

ГЕНЕТИКА

Генетические аспекты целиакии

Розина М.А.¹, Трапезникова А.Ю.¹, Хавкин А.И.^{2,3}, Яблокова Е.А.^{2,4}

- ¹ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, (ул. Литовская, 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия)
- ² Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)
- ³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, (ул. Победы, 85, Белгород, Россия)
- ⁴ ФГАУ ВО Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (Большая Пироговская ул., 2, стр. 4, Москва, Россия)

Резюме

На сегодняшний день среди хронических иммуноосредованных системных заболеваний целиакия занимает одно из ведущих мест по степени изученности и разработанности в гастроэнтерологии и терапии. Несмотря на данные факты целиакия представляет собой интерес с точки зрения научных изысканий, так как доказана прямая корреляция между болезнью и генетически-детерминированной составляющей, исследования в направлении которой обещают врачам найти превентивные точки воздействия в совокупности со знаниями иммунобиологии и генетики.

Целью данного литературного обзора является анализ роли HLA и не-HLA генов в развитии целиакии.

Материалы и методы. Были собраны и проанализированы современные научные статьи, опубликованные в период с 2019 по 2024 гг. Поиск информации, проводился в базах Pubmed, Scopus, Elibrary, Global Health, КиберЛенинка.

Результаты. Наличие аллелей риска HLA – это необходимый, но не единственный генетический фактор для развития заболевания.

Типирование HLA обладает большой предсказательной ценностью, и отсутствие HLA-DQ2/-DQ8 исключает наличие целиакии у предрасположенных к ней лиц. Дополнительные не-HLA геномные локусы, идентифицированные как связанные с целиакией, вероятно объясняют добавочные 32% генетической наследуемости. Говоря в общих терминах, наличие глютена в пищевом рационе является необходимым фактором. При этом целиакия не развивается без глютена, даже при наличии генетической предрасположенности.

Обсуждение. В поисковой биомедицинской системе PubMed на момент начала августа 2024 года, содержится 10 111 публикаций, посвященных целиакии за предшествующие десять лет, а в Elibrary – 4804. Анализ тематики статей последних лет говорит о том, что основной фокус внимания направлен на генетические и иммунобиологические аспекты болезни в возрастном аспекте, нацеленные в большей перспективе на возможность составления генетических карт и редактирования генома для превентивизации и даже элиминации заболевания в будущем.

Ключевые слова: целиакия, иммунология, дети

Для цитирования: Розина М.А., Трапезникова А.Ю., Хавкин А.И., Яблокова Е.А. Генетические аспекты целиакии. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(3):15–20. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-15-20

GENETICS

Genetic aspects of celiac disease

M.A. Rosina¹, A.Yu. Trapeznikova¹, A.I. Khavkin^{2,3}, E.A. Yablokova^{2,4}

- ¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia)
- ² Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)
- ³ Belgorod National Research University, (85, Pobedy str., Belgorod, Russia)
- ⁴ First Moscow State University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), (2, building 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russia)

Информация об авторах / Information about authors

Розина Маргарита Алексеевна, клинический ординатор; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми

✉ Трапезникова Анна Юрьевна, к.м.н., доцент; кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми; e-mail: ay.trapeznikova@yandex.ru

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; профессор кафедры педиатрии Медицинского института

Margarita A. Rosina, clinical resident; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare

✉ Anna Yu. Trapeznikova, MD, PhD; Department of Propedeutics of Childhood Diseases with a course of general childcare; ORCID: 0000-0003-4461-4322; e-mail: ay.trapeznikova@yandex.ru

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology; Professor, Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Summary

Today, among chronic immune-mediated systemic diseases, celiac disease, or gluten enteropathy, occupies one of the leading places in terms of the degree of study and development in gastroenterology and therapy. Despite these facts, celiac disease is of interest from the point of view of scientific research, as a direct correlation between the disease and the genetically determined component has been proven, research in the direction of which promises doctors to find preventive points of impact in combination with knowledge of immunobiology and genetics. **The purpose** of this literary review is to analyze current literary data on this topic.

Materials and methods. Modern scientific articles published in the period from 2019 to 2024 were collected and analyzed. Information was searched in the databases Pubmed, Scopus, Elibrary, Global Health, CyberLeninka.

