

А.Н. Януль¹, П.Б. Слезник², В.Г. Шелетун², Л.В. Бабушкина³, А.С. Еськов³

ЦЕЛИАКИЯ – ЗАБОЛЕВАНИЕ «ХАМЕЛЕОН»

Кафедра военно-полевой терапии ВМедФ в УО «БГМУ»¹,
Медицинская служба в/ч 33933²,
Амбулаторный центр ГУ «432 ГВКМЦ ВС РБ»³

В статье представлен обзор литературы по актуальным вопросам в отношении современных подходов к диагностике и лечению целиакии. Обзор призван помочь практическому врачу войскового звена систематизировать знания в области данной патологии.

Ключевые слова: целиакия, глютен, глиадин, мальабсорбция, тканевая трансглютаминаза, антиглиадиновые антитела, эндомизимальные антитела.

A.N. Yanul, P.B. Sleznik, V.G. Sheletun, L.V. Babushkina, A.S. Eskov

TSELIAKIYA – THE DISEASE «CHAMELEON»

The review of literature on topical issues is presented in article concerning modern approaches to diagnostics and treatment of a coeliac disease. The review is called up to help to systematize to the practical doctor of an army link of knowledge in the field of the given pathology.

Key words: coeliac disease, gluten, gliadin, malabsorption, tissue transglutaminasa, anti-gliadin antibodies, endomysial antibodies.

Актуальность.

Проблема целиакии актуальна потому, что заболевание поражает не только тонкую кишку, но и становится причиной функциональных расстройств и заболеваний желудочно-кишечного тракта (далее – ЖКТ) и других систем (нервной, эндокринной, половой, костно-мышечной и др.).

Целиакия рассматривается, как предраковое состояние, поскольку существенно увеличивает риск жизненно опасных патологических состояний: тонкокишечной лимфомы, рака различных отделов пищеварительного канала и кишечных кровотечений [4].

Целиакия (глутеновая энтеропатия, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера, кишечный (интестинальный) инфантилизм, нетропическая спру, идиопатическая стеаторея) – хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее пищеварительный канал генетически предрасположенных (HLA-DQ2, HLA-DQ8) лиц, имеющих непереносимость основного белка злаков *глутена*.

Целиакия вызывает хроническое воспаление слизистой оболочки (далее – 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.

Английский врач S.Gee в 1888 году дал первое детальное описание клинического синдрома целиакии. Из его труда пошло синонимическое название целиакии – *тропическая спру* (термин «спру» от голландского *Spruw-Sprue* – пена).

В 1908 году Herter издал книгу с подробным описанием целиакии. После этого целиакия приобрела «авторское» название, включавшее имена ее ведущих исследователей – *болезнь Ги-Гертера* [4,7].

Датским врачом K.Dicke в 1951 году было доказано, что продуктом вызывающим целиакию, является белок злаков глютен, поэтому существует еще одно название заболевания – *глутеновая энтеропатия*.

Клиническая картина целиакии очень разнообразна, что позволяет многим авторам называть ее «*Великим Мимом*» [6,7].

Эпидемиология. У взрослых целиакия, как правило, диагностируется не ранее, чем через 10 лет от появления первых

клинических признаков болезни. В Европе на каждый случай установленного диагноза целиакии приходится 5–13 невыявленных случаев [3]. Целиакия распространена во взрослой популяции большинства стран мира с частотой от 1:100 до 1:300 или 0,5-1% общей популяции [4,5,12]. Болезнь может впервые проявиться как в детстве, так и у взрослых. Соотношение женщин к мужчинам составляет 2:1. Целиакия чаще протекает без гастроинтестинальных симптомов, что делает диагностику заболевания достаточно сложной.

