

Частота выявления целиакии у больных гастроэнтерологического профиля

С.В. БЫКОВА, Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, Р.Б. ГУДКОВА, В.Н. ДРОЗДОВ, П.Л. ШЕРБАКОВ, М.В. КИРОВА, С.Г. ХОМЕРИКИ, Г.Г. ВАРВАНИНА, А.А. БЕЛЯЕВА, А.И. ПАРФЕНОВ

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Celiac disease detection rate in gastroenterological patients

S.V. BYKOVA, E.A. SABELNIKOVA, R.B. GUDKOVA, V.N. DROZDOV, P.L. SHCHERBAKOV, M.V. KIROVA, S.G. KHOMERIKI, G.G. VARVANINA, A.A. BELYAEVA, A.I. PARFENOV

Moscow Clinical Research and Practical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Определить частоту выявления целиакии у больных с патологией органов пищеварения.

Материалы и методы. Обследовали 318 больных с гастроэнтерологической патологией, поступивших на стационарное лечение в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии с сентября по октябрь 2012 г. Возраст больных составил от 18 до 74 лет (средний $51,5 \pm 16,4$ года). Определяли антитела к глиадину (АГА) иммуноглобулина А (АГА IgA) и иммуноглобулина G (АГА IgG), антитела к тканевой трансглутаминазе IgA (АтТГ IgA) и IgG (АтТГ IgG). При повышенных уровнях антител выполняли эзофагогастродуоденоскопию с биопсией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Результаты. У 41 из 318 больных выявлено повышение АГА (12,9%), из них АГА IgA у 17 (5,35%) и АГА IgG также у 17 (5,35%). У 7 (2,2%) пациентов отмечено повышение уровня обоих антител (АГА IgA и АГА IgG). Чаше антитела были повышены у больных с заболеваниями печени (21,8%) и воспалительными заболеваниями кишечника (21,6%). У 6 (1,9%) из 318 больных выявлены как АтТГ IgA и АтТГ IgG, так и АГА IgA и АГА IgG. У 3 (0,94%) из 318 пациентов диагноз целиакии подтвержден результатами гистологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

Заключение. Частота выявления целиакии у больных гастроэнтерологического профиля составляет 0,94%.

Ключевые слова: целиакия, антитела к тканевой трансглутаминазе антитела к глиадину, дуоденобиопсия.

Aim. To determine celiac disease detection rate in patients with digestive disease.

Subjects and methods. A total of 318 gastroenterological patients admitted to be treated at the Central Research Institute of Gastroenterology in September to October 2012 were examined. The patients' age was 18 to 74 years (mean 51.5 ± 16.4 years). Immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin G (IgG) anti-gliadin antibodies (AGA), IgA anti-tissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies and IgG anti-tTG antibodies were determined. When the antibodies were elevated, esophagogastroduodenoscopy with duodenal biopsy was performed.

Results. Forty-one of the 318 patients were found to have higher AGA (12.9%); out of them IgA AGA were in 17 (5.35%) patients and IgG AGA were also in 17 (5.35%). Elevated levels of both antibodies (IgA AGA and IgG AGA) were seen in 7 (2.2%) patients. Overall, the detection rate of increased AGA levels was 12.9%. The antibodies were more commonly higher in patients with liver diseases (21.8%) and in those with inflammatory bowel diseases (21.6%). Both IgA anti-tTG, IgG anti-tTG and IgA AGA, IgG AGA were detected in 6 (1.9%) of the 318 patients. The diagnosis of celiac disease was verified by duodenal histological examination in 3 (0.94%) of the 318 patients.

Conclusion. The celiac disease detection rate in gastroenterological patients was 0.94%.

Keywords: celiac disease, anti-tissue transglutaminase antibodies, anti-gliadin antibodies, duodenoscopy.

АГА — антитела к глиадину
АГА IgA — АГА класса IgA
АГА IgG — АГА класса IgG
АГД — аглутеновая диета
АтТГ — антитела к тканевой трансглутаминазе
АтТГ IgA — АтТГ класса IgA
АтТГ IgG — АтТГ класса IgG
БК — болезнь Крона

ВЗК — воспалительные заболевания кишечника
ДПК — двенадцатиперстная кишка
ЖП — желчный пузырь
ПЖ — поджелудочная железа
СОТК — слизистая оболочка тонкой кишки
ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
GIST — гастроинтестинальная стромальная опухоль

Клинические проявления целиакии чрезвычайно многообразны. Диагноз базируется на клинических проявлениях, результатах серологического и морфологического исследований. Одним из важных методов серологи-

