

Е.О. Хеннеси, Т.Л. Кураева, С.А. Прокофьев, Н.Б. Смирнова, Ю.В. Тишина, Е.В. Титович, В.А. Петеркова

Эндокринологический научный центр, Москва

Серологические маркеры целиакии и антигены HLA класса II у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Контактная информация:

Хеннеси Елена Олеговна, аспирант Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, тел.: (495) 124-02-66, e-mail: eohennesy@gmail.com, libr@endocrincentr.ru

Статья поступила: 27.12.2011 г., принята к печати: 25.01.2012 г.

Проведено изучение распространенности иммунологических маркеров целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) и их связь с клиническими особенностями и с полиморфными аллелями главного комплекса гистосовместимости (HLA). Было установлено, что частота встречаемости иммунологических маркеров целиакии у детей с СД1 выше, чем в популяции, и составляет 7,4%. У пациентов, серопозитивных по целиакии, гастроинтестинальные симптомы и признаки железодефицитной анемии встречались чаще. Частота других аутоиммунных заболеваний у серопозитивных пациентов составила 24%, при наличии высоких титров аутоантител к трансаминазе (АтТГ) — 50%. Более 78% серопозитивных пациентов имели гаплотипы DQ2 и/или DQ8 HLA. Частота встречаемости этих гаплотипов была одинакова. При высоком титре АтТГ частота встречаемости HLA генотипов с DQ2 и/или DQ8 повышалась до 100%.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, целиакия, HLA, аутоиммунные болезни.

14

Имеются сведения о повышенном риске развития у лиц с одним аутоиммунным заболеванием других аутоагрессивных иммунных процессов. Среди пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) органоспецифический аутоиммунитет является достаточно частым явлением. Ассоциация СД1 и других органоспецифических аутоиммунных болезней может быть объяснена общим нарушением процессов иммунорегуляции, а также общим генетическим фоном (HLA).

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что гаплотипы DQ комплекса гистосовместимости HLA класса II — DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201) и DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302) характерны и для сахарного диабета 1 типа и для целиакии. Общая гене-

тическая предрасположенность играет важную роль в аутоиммунных механизмах развития этих двух болезней. Однако в большинстве популяций более частой комбинацией гаплотипов среди больных сахарным диабетом 1 типа является DQ2/8, а среди больных с целиакией — DQ2/2 [1, 2]. В финской популяции среди пациентов с СД1 и целиакией аллель DQ2 был представлен в 17 из 18 случаев [3].

Распространенность целиакии в разных странах, диагностируемая по наличию антител и подтвержденная гистологически, колеблется в пределах 2,8–10% у детей и подростков с СД1 [4–6].

Нередко целиакия, ассоциированная с СД1, не имеет типичных гастроинтестинальных симптомов, несмотря

E.O. Hennesy, T.L. Kuraeva, S.A. Prokofyev, N.B. Smirnova, Y.V. Tishina, E.V. Titovic, V.A. Peterkova

Scientific Endocrinological Centre, Moscow

Serological markers of celiac disease and HLA II antigens in children and adolescents with diabetes mellitus type 1

We have studied incidence of immunological markers of celiac disease in children with diabetes mellitus type 1 (DM1) and their correlation with clinical peculiarities and polymorphous alleles of HLA. It was shown that incidence of celiac markers is higher in DM1 children than in general population and makes up 7.4%. Patients who were seropositive with celiac antigens had gastrointestinal symptoms and iron deficiency more often. The occurrence rate of other autoimmune disorders in seropositive patients was 24%, with high count of autoantibodies towards transglutaminase (AbTT) — 50%. More than 78% of seropositive patients possessed haplotypes DQ2 and/or DQ8 HLA. The occurrence rate was identical. In patients with high AbTT occurrence of HLA genotypes with DQ2 and/or DQ8 rose up to 100%.

Key words: diabetes mellitus type 1, celiac disease, HLA, autoimmune disorders.

