



Журнал "Внутрішня медицина" 3(9) 2008

Целиакия: клиника, диагностика, лечение

Автори: Е.Ю. Губская, к.м.н., доцент кафедры внутренней медицины № 1, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Рубрики: Семейна медицина/Терапія, Гастроентерологія, Терапія

Розділи: Довідник фахівця

Введение

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее пищеварительный канал генетически предрасположенных (HLA-DQ2, HLA-DQ8) лиц, имеющих непереносимость основного белка злаков (глютена). Целиакия вызывает хроническое воспаление слизистой оболочки (СО) тонкой кишки, ведущее к ее атрофии, мальабсорбции и, как следствие, возникновению разнообразной клинической симптоматики с возможностью полного восстановления архитектоники органа в ответ на прекращение контакта с глютеном (так называемая безглютеновая диета).

Если раньше целиакию относили к редким заболеваниям, возникающим у детей и проявляющимся типичной диареей и мальабсорбцией, то сейчас точно известно, что такие представления устарели и очень далеки от истины. Появившиеся в 60-х годах прошлого столетия специальные диагностические тесты позволили оценить распространенность заболевания по-иному. На сегодняшний день распространенность глютеновой энтеропатии во взрослой популяции большинства стран мира оценена как составляющая приблизительно 1 : 100–1 : 250 [1], или 0,5–1 % общей популяции [3]. Интересные данные о прогнозируемой, сравнительной распространенности глютеновой энтеропатии в США опубликованы Национальным институтом здоровья в 2006 году. Так, если неспецифическим язвенным колитом страдает 500 тыс. американцев, болезнью Крона — 500 тыс. человек, рассеянным склерозом — 333 тыс., муковисцидозом — 30 тыс., то целиакией в Америке должно быть поражено не менее 3 млн человек. И только у 3 % больных в США на сегодняшний день заболевание диагностировано и они получают адекватное лечение.

Глютеновая энтеропатия (ГЭ) может впервые проявиться как у детей, так и у взрослых. Соотношение заболевших женщин и мужчин составляет 2 : 1. ГЭ чаще протекает без гастроэнтерологической симптоматики, что делает диагностику заболевания достаточно сложной. Риск целиакии особенно высок у родственников первой линии родства — 1 : 10, второй линии — 1 : 39; у лиц с так называемой ассоциированной патологией — 1 : 56 (например, с различными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом 1-го типа, болезнью Дауна и др.) (Fasano, 2003).

Распространенность целиакии была представлена в виде модели айсберга в 1991 году Р. Логаном. В данной модели вся распространенность ГЭ (отражается общим размером айсберга) — это количество случаев заболевания, которые имеются в популяции в данный момент времени, приблизительно одинаковая во всем мире, хотя уровень ватерлинии может динамично смещаться в зависимости от региона и контингента. Выявленные клинически случаи заболевания условно расположены над ватерлинией, тогда как область ниже ватерлинии отражает количество случаев недиагностированной целиакии. Кроме того, существует особая область — так называемая латентная целиакия, лежащая в основании треугольника. Она отражает состояние потенциальной (генетической) предрасположенности к целиакии, которая может развиваться в любой момент в ответ на различные триггерные воздействия (глютеновую нагрузку, снижение иммунитета, стрессы и т.д.). Согласно концепции Р. Логана, соотношение диагностированных и недиагностированных случаев целиакии составляет 1 : 5–1 : 13. Проблема целиакии крайне актуальна еще и потому, что заболевание поражает не только тонкую кишку, но и становится причиной всевозможных функциональных расстройств и заболеваний желудочно-кишечного тракта и внекишечных органов (нервной, эндокринной, половой, костно-мышечной, психической сферы и т.д.). Целиакия рассматривается как предраковое состояние, поскольку существенно увеличивает риск жизненно опасных патологических состояний — тонкокишечной лимфомы, рака различных отделов пищеварительного канала [8] и кишечных кровотечений.

История вопроса

Древние люди жили и развивались, тысячелетиями не зная, что такое злаки. 10 тыс. лет назад человек стал понимать, что охота и сбор плодов не могут оставаться единственным источником пищи. Начался период земледелия — сбора урожая злаков; в первую очередь выращивали пшеницу. Ее культивирование началось на юге, постепенно распространяясь к востоку Европы приблизительно со

скоростью 1 км в год. Именно с той поры люди, которые потенциально не могли переносить злаки, стали болеть целиакией.

