегия, рецидивирующий перикардит, псориаз, полиневропатия, эпилепсия, васкулит, дилатационная кардиомиопатия, гипо/гипертиреозидизм [1, 4, 16].

Скрытая (латентная, бессимптомная) форма определяется по наличию предрасполагающего гена HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8, нормальной слизистой оболочки кишечника и, в некоторых случаях, специфических антител. Внекишечные признаки и изменения в биоптате обнаруживаются лишь при приеме глютена. В редких случаях, обычно у пациентов старше 50 лет с хорошим эффектом от назначения БГД, со временем развиваются характерные симптомы и изменения в биоптате, несмотря на соблюдение БГД [18]. Данная форма болезни носит название *рефрактерной*. При изначально отсутствию эффекта от БГД применяют термин «спру-подобная болезнь кишечника» или «неклассифицированная спру». Целиакия развивается на протяжении всей жизни и при отсутствии лечения повышает заболеваемость и смертность [10].

Диагностика

Основные исследования, применяемые для диагностики целиакии:

- 1) биопсия слизистой оболочки тонкой кишки — «золотой стандарт»;
- 2) типирование по генам DQ2/8 системы HLA;
- 3) определение уровня антител классов А и G к глиадину и деамидированным белкам глиадина, антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе (чувствительность и специфичность 98–100%).

Европейское общество детских гастроэнтерологов установило диагностические критерии целиакии у детей в 1970 г. [34]. Для подтверждения диагноза необходимы результаты трёх последовательно проведенных биопсий слизистой оболочки тонкой кишки: нарушение структуры

Таблица 2

Алгоритм диагностики целиакии [30]

IgA TG2	IgA общий	IgG TG2	IgG DGP	EMA	HLA	Специфичные для целиакии изменения в биоптате*	Заключение
Пациент, употребляющий в пищу глютен, при наличии IgA TG2 или IgA DGP, или IgG-DGP, или EMA и при обнаружении атрофии сосочков (АС) в биоптате тонкой кишки							Целиакия
+	N или н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	н.д.	+	Целиакия, если есть АС, при отсутствии АС – вероятная целиакия
+	н.д.	н.д.	н.д.	+	+	+	Целиакия, если есть АС, при отсутствии АС – вероятная целиакия
+	н.д.	н.д.	н.д.	+	+	-	Возможная целиакия
+ (обычно низкий титр)	н.д.	н.д.	н.д.	-	-	-	Целиакии нет
-	N	-	-	-	+	-	Целиакии нет
-	N	-	-	-	-	-	Целиакии нет
-	N	-	-	-	-	+	Повтор серологии, если пациент на глютен-содержащей диете. Оценить эффективность БГД, предположить другие причины АС
-	N	-	-	-	+	+	То же
-	Низкий/-	+	+	-	+	+	Дефицит IgA, целиакия при наличии АС. Дефицит IgA, вероятная целиакия при отсутствии АС
-	Низкий/-	-	-	-	-	-	Дефицит IgA, целиакии нет
-	Низкий/-**	-	-	-	+	+	Постинфекционная диарея? Комбинированный синдром иммунодефицита

Примечание. *Специфичные для целиакии изменения в биоптате – ± атрофия сосочков, ± гиперплазия крипт, обязательно интраэпителиальный лимфоцитоз (более 25 интраэпителиальных лимфоцитов на 100 энтероцитов); при биопсии двенадцатиперстной кишки изменения могут отсутствовать, если поражена только тощая кишка. **При условии, что безглютеновая диета (БГД) неэффективна. IgA – иммуноглобулины класса А; IgG – иммуноглобулины класса G; DGP (deamidated gliadin peptide) – деамидированные пептиды глиадина; EMA (endomysium antibodies) – антитела к эндомизию; HLA (human leucocyte antigen) – человеческий лейкоцитарный антиген; TG2 (transglutaminase 2) – трансглутаминаза 2; АС – атрофия сосочков (Marsh 3); N – норма; н.д. – нет данных.

при первом исследовании, возврат состояния слизистой оболочки к норме после введения БГД и ухудшение её состояния после появления глютена в пище.

В 1990 г. были предложены обновлённые диагностические критерии [38]. Наличие классических или атипичных симптомов, положительные результаты серологического исследования и исследования биоптата слизистой оболочки тонкой кишки, улучшение по данным клиники и серологии в ответ на введение БГД были признаны достаточными для подтверждения диаг-

ноза. Обновлённые рекомендации Британского общества гастроэнтерологов по интерпретации результатов исследований в диагностике целиакии представлены в табл. 2.