ческой диагностики является определение антител к глиадину (АГА) и тканевой трансглутаминазе (АтТГ), позволяющих выявить больных, которым необходимо провести эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с биопсией из залу-

ковичного отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК) [1—3]. По данным различных авторов, чувствительность АГА IgA находится в пределах от 55 до 96%, а специфичность — от 71 до 100%. Чувствительность и специфичность АГА IgG находится в пределах от 69 до 89% и от 71 до 82% соответственно. Из-за невысокой специфичности и чувствительности определение АГА постепенно теряет диагностическую значимость и чаще применяется для контроля за тщательностью соблюдения аглютенной диеты (АГД) [4, 5].

При изучении патогенеза целиакии определена важная роль АтТГ. Этот зависимый от кальция фермент катализирует реакцию дезамидирования аминокислот с превращением глутамина в глутаминовую кислоту (глутамат) в белковых молекулах. Депозиты АтТГ IgA концентрируются в подслизистой основе тонкой кишки у больных целиакией. Кроме того, I. Korponay-Szabo и соавт. [6] установили, что депозиты АтТГ IgA также появляются в кровеносных сосудах, печени, лимфатических узлах, мышцах; этим объясняется причина развития внекишечных (системных) поражений при целиакии. После дезамидирования молекулы глутамина становятся отрицательно заряженными и образуют комплексы с молекулами класса II главного комплекса гистосовместимости). Специфичность АтТГ IgA оказалась равной 0,952 (0,909—0,98), АтТГ IgG — 0,988, а чувствительность — 0,93 (0,76—0,968) и 0,628 (0,414—0,842) соответственно [7, 8]. Использование таких высокочувствительных и специфичных тестов в клинической практике помогает активно выявлять целиакию не только у больных с клиническими симптомами заболевания, но и бессимптомные формы в группах с высоким риском. Таким образом, определение АтТГ является современным, высокоинформативным иммунологическим тестом для диагностики целиакии.

Однако «золотым стандартом» в диагностике целиакии остается гистологическое исследование, при котором у больных выявляют атрофию ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) разной степени выраженности. Основными гистологическими признаками целиакии служат укорочение ворсинок, удлинение крипт, полиморфная клеточная инфильтрация собственно пластинки и повышенное содержание межэпителиальных лейкоцитов. В целом для установления диагноза целиакии требуется совокупная интерпретация результатов клинических,

серологических и гистологических исследований. Именно такой алгоритм диагностики в настоящее время используется для установления правильного диагноза.

Целью нашего исследования являлось определение частоты целиакии у больных с патологией органов пищеварения.

Материалы и методы

Работу проводили на базе клинических отделений Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии с сентября по октябрь 2012 г. У 318 больных, поступивших на стационарное лечение, определяли в сыворотке крови уровень АГА IgA и АГА IgG, а также АтТГ IgA и АтТГ IgG. Средний возраст обследованных больных составил $51,5 \pm 16,4$ года (от 16 до 86 лет). Всем больным проводили стандартное обследование органов пищеварения, включавшее ультразвуковое исследование органов брюшной полости, ЭГДС, колоноскопию; по результатам обследования проведено разделение по нозологическим группам.

В сыворотке крови определяли АГА IgA и IgG («Vita Diagnostics Merzhausen», Германия) иммуноферментным методом (ELISA, «IMMCO Diagnostics», США). Титр АГА, равный 12—16 ед/мл, считали пограничным, выше 16 ед/мл — положительными. Определение АтТГ классов IgA и IgG выполняли с помощью коммерческих наборов иммуноферментным методом («Orgentec Diagnostics GmbH»). Титры АтТГ, равные 5—9 ед/мл, считали пограничными, более 10 ед/мл — положительными.

Всем больным с повышенными титрами АтТГ предлагали выполнение ЭГДС с прицельной биопсией СОТК из залуковичного отдела ДПК. Гистологическое исследование проводили с помощью световой микроскопии. Морфологическую картину оценивали по классификации M. Marsh [9]. Диагноз целиакии устанавливали при положительных серологических показателях АтТГ и характерных гистологических изменениях СОТК.

Статистическую обработку данных исследования осуществляли при помощи пакета статистических программ Statistika 6.0 и Biostat. Рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение, медиану, 95% доверительный интервал среднего значения. Достоверность различий определяли по критерию Стьюдента при нормальном распределении признаков и по критерию U Манна—Уитни в отсутствие нормального распределения. Достоверность различий непараметрических показателей определяли по критерию χ^2 или критерию Фишера в зависимости от численности сравниваемых групп. Корреляционный анализ проводили по методу Пирсона.

