

НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-21

УДК: 616.34-002

АТИПОВІ ПРОЯВИ ЦЕЛІАКІЇ В НОСІЇВ МУТАНТНОГО ГЕНА HLA

Некращук О. П., Кириченко Л. М., Стойка Я. В., Сухань Д. С., Лисицька Є. В., Лисенко Н. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018),
Вінницький медичний фаховий коледж ім. акад. Д.К.Заболотного (вул. Пирогова, 57, м. Вінниця, Україна, 21000)

Відповідальний за листування:
e-mail: oleksandranekr@gmail.com

Статтю отримано 29 червня 2023 р.; прийнято до друку 31 липня 2023 р.

Анотація. Целіакія - це автоімунне захворювання, яке призводить до ентеропатії тонкої кишки внаслідок вживання продуктів, що містять глютен. За статистикою протягом останнього часу кількість пацієнтів, які страждають на цю хворобу зросла на 7,5%, що може бути пов'язано з епігенетичними факторами та удосконаленням методів діагностики непереносимості глютену. Науковці виявили, що важливу роль у патофізіологічному розвитку цього захворювання відіграє ген Human Leukocyte Antigen (HLA), основною функцією якого є автоімунна відповідь на ендогенні й екзогенні білки. Патогенез ураження органів полягає в автоімунній реакції, яка виникає внаслідок потрапляння в організм гліадину - основної складової глютену. Через вплив циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) виникає ураження різноманітних органів, що призводить до появи типових і чисельних атипових проявів захворювання. Це значно утруднює діагностику та призначення правильного лікування, яке може забезпечити відновлення структури уражених органів і покращення рівня життя пацієнтів. Атипові прояви глютенкової ентеропатії різноманітні, а саме: синдром хронічної втоми, пошкодження суглобів, кісток, печінки, чоловіче та жіноче безпліддя, дисфункція щитоподібної залози, дерматити, порушення структури зубної емалі. Враховуючи важливість окресленої проблеми, ми провели систематичний огляд та аналіз джерел наукової літератури, у яких вона відображена. Пошук вели в наукометричних базах даних PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus переважно за останні три роки. Зокрема, було виявлено, що скринінг на специфічний ген HLA осіб, які є родичами першого порядку пацієнтів, що страждають на глютенову ентеропатію, дозволяє пояснити точну етіологію можливих нетипових симптомів - проявів целіакії, та в подальшому призначити безглютенову дієту, яка призводить до інволюції негативного впливу ЦІК на органи-мішені. Також цей скринінг буде корисним для виявлення груп ризику, оскільки внаслідок значного епігенетичного впливу прояви у найближчих родичів можуть з'являтися в різному віці та з різною силою маніфестації симптомів.

Ключові слова: целіакія, глютенова ентеропатія, діагностика, поліморфізми, HLA.

Вступ

Целіакія (глютенова хвороба, глютенова ентеропатія) - це ентеропатія тонкої кишки, яка виникає внаслідок автоімунної відповіді організму на глютен (клейковину) [21]. Відомо, що до розвитку цього захворювання призводять численні генетичні та епігенетичні фактори [1].

За даними сучасних досліджень, кількість жінок, які страждають на целіакію, складає 17,4%, кількість чоловіків - 7,8% [2]. Діти хворіють на це захворювання частіше, ніж дорослі (21,3%, на відміну від 12,9%) [39]. Загалом кількість пацієнтів зросла на 7,5% за декілька останніх десятиліть. Це пояснюють особливості харчових звичок, які з часом змінювалися, та підвищенням рівня якості медичного обслуговування, що дозволяє частіше діагностувати целіакію [2]. Це захворювання може проявлятися порушеннями всмоктування поживних речовин, що має типові симптоми, зокрема розлади травлення та мальабсорбцію. Проте циркулюючі антитіла можуть вражати інші органи та системи, що призводить до появи атипових симптомів, які зі свого боку утруднюють діагностику патології [48].

Згідно з дослідженнями останніх років відомо, що в розвитку автоімунної реакції, яка викликає ураження цілісності тканин, зокрема структури тонкої кишки, велику роль відіграє генетичний фактор, де найважливішим є ген - Human Leukocyte Antigen (HLA) [3, 7, 18].

