

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23

## Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией

Шаповалова Н.С.<sup>1</sup>, Новикова В.П.<sup>1</sup>, Ревнова М.О.<sup>1</sup>, Лапин С.В.<sup>2</sup>, Холопова И.В.<sup>2</sup>, Хавкин А.И.<sup>3</sup><sup>1</sup> ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, 194044, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 125412, г. Москва, Россия

## The role of HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiacia

N. S. Shapovalova<sup>1</sup>, V. P. Novikova<sup>1</sup>, M. O. Revnova<sup>1</sup>, S. V. Lapin<sup>2</sup>, I. V. Kholopova<sup>2</sup>, A. I. Khavkin<sup>3</sup><sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg 194044, Russia<sup>2</sup> I. P. Pavlov State Medical University First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg 197022, Russia<sup>3</sup> Yu.E. Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow 125412, Russia

**Для цитирования:** Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Лапин С.В., Холопова И.В., Хавкин А.И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11): 19–23. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23

**For citation:** Shapovalova N. S., Novikova V. P., Revnova M. O., Lapin S. V., Kholopova I. V., Khavkin A. I. The role of HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiacia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 19–23. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-19-23

**Новикова Валерия Павловна**, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии  
**Шаповалова Наталья Сергеевна**, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, младший научный сотрудник  
**Ревнова Мария Олеговна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура  
**Лапин Сергей Владимирович**, к.м.н., заведующий, Лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний  
**Холопова Ирина Валерьевна**, Лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний, врач-лаборант  
**Хавкин Анатолий Ильич**, д.м.н., профессор, заведующий отделом гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева

✉ **Corresponding author:**

**Шаповалова  
Наталья Сергеевна**  
Natalia S. Shapovalova  
natasunday@mail.ru

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics ORCID iD  
HYPERLINK "<https://orcid.org/0000-0002-0992-1709?lang=en>"0000-0002-0992-1709

Natalia S. Shapovalova, Dr, Junior Researcher of Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, ORCID iD-0000-0002-0364-6785

Maria O. Revnova, MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Head of the Department of Outpatient Pediatrics named after academician A.F. Tura  
ORCID iD- 0000-0002-3537-7372

Sergey V. Lapin, MD, Head of the Laboratory for the diagnosis of autoimmune diseases

Irina V. Kholopova, MD, laboratory assistant of the Laboratory for the diagnosis of autoimmune diseases

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Head of the Department of Gastroenterology, ORCID iD — 0000-0001-7308-7280

## Резюме

**Целью данной работы** было изучить роль генотипа DQ 2.2 у больных с целиакией: серологические и морфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК) у пациентов с данным генотипом.

**Материалы и методы:** проведено обследование 47 пациентов, которым диагноз целиакия верифицирован согласно критериям ESPHGAN. Всем проведено определение антител к тканевой транслугтаминазе-2 (ТТГ) и деамидированным пептидам гиадина, морфометрическое исследование биоптатов СОДПК и генотипирование. По результатам генотипирования дети были разделены на 2 группы: группу 1 составили 18 больных с генотипом DQ2.2; группу 2—29 человек и с другими генотипами целиакии.

**Результаты:** повышение антител к ТТГ наблюдалось у всех больных в 1 группе. Причем умеренное повышение в 1 группе составило 55,6%, а в 2 группе 27,6% (p=0,07). А значительное повышение антител к ТТГ в 1 группе — 44,4%, во 2 группе — 3,4% (p=0,001). Кроме того, морфологические изменения СОДК, соответствующие уровню Marsh 3b, чаще наблюдались в 1 группе — 27,8%, чем во 2—0% (p=0,006). Морфометрические показатели СОДК в группе 1 демонстрировали более выраженные атрофические изменения.

**Заключение:** предполагается, что выявление генотипа DQ2.2 может служить прогностическим фактором выраженных серологических (значительное повышение уровня антител к тканевой транслугтаминазе-2) и морфологических изменений при целиакии.

