

СЪВРЕМЕННА КОНЦЕПЦИЯ ВЪРХУ ОСНОВНИ АСПЕКТИ НА ГЛУТЕНОВАТА ЕНТЕРОПАТИЯ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

Цв. Великова¹, З. Спасова², Е. Иванова-Тодорова¹, Д. Кюркчиев¹ и И. Алтъркова³

¹МДЛ по клинична лаборатория и клинична имунология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, МУ – София

²Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, МУ – София

³Болница „Лозенец“, Софийски университет

CONTEMPORARY CONCEPT ON BASIC ASPECTS OF GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY IN ELDERLY PATIENTS

Ts. Velikova¹, Z. Spassova², E. Ivanova-Todorova¹, D. Kyurkchiev¹ and I. Altankova³

¹Medico-Diagnostic Laboratory of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, University Multiprofile Hospital for Active Treatment "Sv. Ivan Rilski", Medical University – Sofia

²Clinic of Gastroenterology, University Multiprofile Hospital for Active Treatment "Sv. Ivan Rilski", Medical University – Sofia

³University Hospital Lozenets, Sofia University

Резюме. Глутеновата ентеропатия (ГЕ) е социално значим здравен проблем, с честота до 1% в общата популация и висок риск от усложнения при пациенти без терапия, което изисква мултидисциплинарен подход. Въпреки че ГЕ се счита за заболяване на детската възраст, все повече пациенти с ГЕ се диагностицират в зряла възраст. При възрастните заболяването може да се изяви много години в субклинична форма преди поставяне на диагнозата или да се прояви за първи път с фатални усложнения. Наред с утвърдените в практиката антиглиадинови (АГА), антиретикוליнови и антители срещу ендомизиум (ЕМА) комбинираното изследване на антители срещу тъканна трансглутаминаза (anti-tTG), антители срещу деамидирани глиадинови пептиди (anti-DGP) и антиактинови антители (AAA) е полезно за по-добра диагностика и проследяване на пациентите със заболяването.

Ключови думи: глутенова ентеропатия, anti-tTG, anti-DGP, AAA

Адрес за кореспонденция: д-р Цветелина Великова, Медико-диагностична лаборатория по клинична лаборатория и клинична имунология – УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ ЕАД, бул. „Акад. Ив. Евстати Гешов“ № 15, 143 София, сл. тел. 02 8527046, GSM 0883306049, e-mail: cvetelina.mladenova@abv.bg

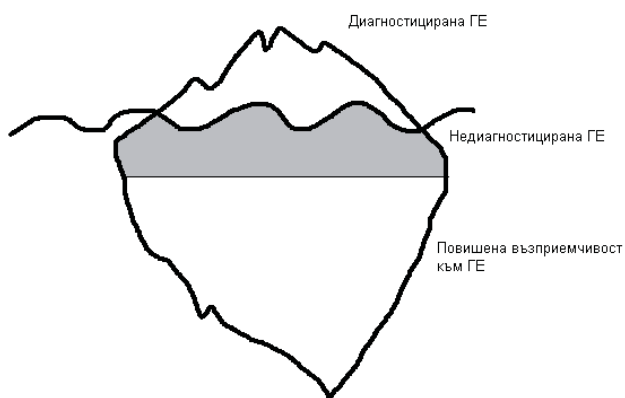
Summary. Gluten-sensitive enteropathy (GE) is a health problem with up to 1% frequency in population and with high risk of complication events in patients without therapy. A multidisciplinary approach is needed in management of this immune-mediated disease. GE is thought to be disease in childhood although many adults are diagnosed with GE nowadays. GE could pass subclinically for many years in elderly patients or could be presented with fatal complications at first time. Besides affirmed in clinical practice anti-gliadin antibodies (AGA), anti-reticulin antibodies, anti-endomysium antibodies (EMA), simultaneous investigation of antibodies against tissue transglutaminase (anti-tTG), anti-deamidated gliadin peptides antibodies (anti-DGP) and anti-actin antibodies could be useful in diagnostic process, management and follow-up of the disease.