Тому, на нашу думку, огляд наукових досліджень останніх років є важливим для того, щоб визначити роль генетичного чинника на розвиток целіакії, патогенез її атипових проявів та можливість превентивних заходів, які допоможуть вчасно діагностувати глютенову ентеропатію, а також для пошуку можливих методів лікування, які допоможуть підвищити рівень життя пацієнтів.

Метою нашого дослідження є аналіз і систематизація даних літератури щодо важливості визначення груп ризику захворювання на целіакію, а також доцільності генетичного аналізу в людей, які страждають на захворювання невідомої етіології та мають найближчих родичів, що хворіють на глютенову ентеропатію.

Матеріали та методи

Ми проаналізували наукові дослідження зарубіжної літератури, які містять актуальну інформацію щодо глютенкової ентеропатії та описують етіологію, різноманітну симптоматику, методи діагностики й лікування целіакії. Пошук проведено в наукометричних базах даних PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus. Критеріями включення були матеріали конференцій, наукові статті українською та англійською мовами. До огляду увійшли джерела, які містили актуальну інформацію щодо патогенезу та причин розвитку цієї нозології. Перевагу надавали клінічним дослідженням та мета-аналізам задля

отримання достовірної інформації. До пропонованої оглядової статті в результаті обробки інформації було включено 48 статей.

Результати. Обговорення

Алелі системи HLA приймають участь в імунній відповіді організму на екзогенні та ендогенні білки. Суперлокус HLA являє собою геномну область, яка знаходиться на короткому плечі 6 хромосоми (6p21) і займає 3600 кілобаз ДНК [12, 34]. HLA кодує 6 класичних трансплантационних генів і 132 гени, які кодують білки, що приймають участь в регуляції імунної відповіді [27]. Існують HLA I та II класу, антигени першого класу (A, B, C) містяться в будь-яких клітинах та приймають участь в презентації ендогенних антигенів CD8+ лімфоцитам, які призводять до запуску імунної відповіді на ендогенні білки [10]. HLA-DR, -DQ, -DP належать до антигенів другого класу, містяться переважно в лейкоцитах і макрофагах [15]. Їхня функція полягає в презентації CD4+ лімфоцитам, які ініціюють гуморальні імунні реакції, направлені на екзогенні білки. Гени HLA-DQA1 та HLA-DQB1 є основними детермінантами генетичної схильності до целиакії, вони кодують HLA-DQ2 і HLA-DQ 8. За даними численних досліджень у пацієнтів з целиацією частота, з якою зустрічаються мутації у HLA-DQ2, становить 90%, а у HLA-DQ8 - від 5 до 10% [16]. Але наявність такої мутації не є гарантом розвитку глютенкової ентеропатії. Відомо, що 30% населення є носіями алелю HLA-DQ2, але всього у 3% людей спостерігається розвиток целиакії [40]. Причиною цього можуть бути різноманітні епігенетичні фактори, зокрема екологічна ситуація, характер харчування, стан мікрофлори кишківника носія, а також віруси, які мають здатність порушувати пероральну толерантність до глютену [8, 17].

Патогенез цього захворювання достеменно не вивчений, але за останні роки науковці змогли пояснити основні засади розвитку патологічної реакції в чутливих осіб. Вона розвивається внаслідок вживання продуктів, що містять глютен, який частіше зустрічається в злакових. При вживанні ця речовина повністю розкладається за допомогою ферментів шлунка, підшлункової залози, дванадцятипалої кишки [6]. Гліадин - основний білок, який міститься в злакових, складається з глютаміну та проліну. Оскільки вони мають складну амінокислотну структуру, то важко перетравлюються кишковими ендopeптидами [19]. У нормі при потраплянні в просвіт кишківника гліадин не взаємодіє з лімфоїдною тканиною, яка потенційно може викликати автоімунну реакцію. Це можливо завдяки щільним міжклітинним з'єднанням, які блокують проходження гліадину через кишковий епітеліальний бар'єр, функцією якого є всмоктування поживних речовин у просвіт кишківника і блокування проходження шкідливих мікроорганізмів [31]. Нормальне функціонування вищезгаданих з'єднань забезпечується станом мікрофлори й особливістю структури харчових продуктів, які вживає людина. Але в осіб з підвищеною чутливістю