В 1991 году R.Logan представил распространенность целиакии в виде «модели айсберга» (рис. 1). В этой модели вся распространенность заболевания отражает общий размер «айсберга». Количество случаев заболеваний, которые имеются в популяции в данный момент времени, приблизительно одинаково во всем мире, хотя уровень «ватерлинии» может динамично смещаться, в зависимости от региона и континента. Выявленные клинические случаи заболевания условно расположены над «ватерлинией», тогда как область ниже «ватерлинии» отражает количество случаев не диагностированной целиакии. Кроме того, существует особая область, так называемая «латентная» целиакия, лежащая в основании «айсберга». Она отражает состояние потенциальной (генетической) предрасположенности к целиакии, которая может развиться в любой момент в ответ на различные триггерные воздействия (глутеновую нагрузку, снижение иммунитета, стрессы). Согласно концепции R.Logan соотношение диагностированных к не диагностированным случаям целиакии составляет 1:5 – 1:13 [4,5].

Ключевое исследование 2003 года Fasano с соавторами показывает, что риск целиакии особенно высок у родственников первой линии родства 1:10, второй линии – 1:39, у лиц с «ассоциированной» патологией 1:56 (различные аутоиммунные заболевания, сахарный диабет 1 типа, болезнь Дауна и др.) [4,5].

Этиология и патогенез. Целиакия считается идеальной моделью *HLA-ассоциированного* заболевания. Практически все (95%) пациентов с целиакией являются носителями аллелей *HLA-DQ2* и *HLA-DQ8*, (5-10%) гетеродимеров соответствующих DR-DQ гаплотипов. Эти аллели способны представлять деамидированные пептиды глиадина (далее – ДПГ) Т-лимфоцитам и поэтому именно они играют центральную роль в патогенезе заболевания [4]. Генетическая предрасположенность сейчас считается важным, но не единственным фактором развития заболевания. Например: популяции, которые не имеют генов DQ2 китайцы и японцы, целиакией не болеют, за исключением носителей DQ8 [4].

Ключевым фактором в патогенеза заболевания, является повреждение СО тонкой кишки глютеном – не бывает целиакии без глютена [5]. Глютен – собирательное название различных белков злаков: глютенины пшеницы, гордеины ячменя и секалинины ржи. Наиболее токсичным фрагментом молекулы глютена является его алкоголь-растворимая фракция – глиадин.

Взаимодействие генетически предрасположенного организма с глютеном ведет к активации клеточного (Т-клетка) и гуморального (В-клетка) иммунного ответов, запуску каскада патологических аутоиммунных реакций, вызывающих и поддерживающих воспаление СО тонкой кишки, так и поражение других органов и систем организма. В ответ на введение в пищеварительный канал генетически предрасположенного человека глютена/глиадина – вырабатываются специфические антиглиадиновые антитела (далее – АГА). Существуют



Рис.1. «Модель айсберга» распространенности целиакии

Таблица 1. Клинические формы целиакии [3]

Типичная (явная, классическая, overt, classical, typical)	<ul style="list-style-type: none"> • клиника энтеропатии • положительные серологические тесты • гиперрегенераторная атрофия (Marsh II-III)
Атипичная (немая, atypical)	<ul style="list-style-type: none"> • проявления энтеропатии отсутствуют или минимальны • преобладают атипичные проявления • положительные серологические тесты • гиперрегенераторная атрофия (Marsh II-III)
Стертая (асимптоматическая, скрытая, silent, asymptomatic)	<ul style="list-style-type: none"> • клинические проявления отсутствуют • положительные серологические тесты • гиперрегенераторная атрофия (Marsh II-III)
Латентная (потенциальная, latent, potential)	<ul style="list-style-type: none"> • клинические проявления отсутствуют • положительные серологические тесты • положительные генетические маркеры (HLA DQ2/DQ8) • архитектура слизистой не нарушена • увеличено число МЭЛ (Marsh I)
Рефрактерная (refractory) (обычно связана с развитием осложнений целиакии – коллагенозной спру, язвенного еуноилеита, интестинальной лимфомы)	<ul style="list-style-type: none"> • имеются убедительные клинические • серологические и гистологические признаки целиакии • нет ответа на аглютеную диету

Таблица 2. Типичные клинические проявления «классической» целиакии [4].

