BY-NC-SA

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-106-115

Клинические проявления целиакии: на пути к ранней диагностике

Бельмер С. В.[1], Ревнова М. О.[2]

[1] ФГАОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Островитянова, 1, Москва, 117513, Россия

[2] ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский Университет» МЗ РФ, Литовская ул., д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

Для цитирования: Бельмер С. В., Ревнова М. О. Клинические проявления целиакии: на пути к ранней диагностике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4): 106–115. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-106-115

✉ *Для переписки:*
Бельмер Сергей Викторович
belmersv@mail.ru

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии N2 педиатрического факультета

Ревнова Мария Олеговна, д.м.н., профессор, зав. каф. поликлинической педиатрии им. академика А. Ф. Тура

Резюме

Будучи весьма распространенным заболеванием, целиакия характеризуется значительным клиническим полиморфизмом, что затрудняет ее диагностику и откладывает начало патогенетического лечения, ухудшая, в конечном итоге, прогноз болезни. В связи с этим знание клинических особенностей и вариантов заболевания имеет первостепенное значения для эффективного диагностического процесса. В статье рассматриваются различные варианты клинических проявлений целиакии. Возможность целиакии следует иметь ввиду у больных с:

1. характерными для целиакии анамнезом и клиническими проявлениями;
2. симптомами заболеваний, которые могут быть ассоциированы с целиакией;
3. симптомами, которые могут быть проявлением атипичной целиакии.

Также в группу риска попадают родственники больных целиакией. Следует иметь ввиду, что избыточная масса тела и запоры диагноз целиакии не отвергают. Учет всех указанных обстоятельств позволит своевременно поставить диагноз и начать лечение, обоснованно рассчитывая на максимальную его эффективность.

Ключевые слова: целиакия, клинические проявления, атипичная целиакия, ассоциированные с целиакией заболевания, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит, анемия, отставание в росте, остеопороз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-106-115

BY-NC-SA

Clinical manifestations of celiac disease: towards early diagnosis

S. V. Belmer[1], M. O. Revnova[2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

[2] St. Petersburg State Paediatric Medical University, Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia

For citation: Belmer S. V., Revnova M. O. Clinical manifestations of celiac disease: towards early diagnosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;188(4): 106–115. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-106-115

Sergey V. Belmer, MD, PhD, DSc, professor at the dept. of hospital paediatrics No 2; *ORCID: 0000–0002–1228–443X*

Maria O. Revnova, MD, PhD, DSc, head of A. F. Tour department of outpatient pediatrics; *ORCID: 0000–0002–3537–7372*

✉ *Corresponding author:*
Sergey V. Belmer
belmersv@mail.ru

Summary

Celiac disease is characterized by significant clinical polymorphism, which makes it difficult to diagnose and postpones the start of pathogenetic treatment, ultimately worsening the prognosis of the disease. In this regard, knowledge of the clinical features and variants of the disease is of paramount importance for an effective diagnostic process. The article discusses various options for the clinical manifestations of celiac disease. The possibility of celiac disease should be borne in mind in patients with:

1. a history and clinical manifestations characteristic of celiac disease;
2. symptoms of celiac disease associated diseases;
3. symptoms that may be a manifestation of atypical celiac disease.

Relatives of celiac patients are also at risk. Overweight and constipation do not reject the diagnosis of celiac disease. Taking into account all these circumstances will make it possible to diagnose and begin treatment in a timely manner, reasonably counting on its maximum effectiveness.

Keywords: celiac disease, clinical manifestations, atypical celiac disease, celiac disease-associated diseases, diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, anemia, growth retardation, osteoporosis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Будучи весьма распространенным заболеванием, целиакия характеризуется значительным клиническим полиморфизмом, что затрудняет ее диагностику и откладывает начало патогенетического лечения, ухудшая, в конечном итоге, прогноз болезни. В связи с этим знание клинических особенностей и вариантов заболевания имеет первостепенное значения для эффективного диагностического процесса.

«Классическим» проявлением целиакии считается развитие на фоне введения в питание содержащих глютен продуктов характерного диарейного синдрома, вздутия живота и отставания в физическом, а затем и психомоторном развитии. Такое развитие событий обычно рассматривается как «типичная» целиакия, однако на практике часто встречается «атипичное» течение, при которой на первый план выходят внекишечные проявления заболевания.

Терминология и классификация

Клиническая картина целиакии характеризуется значительным полиморфизмом, что послужило поводом дать этому заболеванию прозвище «Великий имитатор» (“The Great Imitator”) [1]. По данным авторов, проводивших исследования в середине XX века классическая форма целиакии наблюдалась у 50–80% больных [2, 3], однако уже в конце прошлого века было показано, что на «надводную часть айсберга целиакии» (то есть на ее классическую форму) приходится всего 1/6 случаев заболевания [4].

В патогенезе целиакии на фоне повреждения слизистой оболочки тонкой кишки и развития мальабсорбции формируются нарушения внутрикишечного и внекишечного метаболизма, которые определяют клиническую картину заболевания. Ассоциированные заболевания, патогенетически связанные с основным патологическим процессом и развивающиеся вне органов пищеварения, ее дополняют.

Соответственно, клинические симптомы целиакии можно также разделить на две условные

группы: кишечные и внекишечные. Симптомы первой группы (кишечные) обусловлены нарушениями, развивающимися в кишечнике и приводящими, в первую очередь, к диарее. Симптомы второй группы (внекишечные) обусловлены глобальными метаболическими расстройствами, которые в основном являются последствием синдрома нарушенного кишечного всасывания. Кишечные симптомы составляю «ядро» симптомокомплекса типичной целиакии, вокруг которого наблюдается разнообразная комбинация внекишечных проявлений, в первую очередь, синдром белково-энергетической недостаточности [5–7].