спостерігається порушення функції такого бар'єру [5]. Отже, частково перетравлений гліадин взаємодіє разом з хемокиновим рецептором, який знаходиться на апікальній частині епітелію. Унаслідок цього ініціюється первинна імунна відповідь, що призводить до вивільнення зонуліну, підвищена кількість якого спостерігається у пацієнтів, які страждають на целиацію [9]. Результатом виділення цієї речовини є взаємодія з епітелієм тонкого кишківника та підвищення його проникності. Через втрату бар'єру спостерігається надмірне надходження гліадину у власну пластину епітелію [45]. Спостерігається виділення фактору росту кератиноцитів, які призводять до гіперплазії крипт, IL-8 та IL-15 та інших речовин, що беруть участь в імунологічно опосередкованому дезамінуванні гліадину [4]. Після апоптозу білки розпізнаються HLA-DQ2, що містяться на макрофагах і відіграють роль антиген-презентуючих клітин для Т-хелперів, які зі свого боку запускають каскад імунологічних реакцій, що призводять до ураження шлунково-кишкового тракту [14]. Також спостерігається виділення прозапальних цитокінів, а саме: інтерферон- γ та фактор некрозу пухлин- α , що має здатність ініціювати дозрівання фібробластів, які призводять до заміни фізіологічних клітин кишкового епітелію на сполучну тканину. Ці речовини викликають цитотоксичну активність внутрішньоєпітеліальних лімфоцитів. Унаслідок цього відбувається ремоделювання тканин та знищення ентероцитів. У результаті цього спостерігається гіперплазія крипт, виснаження ворсинок кишкового епітелію, що й створює характерну гістологічну картину, яка притаманна людям з глютенковою ентеропатією [11]. Через порушення функції ворсинок та епітеліальних клітин, основна функція яких полягає у всмоктуванні поживних речовин, типовим проявом целиакії є мальабсорбція, що може призводити до втрати ваги (22%), недостатності поживних речовин, діареї (35%), закріпів (20%) та болю у животі (28%), вздуття (20%), гастроєзофагального рефлюксу (12%) [25, 36].

Целиакія також може мати велику кількість атипових проявів. У кінці двадцятого століття з'явилися нові методи діагностики цієї хвороби, а також були виявлені пацієнти з легкими та нетиповими проявами автоімунного захворювання [43]. Тому необхідно звертати на це увагу та проводити специфічні аналізи на целиакію в людей, які мають зовсім несхожі симптоми до ентоколіту. Найчастіше це може бути синдром хронічної втоми, анорексія, порушення статевого дозрівання, низький зріст, порушення дозрівання та росту кісток, залізодефіцитна анемія у дітей і безпліддя [20, 42]. З боку ендокринної системи може спостерігатися надмірне виділення тиреоїдних гормонів. Також до атипових проявів належить порушення функції печінки, зокрема підвищення рівня трансаміназ, а також глютен-індукований гепатит, що можна пояснити ураженням шлунково-кишкового тракту, а також ураженням гепатоцитів автоантитілами. Але зазвичай прояви з боку печінки є незначними та зворотними [22].

Іноді спостерігається порушення дозрівання сперматозоїдів і яйцеклітин, що призводить до аменореї, безпліддя та передчасних викиднів. Вважають, що причиною може бути недостатність важливих елементів, зокрема фолієвої кислоти, яка бере участь у дозріванні яйцеклітини й розвитку плода [44].

Неврологічні прояви охоплюють глютену атаксію, периферичну нейропатію та порушення пам'яті. Іноді у пацієнтів присутня мозочкова атаксія. Патофізіологічно це пояснюється ураженням мозочкових клітин анти-тілами, які виділяються під час імунної відповіді [29].

У пацієнтів целиакія може асоціюватися разом з дефектами зубної емалі. Часто це порушення супроводжується важкими проявами глютену хвороби серед дітей і значним виснаженням пацієнтів. Тяжкість саме таких проявів пов'язана з відтермінуванням безглютенової дієти та кількістю вживаного глютену [33].