на характерные изменения слизистой оболочки тонкого кишечника. Поэтому такие случаи часто остаются недиагностированными.

Вопрос о необходимости серологического скрининга целиакии у «бессимптомных» пациентов остается открытым. Исследований, демонстрирующих эффект лечения целиакии у таких больных, не существует. Несмотря на это, рекомендуется проведение серологических скрининг-тестов, начиная с 3-летнего возраста, всем пациентам группы риска (табл. 1) [7].

Аналогичные рекомендации, за исключением пациентов с сахарным диабетом 1 типа, приводятся в National Institutes of Health Consensus Conference statement [8]. Причиной исключения СД1 является недостаточное доказательство положительного эффекта лечения целиакии у соответствующих больных. В то же время обсуждается целесообразность скрининга целиакии у «бессимптомных» пациентов, особенно с СД1 и с синдромом Дауна. Плохой комплаенс в отношении безглютеновой диеты среди пациентов с положительным скрининг-тестом и бессимптомным течением целиакии ставит вопрос о целесообразности проведения анализа у действительно «бессимптомных детей» [9]. Альтернативная стратегия была недавно предложена Американской гастроэнтерологической ассоциацией с рекомендацией проведения серологических скрининг-тестов всем пациентам с бессимптомным течением болезни, относящимся к группе риска [10]. Определение серологических маркеров целиакии у детей и взрослых с СД1 рекомендуется и британской ассоциацией NICE (National Institute for Clinical Excellence). Рекомендации ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes), Clinical Practice Consensus Guidelines (2009) включают скрининг целиакии у детей и подростков в момент постановки диагноза СД1, затем ежегодно в течение 5 лет и раз в 2 года в дальнейшем. Более частое обследование показано при возникновении клинических симптомов целиакии или в случае диагностированной целиакии у родственников 1-й степени.

Скрининг целиакии заключается в выявлении антител к глиадину (АтГл), аутоантител к эндомизию (ЭМА) и тканевой трансглутаминазе (АтТГ). ЭМА и АтТГ обладают более высокой чувствительностью и специфичностью на разных стадиях целиакии, чем АтГл. Доказана высокая диагностическая ценность таких определений при скрининге атипичных форм целиакии [11, 12]. Целиакия может приводить к развитию ряда осложнений, таких как железодефицитная анемия, задержка роста, остеопороз, неврологические расстройства, проблемы фертильности и гастроинтестинальная малигнизация [13, 14]. Безглютеновая диета на протяжении всей жизни значительно уменьшает риск развития неблагоприятных последствий.

Цель настоящего исследования: изучить частоту встречаемости антител — маркеров целиакии у детей с сахарным диабетом 1 типа в русской популяции и особенности ассоциации с гаплотипами и генотипами HLA DR и DQ локуса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Скрининг целиакии с определением антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе был проведен у 499 русских детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа из разных регионов РФ (мальчики — 47,7%, девочки — 52,3%, средний возраст 12 лет), находившихся на стационарном лечении в детском отделении Эндокринологического научного центра. В общую группу больных ($n = 37$) включены пациенты с положительным скрининг-тестом: повышение АтГл более 12 МЕ/мл и/или АтТГ — более 10 МЕ/мл. В группе серопозитивных пациентов были выделены две подгруппы: 1А ($n = 16$) — с повышенным титром АтТГ

Таблица 1. Состояния, ассоциированные с повышенным риском развития целиакии

Аутоиммунные болезни	Неаутоиммунные болезни
Сахарный диабет 1 типа Аутоиммунный тиреозит Аутоиммунный гепатит Синдром Шегрена	Родственники 1-й степени больных целиакией Синдром Дауна Синдром Тернера Синдром Вильямса Селективный дефицит IgA

(10–100 МЕ/мл) и 1Б ($n = 8$) — с более значительным повышением титра АтТГ (> 100 МЕ/мл). Из серонегативных пациентов была сформирована группа ($n = 163$), сопоставимая по возрасту и длительности СД1 с общей группой серопозитивных пациентов.