Key words: gluten-sensitive enteropathy, anti-tTG, anti-DGP, AAA

Address for correspondence: Tsvetelina Velikova, MD, Medico-diagnostic Laboratory of Clinical Laboratory and Clinical Immunology – UMHAT Sv. Ivan Rilski, 15 "Acad. Iv. Evst. Geshov" St., Bg – 1431 Sofia, tel.: 00359 2 8527046, GSM: +359 883306049, e-mail: cvetelina.mladenova@abv.bg

Глутиновата ентеропатия (ГЕ) е имуномедирано заболяване на тънките черва у генетично предразположени деца и възрастни, предизвикано от имунологична свръхчувствителост към храните, съдържащи глютен [3].

Заболяемостта в общата популацията варира между 1:100 и 1:300, с превес на жените (жени : мъже – 2:1) [3, 18]. Смята се, че един на всеки 133 души може да бъде засегнат от ГЕ, но само при 3% от тях може да се диагностицира заболяването [3]. Останалите 97% поради необичайни симптоми остават без терапия, като оформят потопената част на т.нар. айсберг на заболяемостта (фиг. 1).



Фиг. 1. Айсберг на заболяемостта при ГЕ (Адаптирано по D. Branski и Troncone, R., 1998)

Недиагностицираните пациенти в голям процент включват неklasическата форма на ГЕ, както и други форми, протичащи с диаричен синдром [3]. Peter Green определя заболяването като скрита епидемия [15].

През 2009 г. Ludvigsson и сътр. извършват най-голямото популационно проучване до момента за причините за смъртност при болните с ГЕ. Те установяват повишен риск от неблагоприятни усложнения и смърт при индивидите с хистологично верифицирана ГЕ, латентна ГЕ, недиагностицираните пациенти, както и при тези, развили заболяването в детска възраст. Основните причини за смъртност при пациентите с ГЕ са сърдечно-съдовите и малигнените заболявания [18, 28].

Въпреки че традиционно ГЕ се счита за детско заболяване, при все повече пациенти болестта се открива в зряла възраст [28]. Заболяемостта от ГЕ през последните години се увеличава не само поради по-добрата диагностика, но вероятно и поради промените в околната среда, храните и други [16].

При 95% от болните с ГЕ се открива генетична асоциация с определен тип HLA клас II молекула – HLA-DQ2, докато останалите 5% от засегнатите

експресират предимно HLA-DQ8. Експресирането на тези класове молекули е необходимо, но не и достатъчно условие за развитието на ГЕ [34]. Идентифицирани са нови генетични локуси и кандидат-гени, за които се счита, че биха могли да увеличат риска за поява на болестта. Възможно е припокриване на генетично ниво между ГЕ и диабет тип 1 [28]. Изучени са и редица полиморфизми в Th17-свързаните гени, но на този етап се смята, че те не играят значима роля за появата на болестта [21].

ОСНОВНИ ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ ПРИ ГЕ

Глутиенът е смес от растителни белтъци (проламини и глутелини). Той се съдържа предимно в пшеницата, овеса, ечемика, ръжта и др. Глиадинът е най-застъпеният проламин в изброените житни растения [15]. При попадане в лумена на тънките черва, глиадинът се смила от луменните и пристенните ензими до аминокиселини и пептиди. По време на инфекция или при нарушения на интестиналната бариера глиадинът може да премине през lamina propria на лигавицата и да увреди епителните клетки, които започват да експресират IL-15. Това води до активиране на интраепителните лимфоцити, които се превръщат в цитотоксични (експресират NK-G2D) и унищожават ентероцитите, експресиращи стрес-белтъка MIC-A [15, 28].

Тъканната трансглутаминаза (tissue transglutaminase, tTG) е калций-зависим ензим, който катализира хидролизата (деамидирането) – превръщане на аминокиселината глутамин в глутамат на пептид-свързващите глутаминови остатъци. Глиадинът е богат на глутамин и е специфичен субстрат за tTG [2]. Според Молберг и сътр. tTG селективно деамидира глиадиновите молекули, попаднали в lamina propria. Комплексът от глиадин, свързан с tTG, оформя неоантиген, който се представя с HLA-DQ2 (HLA-DQ8) и се разпознава от чревните T-клетки [22]. Този процес не се извършва при здравите индивиди [32]. Глутиен-чувствителните CD+ T-клетки се активират и развиват Th1 имуноен отговор, асоцииран с транскрипционен фактор Tbet и продуциране на големи количества IFN- γ [28], водещ до възпаление и увреда на мукозната лигавица [9].