Зазвичай целиакія може проявлятися численними й різноманітними проблемами із суглобами. У пацієнтів можуть бути симптоми артралгії, що не характерні для синовііту. Також спостерігається наявність сакроілеїту, який проявляється симптоматично та діагностується за допомогою інструментальних методів. Було виявлено, що ураження буде таким самим, як і при багатьох інших хронічних захворюваннях суглобів [47]. Патогенез уражень цієї системи внаслідок целиакії досі достеменно не вивчений.

Для уражень шкіри характерне свербіння, вони нагадують герпетичні висипи з локалізацією на ліктях, колінах та сідницях. Патофізіологічно це пояснюється негативним впливом антитіл, які виробляються при целиакії. Частіше така атипова форма зустрічається в дорослому віці та більш характерна для чоловіків [24].

Одним з розповсюджених атипових проявів целиакії є остеопороз у жінок в період менопаузи. Дослідники вважають, що ця форма може проявлятися навіть до гістологічних проявів ушкодження цілісності тонкого кишківника. Доведено, що при дотриманні безглютенової дієти остеопороз при целиакії має зворотній характер у разі, якщо хворобу діагностовано вчасно [30].

Раніше вважали, що атипові симптоми є причиною мальабсорбції, яка виникала внаслідок автоімунного ураження шлунково-кишкового тракту і супроводжувалася порушеннями травлення, але пізніше було встановлено, що вона може бути єдиним проявом целиакії [13].

Діагностика целиакії складається з сукупності послідовних дій лікаря, що включають об'єктивне обстеження, серологічні та гістологічні дослідження. Найчастіше в пацієнтів, що страждають на целиакію, можна виявити антитіла до ендомізію, трансглютамінази та гліадину [35]. Золотим стандартом діагностики є виявлення IgA до трансглютамінази за допомогою імуноферментного аналізу, який має чутливість 98% та мінімальну кількість помилково позитивних результатів. Вважають доцільним встановити діагноз, якщо титр антитіл до

трансглютамінази більший в 5 разів від нормального значення. Тест на IgA до ендомізію є специфічним у 100% випадків [28]. Для встановлення діагнозу такі методи розглядають у комплексі з гістологічною картиною уражених органів. Але існують дослідження, які вказують на те, що визначення титрів антитіл в майбутньому стане єдиним діагностичним критерієм, адже гістологічне дослідження має свої недоліки [46].

Дотепер єдиним та ефективним лікуванням целиакії вважають позитивне дотримання безглютенової дієти. У численних наукових дослідженнях було доведено, що довготривале утримання від вживання продуктів, які містять глютен, призводить до поступового покращення самопочуття та відновлення мальабсорбції, хоча іноді аномальна структура слизової оболонки шлунково-кишкового тракту може залишатися [3, 23, 32, 37]. Також доведено, що за умов дотримання безглютенової дієти існує висока ймовірність зникнення атипових симптомів, особливо при ураженнях кісткової тканини [26]. У пацієнтів, які мають безсимптомний перебіг, під час лікування покращується гістологічна картина уражених органів і знижуються титри антитіл [38]. Відомо, що ефективність лікування, покращення гістологічної картини та зникнення симптомів прямо пропорційне до ранньої діагностики целиакії. Тому дуже важливим є скринінг груп, які мають високий ризик її розвитку. Це можуть бути родичі першої лінії [41]. Отже, необхідно проводити скринінг цієї групи осіб.

Оскільки багато пацієнтів мають різний ступінь проявів через епігенетику або ж за наявності атипових симптомів, важливо перевіряти всіх членів родини, які мають ризик розвитку цього автоімунного захворювання. Часто гістологічна картина шлунково-кишкового тракту може бути без змін за рахунок ураження інших органів і систем. За дослідженнями останніх років науковці вважають, що для скринінгу доцільно буде виявлення HLA-DQ2, HLA-DQ8 [41]. Якщо результат виявиться позитивним, раціональним є проведення серологічних методів дослідження. Отже, у людей, які мають атипові симптоми, можна виявити етіологію та призначити безглютенову дієту, яка може призвести до зниження маніфестації захворювання. У людей без проявів та з відсутністю типових антитіл доцільним буде повторення серологічних тестів щороку і проведення гістології кожні 2 роки, адже неможливо визначити час, коли негативні чинники зовнішнього середовища можуть спровокувати розвиток автоімунної реакції [20].