Под ассоциированными с целиакией подразумеваются заболевания, которые носят относительно самостоятельный характер, но среди больных целиакией наблюдаются достоверно чаще, чем в популяции в целом. При этом они патогенетически связаны с основным патологическим процессом, а лечение целиакии благоприятно влияет на их течение.

Атипичная (малосимптомная) целиакия характеризуется минимальной выраженностью кишечных симптомов и преобладанием внекишечных. Может наблюдаться (или преобладать) лишь один внекишечный симптом, например, анемия, остеопороз, задержка роста.

Латентная целиакия характеризуется наличием доказанного патологического процесса в кишечнике при отсутствии клинических проявлений.

Также в литературе встречается термин потенциальная целиакия, который может применяться к лицам из групп риска по развитию целиакии (например, родственникам больных) [5].

Атипичная, латентная и потенциальная формы целиакии составляют «подводную часть айсберга» целиакии, о котором говорилось выше. По данным различных исследователей соотношение типичной и атипичной форм целиакии в популяции колеблется от 1:5 до 1:13 [8–10].

Важно заметить, что под маской атипичной целиакии может скрываться типичное, но поздно диагностированное заболевание вследствие недооценки врачом на первых этапах наблюдения имеющихся симптомов заболевания. Скрытая («молчащая», «silent») целиакия часто оказывается всего лишь целиакией нераспознанной.

Отдельного рассмотрения заслуживает рефрактерная целиакия, под которой понимают целиакию, устойчивую к строгому соблюдению безглютеновой диеты. Она имеет вполне определенные патогенетические особенности и требует особого подхода к лечению. При этом следует быть уверенным как в правильности диагноза, так и в строгом соблюдении пациентом всех назначений врача.

Наконец, обсуждая терминологию, следует заметить, что вызывает сомнения целесообразность порой встречающихся терминов «глютен-чувствительная целиакия» и «глютеннечувствительная целиакия», т.к. целиакия по определению является непереносимостью глютена.

Общие закономерности манифестации и течения целиакии

Целиакия манифестирует после введения в питание содержащих глютен продуктов. Таким продуктом ранее часто была манная каша в качестве прикорма, вводимого в возрасте 4–6 месяцев. Между введением глютена и появлением клинических признаков типичного варианта заболевания проходит от 4 до 8 недель и чаще всего появление первых симптомов целиакии приходится на возраст от 6 месяцев до 2 лет. Нередко болезнь манифестирует на втором году жизни, а иногда и позже под действием провоцирующих факторов, способствующих реализации генетической предрасположенности: интеркуррентных заболеваний, кишечных инфекций, стрессовых ситуаций и т.п. Ранее такую целиакию называли вторичной, считая, что она носит не врождённый, а приобретенный характер, однако по современным представлениям целиакия – всегда первичное заболевание. С другой стороны, манифестацию целиакии часто принимают за другие заболевания (например, за кишечную инфекцию), что становится причиной диагностических ошибок [5].

Еще в 1975 году профессор Е.М. Витебский писал: «Следует полагать, что различные заболевания, нередко предшествующие целиакии, в частности дизентерия, лишь способствуют проявлению непереносимости к белкам клейковины. Об этом свидетельствует, как правило, хороший эффект безглютеновой диеты почти во всех случаях заболевания, включая впервые возникшие после кишечной инфекции» [11]. В настоящее время специалисты придерживаются точки зрения, что все случаи целиакии имеют врожденную основу, а сроки манифестации связаны со степенью выраженности основного дефекта и, следовательно, с компенсаторными возможностями организма. Инфекционный процесс в данном случае является не причиной, а провоцирующим фактором. Следует отметить, что манифестацию целиакии, действительно, бывает сложно отличить от острой кишечной инфекции и правильный диагностический путь начинается лишь в связи с отсутствием стабильного эффекта от лечения. Некоторые различия острой кишечной инфекции и целиакии на момент манифестации приведены ниже (табл. 1).

Целиакия может проявиться в любом возрасте с различной степенью выраженности симптомов. У одних пациентов наблюдаются тяжелые манифестные формы, в то время как у других – проявления заболевания минимальны и диагноз остается неясным до среднего и даже пожилого возраста. При этом лица с диагностированной в возрасте 60 лет и старше целиакией составляют среди больных с этой патологией 4–7%. Возможность бессимптомного течения целиакии у взрослых подтверждена морфологическими исследованиями биопсийного материала, полученного у родственников больных [12].

Типичным признаком целиакии является обильный, водянистый или полуоформленный,

Таблица 1
Дифференциальный диагноз манифестации целиакии и острой кишечной инфекции

Примечание:
*ОКИ – острая кишечная инфекция

Table 1.
Differential diagnosis of celiac disease and acute intestinal infection

Симптом Symptoms	Целиакия Celiac disease	ОКИ* Acute intestinal infection
Повышенная температура тела Fever	Нет или субфебрильная No or subfebrile	Есть Yes
Типичный для целиакии анамнеза A typical history of celiac disease	Есть Yes	Нет No
Жидкий стул Diarrhea	Есть Yes	Есть Yes
Рвота Vomiting	может быть May be	Может быть May be
Значительное вздутие живота Significant bloating	Есть Yes	Редко Seldom
Токсикоз с эксикозом, судороги Toxicosis with exicosis, convulsions	Могут быть May be	Часто Often
Наличие патогенной флоры в посеве кала The presence of pathogenic flora in feces culture	Нет No	Есть Yes
Нормализация стула Stool normalization	По-разному Differently	Быстро Fast
Нормализация веса Weight normalization	Нет или медленно No or slow	Быстро Fast
Потеря приобретенных ранее навыков Loss of previously acquired skills	Есть Yes	Редко, при очень тяжелом течении Rarely, with very severe course