**Ключевые слова:** целиакия, генотип DQ2.2, антитела к тканевой транслугтаминазе

## Summary

**The aim of this study** was to observe the role of the genotype DQ 2.2 in patients with celiac disease (CD): serological and morphological features of celiac disease in patients with the DQ2.2 genotype

**Materials and methods:** We examined 47 patients with CD, diagnosed according to ESPGHAN criteria. All participants were tested for antibodies to tissue transglutaminase-2 (TTG) and deamidated gliadin peptides, morphometric examination of biopsy specimens of duodenal mucosa and genotyping were carried out. Based on the results of genotyping, patients were divided into 2 groups: group 1 comprised 18 patients with the genotype DQ2.2; group of 2–29 patients with other genotypes of CD.

**Results:** an increase of anti-TTG antibodies was observed in all patients in group 1. Moreover, a moderate increase in group 1 was 55.6%, and in the 2nd group, 27.6% ( $p = 0.07$ ). A significant increase of anti-TTG in group 1–44.4%, in the 2 group — 3.4% ( $p = 0.001$ ). In addition, the morphological changes of the duodenal mucosa corresponding to the level of Marsh 3b were more often observed in group 1–27.8% than in 2–0% ( $p = 0.006$ ). Morphometric parameters of duodenal mucosa in group 1 reveal more severe atrophic changes.

**Conclusion:** it is expected that the detection of the genotype DQ2.2 can serve as a predictor of severe serological (a significant increase of anti-TTG antibodies level) and morphological changes in CD.

**Keywords:** celiac disease, genotype DQ2.2, antibodies to tissue transglutaminase

## Введение

Целиакия является системным аутоиммунным заболеванием, индуцированным нарушением толерантности к глютену, развивающимся у генетически предрасположенных лиц [1, 2]. Встречаясь с частотой приблизительно 1:100–1:50 среди населения западного мира, целиакия входит в число самых распространенных генетических заболеваний [3,4]. У большинства пациентов протекает атипично, с минимальными клиническими симптомами. При этом несет тяжелые, социально значимые последствия, такие как бесплодие и онкологические осложнения [2,3,5]. Своевременное выявление заболевания в раннем возрасте позволяет избежать задержек физического и психомоторного развития у детей. Что становится не только медицинской, но и экономической проблемой. По данным причинам заболеванию уделено особое внимание.

В настоящее время наблюдается стремление врачей всего мира к оптимизации диагностических и лечебных мероприятий. Для больных целиакией предусмотрен протокол, учитывающий индивидуальные особенности течения заболевания и диагностики впервые выявленной целиакии без применения забора биоптатов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК). Что в большинстве случаев является «золотым стандартом» [2]. Однако, регламент контрольных обследований широко варьируется. Достоверным маркером кишечной атрофии у больных с целиакией является обнаружение антител к тканевой трансглутаминазе второго типа (tTg) [6]. Выявление связи гаплотипа с уровнем повышения которых позволит эффективно прогнозировать степень поражения кишечника. Что даст представление относительно возможных сроков восстановления слизистой оболочки кишечника. Данный прогноз позволит лечащему врачу рассматривать возможность перенесения контрольного обследования со взятием биоптатов на более поздние сроки.

В случае иммунного ответа с высокими уровнями антител к тканевой трансглутаминазе учитывается обусловленное выраженной атрофией длительное восстановление кишечника. Это позволит избежать дополнительных «промежуточных» госпитализаций и инвазивных заборов биоптатов.

Целиакия ассоциируется с обширным наследственным гаплотипом HLA II класса, который наблюдается у 96–99% больных. Главными являются: HLA-DQ2.5 (DQA1 \* 05 / DQB1 \* 02) примерно у 88% пациентов, HLA-DQ2.2 (DQA1 \* 02 / DQB1 \* 02) приблизительно у 4% и / или HLA-DQ8 (DQA1 \* 03 / DQB1 \* 03: 02) у 6% [7]. Немногие пациенты с целиакией, которые не являются носителями DQ2.5, DQ2.2 или DQ8, чаще всего имеют DQ7.5 (DQA1 \* 05, DQB1 \* 03: 01) [8]. Некоторые исследования отмечают, что больные целиакией могут иметь лишь половину гена DQ2, часто DQB1\*02 [9]. Известно также, что все эти гены связаны с различным риском развития заболевания; наибольший риск целиакии (1: 10) связан с сочетанием DQ2.5/ DQ2.2 [10]. Влияние генов на течение и тяжесть заболевания полностью не изучено; результаты исследований неоднозначны. Изучается клиническая значимость генов D Q2.5 и DQ2.2, так называемый доза-эффект генов «gene dosage effect». Отмечено пятикратное повышение риска целиакии у лиц со второй аллелью DQB1\*02 [11]. Ряд исследований показал, что CD4 + хелперный ответ Т-клеток у DQB1 \* 02 гомозиготных пациентов сильнее, чем реакция у гетерозиготных [12]. Более того, гомозиготность DQB1 \* 02 может быть ассоциирована с более молодым возрастом старта целиакии и более тяжелой клинической картиной, включая рефрактерную форму [13,14]. Эпитопы деамидированных пептидов глиадина связываются с участками молекул DQ и способствуют прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов, запуская аутоиммунную реакцию. Недавние исследования