Упоминания о похуже на целиакию тяжелом заболевании кишечника возвращают нас в древние времена. Клинические симптомы мальабсорбции описаны в Индии еще до рождения Христа. Первый набросок, сделанный в Европе во II веке до нашей эры, принадлежит перу древнего ученого Aраetaeus. Им дано общее описание больного с хронической диареей, но некоторые отрывки рукописи позволяют определенно расценивать описанного пациента как страдавшего «болезнью живота» — целиакией. Слово *celiac* произошло от латинской версии греческого слова *koilia* и переводится как «живот». Прилагательное *celiac* широко распространено и отображено в анатомической терминологии — например, *truncus celiacus*, *celiac artery*. Следовательно, термин «целиакия» дословно означает «болезнь живота». Особенно интересно, что Aраetaeus указал на преобладание патологии у женщин. Им же описано и само заболевание, носившее хронический рецидивирующий характер, манифестировавшее симптомами стеатореи, метеоризмом, урчанием в животе и хлорозом. Заслуживает особого внимания то, что именно Aраetaeus был первым, кто применил термин «брюшная болезнь» — «целиакия». Одна из цитат его труда гласит: «Если желудок не способен принимать пищу, и она проходит насквозь не переваренная, и ничто из пищи не усваивается организмом, мы называем таких людей больными целиакией». Кроме того, именно Aраetaeus в восьмой главе своего труда указывал на важнейшую роль диеты в лечении таких больных: «Нужно пить перед едой, хлеб не очень пригоден для поддержания энергии». Однако сейчас невозможно с уверенностью утверждать, что именно Aраetaeus принадлежит предвидение того, что именно хлеб — причина глютенной энтеропатии.

Современная история целиакии приходится на XVII–XVIII столетия. В 1669 году Vincent Ketelaer опубликовал описание афтозного стоматита (с датского *spruw*). Он же описал, что афты могут обнаруживаться непосредственно в кишечнике, становясь причиной тяжелой диареи. В 1759 году уже другим автором был описан случай тяжелого афтозного стоматита у больного с проявлениями синдрома мальабсорбции в Барбадосе.

S. Gee в 1887 году дал первое детальное описание клинического синдрома целиакии: тяжелая диарея, выраженная слабость, неспособность выполнять привычные нагрузки. Из его труда следовало, что целиакия может выявляться во всех возрастных группах, особенно у взрослых жителей тропических стран. Отсюда пошло синонимическое название целиакии — тропическая спру, длительно употреблявшееся повсеместно. S. Gee отметил, что в некоторых случаях абдоминальная симптоматика при целиакии может иметь меньшее значение, уступая место внекишечным проявлениям — кахексии и анемии. Он же впервые обнародовал результаты собственных наблюдений касавшихся возможности лечения заболевания диетой. В его работах были описаны собственные наблюдения, касавшиеся благотворной диеты, основанной на отборных датских мидиях.

В 1908 году Herter издал книгу с подробным описанием целиакии. В ней отмечалось, что больные целиакией значительно лучше переносят жиры, чем углеводы. После этого целиакия приобрела «авторское» название, включавшее имена ее ведущих исследователей, — болезнь Gee — Herter. В 1920 году Naas обнародовал рекомендации по специальной банановой диете, приносившей значительное облегчение больным целиакией. Отмечено негативное влияние употребления углеводов, способствующих возникновению и усугублению стеатореи. В 1921 году Howland издал труд «Длительная непереносимость углеводов», в котором описаны случаи заболевания детей с тяжелой диареей, состояние которых значительно улучшалось после прекращения употребления углеводов — хлеба, злаков, картошки.

Современная история целиакии связана с именем Dicke. В 1950 году он защитил докторскую диссертацию, в которой привел доказательства того, что исключение из рациона больных детей пшеничной, ячменной и овсяной муки значительно улучшало их состояние. Замена этих злаков кукурузой и рисом возвращала больным аппетит, уменьшала выраженность стеатореи. Dicke удалось сделать открытие: именно злаки содержат в своем составе токсичные фракции, вызывающие заболевание. Дальнейшие исследования этого ученого подтвердили предыдущие гипотезы. Впоследствии Dicke выявил токсичный компонент белковой фракции пшеницы — глютен и его алкогольрастворимую фракцию — глиадин. Так началась эра безглютеновой диеты, главным достижением которой стало критическое снижение смертности среди больных целиакией.