Якщо серологічні та гістологічні методи неузгоджені, то виконання типування HLA-DQ2/DQ8 має пріоритетне значення. У разі негативного HLA-DQ2/DQ8 целиакія виключена.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Проблема целиакії у практиці лікарів усього світу стає все актуальнішою з кожним роком, адже рівень її

поширення має тенденцію до зростання. Це пов'язано з численними епігенетичними факторами, які включають зміну раціону харчування людей, з вірусними захворюваннями та станом мікрофлори кишечника. Методи діагностики і критерії встановлення діагнозу стають більш модернізованими, але через різноманітність клінічної картини, наявність великої кількості атипових симптомів діагностування та призначення правильного лікування залишаються складними завданнями.

У літературі описано можливі методи визначення діагнозу й ефективного лікування, які включають серологічні методи діагностики, а також обґрунтовано доцільність проведення генетичного аналізу залежно від стану пацієнта та наявності факторів ризику, зокрема генетичних.

2. У результаті опрацювання літератури останніх років виявлено, що доцільним є проведення генетичного аналізу та дослідження наявності мутацій у гені HLA в осіб, які мають найближчих родичів, що страждають на целиакію, адже існує різноманітність у симптоматичних проявах цього захворювання.

Доведено, що в осіб з атиповими проявами целиакії при дотриманні безглютенової дієти покращується самопочуття та відновлюються уражені тканини, оскільки таке лікування впливає на патофізіологічні чинники, зокрема аутоімунне ураження органів та систем.

Подальші дослідження цього питання дозволять визначити патогенез розвитку атипових симптомів, виявити ефективні методи діагностики та запропонувати оптимальні методи лікування целиакії.