показали, что глютен-реактивные CD4+ Т клетки кишки больных целиакией с генотипом DQ2.2 распознают эпитопы отличные от пациентов с генотипом DQ2.5, эти DQ молекулы выбирают разные пептиды для антиген-презентации [8].

**Цель исследования** – изучить роль генотипа DQ 2.2 у больных с целиакией: серологические и морфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК) у пациентов с данным генотипом.

## Материалы и методы

Нами было обследовано 47 пациентов с целиакией в возрасте с различными формами заболевания. Диагноз был поставлен на основании критериев ESPHGAN [2]. Группу 1 составили пациенты с генотипом DQ2.2–18 человек, группу 2 (сравнения) – пациенты с другими генотипами –29 человек. Всем больным проведено серологическое исследование. Антитела к тканевой трансглутаминазе-2 IgA, IgG определяли в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) при помощи наборов реактивов «Anti-Tissue Transglutaminase ELISA» фирмы «EUROIMMUN» Medizinische Labordiagnostica AG, (Германия). Определение антител производилось в условных единицах RU (relative units)/ml (Ед/мл), с нормальными показателями <20 Ед/мл, при возможности определения в диапазоне 2–200Ед/мл. Антитела к деамидированным пептидам глиадина IgG определялись в плазме крови методом ИФА (ELISA) при помощи наборов реактивов «GAF-3X» фирмы «EUROIMMUN» Medizinische Labordiagnostica AG, (Германия). Определение антител производилось в условных единицах RU (relative units)/ml (Ед/мл), с нормальными показателями <25 Ед/мл, при возможности определения в диапазоне 2–200Ед/мл. Показатели >200Ед/мл не имели точного цифрового определения. Такое повышение условно нами называлось значительным.

Анализ серологической активности у пациентов проходивших повторное обследование учитывал данные до назначения БГД.

HLA-генотипирование локусов DQA1 и DQB1 проводили методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени при помощи наборов комплектов

реагентов: «HLA-ДНК-ТЕХ(HLA-DQA)» и «ДНК-ТЕХ(HLA-DQB)» фирмы «ДНК-Технология», Россия. Исследование было выполнено в Лаборатории Аутоиммунных Заболеваний, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова, врачом-лаборантом Холоповой И. В.

Морфометрическое исследование биоптатов слизистой тонкой кишки было проведено на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО СПб-ГПМУ, к.м.н. Касногорской О. Л. Определялись следующие показатели слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (СОДПК) в мкм: толщина СОДПК от собственной мышечной пластинки СО до верхушек ворсинок всасывающего эпителия; высота ворсин от основания до верхушки; глубина крипт от наружного края устья до дна по базальной мембране; отношение высота ворсин/глубина крипт; ширина ворсин по их поперечнику от краев стенок в области верхушки; количество межэпителиальных лимфоцитов(МЭЛ) на 100 эпителиоцитов. Гистологическая оценка степени повреждения слизистой тонкой кишки проведена по классификации Марш (Marsh), модификации Oberhuber.

Статистический анализ произведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Среднее рассчитывалось с 95% доверительным интервалом (ДИ), с указанием верхней и нижней границ, медианы, среднеквадратичного отклонения. Для анализа серологического исследования использовался точный критерий Фишера (значимость  $p < 0,05$ ). Для описания морфометрии применялся критерий для независимых выборок: равенства дисперсий Ливиня, рассчитывался t-критерий для равенства средних Стьюдента (значимость двухсторонняя,  $p < 0,05$ ).