Типичные проявления	диарея (с частотой до 10 раз в сутки), изменения 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, глоссит

Таблица 3. Атипичные клинические проявления целиакии [2].

Атипичные проявления	
общие	хроническая усталость; слабость; утомляемость
гематологические	анемия (железодефицитная, фолиеводефицитная, B12-дефицитная); кровоточивость, склонность к образованию кровоподтеков; гипоспленизм
неврологические	периферическая нейропатия; мозжечковая атаксия; эпилепсия
метаболические	боли в костях; остеопороз, остеомалация; низкий рост; признаки дефицита витаминов
гинекологические	задержка полового созревания; аменорея; бесплодие; рецидивирующие выкидыши
гастроинтестинальные	запоры; синдром раздраженной кишки; диспепсия; гастроэзофагеальный рефлюкс; гипертрансаминаземия
психиатрические	депрессия; психоз; шизофрения
дерматологические	атопический дерматит; алопеция; фолликулярный кератоз
стоматологические	гипоплазия зубной эмали; афтозный стоматит

антитела, вырабатываемые в ответ на поражение СО тонкой кишки к ее соединительно-тканному элементу: ретикулину, эндомизию и связанной с ним тканевой трансглутаминазе (далее – тТГ). Эндомизиальные антитела (далее – ЭМА) вырабатываются непосредственно к эндомизию (соедини-

тельная ткань, окружающая скелетное мышечное волокно). Непосредственно с ЭМА связана тТГ – аутоантиген, распознаваемый ЭМА. Тканевая трансглутаминаза катализирует кальций-зависимую реакцию деамидирования глиадина, 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 тТГ. Деамидирование пептидов глиадина тТГ повышает их сродство к HLA-молекулам, расположенным на мембранах антиген-презентирующих клеток. Формирующиеся при этом комплексы запускают патологические иммунные реакции, ведущие к изменению структуры СО тонкой кишки, вплоть до полной атрофии [4,15].

Клиническая картина. Клинические проявления целиакии достаточно полиморфны, а заболевание встречается в следующих клинических формах: типичной (классическая), атипичной (немая), стертой (асимптоматическая), латентной (потенциальная) и рефрактерной (табл. 1) [3,4,10].

Типичная форма – развивается в любом возрасте, манифестирует тяжелой диареей с полифекалией, стеатореей, анемией, синдромом мальабсорбции с нарушением обмена веществ, присутствием синдрома нарушенного всасывания II-III степени тяжести. Встречается на сегодняшний день нечасто, в 10-30% всех случаев целиакии (табл. 2).

Атипичная форма – наиболее частая, характеризуется преобладанием в клинической картине заболевания внекишечных проявлений (геморрагический синдром, анемия, эндокринные нарушения) без или при слабой выраженности клинических проявлений поражения ЖКТ. Выявляется у лиц с ассоциированной патологией, в группах риска (табл. 3).

Стертая форма – при этой форме заболевания отсутствуют симптомы у лиц с позитивными серологическими маркерами целиакии и атрофией СО тонкой кишки. Стертая форма целиакии обычно диагностируется в результате скрининговых исследований или при обследовании родственников пациентов с целиакией.

Латентная форма – протекает субклинически в 5-10% всех случаев заболевания, выявляется случайно. Характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания при повышенных титрах специфических для целиакии антител у лиц с соответствующей генетической предрасположенностью. СО тонкой кишки еще, как правило,

Таблица 4. Гистологическая классификация целиакии по Marsh–Oberhuber [2]

Стадия	Гистологические изменения
Стадия 0	«Преинfiltrативный тип» - нормальная картина биопсии тонкого кишечника
Стадия I	«Инfiltrативный тип» - повышенная инfiltrация эпителия ворсинок МЭЛ
Стадия II	«Гиперпластический тип» - гиперплазия (удлинение) крипт (отношение высоты ворсинки к глубине крипты менее 2:1) + повышенная инfiltrация эпителия ворсинок МЭЛ
Стадия IIIA	Частичная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт
Стадия IIIB	Субтотальная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт
Стадия IIIC	Тотальная атрофия ворсинок + гиперплазия крипт

морфологически не изменена. Атрофия и клинические проявления заболевания могут возникнуть в ответ на интенсивную нагрузку глютеном.