Лечение

В настоящее время единственным эффективным методом лечения служит соблюдение строгой пожизненной БГД [20]. В обычной жизни соблюдать эту диету непросто не только в силу сложившихся пищевых привычек, но и из-за наличия в продуктах питания скрытых белков

глютена — «глютенотоксичности» [27]. Переносимое количество глютена в пище индивидуально для каждого больного, у некоторых оно составляет 50 мг в день и меньше [8].

Существует несколько путей снижения токсичности глютена для больных целиакией [36]. Гидролизную модификацию основного компонента глютена — гиадина — предложено проводить с помощью ферментов, таких как пролилэндопептидаза — протеолитический фермент ряда фитобактерий, ALV003 — смесь двух глютеназ, препараты лактобацилл [33, 44]. Создаются генетически модифицированные сорта пшеницы, где глютен отсутствует или не вызывает иммунного ответа [36].

Для профилактики всасывания гиадина предложены следующие препараты: ларазотид — белок, выделенный из вибриона холерной палочки, снижающий проницаемость эпителия тонкой кишки; Poly — синтетический полимер, формирующий комплексное соединение с гиадином в просвете кишечника; антитела яичного желтка к гиадину — средство пассивной иммунотерапии [19, 24, 28, 29].

Ингибитор тканевой транслутаминазы 2 уменьшает дезамидирование глютена, что снижает выраженность иммунного ответа [15]. Для повышения иммунной толерантности разрабатывают вакцины [5]. С целью снижения активности иммунного ответа на гиадин применяют блокаторы связывающих участков лимфоцитов DQ2/8, блокаторы интерлейкинов. Для стимуляции восстановления слизистой оболочки разработан R-спондин-1 — кишечный митоген, повышающий активность роста и размножения клеток крипт тонкой кишки [31].

Заключение

Многие годы целиакия оставалась малоизученной болезнью, и её распространённость недооценивали. Сегодня не вызывает сомнений, что целиакия — одно из наиболее распространённых генетических заболеваний, проявления которого зависят от факторов окружающей среды. При ранней манифестации целиакия приводит к задержке роста и развития ребёнка и значительно снижает качество жизни. Улучшение диагностики, разработка программ скрининга целиакии крайне актуальны, поскольку своевременное назначение БГД может предотвратить тяжёлые для здоровья последствия. Значимость продуктов питания, максимально свободных от глютена, должна быть осознана на законодательном уровне, поскольку от технических регламентов и их соблюдения в пищевой индустрии зависит здоровье больных целиакией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Копишинская С.В., Густов А.В., Репин А.А., Светозарский С.Н. Висцеральная боль. *Мед. альманах*. 2013; (1): 116–120. [Kopishinskaya S.V., Gustov A.V., Repin A.A., Svetozarskiy S.N. Visceral pain. *Meditinskiiy al'manakh*. 2013; (1): 116–120. (In Russ.)]

2. Костарева Т.Ю., Афраймович М.Г., Азовцева И.А., Васильева О.Е. Целиакия — трудный диагноз для педиатра на современном этапе. *Мед. альманах*. 2010; (2): 110–113. [Kostareva T.Yu., Afraimovich M.G., Azovtseva I.A., Vasil'eva O.E. Celiac disease — difficult diagnosis for the pediatrician at the present stage. *Meditinskiiy al'manakh*. 2010; (2): 110–113. (In Russ.)]
3. Рахимова Г.М., Исмагилова М.И. Случай целиакии у девочки 2 лет. *Казанский мед. ж.* 2007; 88 (3): 274–275. [Rakhimova G.M., Ismagilova M.I. The case of celiac disease in the 2 years old girl. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 88 (3): 274–275. (In Russ.)]
4. Саковец Т.Г., Богданов Э.И. Гипокалиемические миоплегии. *Казанский мед. ж.* 2013; 94 (6): 933–938. [Sakovets T.G., Bogdanov E.I. Hypokalemic myoplegia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94 (6): 933–938. (In Russ.)]
5. Capozzi A., Vincentini O., Gizzi P. et al. Modulatory effect of Gliadin Peptide 10-mer on epithelial intestinal CACO-2 cell inflammatory response. *PLoS One*. 2013; 8 (6): e66561.
6. Cataldo F., Pitarresi N., Accomando S., Greco L. Epidemiological and clinical features in immigrant children with coeliac disease: an Italian multicentre study. *Dig. Liver Dis*. 2004; 36: 722–729.
7. Cataldo F., Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13: 2153–2159.
8. Catassi C., Fabiani E., Iacono G. et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007; 85: 160–166.
9. Catassi C., Yachha S.K. *The global village of celiac disease. Frontiers in celiac disease*. Eds. Fasano A., Troncone R., Branski D. Basel: Switzerland Karger. 2008; 23–31.
10. Corrao G., Corazza G.R., Bagnardi V. et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001; 358: 356–361.
11. Dawood F.H., Jabbar A.A., Al-Mударис A.F., Al-Hasani M.H. Association of HLA antigens with coeliac disease among Iraqi children. *Tissue Antigens*. 1981; 18: 35–39.
12. De Angelis M., Rizzello C.G., Fasano A. et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue. *Biochim. Biophys. Acta*. 2006; 1762: 80–93.
13. Erkan T., Kutlu T., Yilmaz E. et al. Human leukocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turk. J. Pediatr*. 1999; 41: 181–188.
14. Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T. et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001; 120: 636–651.
15. Fasano A. Novel therapeutic/integrative approaches for celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin. Dev. Immunol*. 2012; 2012: 959061.
16. Freeman H.J. Neurological disorders in adult celiac disease. *Can. J. Gastroenterol*. 2008; 22 (11): 909–911.
17. Freeman H.J. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J. Gastroenterol*. 2010; 16: 1828–1831.
18. Gujral N., Freeman H.J., Thomson A.B.R. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18 (42): 6036–6059.
19. Gujral N., Löbenberg R., Suresh M., Sunwoo H. *In vitro* and *in vivo* binding activity of chicken egg yolk immunoglobulin Y (IgY) against gliadin in food matrix. *J. Agric. Food Chem*. 2012; 60: 3166–3172.
20. Haines M.L., Anderson R.P., Gibson P.R. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2008; 28: 1042–1066.