Первое подробное описание патологического субстрата целиакии — специфического повреждения тонкой кишки — сделал Paulley в 1954 году. Он изучал структуру тканей умерших от тропической спру и описал измененные ворсины слизистой оболочки тонкой кишки, хроническое воспаление, сопровождавшееся клеточной инфильтрацией. Если ранее описанные изменения в структуре ткани тонкой кишки связывали только с посмертными изменениями (аутолизом), то немного позже удалось получить сходные результаты при исследовании тканей больных целиакией, полученных во время проведения прижизненной биопсии.

Детальные дальнейшие исследования большого количества интестинальных биопсий были проделаны M. Marsh, который предложил классификацию различных типов повреждения слизистой оболочки при целиакии [7]. Он же дал первую точную характеристику различных типов повреждения слизистой оболочки, используемую в настоящее время повсеместно.

Генетическая предрасположенность

Целиакия считается идеальной моделью HLA-ассоциированного заболевания. Практически все больные целиакией (95 %) являются носителями аллелей HLA-DQ2 и HLA-DQ8 (5–10 %) гетеродимеров соответствующих DR-DQ гаплотипов. Эти аллели способны представлять дезаминированные пептиды глиаина Т-лимфоцитам, и поэтому именно они играют центральную роль в патогенезе заболевания [9]. Генетическая предрасположенность на сегодняшний день считается важным, но не единственным фактором развития заболевания. Например, популяции, которые не имеют генов DQ2, — китайцы, японцы — целиакией не болеют, за исключением носителей DQ8.

Этиология и патогенез

Ключевым фактором внешней среды, лежащим в основе патогенеза целиакии, является повреждение слизистой оболочки (СО) тонкой кишки глютеном. Глютен — собирательное название различных белков злаков: глютелинов пшеницы, гордеинов ячменя и секалинов ржи. Наиболее токсичным фрагментом молекулы глютена является его алкогольрастворимая фракция — глиадин. Без контакта с глютеном возникновение целиакии невозможно. Взаимодействие генетически предрасположенного организма с глютеном ведет к активации Т- и В-клеточного иммунного ответа, запуску каскада патологических аутоиммунных реакций, вызывающих и поддерживающих воспаление слизистой оболочки тонкой кишки, поражение других органов и систем организма. В ответ на введение в пищеварительный канал генетически предрасположенного человека глютена/глиаина вырабатываются специфические антитела — антиглиадиновые (АГА). Открытие в 1958 году АГА ознаменовало прорыв в понимании проблемы целиакии и особенно ее распространенности. Именно благодаря этому лабораторному тесту стало возможным выявлять те случаи заболевания, которые протекают атипично — без типичной диареи, и лечить их. В результате появления этого маркера смертность от целиакии и ее осложнений во второй половине прошлого столетия критически снизилась. К сожалению, замечательный тест, сыгравший ведущую роль и позволивший прикоснуться к изучению проблемы целиакии, на сегодняшний день утратил свое значение вследствие низкой чувствительности и специфичности (60–50 %). Далее были открыты антитела, вырабатываемые в ответ на поражение СО тонкой кишки, — к ее соединительнотканым элементам — ретикулину, эндомизию и связанной с ним тканевой трансглутаминазе. Антиретикулиновые антитела, открытые в 1971 году, имеют высокую специфичность, однако сейчас в практической медицине применяются редко из-за недостаточной чувствительности (60–90 %). Эндомизиальные антитела (ЭМА) вырабатываются непосредственно к эндомизию (тканевому протеину, связывающему миофибриллы пищеварительного канала приматов). Чувствительность и специфичность ЭМА достаточно высока (87–95 %). Непосредственно с ЭМА связана тканевая трансглутаминаза (ТТГ) — аутоантиген, распознаваемый ЭМА. ТТГ катализирует кальцийзависимую реакцию дезаминирования глиаина, в результате чего остатки глутамина превращаются в модифицированные формы глутаминовой кислоты. У людей, генетически предрасположенных к целиакии, молекулы главного комплекса гистосовместимости (HLA II класса) DQ2 и DQ8 обладают способностью связываться с дезаминированным глиадином. Дезаминирование пептидов глиаина ТТГ повышает их сродство к HLA — молекулам, расположенным на мембранах антигенпрезентирующих клеток. Формирующиеся при этом комплексы запускают патологические иммунные реакции, ведущие к изменению структуры СО тонкой кишки, вплоть до полной атрофии. На сегодняшний день ТТГ признана ключевым лабораторным тестом для скрининга и отбора пациентов из групп риска наличия целиакии, поскольку имеет очень высокую специфичность и чувствительность [12–13].