кашицеобразный светло-коричневый или серый, возможно, пенистый, жирный стул с резким запахом. Частота и характер стула варьируют в значительных пределах, достигая у отдельных больных более десяти раз в день. Родители нередко обращают внимание на несоответствие количества стула объему съеденной пищи, замечая порой «пышность» стула, «как будто поднявшегося на дрожжах» [5]. Количество каловых масс у больных целиакией превышает 5% массы съеденной пищи. Полифекалия может отмечаться и при отсутствии диареи – вес кала, выделяемый за сутки, при этом в 5–6 раз превышает возрастные нормы. Однако не всегда заболевание начинается с диареи [13]. Более того, у 23% детей тяжелому классическому диарейному синдрому предшествуют запоры. Следует обратить внимание, что целиакия может быть диагностирована у пациентов с запорами: среди детей с функциональными запорами целиакию по данным различных авторов выявляли в 1,3–3,25% случаев [14–17].

По нашим наблюдениям (М. О. Ревнова и соавт.) частота стула у детей, больных целиакией, колеблется от 0 до 20 раз в сутки, причем частота стула 1–2 раза в сутки, принятая за норму, отмечалась у 36,2% детей, запор, при котором стул был реже, чем 1 раз в 72 часа – у 10,2% пациентов, стул 3–4 раза в сутки отмечался у 37% детей, а 5 и более раз – у 16,5% больных [5].

В развитии диареи может иметь значение экзокринная недостаточность поджелудочной железы, которая носит как абсолютный, так и относительный характер, а также холестаз, выраженный в различной степени. Поражение печени при целиакии носит, как правило, прогностически благоприятный характер, однако в отдельных случаях может развиваться аутоиммунный гепатит и/или холангит, также в первую очередь клинически проявляющийся холестатическим синдромом [5, 12, 18].

В активный период целиакии следствием поражения кишечника и синдрома нарушенного кишечного всасывания являются анорексия, гипотрофия, полигиповитаминоз, водно-электролитные расстройства, дегидратация, гипонатриемия, гипокалиемия. В то же время, у ряда больных целиакией в период ремиссии может наблюдаться и ожирение. Избыточный вес/ожирение встречается чаще у детей с целиакией, чем считалось ранее. Распространенность избыточной массы тела у пациентов с целиакией при постановке диагноза колеблется от 8,8% до 20,8%, в то время как распространенность ожирения – от 0% до 6%. Следует отметить, что безглютеновая диета является фактором риска развития избыточной массы тела у больных в стадии ремиссии. Избыточная масса тела у этих пациентов встречается у 9,4%-21% больных, а ожирение – у 0%-8,8% [19].

Характерным для целиакии является отставание не только в весе, но и росте, которое наблюдается примерно у 1/3 детей с целиакией на момент ее выявления. Строгое соблюдение безглютеновой диеты в течение 12 мес. обычно обеспечивает феномен догоняющего роста, в первую очередь, у детей до пубертатного возраста. Начало лечения в пубертатном периоде и старше восстановления роста в полной мере не обеспечивает. При атипичной целиакии низкорослость может быть единственным проявлением болезни [20–24]. Гипоплазия эмали зубов на момент постановки диагноза наблюдается у 40–50% детей в то время, как ее частота в популяции составляет 6%. Примерно, у 75% детей на момент постановки диагноза целиакия наблюдается остеопения, а у 30% – остеопороз. Клинически нарушения костной минерализации могут проявляться болями в костях, а в наиболее тяжелых случаях – переломами. На фоне строгого соблюдения безглютеновой диеты как правило в течение 1 года происходит реминерализация костей [5, 20, 21, 25–27].

Анемия, в первую очередь железодефицитная, также часто наблюдается в активный период целиакии, примерно, у 10–15% детей, но у 40–50%

взрослых больных. Также при целиакии могут наблюдаться анемии, связанные с дефицитом фолиевой кислоты и витамина B12, а также комбинированные варианты. Также у части больных наблюдается анемия хронического воспаления. Анемии при целиакии хорошо поддаются коррекции на фоне соблюдения безглютеновой диеты. Важно, что анемия является одним из наиболее частых проявлений атипичной целиакии. В практике гематологов примерно у 10% детей с плохо поддающейся коррекции железодефицитной анемией в конечном итоге диагностируется целиакия [5, 21, 28–30].

Возможные внекишечные проявления целиакии приведены ниже:

- Жажда, сухость кожных покровов, бледность, снижение артериального давления, тахикардия, снижение диуреза, интоксикация
- Вялость, мышечная гипотония, нарушение сердечного ритма, парез кишечника, вздутие живота
- Гипопротеинемические отеки, дефицит массы тела
- Полиорганная дисфункция, вялость, бледность, головокружение и др. признаки гипогликемии
- Уменьшение подкожного жирового слоя, дефицит массы тела
- Рахитоподобный синдром, переломы костей, тетания, парестезии, гипокоагуляция, кровотечения
- Задержка роста
- Анемия, тромбоцитопения
- Нарушение зрения
- Хейлит, стоматит
- Акродерматит
- Алопеция
- Герпетиформный дерматит

Неврологические проявления при целиакии могут выражаться в виде периферической нейропатии, эпилепсии, атаксии, миелопатии, а психиатрические – в виде депрессии и шизофрении, которые, однако, встречаются относительно редко [5, 21, 31, 36]. Возможные неврологические и психоэмоциональные проявления целиакии у детей приведены ниже:

- Неврологические проявления
  - Эмоциональная лабильность
  - Раздражительность
  - Агрессивность
  - Вялость, апатия
  - Головная боль
  - Плохое засыпание, сочетающееся с беспокойным сном, парасомнии в виде ночных страхов сноговорения, снохождения.
  - Склонность к депрессии
  - Эписиндром
- Психоэмоциональные проявления
  - Дошкольного возраста
    - Эмоциональная лабильность
    - Повышен уровень тревожности
    - Повышенная возбудимость
    - Невротические реакции
    - Капризы
    - Навязчивые стереотипные движения при возбуждении
  - Школьного возраста
    - Снижение внимания
    - Эмоционально-волевые нарушения
    - Гиперактивность
    - Импульсивность
    - Недооценка последствий своего поведения
    - Завышенная самооценка
    - Неадекватно завышенный уровень притязаний

У детей с тяжелой формой целиакии отмечается характерный внешний вид: грустное выражение лица, тонкие конечности, большой живот за счет скопления жидкого химуса в атоничных расширенных петлях кишечника. Часто отмечаются изменения поведения (от агрессивности, капризности, боязливости до апатии). Дети останавливаются в психомоторном развитии и теряют навыки, приобретенные ранее: «разучиваются» сидеть, ходить, стоять.

Клинические проявления типичной целиакии были описаны отечественными и зарубежными авторами, начиная с 60-х годов прошлого столетия, вошли в учебники, монографии и статьи, вышедшие как в нашей стране [5, 37, 38], так и за рубежом [4, 39–42].

Течение целиакии характеризуется чередованием активного периода и ремиссии, развивающейся на фоне соблюдения безглютеновой диеты. Продолжительность ремиссии может быть от нескольких месяцев до нескольких десятков лет и зависит, в первую очередь, от строгости соблюдения безглютеновой диеты. Обострения могут протекать с прогрессирующим вовлечением новых органов и систем. Ранее считалось (да и сейчас, к сожалению, сохраняется мнение), что целиакия – это сугубо детская болезнь и что к подростковому возрасту она проходит. Действительно, с возрастом достаточно часто симптомы сглаживаются, а подчас и исчезают совсем, что создает ложную видимость выздоровления. Однако даже в этом случае патологический процесс не угасает и сохраняется возможность развития тяжелого полиорганного поражения и онкологических осложнений [5].

Следует отметить, что за последние десятилетия характер клинических проявлений целиакии претерпел определенные изменения. Подобная эволюция не является уникальным явлением в медицинской практике и затрагивает многие патологические процессы. Показательным в этом отношении является исследование E. Roma и соавт. [43], которые проанализировали клинические проявления целиакии у 284 детей, находившихся под их наблюдением, на протяжении 30 лет (с 1978 по 2007 г.). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от даты диагностики заболевания: в группу А вошли дети, которым был поставлен диагноз целиакия в 1978–1987 гг., в группу В – в 1988–1997 гг., в группу С – в 1998–2007 гг. Последняя группа оказалась наиболее многочисленной, одновременно с увеличением числа случаев диагностики в течение одного года. Ежегодное число новых случаев целиакии в группах А, В и С составило, соответственно, 7,0±4,02, 7,1±2,02 и 14,1±8,6 ($p<0.05$). Во всех группах несколько преобладали девочки (66%). В первой группе больных в 78% случаев диагноз был поставлен до 2 лет и в 93% – до 5 лет. В течение следующего десятилетия у 59% и 71% детей диагноз был поставлен до 2 и до 5 лет,

Таблица 2.
Морфогенез целиакии за 30 лет (по данным [43])

Table 2.
Morphogenesis of celiac disease over 30 years (according to [43])

Показатели Indicators	1978–1987	1988–1997	1998–2007
Средний возраст на момент диагноза, месяцы Average age at the time of diagnosis, months	25,5	45,6	73,2
Средняя задержка диагностики, месяцы Average diagnostic delay, months	13,3	19,6	27,3
Введение в питание глютена, месяцы Introduction to gluten nutrition, months	5,1	5,8	6,8
Диарея, Diarrhea, %	75	73	38
Вздутие живота, Bloating, %	63	54	38
Задержка в развитии, Developmental delay, %	81	68	37
Возбудимость, Excitability, %	24	20	2
Анорексия, Anorexia, %	29	23	5
Потеря массы, Loss of mass, %	49	34	9
Запор, Constipation, %	6	0	4
Боли в животе, Abdominal pain, %	6	15	12
Анемия, Anemia, %	28	25	11
Рвота, Vomiting, %	39	18	7

соответственно. В то же время в группе С только у 29% детей диагноз был поставлен до 2 лет и у 48% – до 5 лет. С учетом увеличения общего числа случаев диагностики целиакии в последние годы, можно считать, что наблюдается увеличение случаев манифестации целиакии в более старшем, чем ранее возрасте, а также случаев атипичной целиакии. Авторы не выявили различий, связанных с характером течения родов, но отметили некоторую тенденцию к укорочению периода естественного вскармливания и более позднему введению твердых и содержащих глютен продуктов. Вместе с тем отмечается отчетливая тенденция к увеличению промежутка между манифестацией заболевания и моментом постановки диагноза, что может быть связано с увеличением числа атипичных форм целиакии. По данным E. Roma и соавт. доля атипичной целиакии в группах А, В и С составляют, соответственно, 1,4%, 6,9% и 36,2%. Классическая триада симптомов (диарея, увеличение живота, задержка развития) наблюдалась в указанных группах, соответственно, у 34,7%, 31% и 15,6% детей. Более детальные данные об особенностях клинических проявлений целиакии по данным E. Roma и соавт. представлены в таблице 2.