Список посилань - References

- [1] Aine, L., Maki, M., Collin, P., & Keyrilainen, O. (1990). Dental enamel defects in celiac disease. *J Oral Pathol Med.*, 19(6), 241-245. doi: 10.1111/j.1600-0714.1990.tb00834.x
- [2] Aljada, B., Zohni, A., & El-Matary, W. (2021). The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients*, 13(11), 1-10. doi: 10.3390/nu13113993
- [3] Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D.S., Cellier, C., ... & Lundin, K. E. A. (2019). European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.*, 7(5), 583-613. doi: 10.1177/2050640619844125
- [4] Bakker, O. B., Ramirez-Sanchez, A. D., Borek, Z. A., de Klein, N., Li, Y., Modderman, R., ... & Jonkers, I. H. (2021). Potential impact of celiac disease genetic risk factors on T cell receptor signaling in gluten-specific CD4+ T cells. *Sci Rep.*, 11(1), 1-15. doi: 10.1038/s41598-021-86612-5
- [5] Barbara, G., Barbaro, M. R., Fuschi, D., Palombo, M., Falangone, F., Cremon, C., ... & Stanghellini, V. (2021). Inflammatory and Microbiota-Related Regulation of the Intestinal Epithelial Barrier. *Front Nutr.*, 8, 1-15. doi: 10.3389/fnut.2021.718356
- [6] Barone, M. V., & Salvatore, A. (2022). Pro-Inflammatory Nutrient: Focus on Gliadin and Celiac Disease. *Int J Mol Sci.*, 23(10), 55-77. doi: 10.3390/ijms23105577
- [7] Bosca-Watts, M. M., Minguéz, M., Planelles, D., Navarro, S., Rodríguez, A., Santiago, J., ... & Mora, F. (2018). HLA-DQ: Celiac disease vs inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.*, 24(1), 96-103. doi: 10.3748/wjg.v24.i1.96
- [8] Caio, G., Lungaro, L., Segata, N., Guarino, M., Zoli, G., Volta, U., & De Giorgio, R. (2020). Effect of Gluten-Free Diet on Gut Microbiota Composition in Patients with Celiac Disease and Non-Celiac Gluten. Wheat Sensitivity. *Nutrients*, 12(6), 18-32. doi: 10.3390/nu12061832
- [9] Caio, G., Volta, U., & Sapon, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.*, 142, 1-20. https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z
- [10] Choo, S. Y. (2007). The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J.*, 48(1), 11-23. doi: 10.3349/ymj.2007.48.1.11
- [11] Cristofori, F., Indrio, F., Miniello, V. L., De Angelis, M., & Francavilla, R. (2018). Probiotics in Celiac Disease. *Nutrients*, 10(12), 18-24. doi: 10.3390/nu10121824
- [12] Desterke, C., Turhan, A. G., Bennaceur-Griscelli, A., & Griscelli, F. (2021). HLA-dependent heterogeneity and macrophage immunoproteasome activation during lung COVID-19 disease. *J Transl Med.*, 19(1), 1-19. doi: 10.1186/s12967-021-02965-5
- [13] Durazzo, M., Ferro, A., Brascugli, I., Mattivi, S., Fagoonee, S., & Pellicano, R. (2022). Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? *J Clin Med.*, 11(1), 25-28. doi: 10.3390/jcm11010258
- [14] Farina, F., Pisapia, L., Laezza, M., Serena, G., Rispo, A., Ricciolino, S., ... & Del Pozzo, G. (2021). Effect of Gliadin Stimulation on HLA-DQ2.5 Gene Expression in Macrophages from Adult Celiac Disease Patients. *Biomedicines*, 10(1), 1-15. doi: 10.3390/biomedicines10010063
- [15] Frick, R., Petersen, J., du Pre, M. F., Kumari, S., Berntsen, G., Dewan, A. E., ... & Sollid, L. M. (2021). A high-affinity human TCR-like antibody detects celiac disease gluten peptide-MHC complexes and inhibits T cell activation. *Sci Immunol.*, 6(62), 1-15. doi: 10.1126/sciimmunol.abg4925
- [16] Galatola, M., Izzo, V., Cielo, D., Morelli, M., Gambino, G., Zanzi, D., ... & Auricchio, R. (2013). Gene expression profile of peripheral blood monocytes: a step towards the molecular diagnosis of celiac disease? *PLoS One*, 8(9), 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0074747
- [17] Gnodi, E., Meneveri, R., & Barisani, D. (2022). Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol.*, 28(4), 449-463. doi: 10.3748/wjg.v28.i4.449
- [18] Gudeta, A. N., Ramelius, A., Balcha, T. T., Girma, A., Ilonen, J., & Agardh, D. (2020). Distribution of HLA-DQ risk genotypes for celiac disease in Ethiopian children. *HLA*, 96(6), 681-687. doi: 10.1111/tan.14119
- [19] Hudec, M., Riegerova, K., Pala, J., Kutna, V., Cerna, M., & O Leary, V. B. (2021). Celiac Disease Defined by Over-Sensitivity to Gliadin Activation and Superior Antigen Presentation of Dendritic Cells. *Int J Mol Sci.*, 22(18), 1-13. doi: 10.3390/ijms22189982
- [20] Itzlinger, A., Branchi, F., Elli, L., & Schumann, M. (2018). Gluten-Free Diet in Celiac Disease-Forever and for All? *Nutrients*, 10(11), 1-16. doi: 10.3390/nu10111796
- [21] Kahaly, G. J., Frommer, L., & Schuppan, D. (2018). Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients*, 10(7), 8-14. doi: 10.3390/nu10070814
- [22] Kaukinen, K., Halme, L., Collin, P., Farkkila, M., Maki, M., Vehmanen, P., ... & Hockerstedt, K. (2002). Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*, 122(4), 881-888. doi: 10.1053/gast.2002.32416
- [23] King, J. A., Jeong, J., Underwood, F. E., Quan, J., Panaccione, N., Windsor, J. W., ... & Kaplan, G. G. (2020). Incidence of Celiac Disease Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol.*, 115(4), 507-525. doi: 10.14309/ajg.0000000000000523