Някои автори съобщават и за цитокинови взаимодействия в лигавицата на засегнати от ГЕ пациенти. В тези механизми се включва и наскоро откритата субпопулация, наречена Th17 лимфоцити. Monteleone и сътр. при изследвания в чревен биоптат на болни с активна ГЕ откриват, че IL-17 в

лигавицата се продуцира от CD4+ лимфоцити [23]. Възможно е IL-17 да играе роля в поддържането и разпространението на възпалението при ГЕ [23]. При изследване на периферна кръв от пациенти с хронични възпалителни чревни заболявания (болест на Крон и язвен колит) се установява дисбаланс между Т-регулаторните клетки (Tregs) и провъзпалителните Th17 клетки в посока понижаване на регулаторните, докато при здравите и пациентите с ГЕ съотношението между тях е 1:1 [11].

КЛАСИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧНИ ФОРМИ НА ГЕ

● **Класическа форма** заболяването възниква между 6-ия и 18-ия месец от живота на новороденото. Характеризира се с хронична диария и малабсорбция, анорексия, увеличение на корема, редуциране на мускулната маса и подкожната мастна тъкан, последвано от прогресивно изоставане в растежа [12].

● **Некласическа** – представена е в следните подформи:

– **Атипична ГЕ** – при този подтип преобладават оплаквания извън гастроинтестиналния тракт (хематологични промени, нарушения в инфертилитета, остеопороза, глутенова атаксия и други);

– **“Тиха” форма на ГЕ** – характерно е, че при хистологичното изследване на биоптат от пациентите се откриват типичните морфологични промени в лигавицата на тънките черва, но няма клинични симптоми;

– **Латентна ГЕ** – към този тип ГЕ принадлежат индивиди, генетично предразположени към развитие на ГЕ и с положителна серология (антитела за ГЕ), но без промени в лигавицата и без клинична симптоматика;

– **Недиагностицирана ГЕ** – болните са с характерна клинична картина и мукозни лезии, но не са диагностицирани [12].

При възрастните пациенти най-често се наблюдава „некласическа форма“ и подформа „атипична“ цьолиакия [27].

ДИАГНОСТИКА НА ГЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ ПАЦИЕНТИ

Въпреки натрупания обем знания за ГЕ болестта при възрастните, не се открива навреме. Порядката ѝ изява с класическите симптоми на протичане при възрастните е основна причина за значителното забавяне на диагнозата. Преди около 50 години само 3-4% от диагностицираните пациенти са били на възраст над 60 години в сравнение с настоящия етап, когато те са 19-34% [27]. Преоб-

ладащите симптоми при възрастни пациенти са анемия, остеопороза и други, свързани с малнутрицията, а в по-слаба степен са изявиени чревните симптоми (метеоризъм, флатуленция, коремна дискомфорт). Счита се, че ГЕ е най-честата причина за стеаторея при хора над 50-годишна възраст и втората най-честа причина при възрастни над 65 години [27]. Нерядко при възрастните заболяването може да протича много години в субклинична форма преди поставяне на диагнозата или да се прояви за първи път с фатални усложнения.

Според съвременните консенсуси златният стандарт в поставянето на диагноза ГЕ (и/или свързаните с глутеновата свръхчувствителност заболявания) при деца и възрастни е ендоскопско изследване с хистологично верифициране на биопсии от дуоденум и серологично потвърждение [3].

За морфологичната диагноза се прилага хистологична класификация на Marsh [19]:

● Marsh тип I – увеличение на интраепителните лимфоцити – IELs (над 40 IELs/100 епителни клетки) с нормална архитектура на мукозната мембрана;

● Marsh тип II – допълнително се наблюдава хиперплазия на криптите, нормални вили;

● Marsh тип III – увеличение на IELs, хиперплазия на криптите, дегенерация на епителните клетки и вилозна атрофия:

– Marsh IIIA – парциална вилозна атрофия;

– Marsh IIIB – субтотална вилозна атрофия;

– Marsh IIIC – тотална вилозна атрофия;

Класификацията оценява степента на засягане на чревната лигавица в момента на поставяне на диагнозата, както и при проследяване на пациентите във времето.

При липса на биопсия критериите за поставяне на диагнозата са присъствие на автоантитела, чийто титър зависи от глутеновото натоварване, присъствие на клинични симптоми и/или изоставане в растежа (при деца), както и намаляване титъра на антителата и симптомите при **безглутенова диета (БГД)**. БГД е дефинитивната терапия, която се изразява в пълно изключване от менюто на пшеница, ръж и ечемик. Установено е, че до 5% от пациентите реагират и към овес [3].