Сходные результаты были получены K. E. Mc Gowan и соавт., которые при сравнении клинических проявлений целиакии у детей, обследованных в 2000–2006 гг., по сравнению с 1990–1996 гг., установили, что средний возраст постановки диагноза вырос с 2 до 9 лет. Доля классической целиакии уменьшилась с 67% до 19%, однако частота классической целиакии не изменилась, т.е. снижение ее доли связано с общим увеличением случаев целиакии за счет атипичных форм. В последние годы, по мнению указанных авторов, высокая доля классической целиакии остается в группе детей младше 3 лет, в то время как у детей старшего возраста преобладают атипичные формы [44].

Таким образом, классическим проявлением целиакии считаются появление на фоне введения в питание содержащих глютен продуктов характерного диарейного синдрома, вздутия живота и отставания в физическом, а затем и психомоторном развитии, однако такие типичные случаи целиакии наблюдаются все реже, и на первый план выходит атипичная целиакия. В то же время поздняя диагностика целиакии нередко связана не с атипичным течением, но с недостаточными знаниями данной патологии врачами-педиатрами.

Атипичная целиакия характеризуется минимальной выраженностью (или полным отсутствием) кишечного синдрома и выходом на первый план внекишечных проявлений заболевания, чаще в виде парциальных дефицитных состояний (отставание в росте, остеопения, дефицит массы тела, анемия, задержка полового развития и другие). В связи с этим в указанных группах детей необходимо проводить обследование на целиакию, особенно в плохо поддающихся терапии случаях.

Варианты проявлений атипичной целиакии по данным литературы представлены ниже:

- Герпетиформный дерматит
- Анемия
- Остеопороз
- Низкорослость
- Неврологические расстройства
- Эпилепсия с церебральной кальцификацией
- Нейропатия
- Церебральная атаксия
- Хорея

- Бесплодие
- Неалкогольный жировой гепатоз
- Необъяснимая хроническая гипераминотрансфераземия
- Аутоиммунные заболевания
- Язвенный колит
- Болезнь Крона
- Микроскопический колит
- Аутоиммунные заболевания печени в т.ч. первичный билиарный цирроз печени
- Повышение трансаминаз
- Сахарный диабет 1-го типа
- Аутоиммунные заболевания щитовидной железы
- Синдром Шегрена
- Болезнь Аддисона
- Дефекты зубной эмали

Ассоциированные заболевания

Под ассоциированными с целиакией подразумеваются самостоятельные заболевания, которые по статистическим данным с высокой частотой (выше, чем в популяции в целом) наблюдаются при целиакии. При этом есть основания полагать, что многие ассоциированные заболевания имеют с целиакией общность патогенетических механизмов. Более того, в отдельных случаях атипичной целиакии ассоциированные заболевания могут быть первым и основным проявлением болезни. Соответственно, больные с этими заболеваниями относятся к группе риска и требуют специфического обследования.

К ассоциированным заболеваниям относятся некоторые врожденные синдромы, а также большая группа аутоиммунных заболеваний, в первую очередь, эндокринопатий.

Так, частота целиакии выше среди больных с синдромом Дауна, Шерешевского-Тернера и Вильямса [46–48]. Синдром Дауна в этом отношении наиболее хорошо изучен [49, 50]. В мультицентровом исследовании, проведенном в Италии, частота целиакии при синдроме Дауна составила 4,6% [51]. В проведенном мультицентровом исследовании распространенности целиакии при синдроме Шерешевского-Тернера целиакию выявили у 6,4% детей, причем у этих детей чаще, чем у других наблюдались анемия, анорексия, отставание в росте, но не диарея [48]. Частота целиакии при синдроме Вильямса в Италии составляет 9,5%, по сравнению с 0,54% в итальянской популяции в целом ($p<0,001$) [49].

К ассоциированным заболеваниям относят также селективный дефицит IgA, при котором целиакия встречается, примерно, в 2–3%. В то же время селективный дефицит IgA при целиакии встречается очень часто, хотя распространенность данного явления требует дополнительного исследования [52].

Аутоиммунные процессы при целиакии

Целиакия нередко сочетается с различными аутоиммунными заболеваниями и, наоборот, при некоторых аутоиммунных заболеваниях повышен риск целиакии. Наиболее часто целиакия ассоциируется с сахарным диабетом 1-го типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. В то же время ассоциированными с целиакией могут и многие аутоиммунные заболевания, включая, перечисленные ниже:

- Аутоиммунные эндокринопатии
  - Сахарный диабет 1-го типа
  - Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, идиопатическая микседема)
  - Болезнь Аддиссона
  - Первичный гиперпаратиреоз
  - Полигландуларный аутоиммунный синдром
  - Аутоиммунный гипопитуитаризм
- Болезни печени
  - Аутоиммунный гепатит
  - Первичный билиарный цирроз печени
  - Первичный склерозирующий холангит
- Болезни кишечника
  - Болезнь Крона
  - Неспецифический язвенный колит
- Другие аутоиммунные заболевания
  - Дефекты зубной эмали
  - Афтозный стоматит
  - Аутоиммунные нейропатии
  - Атаксия с антителами к клеткам Пуркинье
  - Болезнь Шегрена
  - Миастения
  - Алопеция
  - Аутоиммунная кардиомиопатия
  - Системная красная волчанка
  - Склеродермия
  - Ревматоидный артрит

Частота выявления целиакии при некоторых аутоиммунных заболеваниях и частота выявления аутоиммунного поражения при целиакии приведены в таблицах (табл. 3, 4).

Риск аутоиммунной патологии возрастает с возрастом. Так, при продолжительности целиакии от 4 до 12 лет данный риск составляет 15%, от 12 до 20 лет – 27%, а при длительности более 20 лет – 34% [53].

