

Успехи и нерешенные проблемы в изучении целиакии

М.Ф. ОСИПЕНКО¹, Е.В. ШРАЙНЕР², А.И. ПАРФЕНОВ³

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия; ²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия; ³ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Successes and unsolved problems in the study of celiac disease

M.F. OSIPENKO¹, E.V. SHRAINER², A.I. PARFENOV³

¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia; ²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences Novosibirsk, Russia; ³Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Аннотация

В обзоре даны современные взгляды на проблему целиакии (глютеновой энтеропатии). Представлены патогенетические звенья развития патологии, ассоциации с особенностями микрофлоры различных отделов желудочно-кишечного тракта, приведены группы риска формирования данной патологии. Коротко дано представление о других вариантах непереносимости глютена. Приведены современные разрабатываемые подходы к терапии глютеновой энтеропатии.

Ключевые слова: целиакия, глютеновая энтеропатия, непереносимость глютена, глиадин, зонулин, трансглутаминаза, эндомиозий.

The review gives current views on the problem of celiac disease (gluten enteropathy). It presents the pathogenetic components of pathology development, associations with the specific features of the microflora in different parts of the gastrointestinal tract, as well as groups at risk for this pathology. The idea on other types of gluten intolerance is briefly given. Current elaborated approaches to gluten enteropathy therapy are provided.

Keywords: celiac disease, gluten enteropathy, gluten intolerance, gliadin, zonulin, transglutaminase, endomysium.

БГД — безглютеновая диета
СОТК — слизистая оболочка тонкой кишки
ТТГ — тканевая трансглутаминаза

IgA — иммуноглобулин А
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

Целиакия — аутоиммунное заболевание тонкой кишки, обусловленное воздействием глютена у генетически предрасположенных лиц. Глютен включает группу проламинов: в пшенице — глиадины и глютеины, во ржи — секалины, в ячмене — гордеины. Особенностью белков проламинов является высокая устойчивость к протеолизу ферментами тонкой кишки, которые не способны разрушить аминокислотные последовательности, богатые пролином. У лиц, не предрасположенных к целиакии, пептиды проламинов остаются в пределах просвета кишечника и не проникают в подслизистую основу [1, 2].

У больных целиакией увеличена проницаемость межклеточных соединений в тонкой кишке. В **таблице** приведены возможные механизмы и факторы, вызывающие разрушение эпителиального барьера тонкой кишки.

1. Глиадин и его фрагменты индуцируют зависимый от MyD88 запуск зонулина — белка, который увеличивает проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК). Зонулин открывает межклеточные пространства между энтероцитами. У больных целиакией обнаружено повышенное содержание зонулина в сыворотке крови и в просвете тонкой кишки. В эксперименте на крысах показано, что зонулин индуцирует полимеризацию внутриклеточных нитей актина, связанных с комплексом белков межклеточных соединений, в результате чего усиливается проницаемость эпителиального барьера и увеличивается проникновение макромолекул в подслизистую основу [3, 4].

2. Происходит активация металлопротеаз за счет высвобождения α-фактора некроза опухоли (α-ФНО), в результате чего разрушается структура субэпителиальной области СОТК и разрушается коллаген [5].

3. Антитела к глютену, к тканевой трансглутаминазе (ТТГ) и эндомиозию располагаются в виде депозитов иммуноглобулина А (IgA) в субэпителиальном слое кишки, вызывают деструкцию эпителия СОТК, атрофию ворсин и пролиферацию клеток эпителия крипт. В результате увеличивается проницаемость СОТК, в том числе и для глютена [5].

4. При целиакии усиливается экспрессия ТТГ во всех слоях СОТК, которая путем деамидирования или переамидирования меняет проламины на форму, вызывающую более активную иммунную реакцию [6].

Деамидированные пептиды глиадина связываются рецепторами, находящимися на поверхности иммунокомпетентных клеток. В ответ Т-лимфоциты формируют аномальный иммунный ответ у генетически предрасположенных людей [8, 9].