21. Heap G.A., van Heel D.A. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin. Immunol.* 2009; 21: 346–354.
22. Jabbar A.A. HLA and disease associations in Iraq. *Dis. Markers.* 1993; 11: 161–170.
23. Karel K., Louka A.S., Moodie S.J. et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum. Immunol.* 2003; 64: 469–477.
24. Kelly C.P., Green P.H., Murray J.A. Intestinal permeability of larazotide acetate in celiac disease: results of a phase IIB 6-week gluten-challenge clinical trial (abstr). *Gastroenterology.* 2009; 136: A-474.
25. Kneepkens C.M.F. von Blomberg B.M.E. Coeliac disease. *Eur. J. Pediatr.* 2012; 171: 1011–1021.
26. Larsson K., Carlsson A., Cederwall E. et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2008; 9: 354–359.
27. Lee H.J., Anderson Z., Ryu D. Gluten contamination in foods labeled as «gluten free» in the United States. *J. Food Prot.* 2014; 77 (10): 1830–1833.
28. Leffler D.A., Kelly C.P., Green P.H. et al. Larazotide Acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015 Feb. 12; pii: S0016-5085(15): 00199-7.
29. Liang L., Pinier M., Leroux J.C., Subirade M. Interaction of alpha-gliadin with poly(HEMA-co-SS): structural characterization and biological implication. *Biopolymers.* 2009; 91: 169–178.
30. Ludvigsson J.F., Bai J.C., Biagi F. et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut.* 2014; 63: 1210–1228.
31. Makharia G.K. Current and emerging therapy for celiac disease. *Front. Med. (Lausanne).* 2014; 1: 6.
32. Mäki M., Mustalahti K., Kokkonen J. et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2517–2524.
33. Matysiak-Budnik T., Candalh C., Cellier C. et al. Limited efficiency of prolyl-endopeptidase in the detoxification of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology.* 2005; 129: 786–796.
34. Meeuwisse G.W. Diagnostic criteria in CD. *Acta Paediatr. Scand.* 1970; 59: 461–463.
35. Megiorni F., Mora B., Bonamico M. et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum. Immunol.* 2009; 70: 55–59.
36. Mooney P.D., Hadjivassiliou M., Sanders D.S. Coeliac disease. *BMJ.* 2014; 348: g1561.
37. Nisticò L., Fagnani C., Coto I. et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut.* 2006; 55: 803–808.
38. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch. Dis. Child.* 1990; 65: 909–911.
39. Rostami K., Kerckhaert J., Tiemessen R. et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 888–894.
40. Rostom A., Murray J.A., Kagnoff M.F. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006; 131: 1981–2002.
41. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C. et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine.* 2012; 10: 13.
42. Stepniak D., Koning F. Celiac disease—sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum. Immunol.* 2006; 67: 460–468.
43. Thomas H.J., Ahmad T., Rajaguru C. et al. Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009; 44: 1076–1083.
44. Tye-Din J.A., Anderson R.P., French R.A. et al. The effects of ALV003 pre-digestion of gluten on immune response and symptoms in celiac disease *in vivo*. *Clin. Immunol.* 2010; 134: 289–295.

Правила для авторов
на сайте «Казанского медицинского журнала»:
www.kazan-medjournal.ru