Сахарный диабет

В первых сообщениях, посвященных ассоциации целиакии и сахарного диабета 1-го типа, приводилась частота целиакии при сахарном диабете, составляющая примерно 1,0–1,5% [54, 55], однако данная величина была получена для типичной формы целиакии, диагностированной лишь по клиническим признакам. Сегодня частота целиакии при сахарном диабете 1-го типа при использовании результатов биопсии слизистой оболочки тонкой кишки составляет около 2%, а се-

Заболевания Diseass	Частота выявления целиакии Celiac Disease Frequency
Сахарный диабет 1-го типа Type 1 diabetes mellitus	2–9%
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (у взрослых) Autoimmune thyroid disease (in adults)	2%-4,8%
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (у детей) Autoimmune thyroid diseases (in children)	7,8% 6%
Первичный билиарный цирроз печени Primary biliary cirrhosis	3%-7%
Аутоиммунный гепатит Autoimmune hepatitis	4%
Первичный склерозирующий холангит Primary sclerosing cholangitis	0–2,6%
Болезнь Крона Crohn's disease	19%

Таблица 3.
Частота целиакии при наиболее распространенных аутоиммунных заболеваниях (по C. L. Ch'ng [45] с дополнениями)

Table 3.
The incidence of celiac disease in the most common autoimmune diseases (according to C. L. Ch'ng [45] with additions)

Заболевания Diseass	Частота Frequency
Сахарный диабет 1-го типа Type 1 diabetes mellitus	1,4%-3,5% 5,4%-7,4%
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы Autoimmune thyroid disease	2%—5,4%
Первичный билиарный цирроз печени Primary biliary cirrhosis	3%
Аутоиммунный гепатит Autoimmune hepatitis	1,1%

Таблица 4.
Частота некоторых аутоиммунных заболеваний при целиакии

Table 4.
The incidence of some autoimmune diseases in celiac disease

рологических маркеров – 8–9% [56]. По мнению P. Collin и соавт. реальная частота составляет 4% и эта величина однозначно выше частоты диабета в европейской популяции в целом (0,5–1%) [57]. Риск сахарного диабета 2-го типа при целиакии не повышен [58–59].

Болезни щитовидной железы

Нарушения функции щитовидной железы при целиакии встречаются достаточно часто и у части пациентов обусловлены аутоиммунным ее поражением. По данным P. Kuitunen и соавт. [60] из 32 детей с аутоиммунным тиреоидитом у 2-х (6%) была выявлена атрофия ворсин слизистой оболочки тонкой кишки, сходная с целиакией. Аутоиммунный тиреоидит при целиакии выявляется примерно у 10–15% больных, а частота целиакии при аутоиммунном тиреоидите составляет 2–4% [57]. По данным V. Kumar и соавт. целиакия при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, идиопатическая микседема) встречается в 4,3%, а при неаутоиммунных – лишь в 0,4%, что указывает на значение общих иммунологических механизмов в развитии обоих заболеваний [56]. Эти значения совпадают с результатами P. Collin и соавт., согласно которым целиакия при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы встречается в 4,8% случаев, а у доноров, соответствующих по полу и возрасту – 0,4% [61], а также результатам C. L. Ch'ng и соавт. (целиакия при болезни Грейвса – 4,5%, а в контрольной группе – 0,9%) [62].

Заключение

Таким образом, клинический полиморфизм целиакии заставляет думать об этом заболевании во многих клинических ситуациях. Для практической деятельности можно выделить следующие группы больных, когда следует иметь ввиду возможность целиакии:

- во-первых, больные с характерными для целиакии анамнезом и клиническими проявлениями.
- во-вторых, больные с симптомами заболеваний, которые могут быть ассоциированы с целиакией.
- в-третьих, больные с симптомами, которые могут быть проявлением атипичной целиакии.
- в-четвертых, родственники больных целиакией.

Наконец, следует иметь ввиду, что избыточная масса тела и запоры не отвергают диагноз целиакии.

Учет всех указанных обстоятельств позволит своевременно поставить диагноз и начать лечение, обоснованно рассчитывая на максимальную его эффективность.

Литература | References

1. Duggan JM. Coeliac disease: the great imitator. *Med J Aust*. 2004 May 17;180(10):524–6. doi: 10.5694/j.1326–5377.2004.tb06058.x. PMID: 15139831.
2. Panchev G., Radivinska A. Detskaya gastroenterologiya [Pediatric gastroenterology] Per. s bol. Sofiya: Medicina i fizkul'tura, 1986. 392 p. (In Russ.)

   Панчев Г., Радивинска А. Детская гастроэнтерология: Пер. с бол. София: Медицина и физкультура, 1986. 392 с.
3. Catassi C. Screening of coeliac disease. In: Coeliac Disease. Proceedings of the Seventh International Symposium on Coeliac Disease. Tampere, 1996. P. 23–33.
4. Cooke WT, Holmes GKT. Coeliac disease. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1984.
5. Belmer S.V., Revnova M.O. Celiakiya u detej [Celiac disease in children]. Moscow, Medpraktika-M, 2010. 392 p. (In Russ.)

   Целиакия у детей. Под ред. С. В. Бельмера и М. О. Ревновой. М., Медпрактика-М, 2010. 392 с.
6. Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. Internal Clinical Guidelines Team (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Sep. (NICE Guideline, No. 20.)
7. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 10;5(1):3. doi: 10.1038/s41572–018–0054-z
8. WGO-OMGE. Practical guideline. Celiac disease. *World Gastroenterol News*. 2005 10:1–8.
9. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2019 Feb;39(1):23–31. doi: 10.1080/20469047.2018.1504431
10. Ediger TR, Hill ID. Celiac disease. *Pediatr Rev.* 2014 Oct;35(10):409–15; quiz 416. doi: 10.1542/pir.35–10–409
11. Vitebskij E.M. Celiakiya. Detskie bolezni. [Celiac disease in Pediatric diseases] 2-nd Rev. 1975. pp. 297–299. (In Russ.)