Key words: celiac disease, immunology, children

For citation: M.A. Rosina, A.Yu. Trapeznikova, A.I. Khavkin, E.A. Yablokova. Genetic aspects of celiac disease. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(3):15–20. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-15-20

Введение

На сегодняшний день сохраняется тенденция к росту заболеваемости целиакией. И хотя есть предположение, что целиакия все еще представляет собой статистический айсберг со значительно большим количеством недиагностированных, чем выявленных случаев заболевания, в первую очередь, рост связан с улучшением качества и эффективности распознавания данной патологии благодаря появлению и внедрению новых унифицированных протоколов диагностического поиска и распространению серологических методов [1]. Если в середине 80-х гг. XX века распространенность целиакии составляла до 1,05%, то к 2005-му г. она достигла 2%. Во-вторых, следует сказать, что увеличение количества случаев диагностированной целиакии прямо пропорционально росту населения и так называемому смещению спектра самых популярных заболеваний в пределах века [2]. Если в начале XX столетия мир одолевали инфекционные заболевания, то сейчас наблюдается неуклонный рост распространенности аутоиммунных заболеваний, ожирения, бронхиальной астмы, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д. Причем большая часть заболеваний современности в той или иной степени имеет аутоиммунный компонент [3–7], а целиакия является именно аутоиммунным генетически детерминированным заболеванием [8].

Причины, влияющие на изменения в генетической структуре организма, предрасполагая его к энтеропатии, точно неизвестны. Ученые связывают это с негативными факторами окружающей среды, которые могут способствовать потере толерантности к пищевому глютену [9–11]. Однако лечение целиакии можно назвать уникальным

Results. The presence of HLA risk alleles is a necessary, but not the only genetic factor for development. HLA typing has great predictive value, and the absence of HLA-DQ2/-DQ8 excludes the presence of celiac disease in those predisposed to it. Additional non-HLA genomic loci identified as associated with celiac disease probably explain the additional 32% of genetic heritability. Speaking in general terms, the presence of gluten in the diet is a necessary factor. At the same time, celiac disease does not develop without gluten, even if there is a genetic predisposition. **Discussion.** The PubMed biomedical knowledge search engine, at the beginning of August 2024, contains 10 111 publications on gluten enteropathy over the previous ten years, and 4804 in Elibrary. An analysis of the topics of articles in recent years suggests that the main focus is on the genetic and immunobiological aspects of the disease in the age aspect, aimed at a greater.

кейсом, потому что среди аутоиммунных заболеваний он имеет один точно известный экзогенный триггер, удаление которого приводит к скорейшему разрешению симптомов у пациентов.

Целиакия является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Ранее считалось, что целиакия встречается преимущественно только в Северной и Западной Европе, и затрагивает в большей степени людей кавказской принадлежности, но в настоящее время признана персистентом по всей планете. Систематический обзор глобальной распространенности целиакии (ресурсы Pubmed, Medline, EMBASE) продемонстрировал, что уровень глобальной серопревалентности в популяции составляет более 1,4% на текущий 2023-й год. Данный результат основан на положительных результатах тестов на антиканевые трансглутаминазы и/или антиэндомизальные антитела [12].

В настоящий момент известно, что целиакия поражает все возрастные группы, включая пожилых людей, причем более 70% новых пациентов старше 20 лет [14]. Риск развития целиакии значительно выше у прямых родственников (до 10%) и ниже у родственников второй линии, также как и у лиц с сахарным диабетом I типа и другими сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, синдромом Дауна и множеством других ассоциированных болезней [15]. Клинически тяжелые проявления заболевания могут появиться во время беременности или в послеродовом периоде примерно у 17% пациенток [16].

Относительно глобальной персистенции по странам и континентам, то распространенность целиакии

Информация об авторах / Information about authors

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии; доцент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ekaterina A. Yablokova, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Pediatrics; Associate Professor, Department of Childhood Diseases, N.F. Filatov; ORCID: 0000-0003-3364-610X