5. Возможен транспорт глютена непосредственно через эпителий путем трансцитоза [10] или ретроцитоза в комплексе с секреторным IgA (SIgA) [7].

6. Роль микробиоты. Как показало исследование М. Sellitto и соавт. [11], развитию клинических симптомов целиакии у детей предшествуют изменения микробиоты кишечника в период введения прикорма. У детей с генетической предрасположенностью к целиакии отмечен недостаток бактериоидов (ниже 1% всей микробиоты) по сравнению с таковым у здоровых детей [12] и доминиро-

Сведения об авторах:

Шрайнер Евгения Владимировна — к.м.н., н.с. ИХБФМ СО РАН
Парфенов Асфольд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника МКНЦ

Контактная информация:

Осипенко Марина Федоровна — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней НГМУ; e-mail: ngma@bk.ru

Причины увеличения проницаемости межклеточных соединений

Ключевой фактор	Возможный механизм	Ссылки
Зонулин	Глиадин индуцирует зависимый от МyD88 запуск зонулина, который запускает полимеризацию внутриклеточных нитей актина	[3, 4]
Металлопротеиназы	Разрушают коллаген в межэпителиальных соединениях	[5]
Антитела к глютену, ТТГ и эндомизию	Вызывают деструкцию субэпителиального слоя СОТК	[7]
ТТГ	Меняет проламины на форму, которая вызывает активную иммунную реакцию СОТК	[6]
SIgA	Осуществляет транспорт глютенa через эпителий путем ретроградного транспорта	[7]

Примечание. тТГ — тканевая трансглутаминаза; СОТК — слизистая оболочка тонкой кишки.

вание *Fermicutes*. *Bacteria fragilis* устанавливает перекрестные связи между кишечной микрофлорой и кишечным эпителием. Индукция клеток FoxP3+ Тг продуцирует продукцию трансформирующего β -фактора роста и интерлейкина-10. Недостаток бактериоидов, вызывая дефекты клеток FoxP3+Тг, приводит к нарушению формирования иммунологической толерантности [13].

Количество микроорганизмов в кале больных целиакией, как показали исследования с помощью полимеразной цепной реакции с последующим электрофорезом в геле и определением градиента денатурации, несколько выше, чем в контроле (8,4 против 7,2; $p < 0,05$); повышено количество грамотрицательных бактерий, а количество грамположительных снижено [14, 15]. У больных целиакией достоверно чаще выявлялись вирулентные штаммы *Escherichia coli* [16], а также *Lactobacillus curvatus*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Leuconostoc camosum*. Количество бифидобактерий в кале и двенадцатиперстной кишке у пациентов с целиакией, напротив, снижено и представлено 1–2 штаммами (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*) и повышенным содержанием *Bifidobacterium adolescentis* [17, 18]. При динамическом исследовании биоценоза кишечника у пациентов с целиакией после двух лет соблюдения безглютеновой диеты (БГД), дисбаланс кишечной микрофлоры устранился лишь частично.

6. *Helicobacter pylori*. Наличие межэпителиальных лимфоцитов без атрофии ворсинок служит поводом для проведения дифференциальной диагностики, в том числе с геликобактерной инфекцией. Большинство исследователей отметили снижение частоты *H. pylori* среди пациентов с целиакией по сравнению с контролем [19–23], в некоторых исследованиях не выявлено различий [24–26], а в одной работе обнаружено повышение частоты развития инфекции *H. pylori* у больных целиакией [27]. Некоторые авторы связывают инфекцию *H. pylori* с риском развития аллергических, atopических и других воспалительных заболеваний [28–30].