Результаты

Из 318 обследованных 80 (25,2%) составили пациенты с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта, 78 (24,8%) — с патологией печени, 91 (28,6%) — с болезнями желчного пузыря (ЖП) и поджелудочной железы (ПЖ), 69 (21,4%) — с заболеваниями кишечника.

Среди 318 больных гастроэнтерологического профиля у 41 (12,9%) выявлено повышение уровня АГА IgA и/или IgG. Из них у 17 (5,35%) отмечено повышение уровня АГА IgA, у 17 (5,35%) — АГА IgG. У 7 (2,2%) больных оказался повышенным уровень АГА обоих классов.

Частота повышения уровня АГА у больных с разными формами патологии органов пищеварения представлена в **табл. 1**. При заболеваниях ЖП и ПЖ она составила 8,8%,

Сведения об авторах:

Сабельникова Елена Анатольевна — д.м.н., зав. отд-нием невоспалительных заболеваний кишечника

Гудкова Раиса Борисовна — д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований

Дроздов Владимир Николаевич — д.м.н., проф., гл. спец. клиники ООО ЛМС

Щербаков Петр Леонидович — д.м.н., проф., зав. отд. эндоскопии

Кирова Марина Владимировна — к.м.н., н.с. лаб. визуальных методов исследования

Хомерики Сергей Германович — д.м.н., проф., зав. патолого-анатомическим отд.

Варванина Галина Григорьевна — д.м.н., с.н.с. лаб. научно-диагностических исследований

Беляева Анна Александровна — м.н.с. отд-ния невоспалительной патологии кишечника

Парфенов Асфольд Иванович — д.м.н., проф., зав. отд. патологии кишечника

Контактная информация:

Быкова Светлана Владимировна — к.м.н., с.н.с. отд-ния невоспалительных заболеваний кишечника; тел.: +7(916)587-8618; e-mail: svetfox@yandex.ru

Таблица 1. Распределение больных с повышенным уровнем АГА в зависимости от патологии органов пищеварения

Группа больных	Число больных с повышенным уровнем АГА	
	абс.	%
Болезни пищевода, желудка и ДПК (<i>n</i> =80)	8	10,0
Болезни печени (<i>n</i> =78)	17	21,8
Болезни ЖП и ПЖ (<i>n</i> =91)	8	8,8
Болезни кишечника (<i>n</i> =69)	11	15,9
Всего (<i>n</i> =318)	41	12,9

при патологии пищевода, желудка и ДПК — 10%, у больных с заболеваниями печени — 21,8%, при болезнях кишечника — 21,6%. Согласно представленным данным наиболее часто уровень АГА повышался у пациентов с заболеваниями печени (21,8%) и кишечника (15,9%).

Среди 78 больных с патологией печени преобладали пациенты с циррозом — 11 (14,7%) и неалкогольными стеатогепатитами — 6 (7,7%). Кроме того, отмечено, что повышение титра АГА обнаружено только у больных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). Из 37 больных язвенным колитом и болезнью Крона (БК) повышение титра АГА отмечено у 8 (21,6%): у 5 (13,5%) АГА IgA и у 3 (8,1%) АГА IgG.

У 32 больных с невоспалительными заболеваниями кишечника (синдром раздраженного кишечника, инертная толстая кишка, дивертикулярная болезнь толстой кишки, спаечная болезнь) титр АГА превышал норму у 3 (9,4%). Таким образом, уровень АГА оказался повышенным у 41 (12,9%) из 318 больных гастроэнтерологического профиля.

В отличие от АГА частота повышения более специфичных и чувствительных АтТГ, которые отражают аутоиммунную реакцию организма, не превышала 7,2% (табл. 2).

Однако, как и в случае с АГА, высокий титр АтТГ чаще наблюдался у больных с заболеваниями печени и кишечника. АтТГ IgA и/или IgG обнаружены у 6 женщин. У них оказались повышенными и уровни АГА IgA и АГА IgG. В табл. 3 представлена характеристика этих больных.

Всем 6 больным с повышенными титрами АтТГ предложено проведение ЭГДС с биопсией СОТК. Больная К., которая поступила с болевым синдромом в животе, ассоциированным со спаечной болезнью органов брюшной полости, отказалась от обследования. У 4 из 5 больных, согласившихся на обследование, выявлены гистологические признаки целиакии, соответствующие стадии Marsh 3В, что позволило установить им диагноз целиакии.