Однако и этот биомаркер имеет свои недостатки, поскольку в недавних исследованиях чувствительность ТТГ оказалась недостаточной при небольших повреждениях СО тонкой кишки и при умеренных клинических проявлениях заболевания [10, 15]. Кроме того, ТТГ имеет различную точность при оценке эффективности безглютеновой диеты (БГД) [16].

Недавно открыты новые антитела, продемонстрировавшие высочайшую чувствительность. Это антитела к дезаминированным пептидам глиаина (ДПГ) и тканевой трансглутаминазе. Достоинством современных маркеров целиакии является их точность, возможность применения в наиболее сложных и спорных клинико-лабораторных ситуациях (например, при IgA-иммунодефиците, у больных герпетиформным дерматитом Дюринга). По данным последних исследований, опубликованным в 2007 году, чувствительность антител к ДПГ (IgA + IgG) достигает соответственно 98,3–100 % при специфичности 96,3–98,8 % [11]. Таким образом, возможно, в ближайшем будущем серология может стать не только дополнением, но и альтернативой традиционной биопсии [11].

Клинические проявления целиакии

Как уже упоминалось выше, клинические проявления целиакии полиморфны, а заболевание встречается в разных формах — классической, атипичной (син. — немой) и латентной [4].

Типичная (классическая) форма развивается в любом возрасте, манифестирует тяжелой диареей с полифекалией, стеатореей, анемией, синдромом мальабсорбции с нарушением обмена веществ, присущим синдрому нарушенного всасывания II–III степени тяжести. Встречается на сегодняшний день нечасто — в 10–30 % всех случаев целиакии.

Атипичная форма (наиболее частая) характеризуется преобладанием в клинической картине заболевания внекишечных проявлений (например, геморрагического синдрома, анемий, эндокринных нарушений) без или при слабой выраженности клинических проявлений поражения ЖКТ; выявляется у лиц с ассоциированной патологией, в группах риска.

Латентная форма — протекает субклинически (в 5–10 % всех случаев заболевания), выявляется случайно. Характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания при, возможно, повышенных титрах специфических для целиакии антител у лиц с соответствующей генетической предрасположенностью. Слизистая оболочка тонкой кишки еще, как правило, морфологически не изменена. Атрофия и клинические проявления заболевания могут возникнуть в ответ на интенсивную нагрузку глютеном.

Типичными клиническими проявлениями классической целиакии являются:

- диарея (с частотой до десятков раз в сутки) и изменение характера стула — жидкий, кашицеобразный, различных оттенков (чаще зеленоватый), полифекалия, стеаторея, зловонный, пенистый;
- мальабсорбция;
- боли в животе (нечетко локализованные), выраженное вздутие, ощущение дискомфорта;
- снижение аппетита вплоть до анорексии;
- снижение массы тела;
- поражение слизистой оболочки ротовой полости — афты, глосситы.

У детей наблюдаются отставание в развитии (физическом и психическом), алопеция, гиперреактивность, аутизм, вторичные иммунодефициты.

Чаще всего (в 65–85 % случаев) ГЭ протекает атипично в двух вариантах: либо без типичной гастроэнтерологической симптоматики, либо когда на фоне полиморфных расстройств деятельности пищеварительного канала доминируют внекишечные проявления, часто вытесняющие симптомы поражения желудочно-кишечного тракта. Так, на первый план могут выступать поражение кожи (герпетиформный дерматит, син. — дерматоз Дюринга — типичное кожное проявление ГЭ) (рис. 1) и ее придатков, хронические анемии, аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, гепатит), заболевания костно-мышечной системы (остеопороз, остеомалация, артропатии), поражение нервной системы (мигрень, эпилепсия, церебральная атаксия, миелопатии) и расстройства психической деятельности (аутизм у детей), нарушение генеративной функции (женское и мужское бесплодие, спонтанные аборт) [2, 5, 6].