## Результаты

### Пациенты

Целиакия была представлена типичной формой у 76,6% обследованных пациентов и атипичной у 23,4% больных. Статистически значимых различий

между группами не обнаружено: типичная форма (83,3% и 72,4%,  $p = 0,492$ ) и атипичная (16,7% и 27,6%,  $p = 0,492$ ) выявлялись одинаково часто.

### Серологическое исследование

Повышение уровня антител к деамидированным пептидам глиадина (ДПГ) выявлено одинаково часто в обеих группах (63,2% и 79,3%;  $p = 0,16$ ). Повышение антител к тканевой трансглутаминазе (ТТГ) наблюдалось

у всех больных в 1 группе. Причем умеренное повышение в 1 группе составило 55,6%, а в 2 группе 27,6% ( $p = 0,07$ ). А значительное повышение антител к ТТГ в 1 группе – 44,4%, во 2 группе – 3,4% ( $p = 0,001$ ).

### Морфометрическое исследование

В группе 1 отмечалось более выраженное повреждение СОДПК, что проявлялось различиями по основным показателям морфометрии: высота ворсин была ниже, глубина крипт больше, отношение ворсина: крипта меньше, количество МЭЛ

больше; статистические различия между группами достоверны (таблица 1).

Степень атрофии по классификации Marsh в группе 1 также была более выраженной (таблица 2).

**Таблица 1**

Морфометрическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

**Примечание:**

Данные представлены средним значением, минимальным и максимальным значениями с 95% доверительным интервалом, использовался t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя)  $p < 0,05$

**Table 1**

Morphometric study of the duodenal mucosa

**Note:**

Data are presented as the average, minimum and maximum values with a 95% confidence interval, using Student's t-test, significance  $p < 0,05$  (two-sided test)

в мкм	1 группа	2 группа	p
Толщина слизистой оболочки средняя	554,53 <sup>587,14</sup> <sub>619,76</sub>	593,90 <sup>622,22</sup> <sub>650,54</sub>	$p=0,009$
Высота ворсин средняя	314,96 <sup>359,43</sup> <sub>403,89</sub>	389,74 <sup>416,81</sup> <sub>443,89</sub>	$p=0,005$
Глубина крипт средняя	183,53 <sup>212,57</sup> <sub>241,61</sub>	180,22 <sup>189,00</sup> <sub>197,78</sub>	$p=0,016$
Отношение Ворсина: крипта	1,4457 <sup>1,7932</sup> <sub>2,1407</sub>	2,0654 <sup>2,2264</sup> <sub>2,3873</sub>	$p=0,010$
Толщина ворсин средняя	123,53 <sup>135,14</sup> <sub>146,76</sub>	114,87 <sup>120,67</sup> <sub>126,47</sub>	$p=0,012$
МЭЛ среднее	15,023 <sup>22,557</sup> <sub>30,091</sub>	12,236 <sup>15,496</sup> <sub>18,757</sub>	$p=0,012$

**Таблица 2**

Классификация по Marsh

**Примечание:**

Использовался точный критерий Фишера

**Table 2**

Marsh classification

**Note:**

Data are presented as absolute values and fractions (%).

\* For pairwise comparison of groups, Fisher's exact test was used.

	1 группа n=18	2 группа n=29	p
Marsh 1	n=2 11,1%	n=4 13,8%	$p=0.3$
Marsh 2	n=5 27,8%	n=13 44,8%	$p=0.16$
Marsh 3a	n=5 27,8%	n=12 41,4%	$p=0.26$
Marsh 3b	n=5 27,8%	n=0 0,0%	$p=0.00$
Marsh 3c	n=1 5,6%	n=0 0,0%	$p=0.06$

**Таблица 3**

Морфометрическое исследование слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

**Примечание:**

Данные представлены средним значением, минимальным и максимальным значениями с 95% доверительным интервалом, использовался t-критерий Стьюдента, значимость (двухсторонняя)  $p < 0,05$

**Table 3**

Morphometric study of the duodenal mucosa

**Note:**

Data are presented as the average, minimum and maximum values with a 95% confidence interval, using Student's t-test, significance  $p < 0,05$  (two-sided test)