Распространенность и группы риска. В последние годы произошел значительный рост распространенности непереносимости глютенa и целиакии. Так, за 15 лет в США в 5 раз увеличилось количество диагностированных случаев целиакии [31], что связывают с повышением потребления продуктов, содержащих глютен, появлением новых сортов пшеницы с повышенным содержанием этого белка, а использованием в сельском хозяйстве пестицидов и удобрений привело к повышению его иммуногенности.

В настоящее время выделяют несколько вариантов непереносимости глютенa [1, 32, 33]:

1) аутоиммунная непереносимость включает собственно целиакию, герпетиформный дерматит и глютеную атаксию. Типичная форма целиакии встречается приблизительно с частотой 1:1000 и реже. Скрытые и атипичные формы выявляют в 10 раз чаще. К группе риска относятся ближайшие родственники больных, больные с клиническими симптомами мальабсорбции (дети, отстающие в физическом развитии, имеющие анемию, остеопению, задержку полового созревания, аменорею, бесплодие, причину которых выяснить не удается), больные, страдающие герпетиформным дерматитом Дюринга и заболеваниями, которые могут быть связаны с целиакией (инсулинзависимый сахарный диабет 1-го типа и другие аутоиммунные заболевания, рецидивирующий конъюнктивит, язвенный стоматит, дефекты зубной эмали, селективный дефицит IgA);

2) аллергия на глютен — обусловленная IgE реакция на не растворимый глютен. Симптомы аллергии развиваются в течение

минут или часов после контакта, включают зуд и отечность рта, носа, глаз и глотки, а также высыпания на коже и осиплость голоса и даже анафилактический шок;

3) повышенная чувствительность к глютену, не связанная с целиакией [34]. Клиническая картина ее складывается из симптомов, сходных с синдромом раздраженного кишечника, нарушений поведения и системных проявлений: усталость, головная боль, фибромиалгия, онемение ног или рук, «туманный ум», дерматит, депрессия, беспокойство, анемия. Симптомы возникают вскоре после употребления глютенa, а улучшение или их полное исчезновение отмечается спустя несколько часов или дней после назначения БГД [35–38].

Подходы к лечению. Тактика лечения больных целиакией заключается в следующем.

1. Предотвращение повреждения и восстановление СОТК. Исключение поступления глютенa в организм больного. БГД в настоящее время считается основой лечения и дополняется терапией симптомов мальабсорбции. Данный подход является дорогим методом и связан с рядом серьезных организационных проблем:

— создание сортов злаковых культур, не содержащих глютен [39];

— ферментативное расщепление глютенa в тонкой кишке. Некоторые бактерии содержат пролилэндопептидазы, которые расщепляют иммунодоминантные цепи, содержащие пролин. Ведущую роль в этом процессе отводят трем видам бактерий: *Flavobacterium meningosepticum*, *Sphingomonas capsulate* и *Myxococcus xanthus*. Наиболее эффективным считается сочетание эндопептидаз *S. capsulate* и ячменной глутаминспецифической цистеиновой пептидазы (EP-B2). В дальнейшем может найти применение до конца не идентифицированная смесь ферментов, выделенных из кишечника животных [40].

2. Снижение интенсивности поступления глютенa через СОТК. Этот эффект может быть обеспечен путем уменьшения проницаемости кишки препаратами, блокирующими действие зонулина, интерферона и α -ФНО. С этой целью *in vitro* исследованы синтетические пептиды, снижающие проницаемость кишечника. К ним относится пептид *Larazotideacetat* (AT-1001), регулирующий плотные сочленения. При проведении плацебо-контролируемого исследования с различными дозировками этого агента (0,25, 1,4 и 8 мг) у больных целиакией выявлено уменьшение проявлений тяжести желудочно-кишечных симптомов при уменьшении содержания глютенa в пище менее 2,4 г/сут за счет снижения проницаемости СОТК [41]. Описан также положительный эффект от пептида Elafin, обладающего способностью конкурировать с пептидами глютенa, уменьшать их дезамидирование и восстанавливать барьерную функцию кишечника посредством сохранения плотных контактов и противовоспалительного эффекта [42]. Элафин — это эпителиальный ингибитор эластазы лейкоцитов и протеиназы-3, а также субстрат для трансглутаминаз, играет роль в регуляции воспаления и защите от повреждения эпителия. Недавно показано, что элафин также обладает антимикробной (против грамположительных и грамотрицательных бактерий) и противогрибковой активностью.