СЕРОЛОГИЧНИ ПАРАМЕТРИ ЗА ДИАГНОСТИКА НА ГЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИТЕ

Ендоскопското изследване с вземане на биопсия е неприложимо за скринингов тест поради инвазивността си и риска от усложнения на процедурата. За тази цел се препоръчва извършването на серологични изследвания за поставяне на диа-

гнозата, които могат да се използват и за следене на ефекта от БГД [3].

С развитието на науката серологичните изследвания за диагностика на ГЕ се обогатиха значително. През 1958 г. Berger и сътр. за първи път описват **антигладиновите антитела (АГА)** [35]. Seah и сътр. през 1971 г. установяват **антиретрикулините антитела**, а през 1983 г. Chorzeliski и сътр. описват IgG **антитела срещу ендомиозиум (ЕМА)**. Ендомиозиумът представлява усукана слоеста обвивка от съединителна тъкан около всяка отделна мускулна фибра. Той съдържа още капилляри, нервни влакна и лимфни съдове. ЕМА се доказват върху тъканни срези на маймунски хранопроводи и първоначално са открити при dermatitis herpetiformis, но по-късно ги асоциират и с ГЕ, което променя значително диагностиката на заболяването [6]. Установено е, че АГА се позитивират и при рефрактерно спру, вирусен гастроентерит, синдром на Цьолингер-Елисън, първичен лимфом на тънките черва. Комбинираното изследване на ЕМА и АГА съчетава преимуществото на високата чувствителност на АГА с високата специфичност на ЕМА. По този начин могат да бъдат диагностицирани до 99,6% от пациентите с ГЕ [20].

През 1997 г. Schuppan и сътр. установяват, че ендомиозиумният антиген всъщност е ензимът тъканна трансглутаминаза (tTG) [10]. Това откритие улеснява серологичното изследване на suspectните за ГЕ пациенти, още повече със създаването и на търговски китове за определяне на **антитела срещу тъканна трансглутаминаза – tTG (anti-tTG)**. Тестът показва висока чувствителност (95-100%) и специфичност (90-99,5%), особено при деца. Динамичният контрол на серумните му нива могат да бъдат индикатор за спазването на БГД [30]. Наред с чревната tTG (tTG2), съществува и епидермална тъканна трансглутаминаза (etTG3). Антителата срещу etTG3 се откриват при пациенти с dermatitis herpetiformis, както и при съпътстваща го ГЕ [28].

Schwartz и сътр. за първи път описват **антителата срещу деамидирани глиадинови пептиди (anti-DGP)**. Деамидираните глиадинови пептиди, получени в резултат от действието на tTG, вероятно играят роля за инициране на имуноен отговор към глутен у генетично предразположени индивиди [32]. Селективното деамидиране на конформационни интактни В-клетъчни епитопи увеличава тяхната антигенност, което се прилага при разработване на търговски китове за anti-DGP [2]. Измерването на anti-DGP антителата в серума е ценно допълнение към съществуващите серологични панели за диагностика на ГЕ особено в слу-

чаите, когато резултатите от ЕМА и/или anti-tTG не са категорични или са отрицателни на фона на характерна клинична картина [25].

В серума на болни с ГЕ могат да присъстват и **антиактинови антитела (AAA)**, за които се предполага, че са маркер за тежка интестинална вилозна атрофия [19]. Първоначално са доказани чрез имунофлуоресцентен метод и се предполага, че са следствие от увредата на цитоскелета на вилите при болестта [8]. Положителният резултат за наличие на AAA в серума показва следната корелация – високи титри на AAA при тежка мукозна увреда на дуоденума и ниски титри – при пациенти с лека вилозна увреда. Счита се, че AAA могат да се използват за предсказване на хистологичните промени по лигавицата. Установено е, че около 59% от пациентите, положителни за AAA, имат тежко увреждане на мукозата, а 89% от положителните са Marsh тип III с парциална, субтотална или тотална вилозна атрофия [8].