Рисунок 1. Больная Н., 36 лет. Диагноз: герпетиформный дерматит Дюринга

Вышеперечисленные заболевания считаются ассоциированными с целиакией, и их наличие позволяет относить пациентов к группе риска наличия целиакии с дальнейшим целенаправленным обследованием с целью выявления у них ГЭ.

Группы риска наличия целиакии:

- герпетиформный дерматит Дюринга;
- аутоиммунные заболевания: сахарный диабет 1-го типа, тиреоидит, ревматоидный артрит, гепатит, синдром Шегрена;
- хронические анемии (железодефицитная, фолиеводефицитная);
- остеопения, остеопороз;
- нарушение генеративной функции — бесплодие;
- афтозные поражения ротовой полости, глосситы;

- неврологические расстройства — глютенная полинейропатия, глютенная атаксия, эпилепсия;
- онкопатология (лимфомы кишечника);
- синдром раздраженного кишечника;
- синдром Дауна;
- лимфоцитарный колит;
- синдром хронической усталости;
- болезнь Аддисона;
- ревматоидный или серонегативные артриты;
- скрытые кишечные кровотечения.

Диагностика целиакии

Клиническая диагностика целиакии сама по себе достаточно сложна, что объясняется неспецифичностью клинических проявлений, наличием других заболеваний, имеющих сходную симптоматику, и крайне затруднена без дополнительных методов исследования. На первом (клиническом) диагностическом этапе врачи должны осуществлять тщательный отбор пациентов из групп риска наличия целиакии. Клинический этап диагностики ГЭ основан на тщательном сборе анамнеза, анализе жалоб как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и внекишечных, выявлении ассоциированной патологии, родственников с наличием целиакии.

Второй (лабораторный) диагностический этап базируется на иммуноферментном анализе ELISA с определением специфических серологических биомаркеров целиакии — антител к глиадину (только для тех регионов, в которых нет других диагностических возможностей!), тканевой трансглутаминазе и современных антител к дезаминированным пептидам глиадина и связанной с ними ТТГ.

Дальнейшая диагностика (третий этап) базируется на анализе состояния слизистой оболочки тонкой кишки у лиц с позитивными результатами серологического исследования. Для этого проводится верхняя эндоскопия с биопсией С0 двенадцатиперстной кишки в ее залуковичном отделе. Целиакия имеет свои морфологические критерии, предложенные М. Marsh в виде специальной общепринятой классификации.

Морфологическая классификация целиакии

- **Стадия 0** — преинfiltrативная — чаще всего не выявляются какие-либо изменения в С0.
- **Стадия I** — инfiltrативная — повышение количества интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) более чем 30 на 100 энтероцитов (рис. 2).

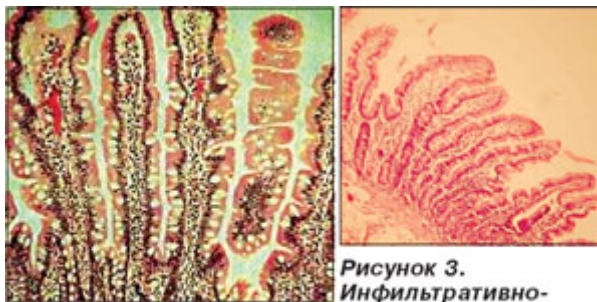


Рисунок 2. Нормальная слизистая оболочка тонкой кишки

Рисунок 3. Инfiltrативно-гиперпластическая стадия повреждения (собств. наблюдение)

- **Стадия II** — инfiltrативно-гиперпластическая — помимо увеличения количества ИЭЛ углубление крипт без снижения высоты ворсин (рис. 3);
- **Стадия III** — деструктивная — атрофия ворсин: А — частичная, В — субтотальная, С — тотальная (как правило, обратимая) (рис. 4).