Рефрактерная целиакия – для нее характерны мальабсорбция, атрофия и признаки воспаления в тонкой кишке которые персистируют, несмотря на строгое соблюдение безглютеновой диеты в течение 12 месяцев. В некоторых случаях данной формы положительный эффект могут давать кортикостероиды или иммунодепрессанты.

Диагностика. Диагностика целиакии в современных условиях основывается на обобщении результатов эзофагогастродуоденоскопии (далее – ЭГДС) с обязательной биопсией СО тонкого кишечника в сочетании с положительными серологическими исследованиями. Такой подход считается «золотым стандартом».

В тех случаях, когда целиакия остается нераспознанной, увеличивается риск возникновения опасных для жизни осложнений, которые плохо поддаются лечению (например: интестинальная лимфома).

Эндоскопия не является достаточно чувствительным методом для выявления всех проявлений целиакии в популяции, но предоставляет данные для проведения биопсии СО тонкого кишечника. Когда выполнение обычной ЭГДС невозможно или необходимо дополнительное обследование пациентов, используется видеокапсульная эндоскопия. Основным недостатком метода: отсутствие возможности взятия биопсии и прицельного изучения различных участков кишечника. Чувствительность видеокапсульной эндоскопии составляет 89%, специфичность – 95%. [1,14]. Перспективным направлением в эндоскопии является зооэндоскопия. Осмотр дуоденальной слизистой оболочки со 100-кратным увеличением позволяет непосредственно визуализировать ворсинки, оценить их размеры и форму, констатировать их отсутствие. При этом атрофия диагностируется с более высокой точностью, чем при стандартной видеоэндоскопии, кроме того, при зооэндоскопии может быть идентифицирована очаговая атрофия, не выявленная при стандартном осмотре.

Эндоскопическая картина при целиакии включает: складки в виде гребешков, трещины, мозаичную картину; уплощение складок; уменьшение размеров и/или исчезновение складок при максимальной инсuffляции [5].

Гистологическими признаками заболевания являются: уменьшение длины ворсинок СО тонкой кишки до полной их атрофии; углубление крипт и их гиперплазия; лимфоплазмодитарная инfiltrация интраэпителиальными или межэпителиальными лимфоцитами (далее – ИЭЛ или МЭЛ) в эпителии ворсинок тонкой кишки либо в поверхностном эпителии (если

ворсинки отсутствуют вследствие атрофии); повышенная митотическая активность эпителия.

Впервые градационная классификация гистологических изменений при целиакии была предложена С.Е. Rubin и соавторами. M.N. Marsh описал стадийность повреждения, предложив гистологическую классификацию целиакии. Позднее классификация Marsh была модифицирована G. Oberhuber, которая представлена в табл. 4.

Морфологическое и серологическое исследования информативны только в активную стадию заболевания. Поэтому их следует проводить строго до назначения безглютеновой диеты (далее – БГД) [7].

Среди серологических маркеров наиболее широко в настоящее время используется определение антител к тТГ, повышенный титр которых с высокой степенью вероятности указывает на целиакию. Однако и этот биомаркер имеет свои недостатки, при небольших повреждениях СО тонкой кишки и при умеренных клинических проявлениях заболевания [4,16]. Кроме того, тТГ имеет различную точность при оценке эффективности БГД [4]. Антитела к ДПГ и тТГ продемонстрировали высочайшую чувствительность. По данным исследований, опубликованным в 2007 г., чувствительность антител к ДПГ (IgA + IgG) достигает соответственно 98,4 – 100% при специфичности 96,4 – 98,8% [4,13,15].