У одной больной целиакия установлена 2 года назад. Причиной поступления на лечение явилось возобновление симптомов в связи с несоблюдением АГД. У 2 больных (больные В. и Г.) можно предполагать целиакию, так как при поступлении они жаловались на эпизоды рецидивирующей диареи, вздутия и боли в животе, и поступили в кишечное отделение для обследования. Больная Ц. поступила в гепатологическое отделение МКНЦ для обследования в связи с повышенным уровнем трансаминаз, при-

Таблица 2. Распределение больных с повышенным уровнем АтТГ в зависимости от патологии органов пищеварения

Группа больных	Число больных с повышенным уровнем АтТГ	
	абс.	%
Болезни пищевода, желудка и ДПК (<i>n</i> =80)	0	0
Болезни печени (<i>n</i> =78)	1	1,2
Болезни ЖП и ПЖ (<i>n</i> =91)	0	0
Болезни кишечника (<i>n</i> =69)	5	7,2
Всего (<i>n</i> =318)	6	1,9

чину которого предстояло выяснить. У больной Д., поступившей с признаками спаечной болезни после хирургического лечения (резекция 15 см тонкой кишки по поводу опухоли размером 2,5×1,5 см, при гистологическом исследовании соответствует GIST с неясным злокачественным потенциалом) при морфологическом исследовании биоптата СОТК признаков целиакии не обнаружено.

Таким образом, на основании проведенного обследования (повышения титра АтТГ, АГА и результаты биопсии СОТК), у 3 (0,94%) из 318 больных гастроэнтерологического профиля впервые выявлена целиакия.

Обсуждение

До настоящего времени в России отсутствуют данные о распространенности целиакии в общей популяции. Имеются лишь сообщения о ее частоте в некоторых группах риска. Так, по данным Е.А. Сабельниковой и соавт. [10], у 47,5% больных с железодефицитной анемией неустановленной этиологии выявлена целиакия. По данным С.В. Быковой и соавт. [11], у 3,2% женщин целиакия явилась причиной нарушений фертильности.

В зарубежной литературе имеются сообщения о распространенности целиакии среди больных групп риска, в том числе больных с заболеванием органов пищеварения.

Так, по данным D. Shog и соавт. [12], повышенные титры антител АГА IgG выявлены у 17 (20,5%) из 83 больных с БК, в то время как в контрольной группе повышение уровня антител зафиксировано лишь у 12 (10,3%; $p=0,023$) из 194. По данным этих же авторов, среди больных с язвенным колитом положительные титры антител к тТГ IgG отмечались у 4 (11,1%) из 36, в то время как в контрольной группе — лишь у 2 из 194 (1%; $p=0,018$) [12]. В работе A. Turci и соавт. [13] при обследовании больных с БК выявлены положительные титры АГА у 8 (29,6%) из 27, а АтТГ — у 5 (18,5%) из 27. Таким образом, по данным зарубежных авторов, частота выявления серологических маркеров целиакии среди больных с ВЗК выше, чем в общей популяции [14—16].

Однако среди обследованных нами 37 больных с ВЗК ни у кого не выявлено повышения уровня АтТГ, хотя у 8 (21,6%) отмечался превышающий норму уровень АГА. Повышение уровня АГА у больных с ВЗК может свидетельствовать об иммунологической реакции на глютен и объясняется связанной с активностью воспалительного процесса повышенной проницаемостью слизистой обо-

Таблица 3. Характеристика больных с повышенным титром АтТГ

Больная, возраст	Анамнез	Морфологическая стадия по Marsh	Диагноз при выписке, рекомендации
Ш., 26 лет	Диагноз целиакии установлен в 2011 г., не строго соблюдала АГД	2	Целиакия, неполная морфологическая ремиссия
Ц., 68 лет	Поступила в связи с превышением верхней границы нормы более чем в 3 раза уровня печеночных трансаминаз	3С	Впервые выявленная целиакия
Г., 52 года	Жалобы на боли в животе, вздутие, диарею до 7 раз в сутки	3В	То же
В., 24 года	Жалобы на неустойчивый стул до 3 раз в сутки, боли в животе	3В	« «
К., 21 год	Поступила в связи с выраженным болевым синдромом со спаечной болезнью	Отказ от биопсии СОТК	Рекомендован динамический контроль
Д., 50 лет	Резекция тонкой кишки по поводу гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST) в 2011 г.	Нормальное строение СОТК	То же

лочки кишки. Однако вследствие низкой специфичности АГА не могут применяться в скрининговых обследованиях групп риска.