- [24] Laurikka, P., Nurminen, S., Kivela, L., & Kurppa, K. (2018). Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Early Detection for Better Long-Term Outcomes. *Nutrients*, 10(8), 10-15. doi: 10.3390/nu10081015
- [25] Lebowitz, B., & Yom-Tov, E. (2019). Symptoms Prompting Interest in Celiac Disease and the Gluten-Free Diet: Analysis of Internet Search Term Data. *J Med Internet Res.*, 21(4), 15-26. doi: 10.2196/13082
- [26] Levy, J., Bernstein, L., & Silber, N. (2014). Celiac disease: an immune dysregulation syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 44(11), 324-327. doi: 10.1016/j.cppeds.2014.10.002
- [27] Löffler, M. W., Kowalewski, D. J., Backert, L., Bernhardt, J., Adam, P., Schuster, H., ... & Haen, S. P. (2018). Mapping the HLA Ligandome of Colorectal Cancer Reveals an Imprint of Malignant Cell Transformation. *Cancer Res.*, 78(16), 4627-4641. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1745
- [28] Losurdo, G., Di Leo, M., Santamato, E., Arena, M., Rendina, M., Luigiano, C., ... & Di Leo, A. (2021). Serologic diagnosis of celiac disease: May it be suitable for adults? *World J Gastroenterol.*, 27(42), 7233-7239. doi: 10.3748/wjg.v27.i42.7233
- [29] Luostarinen, L., Pirttilä, T., & Collin, P. (1999). Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol.*, 42(3), 132-135. doi: 10.1159/00008086
- [30] Mautalen, C., Gonzalez, D., Mazure, R., Vazquez, H., Lorenzetti, M. P., Maurino, E., ... & Bai, J. C. (1997). Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism, and body composition in untreated celiac disease patients. *Am J Gastroenterol.*, 92(2), 313-318. PMID: 9040213
- [31] Pagliari, D., Urgesi, R., Frosali, S., Riccioni, M. E., Newton, E. E., Landolfi, R., ... & Cianci, R. (2015). The Interaction among Microbiota, Immunity, and Genetic and Dietary Factors Is the Condicio Sine Qua Non Celiac Disease Can Develop. *J Immunol Res.*, 20(15), 1-10. doi: 10.1155/2015/123653
- [32] Porpora, M., Conte, M., Lania, G., Bellomo, C., Rapacciuolo, L., Chirido, F. G., ... & Nanayakkara, M. (2022). Inflammation Is Present, Persistent and More Sensitive to Proinflammatory Triggers in Celiac Disease Enterocytes. *Int J Mol Sci.*, 23(4), 1-17. doi: 10.3390/ijms23041973
- [33] Posner, E. B., & Haseeb, M. (2022). *Celiac Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. PMID: 28722929
- [34] Ramachandran, D., & Dork, T. (2021). Genomic Risk Factors for Cervical Cancer. *Cancers (Basel)*, 13(20), 1-19. doi: 10.3390/cancers13205137
- [35] Ramakrishna, B. S., Venugopal, G., Singh, A., Pugazhendhi, S., Dutta, S., Ahuja, V., & Makharia, G. K. (2021). Human Leukocyte Antigen DQ (HLA-DQ) genotypes and haplotypes and their association with phenotype in patients with celiac disease in India. *JGH Open*, 5(10), 1190-1196. doi: 10.1002/jgh3.12651
- [36] Roszkowska, A., Pawlicka, M., Mroczek, A., Balabuszek, K., & Nieradko-Iwanicka, B. (2019). Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas)*, 55(6), 2-22. doi: 10.3390/medicina55060222
- [37] Rubin, J. E., & Crowe, S. E. (2020). Celiac Disease. *Ann Intern Med.*, 172(1), 1-16. doi: 10.7326/AITC202001070
- [38] Rubio-Tapia, A., Hill, D., Kelly, C. P., Calderwood, A. H., & Murray, J. A. (2013). ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 108(5), 656-676. doi: 10.1038/ajg.2013.79
- [39] Sahin, Y. (2021). Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.*, 10(4), 53-71. doi: 10.5409/wjcp.v10.i4.53
- [40] Sciurri, M., Fornaroli, F., Gaiani, F., Bonaguri, C., Leandro, G., Di Mario, F., & De' Angelis, G. L. (2018). Genetic susceptibility and celiac disease: what role do HLA haplotypes play? *Acta Biomed.*, 89(9-S), 17-21. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7953
- [41] Stahl, M. G., Rasmussen, C. G., Dong, F., Waugh, K., Norris, J. M., Baxter, J., ... & Rewers, M. J. (2021). Mass Screening for Celiac Disease: The Autoimmunity Screening for Kids Study. *Am J Gastroenterol.*, 116(1), 180-187. doi: 10.14309/ajg.0000000000000751
- [42] Talarici, V., Giancotti, L., Mazza, G. A., Miniero, R., & Bertini, M. (2021). Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*, 13(5), 1-11. doi: 10.3390/nu13051695
- [43] Taraghihah, N., Ashtari, S., Asri, N., Shahbazkhani, B., Al-Dulaimi, D., Rostami-Nejad, ... & Zali, M. R. (2020). An updated overview of spectrum of gluten-related disorders: clinical and diagnostic aspects. *BMC Gastroenterol.*, 20(1), 1-12. doi: 10.1186/s12876-020-01390-0
- [44] Tersigni, C., Castellani, R., de Waure, C., Fattorossi, A., De Spirito, M., Gasbarrini, A., ... & Di Simone, N. (2014). Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*, 20(4), 582-593. doi: 10.1093/humupd/dmu007
- [45] Tjon, J. M., van Bergen, J., & Koning, F. (2010). Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics*, 62(10), 641-651. doi: 10.1007/s00251-010-0465-9
- [46] Torsten, M., & Aaron, L. (2018). Microbial Transglutaminase Is Immunogenic and Potentially Pathogenic in Pediatric Celiac Disease. *Front Pediatr.*, 6, 1-7. doi: 10.3389/fped.2018.00389
- [47] Usai, P., Boi, M. F., Piga, M., Cacace, E., Lai, M. A., Beccaris, A., ... & Balestrieri, A. (1995). Adult celiac disease is frequently associated with sacroiliitis. *Dig Dis Sci.*, 40(9), 1906-1908. doi: 10.1007/BF02208654
- [48] Villanacci, V., Vanoli, A., Leoncini, G., Arpa, G., Salviato, T., Bonetti, L. R., ... & Parente, P. (2020). Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*, 112(3), 186-196. doi: 10.32074/1591-951X-157