3. Блокирование влияния глютенa иммунную систему:

— подавление дезамидирования глютенa. Получены препараты, которые в культуре ткани СОТК больных целиакией блокируют ТТГ-2 [43, 44]. Ввиду многогранной роли ТТГ-2 даже се-

лективное ее блокирование может привести к тяжелым последствиям вследствие нарушения межклеточных взаимодействий;

— снижение активности иммунного ответа путем применения глюкокортикостероидов, цитостатиков и антицитокиновых средств (антиинтерферон, антиинтерлейкин-15 и др.). Блокирование HLA-DQ2 и анти-NKG2 D-терапия находятся на различных стадиях разработки, но имеют риск значительного числа побочных эффектов. Кортикостероидные и антицитокиновые препараты используются при рефрактерных формах целиакии и в случаях отказа больного от строгого соблюдения БГД. Назначение в таких случаях преднизолона на срок до 6 нед оказывает значительный клинический эффект, приводит к улучшению морфологической структуры СОТК [45].

Во II фазе клинического исследования изучается ингибирующий иммунный ответ лимфоцитов Th-1 на глютен, обеспечиваемый применением паразита *Necatoramericanus* [46]. Возможность снижения миграции Т-клеток из кровяного русла в собственную пластинку СОТК, основанного на ингибировании рецептора CCR9, оценивается у антагониста ССХ282в, предназначенного для приема внутрь [47, 48]. Новым перспективным на-

правлением является попытка разработать препарат, способный индуцировать толерантность к глютену посредством вакцинации — Nexvax 2. В результате воздействия модифицируется активность Т-клеток и прекращается высвобождение цитокинов. Препарат используется у пациентов с генетической предрасположенностью — HLA-DQ2, режим дозирования еженедельно. Находится на стадии Ib клинического исследования [49].