Антитела к тканевой трансглутаминазе и глиадину определяли иммуноферментным методом с использованием наборов ORGENTEC. Измерение проводили с помощью микропланшетного ридера ANTHOS 2010 с длиной волны 450 нм, программное обеспечение ADAP.

Определение аллелей генов DQA, DQB HLA класса II у 33 серопозитивных пациентов и 77 негативных проводилось с использованием коммерческого набора для типирования генов HLA «НПФ ДНК-технологии» методом мультипраймерной полимеразной цепной реакции.

Для статистического анализа материала использовали пакет программ STATISTICA 8.0 for Windows и Microsoft Excel. При нормальном распределении данных использовались параметрические методы статистики (данные представлены в виде $M \pm SD$). Непараметрические методы статистического анализа применялись при отличном от нормального распределения (данные представлены в виде медианы (минимум–максимум), Me, min–max). Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна–Уитни, t -test и критерий χ^2 . Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Серологические маркеры целиакии определяли у 499 пациентов с СД1 в возрасте 2–26 лет и длительностью заболевания от года до 23,2 лет.

Повышенный титр АтГл и/или АтТГ выявлен у 37 пациентов (7,4%) (15 мальчиков и 22 девочек). Средний возраст $13 \pm 5,7$ (2,8–26) лет, длительность сахарного диабета 1 типа 3,8 (0,8–23,2) года. Частота встречаемости осложнений: дистальная диабетическая полинейропатия — 27% случаев, диабетическая ретинопатия и катаракта — 16,2%, диабетическая хайропатия — 10,8%, диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии — 8,1%.

Из остальных 462 человек была сформирована группа ($n = 163$) серонегативных пациентов (АтГл < 12 МЕ/мл и АтТГ < 10 МЕ/мл), из них мальчиков — 72, девочек — 91. Средний возраст составлял $11,6 \pm 4,5$ (2,3–21,7) лет, длительность заболевания 3,7 (0–18 лет). Частота встречаемости осложнений была несколько ниже, чем в группе серопозитивных пациентов, что может быть связано с более молодым, допубертатным возрастом пациентов серонегативной группы: дистальная диабетическая полинейропатия — в 20,2% случаев, диабетическая ретинопатия и катаракта — в 8%, диабетическая хайропатия — в 4,3%, диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии — в 5,5%.

В связи с тем, что АтТГ высокочувствительны и специфичны в отношении целиакии, а АтГл (особенно IgA) обладают лишь умеренной чувствительностью и специфичностью, и их ценность как индикатора заболевания в общей

популяции относительно низкая. Мы отдельно проанализировали группу пациентов с повышенным титром АтТГ независимо от присутствия АтГл. Антитела к глиадину обнаружены у 16 пациентов (3,2%). Средний возраст этих больных составлял $12,6 \pm 5,6$ (3,9–24,5) лет, длительность сахарного диабета 1 типа 3,3 (0,9–23,2) года, 5 мальчиков, 11 девочек. У 8 пациентов с СД1 (1,6%) титр АтТГ был значительно повышен (> 100 МЕ/мл), средний возраст таких больных составлял $12,2 \pm 7,4$ лет (3,9–24,5), длительность заболевания СД1 5,4 года (1–23,2), 2 мальчика, 6 девочек.

Среди обследованных нами пациентов с наличием серологических маркеров целиакии достоверно чаще встречались гастроинтестинальные нарушения (29,7%, $p = 0,005$), железодефицитная анемия (24,3%, $p = 0,006$), наблюдалась отчетливая тенденция к снижению плотности костной ткани (50%, $p = 0,13$, Z-score = $-1,49 \pm 1,22$, $p = 0,07$), более частому развитию гипогликемических состояний (25% в группе пациентов с высоким титром АтТГ, $p = 0,1$). В то же время не выявлено связи между наличием серопозитивности и антропометрическими показателями пациентов с СД1, уровнем HbA1c и потребностью в инсулине, не выявлено также признаков дефицита железа и витамина D.