    Витебский Е. М. Целиакия. Детские болезни. 2-е изд. – 1975. – С. 297–299.
12. Johnson MW, Ellis HJ, Asante MA, Ciclitira PJ. Celiac disease in the elderly. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec; 5(12):697–706. doi: 10.1038/ncpgasthep1281
13. Safonov A.B., Filin V.A. Bolezni kishechnika. Celiakiya. Bolezni organov pishchevareniya. [Bowel diseases. Celiac disease in Digestive diseases]. Moscow, 1984. pp.486–493. (In Russ.)

    Сафонов А. Б., Филин В. А. Болезни кишечника. Целиакия. Болезни органов пищеварения. М., 1984. С. 486–493.
14. Akman S, Şahaloğlu Ö, Dalkan C, Bahçeciler NN, Arıkan Ç. Is celiac disease misdiagnosed in children with functional constipation? *Turk J Gastroenterol.* 2018 Mar;29(2):210–214. doi: 10.5152/tjg.2018.17369
15. Pelleboer RA, Janssen RL, Deckers-Kocken JM, et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *J Pediatr (Rio J).* 2012 88: 173–6. doi: 10.2223/JPED.2155
16. Chogle A, Saps M. Yield and cost of performing screening tests for constipation in children. *Can J Gastroenterol.* 2013 27: e35–8. doi: 10.1155/2013/945165
17. Cakir M, Cezaroglu S, Cobanoglu Ü. Celiac disease in children with chronic constipation. *Turk J Med Sci.* 2016 46:651–6. doi: 10.3906/sag-1502–130
18. Kwiatek-Średzińska KA, Kondej-Muszyńska K, Uścinowicz M, Werpachowska I, Sobaniec-Łotowska M, Lebensztejn D. Liver pathology in children with newly diagnosed celiac disease. *Clin Exp Hepatol.* 2019 May;5(2):129–132. doi: 10.5114/ceh.2019.84783
19. Diamanti A, Capriati T, Basso MS, et al. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients*. 2014 Jan 2;6(1):207–20. doi: 10.3390/nu6010207
20. Jericho, H.; Sansotta, N.; Guandalini, S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017 65, 75–79. doi: 10.1097/MPG.0000000000001420
21. Jericho H., Guandalini S. Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease in Children. *Nutrients.* 2018 10, 755–66; doi:10.3390/nu10060755
22. Simila S., Kokkonen J., Kalioinen M. Cutaneous vasculitis as a manifestation of Coeliac Disease. *Acta Pediatr. Scand.* 1982 71(6):1051–4. doi: 10.1111/j.1651–2227.1982.tb09575.x
23. Magazzu G., Sferlazzas C., Ruggeri C., De Luca F. Malattia celiaca e deficit staturale. *Pediatr. Med. Chir.* 1984 6(1):115–120.
24. Dickey W., McMillan S.A., Hughes D.F. Identification of coeliac disease in primary care UK. *Scand. J. Gastroenterol.* 1998 33:491–493. doi: 10.1080/00365529850172043
25. Nurminen, S.; Kivela, L.; Huhtala, H.; Kaukinen, K.; Kurppa, K. Extraintestinal manifestations were common in children with coeliac disease and were more prevalent in patients with more severe clinical and histological presentation. *Acta Paediatr*. 2019 Apr;108(4):681–687. doi: 10.1111/apa.14324
26. Webster J, Vajravelu ME, Choi C, Zemel B, Verma R. Prevalence of and Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Children With Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jul;17(8):1509–1514. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.035
27. Fedewa MV, Bentley JL, Higgins S, Kindler JM, Esco MR, MacDonald HV. Celiac Disease and Bone Health in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Densitom*. 2020 Apr-Jun;23(2):200–211. doi: 10.1016/j.jocd.2019.02.003
28. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front. Pediatr.* 2019; 7:56–65. doi: 10.3389/fped.2019.00056
29. Balaban DV, Popp A, Ionita Radu F, Jinga M. Hematologic Manifestations in Celiac Disease-A Practical *Review. Medicina (Kaunas).* 2019 Jul 15;55(7):373. doi: 10.3390/medicina55070373
30. Belmer S.V., Malkoch A.V., Anastasevich N.A., et al. Mekhanizmy razvitiya anemii pri zabolevaniyah kishechnika u detej [Mechanisms of anemia development in bowel diseases in children]. *Voprosy detskoj dietologii.* 2012 10 (5): 45–49. (In Russ.)

    Бельмер С. В., Малкоч А. В., Анастасевич Н. А., Митина Е. В., Карпина Л. М., Щиголева Н. Е., Матина И. А., Пономарева А. П. Механизмы развития анемии при заболеваниях кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии* 2012; 10 (5): 45–49.
31. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GA, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet*. 1996; 347:369–371. doi: 10.1016/s0140–6736(96)90540–1
32. Cronin CC, Jackson LM, Feighery C, Shanahan F, Abuzakouk M Ryder, DQ, Whelton M, Callaghan N. Coeliac disease and epilepsy. *QJM*. 1998; 91:303–308. doi: 10.1093/qjmed/91.4.303

33. Hadjivassiliou M, Grunewald RI, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003; 126:685–691. doi: 10.1093/brain/awg050

34. Holmes GKT. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl*. 1996; 412:68–75. doi: 10.1111/j.1651–2227.1996.tb14257.x

35. De Sanctis A, Addolorato G, Romito A, et al. Schizophrenic symptoms and SPECT abnormalities in a coeliac patient: regression after a gluten-free diet. *J Intern Med*. 1997; 242:421–423. doi: 10.1046/j.1365–2796.1997.00200.x

36. Trovato CM, Raucci U, Valitutti F, Montuori M, Villa MP, Cucchiara S, Parisi P. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. *Epilepsy Behav*. 2019 Oct;99:106393. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.036

37. Muhina YU.G., Bel'mer S.V., Borovik T. E., Zaharova I. N., Revnova M. O., et al. Diagnostika i lechenie celiakii u detej [Diagnosis and treatment of celiac disease in children]. Methodical recommendations N40. Approved. Department of Health of Moscow. 2010. 24 p. (In Russ.)