Наши исследования показали, что при функциональных заболеваниях кишечника частота повышения уровня АГА составляет 9,4% (у 3 из 32). Полученные данные согласуются с результатами работы А. Shayesteh и соавт. [17], в которой при обследовании 465 больных с синдромом раздраженного кишечника повышение уровня антител, характерных для целиакии, выявлено у 10,1%, в то время как в группе сравнения — только у 1 из 166 больных. Ранее проведенные нами исследования показали, что у больных с хронической диареей частота выявления целиакии может достигать 16,9% [18].

Таким образом, по нашим данным, у 15,9% больных с заболеваниями кишечника выявлено повышение уровня АГА и у 7,2% — уровня АтТГ, что подтверждает необходимость тщательного обследования больных с кишечной патологией для исключения целиакии.

По данным литературы, частота выявления целиакии среди пациентов с заболеваниями печени колеблется от 2 до 7% [19–22]. Например, по данным Р. Drastich и соавт. [19], среди 962 пациентов с заболеваниями печени у 29 (3%) наблюдалось повышение антител к тТГ, а диагноз целиакии гистологически подтвержден у 16 (1,6%). В данном исследовании наибольший процент выявления целиакии отмечался в группе больных с болезнью Вильсона. По данным других работ, чаще целиакию можно наблюдать у больных с аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом или первичным склерозирующим холангитом [19–22].

Многие исследователи считают, что поражение печени служит одним из наиболее частых внекишечных проявлений целиакии. Повышение активности печеночных трансаминаз встречается у 15–55% нелеченых больных целиакией — так называемый гепатит при целиакии [23, 24]. Поэтому пациенты с необъяснимым повышением уровня трансаминаз выделены в группу риска развития целиакии.

В нашем исследовании отмечено, что у больных с заболеваниями печени определялась высокая частота повышения уровня АГА — у 21,8% (17 из 318) и аналогичная зарубежным данным частота повышения уровня АтТГ —

1,2%. После гистологического исследования у больной с повышенными титрами АГА и АтТГ, а также длительно наблюдающейся по поводу гипертрансаминаземии, выявлена целиакия. Полученные нами результаты подтверждают высокую диагностическую значимость определения АГА и АтТГ. Чувствительность исследования АГА, по нашим данным, составляла 100% при специфичности 88,2%, что определяло, по нашим результатам, невысокую прогностическую значимость положительного результата теста — 9,76% (при 95% ДИ от 2,7 до 23,2%) и высокую прогностическую значимость отрицательного результата теста — 100% (при 95% ДИ от 98,7 до 100%). Наличие положительных АтТГ, по нашим данным, имело чувствительность 100% и специфичность 99,4%, для диагностики целиакии и составляло как высокую прогностическую значимость положительного результата теста — 86,5% (при 95% ДИ от 27,5 до 99,99%), так и отрицательного — 100% (при 95% ДИ от 98,8 до 100%).

Таким образом, по нашим данным, частота выявления АтТГ у больных гастроэнтерологического профиля составляет 1,9%, а целиакия выявлена у 0,94% больных. Это подтверждает данные о высокой распространенности целиакии в популяции и, что особенно важно, среди больных, обращающихся на прием к гастроэнтерологу. Определение АГА обладает высокой прогностической значимостью отрицательного результата, однако для отбора больных с целью дальнейшего морфологического подтверждения целиакии целесообразно использовать определение АтТГ.