Исследования H. Clouzeau-Girard и соавторов показали, что сочетание положительных результатов типирования на характерные для целиакии гаплотипы HLA DQ2/DQ8 и серологических маркеров (в частности IgA-тТГ) характеризуется высокими чувствительностью (98,8%) и специфичностью (96,2%) в отношении целиакии.

Новый алгоритм диагностики целиакии предложен в январе 2012 года рабочей группой экспертов Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) [11]. На основании клинических данных схожих с целиакией, врач назначает пациенту определение в крови IgA-тТГ, а также общего содержания IgA в крови. Последнее необходимо для исключения ложноотрицательных результатов у пациентов с селективным дефицитом IgA. Если указанный иммунодефицит имеет место (т.е. выявлено низкое содержание общего IgA и IgA-тТГ), следует провести определение IgG-тТГ или других достоверных серологических маркеров заболевания (IgG к ДПГ или ЭМА). Низкое содержание перечисленных антител у пациентов без иммунодефицитного состояния позволяет с высокой степенью вероятности исключить целиакию.

При наличии отчетливой клинической симптоматики рекомендуется проведение биопсии СО тонкой кишки и HLA-типирование с целью определения характерных для целиакии гаплотипов DQ2 или DQ8. Высокие титры (более чем 10-кратное превышение нормы) серологических маркеров указывают на высокую вероятность целиакии, а следующим этапом является определение в крови ЭМА и HLA-типирование. Положительные результаты указанных тестов подтверждают диагноз целиакии. В этом случае биопсия СО тонкой кишки не требуется. В случае низких титров серологических маркеров, определяемых на первом этапе обследования, а также при неоднозначных результатах, полученных на втором этапе, показано проведение биопсии, которая позволяет сказать, есть у пациента целиакия или нет.

Для лиц с подозрением на целиакию, но без явных клинических ее проявлений на первом этапе обследования

рекомендуется проведение HLA-типирования и в случае отсутствия гаплотипов DQ2 или DQ8 целиакия представляется маловероятной. Наоборот, в случае их выявления показано определение серологических маркеров (IgA-тТГ) и в случае превышения нормы в 3 и более раз следует провести исследование на IgA-ЭМА. Положительный результат последнего является показанием для биопсии СО тонкой кишки [1,11].

Помимо традиционного иммуноферментного ELISA (англ. enzyme-linked immunosorbent assay) метода определения антител в последние годы серьезный интерес привлекает новый быстрый магнито-электрохимический иммуносенсорный метод (rapid magneto-electrochemical immunosensor for CD diagnosis). Метод позволяет получить результаты в течение 30 минут при минимальной концентрации антител 390 ng/mL. Результаты исследования сопоставимы с таковыми при проведении традиционного ELISA-теста [8,9].

Лечение. Целью лечения целиакии является: восстановление структуры СО тонкой кишки, увеличение продолжительности жизни, улучшение качества жизни и профилактика жизненно опасных осложнений – злокачественных новообразований, кишечных кровотечений.

Единственным методом лечения пациентов с целиакией считается строжайшая безглютеновая (аглиадиновая) диета. Она основана на полном, пожизненном исключении из рациона питания всех продуктов, содержащих в своем составе пшеницу, рожь, ячмень и овес. Пациенты с целиакией могут безопасно употреблять в пищу мясо, рыбу, птицу, овощи, фрукты, яйца и молочные продукты, рис, зернобобовые, гречку, кукурузу. Особого внимания заслуживают опасные для пациентов с целиакией продукты, содержащие в своем составе так называемый «скрытый глютен».

«Скрытый глютен» чаще всего содержится в колбасах, сосисках, мясных и рыбных полуфабрикатах и консервах; в пастах и соусах; в мороженом, йогуртах, майонезах и маргаринах с глютен-содержащими стабилизаторами; концентрированных сухих супах и бульонных кубиках; некоторых видах растворимых напитков (чай, кофе, какао) и смесях для быстрого приготовления; кукурузных хлопьях при использовании ячменной патоки; в имитациях морепродуктов – крабовые палочки; квасе и некоторых алкогольных напитках. При возможности следует отдавать предпочтение готовым продуктам, прекрасно заменяющим общепринятые глютен-содержащие продукты питания (хлеб, макароны, кондитерские изделия) и абсолютно безопасным при целиакии [4,5].