Едновременното изследване на anti-tTG, anti-DGP и AAA при възрастни индивиди с възможна ГЕ показва, че anti-DGP са добър предсказващ маркер с висока диагностична точност за наличие на заболяването, а чрез комбинацията от трите антитела може да се избегне вземането на интестинална биопсия. Всичко това води до намаляване на разходите за диагностика на ГЕ и до по-добро приемане на диагностичните процедури от страна на пациентите [24]. Нещо повече – използването на търговски китове с комбинирани класове IgA + IgG ще подпомогне диагностицирането и на пациентите с IgA дефицит [26, 33].

Наличието на тези удобни диагностични параметри прави възможно създаването на алгоритми за диагностика на ГЕ особено при възрастни индивиди [17]. Всеки един от посочените маркери може да се използва за проследяване на ефекта от БГД [4].

В България въвеждането на серологичните изследвания за ГЕ в диагностиката и клиничната практика започва още в края на 80-те години, т.е. паралелно с развитието на този проблем в западните страни [36, 38]. За първи път в нашата страна са въведени и апробирани собствени разработки за имуноензимно изследване на АГА, проучено е клиничното значение на IgG и IgA антитела за диагностиката на ГЕ в детската възраст [38]. От 90-те години на миналия век в лабораторията рутинно се изследват АГА, последвани от въвеждането на изследване за ЕМА [39, 40]. След 2004 г. се изследват anti-tTG [37], а от 2011 г. – и anti-DGP.

Обобщени данни за серологичните имунологични маркери в подкрепа на диагностиката на ГЕ са представени на табл. 1.

Таблица 1. Серологични и имунологични маркери за диагностика на ГЕ (по Hill, I., NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease, 2004)

Антитяло	Пълно наименование	Специфичност	Чувствителност	Значение
Anti-tTG (IgA+IgG)	Антитела срещу тъканна трансглутаминаза	90-99,5%	94-100%	Златен стандарт в серологичната диагностика на ГЕ
Anti-DGP (IgA+IgG)	Антитела срещу деамидирани глиадинови пептиди	98-100%	95-100%	Високо чувствителни за диагностика на ГЕ при деца, при пациенти с дерматитис херпетиформис, при нарушения във фертилитета
AGA (IgA+IgG)	Антиглиадинови антитела	57-100%	69-100%	Среща се и при ГЕ, и при други гастроинтестинални заболявания
AAA (IgA+IgG)	Антиактинови антитела	41.3%	71.4%	Когато присъстват, са маркер за тежка вилозна атрофия при ГЕ
EMA	Антиендомизиумни антитела	87-100%	95-100%	Едно от първите антитела, приложени за диагностика на ГЕ
ARA	Антиретикулинови антитела	84-100%	91-100%	Едно от първите антитела, приложени за диагностика на ГЕ

АСОЦИИРАНИ С ГЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ГЕ се асоциира nerядко с други заболявания, например инсулинозависим диабет тип 1, болести на щитовидната жлеза, синдром на Sjogren, болест на Addison, кардиомиопатия [34], хроничен хепатит [12], малигнени заболявания – аденокарциноми на тънките черва, сквамозни карциноми на хранопровода и фаринкса, неходжкинови лимфоми, остеопороза [3].

Ако автоимунна болест се изяви заедно с ГЕ, то рискът за развитие на хипофункция на слезката е 60-80%, независимо от продължителността на БГД. Смята се, че отговорен за хипофункцията на слезката при ГЕ е дефицитът на паметови IgM B-лимфоцити, играещи роля в защитата срещу капсулираните бактерии – например стрептококус пневмоние [29].

Нерядко при болните с ГЕ се наблюдава неврологична симптоматика – нарушения на автономната нервна система, церебеларна атаксия, мускулна хипотония, изоставане в развитието, трудности в ученето, депресии, мигрена и главоболие, общо наречени глутенов синдром [14]. Глутеновата атаксия се характеризира с прогресивна церебеларна увреда с генерализиран мускулен дисбаланс и загуба на проприоцептивност. Глутенът може да предизвиква неврологичната увреда чрез различни механизми – кръстосано-реагиращи антитела, имунни комплекси и директно токсично действие [34]. При пациенти с глутенова атаксия е установено, че антителата срещу глиадин реагират кръстосано със синапсин I в мозъка. Това подкрепя тезата, че глутеновата атаксия е имуномедирана и принадлежи към групата на глутен-асоциираните заболявания [1].