Сочетание с другими аутоиммунными болезнями (аутоиммунный тиреозит, алопеция, витилиго) в группе серопозитивных выявлено у 9 чел (24,3%), а в группе серонегативных — у 23 чел (14,1%), $p = 0,1$. В группе пациентов с положительными результатами анализа на АтТГ наблюдалась отчетливая, на грани с достоверностью, тенденция более частого сочетания с другими аутоиммунными заболеваниями (5 чел (31,3%), $p = 0,07$). В группе серопозитивных пациентов с титром АтТГ > 100 МЕ/мл сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреозит, витилиго) оказалось достоверно чаще — в 50% случаев ($p = 0,007$).

В нашем исследовании частота встречаемости генотипов, имеющих DQ2 и DQ8, в общей группе серопозитивных пациентов с СД1, составила 78,8% (26 из 33), в то время как в общей популяции больных СД1 доля данных генотипов составляет 77% (табл. 2) [15]. В группе пациентов с титром АтТГ > 100 МЕ/мл все генотипы (100%) имели в составе гаплотипы DQ2 и/или DQ8. При этом гаплотипы, имеющие только DQ2 и DQ8, встречались в 45,5% в группе серопозитивных пациентов против 33% в популяции СД1, а генотипы DQ2 и DQ8 — в 33,3% случаев против 44%. Распределение различных генотипов, содержащих DQ2 и DQ8, а также частота встречаемости этих гаплотипов в общей группе серопозитивных пациентов и в группах с +АтТГ и высоким титром АтТГ, представлены в табл. 2 и 3.

Частота встречаемости гаплотипа DQ2 была выше в группах с +АтТГ и с высоким титром АтТГ и составляла 46,7 и 50% по сравнению с долей DQ8 (30 и 42,9%) в этих же группах (см. табл. 3). В общей группе серопозитивных пациентов частота встречаемости гаплотипов DQ2, DQ8 и других DQ была примерно одинакова (31,8; 30,3 и 37,9%). Однако по мере нарастания специфичности иммунологических маркеров целиакии увеличивалась частота встречаемости генотипов DQ2/DQ2 и DQ8/DQ2.

Из 33 серопозитивных пациентов с проведенным HLA-типированием генотип DQ2/DQ2 встретился в 1 случае у пациента с высоким (> 100 МЕ/мл) титром антител к тканевой трансглутаминазе. У 7 серопозитивных пациентов, не имевших DQ2 и DQ8, определялись только антитела к глиадину и один пациент имел аутоантитела к трансглутаминазе в небольшом титре (25 МЕ/мл). Этот факт хорошо согласуется с известной невысокой специфичностью антител к глиадину в диагностике целиакии.

Таблица 2. Распределение генотипов, содержащих DQ2 и DQ8, в зависимости от специфичности иммунологических маркеров целиакии

Генотипы DQ	Пациенты с СД1 русской популяции $n = 506$, %	АтГл и/или АтТГ $n = 33$ (из 37), %	+АтТГ $n = 15$ (из 16), %	АтТГ > 100 МЕ/мл $n = 7$ (из 8), %
В составе генотипа DQ8 и/или DQ2 и в сочетании с другим гаплотипом				
	77	78,8	93,3	100
Имеющие только DQ8 и/или DQ2	33	45,5	60	85,7
• DQ2/DQ2	5	3	6,7	14,3
• DQ8/DQ2	22	36,4	53,3	71,4
• DQ8/DQ8	6	6,1	–	–
Имеющие DQ8 или DQ2 в сочетании с другим гаплотипом	44	33,3	33,3	14,3
• DQ2/др	20	21,2	26,6	–
• DQ8/др	24	12,1	6,7	14,3
В составе генотипа нет DQ8 и DQ2, а только другие гаплотипы				
	23	21,2	6,7	0

Таблица 3. Частота встречаемости гаплотипов DQ2 и DQ8 в зависимости от специфичности иммунологических маркеров целиакии