Заключение

Многоликость целиакии объясняется разной чувствительностью больных к глиадину, разнообразием аутоиммунных проявлений и разной степенью гистологических изменений СОТК. Активные исследовательские программы обеспечили важный вклад в понимание биохимических и иммунологических аспектов и механизмов, реализующих токсичность проламинов. Однако еще до сих пор неясно, почему целиакия развивается (или не развивается) у конкретного человека.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10:13. doi:10.1186/1741-7015-10-13.
- McAllister CS, Kagnoff MF. The immunopathogenesis of celiac disease reveals possible therapies beyond the gluten-free diet. *Semin Immunopathol.* 2012;34:581-600. doi:10.1007/978-1-4939-9818-8.
- Drago S, El Asmar R, Di Piero M et al. Gliadin, zonulin and permeability: effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:408-419. doi:10.1080/00365520500235334.
- Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91:151-175. doi:10.1152/physrev.00003.2008.
- McAllister CS, Kagnoff MF. The immunopathogenesis of celiac disease reveals possible therapies beyond the gluten-free diet. *Semin Immunopathol.* 2012;34:581-600. doi:10.1007/978-1-4939-9818-8.
- Odi BO, Coussons P. Biological functionalities of transglutaminase and the possibility of its compensation by other members of transglutaminase family. *Scientific World J.* 2014;2014. ID 714561. doi:10.1155/2014/714561.
- Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in CD. *J. Cell Biol.* 2008;180(1):i1-i11. doi:10.1083/JCB18010IA1.
- Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(39):416-422. doi:10.1038/ncpgasthep0259.
- Сабельникова Е.А., Парфенов А.И., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б., Сагынбаева В.Э., Быкова С.В. Значение метода определения деамидированного пептида глиадина в диагностике целиакии. *Терапевтический архив.* 2014;86(2):39-43.
- Schumann M, Richter JF, Wedell I et al. Mechanisms of epithelial translocation of the alpha — gliadin-33mer in coeliac sprue. *Gut.* 2008;57:747-754. doi:10.1136/gut.2007.136366.
- Sellitto M, Bai G, Serena G et al. Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants. *PLoS ONE.* 2012;7(3). doi:10.1371/journal.pone.0033387.
- Palmer C, Bik E, DiGiulio D, Relman D, Brown P. Development of the Human Infant Intestinal Microbiota. *Plos Biol.* 2007;5(7):e177. doi:10.1371/journal.pbio.0050177.
- Miyara M, Sakaguchi S. Human FoxP3+CD4+ regulatory T cells: their knowns and unknowns. *Immunol Cell Biol.* 2011;89(3):346-351. doi:10.1038/icb.2010.137.
- Forsberg G, Fahlgren A, Horstedt P, Hammarstrom S, Hernell O, Hammarstrom M. Presence of Bacteria and Innate Immunity of Intestinal Epithelium in Childhood Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(5):894-904. doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04157.x.
- Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol.* 2007;56(12):1669-1674. doi:10.1099/jmm.0.47410-0.
- Sánchez E, Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Reduced diversity and increased virulence-gene carriage in intestinal enterobacteria of coeliac children. *BMC Gastroenterol.* 2008;8(1):50. doi:10.1186/1471-230x-8-50.
- Collado M, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC Microbiol.* 2008;8(1):232. doi:10.1186/1471-2180-8-232.
- Sanz Y, Sánchez E, Marzotto M, Calabuig M, Torriani S, Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007;51(3):562-568. doi:10.1111/j.1574-695x.2007.00337.x.
- Rostami Nejad M, Rostami K, Yamaoka Y, Mashayekhi R, Molaei M, Dabiri H, Al Dulaimi D, Mirsattari D, Zojaji H, Norouzz-