ATYPICAL MANIFESTATION OF CELIAC DISEASE IN CARRIERS OF HLA MUTANT GENE

Nekrashchuk O. P., Kyrychenko L. M., Stoika Y. V., Sukhan D. S., Lysytska Y. V., Lysenko N. M.

Annotation. Celiac disease is an autoimmune disease, which is manifested by enteropathy of the small intestine and is caused by the consumption of gluten-containing foods. According to statistics, the number of patients suffering from this disease has increased by 7.5% recently, which may be due to epigenetic factors and improvements in diagnostic methods of gluten intolerance. Human Leukocyte Antigen (HLA) gene plays a major role in the pathophysiological development of celiac disease. The function of HLA is an autoimmune response to endogenous and exogenous proteins. The pathogenesis of organ damage is based on an autoimmune reaction that occurs as a result of the entry of gliadin - the main component of gluten - into the organism. The influence of circulating immune complexes (CIC) leads to the appearance of typical and numerous atypical manifestations of the disease. This, in turn, significantly complicates the diagnosis and prescription of the correct treatment, which can ensure the restoration of the structure of the affected organs and improve the quality of life for patients. Atypical manifestations of gluten enteropathy are diverse, including chronic fatigue syndrome, damage to joints, bones, liver, male and female infertility, thyroid gland dysfunction, dermatitis, and tooth enamel structure disorders. Taking into account the importance of this issue, we conducted a systematic review and analysis of sources related to this question. The search was conducted in the scientometric databases PubMed, Google Scholar, Web of Science, Scopus, mostly over the last three years. In particular, it was found that screening for the specific HLA gene in first-degree

relatives of patients with gluten enteropathy allows for an explanation of the exact etiology of possible atypical symptoms - manifestations of celiac disease, and subsequently prescribing a gluten-free diet that leads to the involution of the negative impact of the immune system on target organs. Moreover, this screening will be useful for identifying risk groups because manifestations of celiac disease could be in different ages and have different symptoms.

Keywords: *celiac disease, gluten enteropathy, diagnosis, polymorphisms, HLA.*