    Диагностика и лечение целиакии у детей. Методические рекомендации N40. Утв. Департаментом здравоохранения г. Москвы. Ю. Г. Мухина, С. В. Бельмер, Т. Э. Боровик, И. Н. Захарова, М. О. Ревнова и др. М., 2010. 24 с.

38. Borovik T. E., Zaharova I. N., Potapov A. S., et al. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s celiakiej [Federal guidelines for the diagnosis and treatment of celiac disease in children]. Moscow, 2015. 23 p. (In Russ.) Available at: https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/%D0%A6%D0%B5%D0%BB%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D0%B8%D1%8F.pdf (accessed 27 April 2021)

    Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. Боровик Т. Э., Захарова И. Н., Потапов А. С., Бельмер С. В., Хавкин А. И., Ревнова М. О., Корниенко Е. А., Мухина Ю. Г., Дмитриева Ю. А., Рославцева Е. А., Вишнева Е. А., Селимзянова Л. Р. Москва. 2015. 23 с.

39. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 10;5(1):3. doi: 10.1038/s41572–018–0054-z

40. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2019 Feb;39(1):23–31. doi: 10.1080/20469047.2018.1504431

41. Benelli E, Zin A, Martelossi S. Celiac disease in children. *Minerva Pediatr*. 2019 Feb;71(1):39–46. doi: 10.23736/S0026–4946.18.05366–5

42. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, et al.; European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141–156. doi: 10.1097/MPG.0000000000002497

43. Roma E., Panayiotou J., Karantana H., et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion*. 2009; 80:185–91. doi: 10.1159/000227275

44. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in North America: impact of serological testing. *Pediatrics*. 2009; 124:1572–8. doi: 10.1542/peds.2008–2373

45. Ch'ng CL, Keston Jones M, Kingham JGC. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid *Disease. Clin Med Res*. 2007; 5:184–192. doi: 10.3121/cmr.2007.738

46. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Downs syndrome in a US study. *Am J Med Genet*. 2001; 98:70–4.

47. Mackey J, Treem WR, Worley G, Boney A, Hart P, Kishnani PS. Frequency of celiac disease in individuals with Down syndrome in the United States. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40:249–52. doi: 10.1177/000992280104000502.

48. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, Petri A, Bona G; Italian Society Of Pediatric Gastroenterology Hepatology (SIGEP); Italian Study Group for Turner Syndrom (ISGTS). Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:5495–8. doi: 10.1210/jc.2002–020855.

49. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgilii F, Colistro F, Ferretti F, Digilio MC, Gambarara M, Dallapiccola B. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet*. 2001;38:767–8. doi: 10.1136/jmg.38.11.767

50. Du Y, Shan LF, Cao ZZ, Feng JC, Cheng Y. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Dec 23;9(4):5387–5396. doi: 10.18632/oncotarget.23624.

51. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, et al.; SIGEP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology) and Medical Genetic Group. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33:139–143. doi: 10.1097/00005176–200108000–00008

52. Pallav K, Xu H, Leffler DA, Kabbani T, Kelly CP. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;31(1):133–7. doi: 10.1111/jgh.13176

53. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology*. 1999;117:297–303. doi: 10.1053/gast.1999.0029900297

54. Thain ME, Hamilton JR, Ehrlich RM. Coexistence of diabetes mellitus and celiac disease. *J Pediatr*. 1974; 85:527–529 doi: 10.1016/s0022–3476(74)80462–2

55. Kurppa K, Laitinen A, Agardh D. Coeliac disease in children with type 1 diabetes. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Feb;2(2):133–143. doi: 10.1016/S2352–4642(17)30172–4.

56. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac Disease-Associated Autoimmune Endocrinopathies. *Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology*. 2001;8:678–685. doi: 10.1128/CDLI.8.4.678–685.2001

57. Collin P, Kaukinen K, Valimaki M, Salmi J. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocrine Reviews*. 2002; 23:464–483. doi: 10.1210/er.2001–0035

58. Sjoberg K, Eriksson KF, Brendberg A, Wassmuth R, Eriksson S. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med*. 1998;243:133–140. doi: 10.1046/j.1365–2796.1998.00256.x

59. Page SR, Lloyd CA, Hill PG, Peacock I, Holmes GKT. The prevalence of coeliac disease in adult diabetes mellitus. *Q J Med*. 1994;87:631–637.

60. Kuitunen P, Maenpaa J, Krohn K, Visakorpi JK. Gastrointestinal findings in autoimmune thyroiditis and non-goitrous juvenile hypothyroidism in children. *Scand J Gastroenterol*. 1971;6:335–341.

61. Collin P, Salmi J, Hallstrom O, Reunala T, Pasternack A. Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *Eur J Endocrinol*. 1994;130:137–140. doi: 10.1530/eje.0.1300137

62. Ch'ng CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:303–306. doi: 10.1111/j.1365–2265.2005.02214.x