При около 5% от жените с ГЕ се наблюдават повтарящи се аборти в първия триместър от бременността и други нарушения на инфертилитета, като забавено менархе, предсрочна менопауза,

аменорея. В такива случаи се препоръчва изследване на anti-DGP антитела, които са особено специфични при тези пациентки. При установяване на подлежаща ГЕ приложената БГД може да подпомогне задържането на плода. При мъжете с ГЕ също може да се наблюдава безплодие [15, 34].

По-често ГЕ се среща при първа линия родственици на болни от ГЕ, при пациенти с IgA дефицит, симптоматични пациенти с неясна диагноза (диария, коремна болка, запек), пациенти с тип 1 захарен диабет, с тризомия на 21-ва хромозома, автоимунен хепатит и първична билиарна цироза [3]. При мултицентровото проучване сред пациентите от изброените рисковите групи в САЩ при до 4,5% от тях се диагностицира ГЕ [13]. За България все още няма данни по този проблем, затова е необходимо е да се направят по-задълбочени серологични изследвания в изброените рисковите групи и да се определи честотата на ГЕ в тях.

Dermatitis herpetiformis (DH) е кожно заболяване със сърбящи папуло-везикуларни ерупции, свързана с патогномоничните IgA депозити в дермата [5] и определена степен на чувствителност към глутен. В кожата на болните с DH таргетът за IgA депозитите е епидермалната трансглутаминаза (tTG3) [31]. Смята се, че в кожните лезии участват неутрофилите, които се натрупват в папилите на дермата и свързвайки се с депозитите от IgA освобождават своите ензими и възпалителни медиатори, които водят до тъканна увреда и до образуването на характерни лезии [5]. По-нова автоимунна хипотеза търси връзката между глиадин от житните продукти и тъканната трансглутаминаза (tTG2) в червата и образуването на IgA антитела срещу нея. Серологичните тестове, които се използват в диагностиката на DH – anti-tTG и EMA, са сравнително чувствителни и специфични за установяване на

заболяването и се позитивират при пациенти, които не са на диета [7]. Анти-DGP антителата са високо специфични, икономически изгодни и се приемат по-лесно от пациентите, отколкото биопсия на кожна лезия [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГЕ, заедно с асоциираните ѝ заболявания, е значим здравен проблем, който поради сравнително голямата си честота и риска от сериозни усложнения без терапия, изисква мултидисциплинарен подход. Изучаването на патогенезата на заболяването наред с въвеждането на нови маркери води до оптимизиране на диагностиката [28]. Комбинирано тестване на антитела, характерни за ГЕ, т.нар. multiplex immunoassay, подобрява диагностиката особено при възрастните пациенти, при които заболяването най-често се проявява в неklasическата си форма. Това води до оптимално качество на живот и повишена преживяемост.

Библиография:

- Огнянов, М. Имунология на вътрешните болести. С., Мед. и Физк., 1990.
- Пантелеева, Е. и др. Диагностична стойност на антителата срещу тъканна трансглутаминаза при целиакия в детска възраст. – Педиатрия, 2004, № 4, 28-30.
- Пантелеева, Е. и др. Оценка на антиглиадинови антитела като серологичен маркер на целиакия в детската възраст. – Педиатрия, 1996, № 4, 22-24.
- Пантелеева, Е., Х. Желев, и Р. Куманова. Диагностична стойност на ЕМА за целиакия в детската възраст. – Педиатрия, 1997, № 4, 26-28.
- Пантелеева, Е. и др. Имунологични маркери в диагностиката на глутеновата ентеропатия. – Българска хепатогастроентерология, 1999, № 2, 34-37.
- Alaedini, A. et al. Immune Cross-Reactivity in Celiac Disease: Anti-Gliadin Antibodies Bind to Neuronal Synapsin I. – The Journal of Immunology, **78**, 2007, № 10, 6590-6595.
- Aleanzi, M. et al. Celiac Disease: Antibody Recognition against Native and Selectively Deamidated Gliadin Peptides. – Clin. Chem., **47**, 2001, № 11, 2023-2028.
- Bai, J. et al. Celiac Disease, in World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. 2007.
- Basso, D. et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides for celiac disease diagnosis and follow-up in children. – Clin. Chem., **55**, 2009, № 1, 150-157.
- Blank, M. et al. New insights into autoantibody-mediated mechanism of autoimmune bullous diseases and urticaria. – Clin. Exp. Rheumatol. and Experimental. Rheumatology, **40**, 2006, 20-25.
- Burgin-Wolff, A. et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. – Archives of Disease in Childhood, **66**, 1991, 941-947.
- Caproni, M. et al. Celiac disease and dermatologic manifestations: many skin clue to unfold gluten-sensitivity enteropathy. – Gastroenterology Research and Practice, 2012, 1-12.
- Carroccio, A. et al. Anti-Actin antibodies in celiac disease: Correlation with intestinal mucosa damage and comparison of ELISA with immunofluorescence Assay. – Clin. Chem., **51**, 2005, № 5, 917-920.
- Ciclitira, P. J. AGA Technical Review on Celiac Sprue. – Gastroenterology, **120**, 2001, 1526-1540.
- Dieterich, W. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. – Nature Medicine, **3**, 1997, № 7.
- Eastaff-Leung, N. Regulatory T Cells, Th17 Effector cells and cytokine microenvironment in inflammatory bowel disease and coeliac disease. 2009.
- Fasano, A. et C. Catassi, Current Approaches to diagnose and treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum. – Gastroenterology, **120**, 2001, 638-651.
- Fasano, A. et al. Prevalence of Celiac Disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States. – Arch. Intern. Med., **163**, 2003, 286-292.
- Ford, R. P. K. The gluten syndrome: A neurological disease. – Medical Hypothesis, 2009 (in press).
- Green, P. H. R. et C. Ce;ier, Celiac Disease. – N. Engl. J. Med., **357**, 2007, 1731-1743.
- Kondrashova, A. et al. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. – Ann. Med., **40**, 2008, № 3, 223-231.
- Leffler, D. A. et D. Schuppan. Update on serologic testing in celiac disease. – Am. J. Gastroenterol., **105**, 2010, 2520-2524.
- Ludvigsson, J. F. et al. Small-Intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. – JAMA, **302**, 2009, № 11, 1171-1178.
- Marsh, M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunologic approach to gluten-sensitivity. – Gastroenterology, **102**, 1992, 330-354.
- McMillan, S. et al. Predictive value for coeliac disease of antibodies to gliadin, endomysium, and jejunum in patients attending for jejunal biopsy. – BMJ, **303**, 1991, 1163-1165.
- Medrano, L. M. et al. Th17-related genes and celiac disease susceptibility. – PLoS ONE, **7**, 2012, № 2, 1-4.
- Molberg, O. et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. – Nat. Med., **4**, 1998, № 6, 713-717.
- Monteleone, I. et al. Characterization of IL-17A-producing cells in celiac disease mucosa. – J. Immunol., **184**, 2010, 2211-2218.
- Niveloni, S. et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictor of celiac disease: Prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease. – Clin. Chem., **53**, 2007, № 12, 2186-2192.
- Prause, C. et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides as new and accuracy biomarkers of childhood celiac disease. – Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, **49**, 2009, 52-58.
- Prince, H. E. Evaluation of the INOVA diagnostics Enzyme-Linked Immunosorbent Assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. – Clinical and Vaccine Immunology, **13**, 2006, № 1, 150-151.
- Rashtak, S. et J. A. Murray. Celiac disease in the elderly. – Gastroenterol. Clin. North Am., **38**, 2009, № 3, 433-446.
- Rubio-Tapia, A. et J. A. Murray. Celiac Disease. – Curr. Opin. Gastroenterol., **26**, 2010, № 2, 116-122.
- Sabatino, A. D. et al. Splenic Hypofunction and the spectrum of Autoimmune and malignant Complications in celiac disease. – Clinical Gastroenterology and hepatology, **4**, 2006, 179-186.
- Salmaso, C. et al. Comparison of ELISA for tissue transglutaminase autoantibodies with antiendomysium antibodies in pediatric and adult patients with celiac disease. – Allergy, **56**, 2001, 544-547.
- Sardy, M. et al. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. – J. Exp. Med., **195**, 2002, № 6, 745-757.
- Schwartz, E. et al. Serologic Assay Based on Gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease. – Clin. Chem., **50**, 2004, № 12, 2370-2375.
- Sugai, E. et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. – Clinical Gastroenterology and hepatology, **4**, 2006, 1112-1117.
- Tollefsen, S. et al. HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. – J. Clin. Invest., **116**, 2006, 2226-2236.
- Troncone, R. et A. Ferguson. Anti-gliadin Antibodies. – Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, **12**, 1991, 150-158.