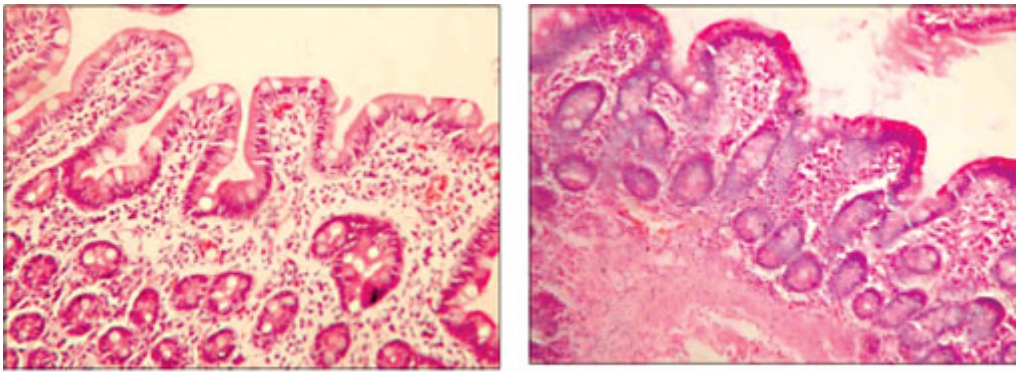


Рисунок 4. Различные стадии атрофии ворсин у больных с деструктивной стадией целиакии (собств. наблюдения)

— **Стадия IV** — тотальная атрофия ворсин. Конечное (необратимое) повреждение тонкой кишки при целиакии (рис. 5) имеет неблагоприятный прогноз. Выявляется у небольшого количества больных, не отвечающих на безглютеновую диету, и, как правило, осложняется озлокачествлением. Часто в слизистом и подслизистом слоях выявляются отложения коллагена (коллагеновая спру). Больные с IV стадией помимо базисной терапии не отвечают на лечение стероидами, иммуносупрессорами и на химиотерапию.

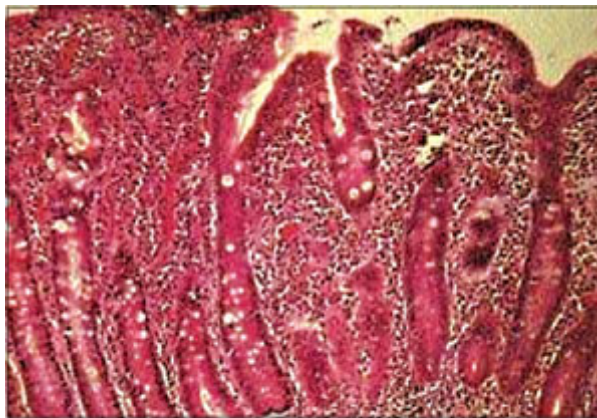


Рисунок 5. Полная атрофия ворсин, выраженная гипертрофия крипт

Таким образом, согласно Рекомендациям Всемирной ассоциации гастроэнтерологов (2005–2007) [2], диагностика целиакии характеризуется каскадностью. Золотым стандартом был и остается комплексный анализ с выявлением диагностических титров специфических для целиакии антител в комбинации с характерными морфологическими изменениями СО тонкой кишки, выявленными в биоптатах. Кроме того, Рекомендации допускают возможность постановки диагноза, основанного на проведении какого-то одного из представленных диагностических этапов. Так, например, диагноз целиакии может быть поставлен только на основании характерной морфологической картины или только по результатам серологического анализа. Кроме того, для регионов, в которых проведение второго и третьего этапов исследования невозможно, допускается постановка предположительного диагноза целиакии с назначением пробного лечения и последующей оценкой клинической (лабораторной) динамики заболевания. В таких случаях врач, выставив предположительный диагноз целиакии, назначает больному пробную безглютеновую диету на 1–2 года с последующей оценкой клинической и/или лабораторной динамики. Важнейшим диагностическим критерием глютенной энтеропатии в таких случаях является обратное развитие клинических/лабораторных (серологических)/морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки с восстановлением ее структуры в ответ на специфическое лечение (строгая безглютеновая диета) в течение 1–2 лет.

Лечение

Цели лечения ГЭ состоят в восстановлении структуры СО тонкой кишки, увеличении продолжительности жизни, улучшении качества жизни и профилактике жизненно опасных осложнений — злокачественных, кишечных кровотечений.