в мкм	1.1 группа	2.1 группа	p
Толщина слизистой оболочки средняя	486,6865 <sup>536,6667</sup> <sub>586,6468</sub>	540,3236 <sup>593,7500</sup> <sub>647,1764</sub>	$p=0,105$
Высота ворсин средняя	225,69 <sup>292,92</sup> <sub>360,13</sub>	333,3637 <sup>374,2222</sup> <sub>415,0807</sub>	$p=0,049$
Глубина крипт средняя	211,0526 <sup>241,7083</sup> <sub>272,3640</sub>	180,9883 <sup>196,7778</sup> <sub>212,5672</sub>	$p=0,017$
Отношение Ворсина: крипта	0,9445 <sup>1,2818</sup> <sub>1,6191</sub>	1,7393 <sup>1,9063</sup> <sub>2,0734</sub>	$p=0,004$
Толщина ворсин средняя	126,9698 <sup>144,8750</sup> <sub>162,7802</sub>	105,2112 <sup>124,7500</sup> <sub>144,2888</sub>	$p=0,094$
МЭЛ среднее	25,1109 <sup>33,0833</sup> <sub>41,0557</sub>	14,5024 <sup>22,0222</sup> <sub>29,5420</sub>	$p=0,041$

Каждая из групп была разделена нами на 2 подгруппы: впервые выявленные пациенты (1.1 и 2.1) и пациенты, соблюдавшие безглютеновую диету (2.1 и 2.2).

В подгруппе пациентов с впервые выявленной целиакией для данных морфометрии сохраняется представленная ранее тенденция: более выраженные атрофические изменения в группе 1.1. с генотипом DQ2.2 в сравнении с группой 2.1 Данные приведены в таблице 3.

Среди детей, соблюдающих БГД (группа 1.2 и 2.2) статистически значимой разницы по показателям морфометрии СОДПК не получено. Толщина слизистой оболочки средняя: группа 1.2–610 мкм (нижняя граница 560, верхняя 659, среднеквадратичное отклонение-46,9), группа 2.2–634 мкм (нижняя граница 599, верхняя 659, среднеквадратичное отклонение-72,8);  $p=0,455$ . Высота ворсин средняя – 423 мкм (нижняя граница 382, верхняя граница 464 среднеквадратичное отклонение 38,8), группа 1.2–432 мкм (нижняя граница 398, верхняя граница 465,

среднеквадратичное отклонение 69,2);  $p=0,767$ . Глубина крипт средняя: группа 1.2–180 мкм (нижняя граница 166, верхняя граница 193, среднеквадратичное отклонение 12,6), группа 2.2–184 мкм (нижняя граница 174, верхняя граница 195, среднеквадратичное отклонение 21,9);  $p=0,623$ . Толщина ворсин средняя: группа 1.2–122 мкм (нижняя граница 114, верхняя граница 130, среднеквадратичное отклонение 7,5), группа 2.2–118 мкм (нижняя граница 114, верхняя граница 123, среднеквадратичное отклонение 9,4);  $p=0,452$ . МЭЛ среднее: группа 1.2–11,8 (нижняя граница 7,3, верхняя граница 16,3, среднеквадратичное отклонение 4,3), группа 2.2–12,6 (нижняя граница 10,15, верхняя граница 15,14, среднеквадратичное отклонение 5,18);  $p=0,722$ .

Степень повреждения СОДПК по классификации Marsh представлена в группах без статистически значимой разницы: Marsh 1 в группе 1.2–33,3%, в группе 2.2–21,1%;  $p=0,606$ , Marsh 2 в группе 2.1–66,7%, в группе 2.2–63,2%;  $p=1$ , Marsh 3a только в группе 2.2–15,8%;  $p=0,55$ .

## Обсуждение

Клинически целиакия проявляется разнообразными формами. Доказанная связь целиакии с HLA-DQ2/DQ8 генами позволяет предположить влияние отдельных генов на клиническое течение заболевания. Наиболее тяжелое течение характеризуется высоким уровнем антител и выраженной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки, и как следствие мальабсорбцией.

Генетический «портрет» больного целиакией, вероятно, способен определять характер течения заболевания (степень атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, вовлечение в аутоиммунный процесс различных органов и систем и др.) В настоящее время генетическое исследование дает представление только о наличии риска заболевания.