Гаплотип DQ	АтГл и/или АтТГ $n = 33$ (из 37), %	Пациенты с СД1 в русской популяции $n = 506$, %	+АтТГ $n = 15$ (из 16), %	АтТГ > 100 МЕ/мл $n = 7$ (из 8), %
DQ2	31,8	42	46,7	50
DQ8	30,3	23	30	42,9
Другой	37,9	35	23,3	7,1

Примечание. СД — сахарный диабет; АтГл — антитела к глиадину; АтТГ — антитела к тканевой трансглутаминазе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая распространенность аутоиммунных болезней среди пациентов с клинической и асимптоматической целиакией представлена в ряде публикаций. Так, в исследовании Not и соавт. подтвержден повышенный риск аутоиммунной патологии у пациентов с СД1 и целиакией (35,7%) по сравнению с пациентами с СД1 при отсутствии серологических маркеров целиакии (6%) [16]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что почти у всех пациентов с целиакией, протекающей скрыто, диагноз был установлен только после обследования по поводу другого аутоиммунного заболевания [17–20]. Также обнаружено, что риск развития других аутоиммунных болезней у больных с целиакией зависит от того, как рано пациент начал соблюдать безглютеновую диету [21].

В нашем исследовании значимого увеличения частоты распространенности аутоиммунных болезней у пациентов с СД1 не выявлено. Однако среди пациентов с СД1 сочетанные аутоиммунные болезни выявляли достоверно чаще в группе серопозитивных лиц с титром АутоТГ > 100.

Ассоциация целиакии с другими аутоиммунными болезнями обычно объясняется общими маркерами генетической предрасположенности. Участие генетических факторов в развитии целиакии подтверждается высокой конкордантностью заболевания между монозиготными близнецами (до 70%) и ассоциацией с определенными аллелями генов HLA класса II. Наличие гаплотипов *DQ8* (*DQB1*0302-DQA1*0301*) и *DQ2* (*DQB1*0201-DQA1*0501*) HLA класса II является общим генетическим фактором риска для целиакии и СД1. По литературным данным, гаплотип *DQ8* в ряде популяций определяет более высокий риск для СД1, а гаплотип *DQ2* чаще встречается при целиакии. Гаплотип HLA-*DQ2* выявляется более чем у 90% пациентов с целиакией, в то время как остальные случаи ассоциированы с HLA-*DQ8* [22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Todd J.A., Bell J.I., Mc Devitt H.O. HLA-DQ beta gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus // *Nature*. — 1987; 329 (6140): 599–604.
2. Ploski R., Ek J., Thorsby E., Sollid L.M. On the HLA-DQ ($\alpha 1*0501, \beta 1*0201$) — associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of *DQB1*0201* // *Tissue Antigens*. — 1993; 41: 173–177.
3. Saukkonen T., Savilahti E., Reijonen H. et al. Coeliac disease: frequent occurrence after clinical onset of insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabet. Med.* — 1996; 13: 464–470.
4. Kaspers K., Kordonouri O., Schober E. Anthropometry, metabolic control, and thyroid autoimmunity in type 1 diabetes with celiac disease: A multicenter survey // *J. Pediatr.* — 2004; 145: 790–795.
5. Barera G., Bonfanti R., Viscardi M. et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study // *Pediatrics*. — 2002; 109: 833–838.
6. Peretti N., Bienvu F., Bouvet C. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: a study based on immunoglobulin A antitransglutaminase screening // *Pediatrics*. — 2004; 113: 418–422.
7. Ricardo A. Caicedo, Ivor D.H. Current Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease // *Pediatr Adolesc Med.* Basel, Karger. — 2008; 12: 107–113.
8. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on celiac disease // *Gastroenterology*. — 2004; 128: 51–89.
9. Cranney A., Rostom A., Sy R. et al. // *Gastroenterology*. — 2005; 128: S109–120.
10. American Gastroenterological Association Institute medical position statement of the diagnosis and management of celiac disease // *Gastroenterology*. — 2006; 131: 1977–1980.
11. Calero P., Ribes-Koninckx C., Albiach V. et al. IgA anti gliadin antibodies as a screening method for nonovert celiac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* — 1996; 23: 29–33.
12. Kordonouri O., Dieterich W., Schuppan D. et al. Auto-antibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological

В исследовании, в которое были включены 1008 пациентов с целиакией, принадлежащих к европейской популяции, только у 4 не было выявлено гаплотипов *DQ2* или *DQ8* [23]. Однако известно, что у 25–30% здоровых субъектов выявляется экспрессия *DQ2* или *DQ8*. Таким образом, обнаружение данных гаплотипов позволяет говорить о высокой степени риска развития целиакии, однако нельзя говорить, что и их наличие во всех случаях обуславливает развитие болезни.

В нашем исследовании получена выраженная ассоциация с HLA-*DQ* у больных с СД1 при наличии серологических маркеров целиакии, однако HLA-типирование нельзя считать ее диагностическим маркером.

Такого же мнения придерживаются и австралийские ученые. Они считают неинформативным HLA-типирование для диагностики целиакии, особенно в популяции с высокой встречаемостью *DQ2* и/или *DQ8* (например, СД1) [24].

ВЫВОДЫ

В русской популяции детей с СД1 серологические маркеры целиакии (АтГл и АтТГ) встречаются в 7,4% случаев, АтТГ, как наиболее специфичные для целиакии, выявляются в 3,2% случаев.

Показано, что наличие высоких титров АтТГ в сочетании с СД1 достоверно увеличивает риск развития других аутоиммунных заболеваний.

При этом 78,8% серопозитивных пациентов (АтГл и АтТГ) имели гаплотипы *DQ2* и/или *DQ8* HLA, что совпадает с данными исследования, проведенного на европейской популяции больных СД1, и с общемировыми данными. Однако частота встречаемости этих гаплотипов в русской популяции была примерно одинакова в отличие от результатов европейских работ, где в 90% случаев преобладал *DQ2*.

parameters for detecting silent coeliac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus // *Diabet. Med.* — 2000; 17: 441–444.

13. Gasbarrini A., Sanz Torre E., Trivellini C. et al. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease // *Lancet*. — 2000; 256: 399–400.

14. Mora S., Barera G., Beccio S. et al. A prospective, longitudinal study of long term effect of treatment on bone density in children with celiac disease // *J. Pediatr.* — 2001; 139: 516–521.

15. Иванова О.Н., Бардымова Т.П., Прокофьев С.А. и др. Материалы сборника «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии». — 2006; 1: 512–514.

16. Not T., Tommasini A., Tonini G. et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 diabetes mellitus // *Diabetologia*. — 2001; 44 (2): 151–155.

17. Cronin C.C., Shanahan F. Insulin-dependent diabetes mellitus and celiac disease // *Lancet*. — 1997; 349: 1096–1097.

18. Lepore L., Martelossi S., Pennesi M. et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis // *J. Pediatr.* — 1996 Aug; 129 (2): 311–3.

19. Corazza G., Andreani M., Ventura N. // *Gastroenterology*. — 1995; 109: 1333–1337.

20. Collin P., Salmi J., Hallstrom O. et al. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease // *Eur J Endocrinol.* — 1994; 130 (2): 137–140.

21. Ventura A., Magazzu G., Greco L. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease // *Gastroenterology*. — 1999; 117 (2): 297–303.

22. Sollid L.M. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder // *Nat Rev Immunol.* — 2002; 2: 647–655.

23. Karell H., Louka A.S., Moodie S.J. 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; 64: 469–477.

24. Doolan A., Donaghue K., Fairchild J. et al. Use of HLA Typing in Diagnosing Celiac Disease in Patients With Type 1 Diabetes // *Diabetes Care*. — 2005; 28 (4): 806–809.