Медикаментозная терапия при целиакии является симптоматической и строится с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента. В типичных случаях показаниями для нее является синдром мальабсорбции и связанные с ним проявления метаболических нарушений [7].

Оценка эффективности лечения. Лечение целиакии считается эффективным, если в течение 1-2 лет БГД у пациента исчезают клинические проявления заболевания (кишечные и внекишечные), нормализуются лабораторные показатели, и в первую очередь – концентрации серологических биомаркеров, восстанавливается структура СО тонкой кишки. Наступление полной клинико-лабораторной ремиссии делает пациента с целиакией практически здоровым, снижается до общепопуляционных показателей риск осложнений, в первую очередь – злокачественных новообразований, кишечных кровотечений; восстанавливаются функции вовлеченных в патологический процесс органов и систем [4].

Таким образом, популяризация информации о классификации, механизме развития, эпидемиологии, диагностике и лечении целиакии, позволит систематизировать знания курсантов, слушателей, а также практическим врачам в большей мере пользоваться достижениями современной гастроэнтерологии. Целиакия оставляет широкий простор для размышлений и исследований. Появление новых методов и алгоритмов диагностики позволит обеспечить высокое качество жизни пациентов с этим непростым заболеванием.

Литература

1. Бельмер, С.В., Гасилина Т.В. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностики // Лечащий Врач. Москва – 2012. – № 8 – С. 56-61.
2. Горгун, Ю.В. Диагностика целиакии у взрослых: монография / Ю.В.Горгун. – Минск: Белпринт, 2011. – 200 с.
3. Горгун, Ю.В., Портянко А.С. Клинико-морфологическая диагностика целиакии // Медицинские новости. – 2007. – №10. – С. 31-35.
4. Губская, Е.Ю. Целиакия – клиника, диагностика, лечение // Внутренняя медицина. Киев – 2008. – № 3(9).
5. Мараховский, Ю.Х., Мараховский К.Ю. Целиакия. Гастроэнтерология и нутрициология: сборник международных практических рекомендаций. Часть I. / Уч.-метод. пособие Ю.Х. Мараховский, К.Ю. Мараховский. – Минск: БелМАПО, 2009. – С. 108-128.
6. Ревнова, М.О. Целиакия у детей – новый взгляд на старую проблему. [Electronic resource]. – 2009 – Mode of access: <http://www.rmg.ru/>.
7. Саванович, И.И. Целиакия у детей и подростков. Пособие для врачей / Пособие. Саванович И.И. – Минск: ДокторДизайн, 2010. – 40 с.
8. Adornetto, G., Volpe G., De Stefano A. et al. An ELIME assay for the rapid diagnosis of coeliac disease // Anal Bioanal Chem. 2012, May; 403 (4): 1191–1194.
9. Civič, L., Fragoso A., Holters S. et al. Electrochemical genosensor array for the simultaneous detection of multiple high-risk human papillomavirus sequences in clinical samples // Anal Chim Acta. 2012, Feb 17; 715: 93–98. Epub 2011, Dec 16.
10. Fasano, A., Catassi C. // Gastroenterology. – 2001. – V. 120. – P.636–651.
11. Giersiepen, K., Leigemann M., Stuhldreher N. et al.. R.E SPGHANWorkingGrouponCoeliacDiseaseDiagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012, Feb; 54 (2): 229–2411.
12. 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.
13. 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.
14. Rokkas, T., Niv Y. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of celiac disease: a meta-analysis // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012, Mar; 24 (3): 303–308.
15. 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.
16. Tursi, A., Brandmarte G. et al. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical / silent celiac disease – Am. J.Gastroenterol – 2001 – 96 – P.1507-10.

Поступила 10.09.2013 г.