Единственным методом лечения больных целиакией является строжайшая безглютеновая диета, основанная на полном, пожизненном исключении из рациона питания всех продуктов, содержащих в своем составе пшеницу, рожь, ячмень и овес. Больные с целиакией могут безопасно употреблять в пищу мясо, рыбу, птицу, овощи, фрукты, яйца, молочные продукты, рис, зернобобовые, гречку, кукурузу. Особого внимания заслуживают опасные для больных ГЭ продукты, содержащие в своем составе так называемый скрытый глютен. Например, глютен может попадать в продукты, изготавливаемые фабрично, с полотна производственной линии, входить в состав пищевых добавок, стабилизаторов, красителей, эмульгаторов и т.д. Кроме того, глютен может оказаться в тарелке больного целиакией путем самого банального загрязнения: с прилавков магазинов, разделочных досок, тостеров, миксеров и т.д. Скрытый глютен чаще всего содержится в колбасах, сосисках, мясных,

рыбных полуфабрикатах и консервах, пастах и соусах, мороженом, йогуртах, майонезах и маргаринах с глютеносодержащими стабилизаторами, концентрированных сухих супах и бульонных кубиках, некоторых видах растворимых напитков (чай, кофе, какао), смесях для быстрого приготовления, кукурузных хлопьях (при использовании ячменной патоки), имитациях морепродуктов (крабовых палочках и др.), квасе и некоторых алкогольных напитках. Полные перечни разрешенных для употребления больными целиакией продуктов обычно публикуются на официальных специальных сайтах обществ больных целиакией в каждой стране после проведения специального анализа продукта на содержание в нем скрытого глютена.

Больные целиакией требуют постоянной заботы со стороны членов их семей и общества в целом. Необходимо стремиться к насыщению рынка специальными диетическими продуктами для больных целиакией, изготовленными в соответствии со строгими нормами. При возможности следует отдавать предпочтение готовым продуктам, заменяющим общепринятые глютеносодержащие продукты питания (хлеб, макароны, кондитерские изделия и т.д.) и абсолютно безопасным при ГЭ.

Оценка эффективности лечения

Лечение целиакии считается эффективным, если в течение 1–2 лет безглютеновой диеты у больного исчезают клинические проявления заболевания (кишечные и внекишечные), нормализуются лабораторные показатели и концентрации серологических биомаркеров, восстанавливается структура слизистой оболочки тонкой кишки. Наступление полной клинико-лабораторной ремиссии делает пациента с диагнозом «целиакия» практически здоровым, снижается до общепопуляционных показателей риск осложнений, в первую очередь злокачественных, кровотечений, восстанавливаются функции вовлеченных в патологический процесс органов.

Список літератури

1. Hoffenberg E.J., MacKenzie T., Barriga K.J. et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease // *J. Pediatr.* — 2003. — 243. — P. 308-314.
2. Celiac disease. WGO-OMGE: Practice guidelines // *World Gastroenterology News.* — 2005. — Vol. 10, Issue 2. — Suppl. 1-8. — P. 1-8.
3. Celiac disease. WHO-OMGE: Practice guidelines // *World Gastroenterology News.* — 2005. — Vol. 10, Issue 2. — Suppl. 1-8. — P. 1-8.
4. Green P.H., Jabri B. Celiac disease // *Lancet.* — 2003. — 362. — P. 383-391.
5. Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease // *Acta Paediatr.* — 1996. — 412 (Suppl.). — P. 68-75.
6. Joseph A. Murray. The widening spectrum of celiac disease // *American Journal of Clinical Nutrition.* — 1999. — 69, 3. — P. 354-365.
7. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex and small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity // *Gastroenterology.* — 1992. — 102. — P. 330-354.
8. McCathy C. Malignancy in coeliac disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1991. — 3. — P. 125-128.
9. Molberg O., Mcdam S.N., Korner R. et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that recognized by gut-derived T-cell in celiac disease // *Nat. Med.* — 1998. — 4. — P. 713-717.
10. Rostami K., Kerckhaert J. et al. Sensitivity of antiendomysium and anti-gliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — 94. — P. 888-94.
11. Niveloni S., Sugai E. et al. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides as predictors of celiac disease: prospective assessment in an adult population with a high pretest probability of disease // *Clin Chem.* — 2007. — 53, 12. — P. 2186-2192.
12. Sugai E., Selvaggio G., Vazquez H. et al. Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease: assessment of commercial kit // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — 95. — P. 2318-22.
13. Tesei N., Sugai E. et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect celiac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2003. — 14. — P. 1415-23.
14. Troncone R., Maurano F., Rossi M. et al. 19A antibodies to tissue transglutaminase: an effective diagnostic test for celiac disease // *J. Pediatr.* — 1999. — 134. — P. 166-71.
15. Tursi A., Brandmarte G. et al. Low prevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical / silent celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — 96. — P. 1507-10.

16. Vadehi K., Mascart F., Mary J.Y. et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — 98. — P. 1079-87.