Поиск неинвазивных маркеров, которые должны стать инструментом диагностики и прогноза

является актуальной задачей. Сложности выявления таких маркеров связаны с тем, что уровень используемых иммунологических показателей вариабелен и зависит от экспозиции глютена и индивидуальных особенностей иммунной системы [15].

Решением данной проблемы может стать обнаружение генетических маркеров, определяющих тяжелую атрофию слизистой оболочки тонкой кишки, обуславливающую наиболее тяжелое течение целиакии. Необходимы исследования больших групп пациентов. Это позволит осуществлять раннюю диагностику и прогноз дуоденальной атрофии у больных, разработать персонализированную профилактическую программу для лиц с генетическими факторами риска. Кроме того, выявление более злокачественных генотипов будет способно повысить комплаенс БГД.

## Заключение

В группе детей с генотипом DQ2.2 чаще демонстрировалось значительное повышение уровня антител к ТТГ. На современном этапе серологическое исследование при целиакии выполняет, помимо диагностической, и прогностическую задачу. Антитела

к тканевой трансглутаминазе признаны маркером кишечной атрофии [6]. Тяжелая кишечная атрофия (Marsh 3b,3c) наблюдалась исключительно в 1 группе. Следовательно, генотип DQ2.2 имеет не только диагностическое, но и клиническое значение.

## Литература | References

- Болезни кишечника у детей. Под ред. С. В. Бельмера А. Ю., Разумовского, А. И. Хавкина. М.: Издательство Медпрактика-М; 2018: Том 1. 496 с  
S. V. Belmer A. Yu., Razumovsky, A. I. Khavkin. Diseases of the intestines in children. Moscow. Medpraktika-M; 2018: Vol 1. 496 p.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabj IR, Mearin ML, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. JPGN 2012;54(1): 136–160. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, et al.; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. Ann Med. 2010 Dec;42(8):587–95. doi: 10.3109/07853890.2010.505931
- Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica MI, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. WJGP. 2017;8(2): p27–38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease; J Clin Gastroenterol. 2013 Feb;47(2):121–6. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83. 2012:25.
- Nenna R, Tiberti C, Petrarca L, Mennini M, et al. Anti-transglutaminase immunoreactivity and histological lesions of the duodenum in coeliac patients. Int Immunol. 2013;25:389–394 doi: 10.1093/intimm/dxs159.
- Abraham G, Rohmer A, Tye-Din JA, Inouye M. Genomic prediction of celiac disease targeting HLA-positive individuals. Genome Medicine. 2015 Jul 16;7(1):72. doi: 10.1186/s13073-015-0196-5.
- Bergsens E, Dorum S, Magnus O, Nielsen A, et al. Different binding motifs of the celiac disease-associated HLA molecules DQ2.5, DQ2.2, and DQ7.5 revealed by relative quantitative proteomics of endogenous peptide repertoires. Immunogenetics. 2015; 67:73–84. doi: 10.1007/s00251-014-0819-9.
- Karell K I, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, 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 Apr;64(4):469–77. doi:10.1016/S0198-8859(03)00027-2
- Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Uenishi RH, et al. Presence of DQ2.2 Associated with DQ2.5 Increases the Risk for Celiac Disease. Autoimmune Diseases. 2016 Oct. 6p doi: 10.1155/2016/5409653
- Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Lahr BD, Dierksing RA, et al. HLA DQ Gene Dosage and Risk and Severity of Celiac Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 December; 5(12): 1406–1412. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.08.013
- Vader W, Stepniak D, Kooy Y, Mearin L, Thompson A, et al. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100:12390–12395. doi: 10.1073/pnas.2135229100
- Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Pena AS, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4:315–319. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.011
- Alshiekh S, Zhao LP, Lernmark Å, Geraghty DE, et al. Different DRB1\*03:01-DQB1\*02:01 haplotypes confer different risk for celiac disease. HLA. 2017;90(2):95–101. doi: 10.1111/tan.13065.
- Novikova VP, Revnova MO, Shapovalova NS, Kalinin EJ, et al. Prevalence of autoimmune gastritis in children with celiac disease according to enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence reaction. BMJ Journals. Archive of Disease in Childhood. 2017;102(2):239