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest

Таблица 1.
Распространенность целиакии в различных частях мира [18]
Table 1.
Prevalence of celiac disease in different parts of the world [18]

| Континент | Некоторые государства | Распространенность | * Комментарий |
|-------------------------------------|---|--------------------|--|
| Африка | Ливия | 0,8 | - |
| | Тунис | 1:18–1:335 | - |
| | Замбия | 1:18–1:335 | - |
| | *Страны, охватываемые территорией пустыни Сахара | 5,6% | Высокий уровень предрасположенности генотипов, HLA-DQ2 и HLA-DQ8, очень высокое потребление глютена |
| Северная и Южная Америки | Аргентина | 1:67–1:681 | 1:67–1:681 |
| | Бразилия | 1,66:1000 | - |
| | Канада | 0,9% | - |
| | Чили | 1:67–1:681 | - |
| | США | 1:100–20 | - |
| | Мексика | 1:67–1:681 | - |
| Европа | Дания | 6,9:100,000 | - |
| | Эстония | 0,34% | - |
| | Финляндия | 2% | - |
| | Франция | 1:250 | - |
| | Германия | 0,9% | - |
| | Нидерланды | 1:198 | - |
| | Португалия | 1:134 | - |
| | Швейцария | 1:132 | - |
| | Великобритания | 1:100 | - |
| Ближний Восток | Иран | 1:100 | Несколько исследований показывают в Иране и других ближневосточных странах распространенность сходную с показателями Западной Европы |
| | Кувейт | 1:18 | Частая сопутствующая патология – хроническая диарея |
| | Турция | 1:87 | - |
| | Саудовская Аравия | 12:100 | Частая сопутствующая патология – СД I типа |
| | Сирия | 1,5:100 | - |
| | Йемен | 1:18 | Частая сопутствующая патология – хроническая диарея |
| Азия и Юго-Восточная Азия, Автралия | Австралия | 1:82–1:125 | - |
| | Индия | 0,3–1.04% | Общая популяция; распространенность выше в северной Индии |
| | Япония | 1:20.000 | Низкое потребление пшеницы, низкая частота HLA-DQ2 |
| | Индонезия, Корея, Малайзия, Сингапур, малые Тихоокеанские острова | нет данных | - |

в популяциях низкого риска в развивающихся странах составляет 0,14–5,7%, в то время как в популяциях с высоким риском достигает 1,2–55% [17]. Картина вырисовывается следующая (табл. 1).

Подводя итоги эпидемиологической выкладки, можно сказать, что всемирное распространение глютеносодержащих продуктов пищевого производства, генетическая предрасположенность и факторы, вовлеченные в патогенез

Генетические аспекты целиакии

Как уже было сказано, триггерный патофизиологический запуск заболевания целиакии ассоциирован с веществом глютен. Среди заболеваний, ассоциированных с лейкоцитарным антигеном человека, целиакия имеет иммунопатогенез, который достаточно хорошо изучен. Это состояние характеризуется повышенной чувствительностью к белкам глютена некоторых злаковых культур, а очаг заболевания локализуется в кишечнике.

Следует сказать, что существуют два состояния, при которых у человека имеется чувствительность к глютену: это истинная целиакия и нецелиакийная чувствительность

целиакии, ответственные за широкое и практически универсальное проявление данной болезни. Также следует сказать, что существует явственная необходимость развития уровня осведомления терапевтов и педиатров о разнообразии клинических проявлений и роли серологических исследований в диагностике.

Именно поэтому во многих странах, как видно из таблицы, улучшился статистический показатель заболевания.

к глютену [19]. Больные, испытывающие облегчение как желудочно-кишечных, так других симптомов при переходе на БГД, при исключении у них целиакии и ПА, расцениваются как имеющие НЦГЧ. Однако несмотря на частое субъективное улучшение симптоматики, которое испытывают пациенты при переходе на БГД, результаты клинических исследований (глютен/плацебо) в настоящий момент противоречивы [20–24], что не позволяет с определенностью судить об истинной частоте НЦГЧ. Единственным доступным методом выявления СПЧ, когда не доступен механический тест, является выполнение

двойной слепой плацебо-контролируемой перекрестной пищевой провокации с использованием белка злаковых, способной вызывать клиническую картину. Исследования в данной области продолжаются [25, 26].

Прежде, чем описывать патогенез болезни, следует подробнее обсудить строение и свойства глютена.

Итак, глютен может быть описан как протеиновая масса, остающаяся после промывания пшеничного теста с целью удаления крахмала [27]. Главные его составляющие глиадины и глютеины являются белковыми запасами злаковых. Глютен и связанные с ним белки присутствуют в пшенице, ржи и ячмене, и широко применяются в пищевой промышленности для придания тесту желаемых качеств для выпекания, добавления вкусовых свойств и улучшения текстуры [28, 29].