- inia M, Zali MR. Clinical and histological presentation of Helicobacter pylori and gluten related gastroenteropathy. *Arch Iran Med.* 2011;14:115-118.
doi:011142/AIM.009.
20. Васильев Ю.В., Парфенов Д.А. Особенности хронического гастрита при глютеневой энтеропатии. *Российский гастроэнтерологический журнал.* 1995;2:37-41.
 21. Rostami-Nejad M, Villanacci V, Mashayakhi R et al. Celiac disease and Hp infection association in Iran. *Rev Espenferm Dig.* 2009;101(12).
doi:10.4321/s1130-01082009001200004.
 22. Ciacci C, Squillante A, Rendina D et al. Helicobacter pylori infection and peptic disease in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(12):1283-1287.
doi:10.1097/00042737-200012120-00004.
 23. Diamanti A, Maino C, Niveloni S et al. Characterization of gastric mucosal lesions in patients with celiac disease: a prospective controlled study. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(5):1313-1319.
doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01082.x.
 24. Aydogdu S, Cakir M, Ali Yuksekkaya H et al. Helicobacter pylori infection in children with celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(9):1088-1093.
doi:10.1080/00365520802101846.
 25. Luzzza F, Mancuso M, Imeneo M et al. Helicobacter pylori Infection in Children with Celiac Disease: Prevalence and Clinicopathologic Features. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;28(2):143-146.
doi:10.1097/00005176-199902000-00009.
 26. Crabtree J, O'Mahony S, Wyatt J et al. Helicobacter pylori serology in patients with coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *J Clin Pathol.* 1992;45(7):597-600.
doi:10.1136/jcp.45.7.597.
 27. Konturek P, Karczewska E, Dieterich W, Hahn E, Schuppan D. Increased prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3682-3683.
doi:10.1111/j.1572-0241.2000.03421.x.
 28. Chen Y. Inverse Associations of Helicobacter pylori With Asthma and Allergy. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):821.
doi:10.1001/archinte.167.8.821.
 29. Arnold I, Dehzad N, Reuter S et al. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest.* 2011;121(8):3088-3093.
doi:10.1172/jci45041.
 30. Chen Y, Segers S, Blaser M. Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study. *Gut.* 2013;62(9):1262-1269.
doi:10.1136/gutjnl-2012-303018.
 31. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med.* 2010;42(7):530-538.
doi:10.3109/07853890.2010.514285.
 32. Ludvigsson J, Leffler D, Bai J et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2012;62(1):43-52.
doi:10.1136/gutjnl-2011-301346.
 33. Парфенов А.И. Новые горизонты изучения чувствительности к глютену. *Терапевтический архив.* 2013;85(2):4-7.
 34. Ludvigsson J, Card T, Kaukinen K et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United Eur Gastroenterol J.* 2014;3(2):106-120.
doi:10.1177/2050640614561668.
 35. Catassi C, Bai J, Bonaz B et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients.* 2013;5(10):3839-3853.
doi:10.3390/nu5103839.
 36. 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):1898-1906.
doi:10.1038/ajg.2012.236.
 37. Biesiekierski J, Newnham E, Shepherd S, Muir J, Gibson P. Characterization of Adults With a Self-Diagnosis of Nonceliac Gluten Sensitivity. *Nutrit Clin Pract.* 2014;29(4):504-509.
doi:10.1177/0884533614529163.
 38. Biesiekierski J, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United Eur Gastroenterol J.* 2015;3(2):160-165.
doi:10.1177/2050640615578388.
 39. Pinier M, Fuhrmann G, Verdu E, Leroux J. Prevention Measures and Exploratory Pharmacological Treatments of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2551-2561.
doi:10.1038/ajg.2010.372.
 40. Wieser H, Koehler P. Detoxification of Gluten by Means of Enzymatic Treatment. *J AOAC Int.* 2012;95(2):356-363.
doi:10.5740/jaoacint.sge_wieser.
 41. Leffler D, Kelly C, Abdallah H et al. A Randomized, Double-Blind Study of Larazotide Acetate to Prevent the Activation of Celiac Disease During Gluten Challenge. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1554-1562.
doi:10.1038/ajg.2012.211.
 42. Galipeau H, Wiepjes M, Motta J et al. Novel Role of the Serine Protease Inhibitor Elafin in Gluten-Related Disorders. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(5):748-756.
doi:10.1038/ajg.2014.48.
 43. Leffler D, Kelly C, Abdallah H et al. A Randomized, Double-Blind Study of Larazotide Acetate to Prevent the Activation of Celiac Disease During Gluten Challenge. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1554-1562.
doi:10.1038/ajg.2012.211.
 44. Galipeau H, Wiepjes M, Motta J et al. Novel Role of the Serine Protease Inhibitor Elafin in Gluten-Related Disorders. *The American Journal of Gastroenterology.* 2014;109(5):748-756.
doi:10.1038/ajg.2014.48.
 45. Сабельникова Е.А., Крумс Л.М., Парфенов А.И., Воробьева Н.Н., Гудкова Р.Б. Особенности реабилитации больных глютенчувствительной целиакией. *Терапевтический архив.* 2013;85(1):103-107.
 46. Croese J, Gaze S, Loukas A. Changed gluten immunity in celiac disease by Necatoramericanus provides new insights into autoimmunity. *Int J Parasitol.* 2013;43(3-4):275-282.
doi:10.1016/j.ijpara.2012.12.005.
 47. Sollid L, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Int Med.* 2011;269(6):604-613.
doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02376.x.
 48. A Phase II Study of CCX282-B in Patients With Celiac Disease — Full Text View — ClinicalTrials.gov <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00540657> Access date 20.06.2015
 49. ImmusanTh <http://www.immusant.com/> Access date: 20.06.2015

Поступила 26.09.2015