Заключение

Распространенность повышенного уровня АГА среди больных с заболеваниями органов пищеварения составляет в целом 12,9% и чаще определяется у больных с заболеваниями печени (21,8%) и ВЗК (21,6%). Повышенный титр АтТГ обнаружен у 6 (1,9%) из 318 больных гастроэнтерологического профиля. У 3 из 5 больных, согласившихся на гистологическое исследование СОТК, подтвержден диагноз целиакии. Таким образом, частота выявления целиакии у больных с патологией органов пищеварения составила 0,94%.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А.И. *Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии*. М.: Анахарсис; 2007.
2. Wengrower D, Doron D, Goldin WE, Granot E. Should stored serum of patients previously tested for celiac disease serology be retested for transglutaminase antibodies? *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:806-808.
3. Leffler DA, Schuppan D. Update in serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2520-2524.
4. Carroccio A, Vitale G, DiPrima L, Chifari N, Napoli S, La Russa C et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: A prospective study. *Clin Chem*. 2002;48:1546-1550.
5. Gillett HR, Freeman HJ. Comparison of IgA endomysium antibody and IgA tissue transglutaminase antibody in celiac disease. *Can J Gastroenterol*. 2000;14:668-671.
6. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, Fésüs L, Mäki M. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut*. 2004;53:641-648.
doi:10.1136/gut.2003.024836.
7. Ankelo M, Kleimola V, Simell S. Antibody responses to deamidated gliadin peptide show high specificity and parallel antibodies to tissue transglutaminase in developing celiac disease. *Clin Exp Immunol*. 2007;150(2):285-293.
8. Astrid Collats Schyum, Juri Rumessen. Serological testing for celiac disease in adults. *United Eur Gastroenter J*. Available at: <http://ueg.sagepub.com/content/1/5/319.full>
9. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology*. 1992;102:330-354.
10. Сабельникова Е.А., Парфенов А.И., Крумс Л.М., Гудкова Р.Б. Целиакия как причина железодефицитной анемии. *Терапевтический архив*. 2006;2:45-48.
11. Быкова С.В., Парфенов А.И., Тетрашвили Н.К., Сабельникова Е.А., Гудкова Р.Б., Крумс Л.М., Воробьева Н.Н., Репина Е.А., Витязева И.Н., Петухова Г.С. Распространенность глютенчувствительной целиакии у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Терапевтический архив*. 2012;83(2):31-35.
12. Shor DB, Orbach H, Boaz M, Alman A, Anaya JM and all. Gastrointestinal-associated autoantibodies in different autoimmune disease. *Am J Clin Exp Immunol*. 2012;1(1):49-55.
13. Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. Crohn's disease and celiac disease: association or epiphenomenon? *Eur Rep Med Pharmacol Sci*. 2006;10(3):127-130.
14. Tavakkoli H, Haghani S, Adilipour H, Daghighzadeh H, Minakari M, Adibi P, Ahmadi K, Emami M H. Serologic celiac disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Res Med Sci*. 2012;17(2):154-158.
15. Leeds JS, Höroldt BS, Sidhu R, Hopper AD, Robinson K, Toulson B, Dixon L, Lobo AJ, McAlindon ME, Hurlstone DP, Sanders DS. Is there an association between coeliac disease and inflammatory bowel diseases? A study of relative prevalence in comparison with population controls. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(10):1214-1220.
16. Oxford EC, Nguyen DD, Sauk J, Korzenik JR, Yajnik V, Friedman S, Ananthakrishnan AN. Impact of coexistent celiac disease on phenotype and natural history of inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(7):1123-1129.
doi:10.1038/ajg.2013.20.
17. Shayesteh AA, Hajiani E, Hashemi SJ, Masjedizadeh A, Latifi SM, Shayesteh M. Prevalence of celiac disease in Iranian patients with irritable bowel syndrome: A cross-sectional study. *J Dig Dis*. 2014;15(1):12-17.
doi:10.1111/1751-2980.12102.
18. Парфенов А.И., Гудкова Р.Б., Крумс Л.М., Сабельникова Е.А. Частота целиакии у больных хронической диареей. *Терапевтический архив*. 2003;9:55-60.
19. Drastich P, Honsová E, Lodererová A, Jarešová M, Pekáriková A, Hoffmanová I, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H, Špičák J, Sánchez D. Celiac disease markers in patients with liver diseases: A single center large scale screening study. *World J Gastroenterol*. 2012;18(43):6255-6262.
20. Mirzaagha F, Azali SH, Islami F, Zamani F, Khalilipour E, Khatibian M, Malekzadeh R. Coeliac disease in autoimmune liver disease: a cross-sectional study and a systematic review. *Dig Liver Dis*. 2010;42:620-623.
21. Volta U. Liver dysfunction in celiac disease. *Minerva Med*. 2008;99:619-629.
22. Mounajjed T, Oxentenko A, Shmidt E, Smyrk T. The liver in celiac disease: clinical manifestations, histologic features, and response to gluten-free diet in 30 patients. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:128-137.
23. Casella G, Antonelli E, Di Bella C, Vilanacci V, Fanini L, Baldini V, Bassotti G. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with celiac disease. *Liver Int*. 2013;33(7):1128-1131.
24. Сабельникова Е.А., Парфенов А.И., Царегородцева Т.М., Ткачев В.Д., Топорков А.С., Чикунова Б.З., Шепелева С.Д. Изменения печени при глютенной энтеропатии. *Терапевтический архив*. 2003;2:31-35.

Поступила 29.10.2015