В сухом виде это полупрозрачный белый порошок, не имеющий вкуса и запаха, который при добавлении воды, трансформируется в сероватую клейкую массу. Глютен состоит из десятков родственных протеиновых соединений, которые в основном относятся к проламинам и глютелинам. Проламины злаков из рода *Triticeae* куммулируют в высоких концентрациях глутамин и глутаминовую кислоту и пролин. Синтез проламинов рассматривается как результат эволюционной адаптации злаков к неблагоприятным условиям сурового климата. Глутамин и глутаминовая кислота играют ключевую роль в метаболизме азота и обеспечивают зерно запасом аминного азота. Проллин действует как осморегулятор, стабилизирует белки и влияет на рН цитоплазмы [30].

Таким образом, для развития целиакии необходимо условие, этиологический экзогенный фактор – глютен. Говоря общими словами, наличие глютена в диете является необходимым фактором, т.к. нет целиакии без глютена, даже при наличии генетической предрасположенности.

Последние контролируемые исследования гастроэнтерологов и генетиков в вопросах целиакии в возрастном аспекте сошлись во мнение, что потеря толерантности к глютену может произойти в любом возрасте, как последствие действия других факторов кроме глютена. Причем исследования опровергли ранее существовавшее предположение о том, что ранний контакт с глютенем (до пяти первых месяцев жизни) или поздний контакт (в возрасте от двенадцати месяцев жизни и старше) может уменьшить риск развития целиакии [31, 32, 33]. Вопрос о том, имеет ли значение количество потребляемого глютена в раннем возрасте все еще не разрешен до конца [34]. Длительность грудного вскармливания также не связана со снижением риска развития заболевания [31–34].

Роль генетических факторов при целиакии огромна, т.к. заболевание является в высшей степени наследуемым. Это подтверждается исследованиями с участием монозиготных близнецов, благодаря которой выявлена сильная семейная кластеризация с высоким уровнем конкордантности, составляющая 50–80% [35, 36].

Генетические факторы при целиакии можно разделить на две группы: связанные с HLA и не связанными. Специфическая роль генов HLA-DQA1 в HLA-DQB1 в презентации глютеиновых белков как антигенов делает локус MHC HLA самым важным генетическим фактором в развитии целиакии. Практически все пациенты с диагностированной целиакией являются носителями аллотипов HLA-DQ

HLA-DQ2.5 (код: DQA1*05 и DQB1*02), HLA-DQ2.2 (код: DQA1*02:01 и DQB1*02) или HLA-DQ8 (код: DQA1*03 и DQB1*03:02), DQ7 DQA1*0505 (0501)/DQB1*0301 [37]. Ученые постановили, что гены HLA являются необходимым, но недостаточным фактором для развития заболевания. Носителями HLA-DQ2.5 являются 90% пациентов, а у остальных пациентов наблюдается приблизительно равное распределение между HLA-DQ2.2 и HLA-DQ8. Тем не менее, внутри комплекса генов HLA наблюдается сильное нарушение равновесия их сцепления. Например, HLA-DR3 находится в неравновесном сцеплении с HLA-DQ2.5. По факту, феномен нарушения равновесия сцепления вызывает трудности с идентификацией генов-виновников HLA при большинстве HLA-ассоциированных расстройств. Ответственными генами в HLA часто считаются те, которые имеют наибольшее отношение шансов, и, таким образом, их можно точно определить с помощью статистических методов. Этот подход не обязательно применять в диагностике целиакии, однако он может быть полезен [38].

Самый главный генетический фактор, HLA-DQ2.5, может кодироваться DQA1*05 и DQB1*02, расположенными либо в одном и том же гаплотипе у DR3-DQ2.5, либо на противоположных гаплотипах DR7-DQ2.2/DR5-DQ7.5. Гаплотипы DR3-DQ2.5, DR7-DQ2.2 и DR5-DQ7.5 эволюционно связаны между собой, т.к. DR3-DQ2.5 рекомбинирует с сайтом другого гаплотипа при кроссинговере между локусами генов DQA1 и DQB1.

Высокая восприимчивость к глютену у людей с целиакией зависит от взаимодействия по меньшей мере двух генов, расположенных по обе стороны от этого сайта при кроссинговере. DQA1 и DQB1 являются ключевыми участниками данного процесса, поскольку они сильнее всего взаимодействуют между собой. Недавние анализы показали, что молекулы HLA класса I также связаны с целиакией [40, 41].

Что касается генетических факторов, которые не связаны с молекулами главного комплекса гистосовместимости, то благодаря новейшим исследованиям картина раскрывается следующим образом. По последним данным GWAS, ученые нашли в общей сложности более 40 генетических локусов «риска», которые предрасполагают к целиакии, но отличных от HLA [42]. Многие генов, входящих в эти локусы, кодируют иммунные молекулы, участвующие в функционировании T- и B-клеток иммунитета [43]. Другой особенностью локусов, отличных от HLA, является то, что многие из ОНП, демонстрирующие наиболее сильные ассоциации, локализируются в некодирующих областях и опосредуют их действие, контролируя экспрессию генов [44]. При этом ОНП локусов, кодирующих BCR- и TCR-рецепторы (поверхностный белковый комплекс B-лимфоцитов и поверхностный белковый комплекс T-лимфоцитов) иммунитета, не были идентифицированы GWAS [45]. Тем не менее, преждевременно делать вывод о том, что эти гены не влияют на восприимчивость к целиакии нельзя. Учитывая, что данные локусы богаты на генетические вариации, можно предположить, что гены в локусах, кодирующие TCR- и BCR-рецепторы способствуют генетическому риску развития целиакии. Такой эффект может быть опосредован полиморфизмами экзонов, непосредственно контролирующими распознавание антигена (глютена).

Заключение

Патологические механизмы развития целиакии генетически детерминированы. В развитии целиакии роль средовых факторов, а также генов, не относящихся к HLA-региону, продолжает изучаться. Основой для реализации целиакии

являются комбинации так называемых глютен-зависимых симптоматических клинических проявлений и специфических антител в сыворотке крови, а также наличие HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов.

Литература | References

- Lebwohl B., Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1): 63–75. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.
- Alanna Collen 10% HUMAN. How Your Body's Microbes Hold the Key to Health and Happiness. Nycteris Ltd 2015. Transl. Sindbad Publishing House, 2018. (in Russ.)
- Lebwohl B., Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1): 63–75. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.
- Matarese G. The link between obesity and autoimmunity. *Science*. 2023 Mar 31;379(6639):1298–1300. doi: 10.1126/science.ade0113.
- Zhong H., Huan X., Jiao K., He S., Wen Z., Zhao R., Goh L.Y., Su M., Song J., Yan C., Xi J., Zheng X., Zhou Z., Luo S., Zhao C.; Pan-Yangtze River Delta Alliance for Neuromuscular Disorders (PYDAN). Causal relationships between mood instability and autoimmune diseases: A mendelian randomization analysis. *Autoimmun Rev*. 2023 Jan;22(1):103214. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103214.
- Zhou W., Cai J., Li Z., Lin Y. Association of atopic dermatitis with autoimmune diseases: A bidirectional and multivariable two-sample mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023 Mar 30;14:1132719. doi: 10.3389/fimmu.2023.1132719.
- Chennamadhavuni A., Abushahin L., Jin N., Presley C.J., Manne A. Risk Factors and Biomarkers for Immune-Related Adverse Events: A Practical Guide to Identifying High-Risk Patients and Rechallenging Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol*. 2022 Apr 26;13:779691. doi: 10.3389/fimmu.2022.779691.
- Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Kalinina E.Yu., Belmer S.V., Khavkin A.I. Seronegative coeliac disease in the light of the guidelines by the European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) 2019. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2019; 17(6): 14–22. (In Russ.) doi: 10.20953/1727–5784–2019–6–14–22.
Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Калинина Е.Ю., Бельмер С.В., Хавкин А.И. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (ESsCD) 2019 года. *Вопросы детской диетологии*. 2019; 17(6): 14–22. DOI: 10.20953/1727–5784–2019–6–14–22.
- Wu X., Qian L., Liu K., Wu J., Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):1797–1805. doi: 10.1080/07853890.2021.1990392.
- Lernmark Å. Environmental factors in the etiology of type 1 diabetes, celiac disease, and narcolepsy. *Pediatr Diabetes*. 2016 Jul;17 Suppl 22(Suppl 22):65–72. doi: 10.1111/pedi.12390.
- Levescot A., Malamut G., Cerf-Bensussan N. Immunopathogenesis and environmental triggers in coeliac disease. *Gut*. 2022 Jul 25;71(11):2337–49. doi: 10.1136/gutjnl-2021–326257.
- Singh P., Arora A., Strand T.A. et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):823–836.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.037.
- Cook H.B., Burt M.J., Collett J.A., Whitehead M.R., Frampton C.M., Chapman B.A. Adult coeliac disease: prevalence and clinical significance. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Sep;15(9):1032–6. doi: 10.1046/j.1440–1746.2000.02290.x.
- Tortora R., Zingone F., Rispo A. et al. Coeliac disease in the elderly in a tertiary centre. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(10):1179–83.
- Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T. et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med*. 2003;163(3):286–92.
- Smecuel E., Mauriño E., Vazquez H. et al. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8(1):63–89.
- Barada K., Abu Daya H., Rostami K., Catassi C. Celiac disease in the developing world. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012;22(4):773–96.
- Julio C. Bai, Carolina Ciacci, Gino Roberto Corazza, Michaela Fried, Carolina Olano et al; World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Celiac disease. July 2016.
- Stern M., Ciclitira P.J., van Eckert R. et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13(6):741–7.
- Jabri B., Sollid L.M. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(9):516–25.
- Jabri B., Sollid L.M. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(9):516–25.
- Sapone A., Bai J.C., Ciacci C. et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13.
- Carroccio A., Mansueto P., Iacono G. et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(12):1898–906.
- Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):508–14.
- Biesiekierski J.R., Peters S.L., Newnham E.D., Rosella O., Muir J.G., Gibson P.R. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*. 2013;145(2):320–328.e3.
- Di Sabatino A., Volta U., Salvatore C. et al. Small amounts of gluten in subjects with suspected nonceliac gluten sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(9):1604–1612.e3.
- Shahbazkhani B., Sadeghi A., Malekzadeh R. et al. Non-celiac gluten sensitivity has narrowed the spectrum of irritable bowel

- syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2015;7(6):4542–54.
28. Carroccio A., D'Alcamo A., Mansueto P. Nonceliac wheat sensitivity in the context of multiple food hypersensitivity: new data from confocal endomicroscopy. *Gastroenterology*. 2015;148(3):666–7.
 29. Guandalini S., Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr*. 2015;166(4):805–11.
 30. Roslavtseva E.A., Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N. et al. Celiac Disease in Children: Draft Clinical Guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4): 199–227. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–199–227.
Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. и Соавт. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4): 199–227. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-188–4–199–227.
 31. Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E. et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1304–15.
 32. Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E., Castillejo G., Chmielewska A., Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371(14):1304–15.
 33. Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E., Castillejo G., Chmielewska A., Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371(14):1304–15.
 34. Vriezinga S.L., Auricchio R., Bravi E., Castillejo G., Chmielewska A., Crespo Escobar P, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med* 2014;371(14):1304–15.
 35. Nistico L., Fagnani C., Coto I. et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. *Gut*. 2006;55:803–8.
 36. Kuja-Halkola R., Lebwohl B., Halfvarson J., Wijmenga C., Magnusson P.K., Ludvigsson J.F. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*. 2016;65:1793–98.
 37. Sollid L.M. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease. *Immunogenetics*. 2017;69:605–16.
 38. Sollid L.M., Markussen G., Ek J., Gjerde H., Vartdal F., Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ α/β heterodimer. *J. Exp. Med.* 1989;169:345–50.
 39. The Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. Available at: <http://pathol.annualreviews.org> (Accessed 05.05.2024.) doi: 10.1146/annurev-pathmechdis 031521–032634.
 40. Mesin L., Di Niro R., Thompson K.M., Lundin K.E., Sollid L.M. Long-lived plasma cells from human small intestine biopsies secrete immunoglobulins for many weeks in vitro. *J. Immunol.* 2011;187:2867–74.
 41. Davidson S., Coles M., Thomas T. et al. Fibroblasts as immune regulators in infection, inflammation and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21:704–17.
 42. Trynka G., Hunt K.A., Bockett N.A. et al. Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat. Genet.* 2011;43:1193–201.
 43. Withoff S., Li Y., Jonkers I., Wijmenga C. Understanding celiac disease by genomics. *Trends Genet.* 2016;32:295–308.
 44. Dubois P.C., Trynka G., Franke L. et al. Multiple common variants for celiac disease influencing immune gene expression. *Nat. Genet.* 2010;42:295–30.
 45. Mikocziova I., Greiff V., Sollid L.M. Immunoglobulin germline gene variation and its impact on human disease. *Genes Immun.* 2021;22:205–1.

OFGHGQ

