



Целиакия в аспекте коморбидности: грани и границы

Бельмер С. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997, Россия)

Для цитирования: Бельмер С. В. Целиакия в аспекте коморбидности: грани и границы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024; 226 (6): 163–168. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-163-168

✉ *Для переписки:*

Бельмер Сергей Викторович
belmersv@mail.ru

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

Резюме

Целиакия представляет серьезную диагностическую проблему в связи со значительным клиническим полиморфизмом с высокой частотой атипичных форм. Проблема коморбидности для целиакии чрезвычайно актуальна в связи с возможным вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем. В этой связи возникает вопрос какие именно симптомы являются проявлением заболевания, какие — осложнений, а какие симптомы связаны с коморбидными состояниями. Клинический полиморфизм целиакии очевидно связан с поражением при этом заболевании в различной степени многих органов. Все они имеют общую исходную точку — иммунопатологический процесс, приводящий к мальабсорбции и вторичным метаболическим нарушениям, которые являются, по существу, проявлением заболевания, но не осложнениями, как это иногда трактуется. Осложнением можно считать онкологические последствия заболевания, развивающиеся на фоне длительного несоблюдения безглютеновой диеты. Сочетание целиакии с ассоциированными заболеваниями, в первую очередь, аутоиммунными следует рассматривать как проявление коморбидности.

Ключевые слова: целиакия, типичная целиакия, атипичная целиакия, клинические проявления, осложнения целиакии, ассоциированные заболевания, коморбидность, анемия, остеопороз, сахарный диабет

EDN: DPUANA



Celiac disease in the aspect of comorbidity: facets and boundaries

S. V. Belmer

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, (1, Ostrovitianova str. Moscow, 117997, Russia)

For citation: Belmer S. V. Celiac disease in the aspect of comorbidity: facets and boundaries. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 226 (6): 163–168. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-226-6-163-168

✉ *Corresponding author:*

Sergey V. Belmer
belmersv@mail.ru

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

Summary

Celiac disease poses a serious diagnostic problem due to significant clinical polymorphism with a high frequency of atypical forms. The problem of comorbidity for celiac disease is relevant due to the possible involvement of almost all organs and systems in the pathological process. In this regard, the question arises of which symptoms are a manifestation of the disease, which are complications, and which symptoms are associated with comorbid conditions. The clinical polymorphism of celiac disease is obviously associated with damage to many organs in this disease. They all have a common starting point — an immunopathological process leading to malabsorption and secondary metabolic disorders, which are essentially a manifestation

of the disease, but not complications, as is sometimes interpreted. A complication can be considered the oncological consequences of the disease, which develop after prolonged non-compliance of a gluten-free diet. The combination of celiac disease with associated diseases, primarily autoimmune diseases, should be considered as a manifestation of comorbidity.

Key words: celiac disease, typical celiac disease, atypical celiac disease, clinical manifestations, complications of celiac disease, associated diseases, comorbidity, anemia, osteoporosis, diabetes mellitus

Целиакия — хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции. Последний носит универсальный характер: при целиакии развивается мальабсорбция всех пищевых составляющих, включая белки, жиры, углеводы, витамины и минералы. Повреждение слизистой оболочки тонкой кишки обратимо: ее состояние восстанавливается после исключения из питания содержащих глютен продуктов [1].

Проблема коморбидности для целиакии чрезвычайно актуальна в связи с возможным вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем и значительным клиническим полиморфизмом заболевания. В этой связи возникает вопрос какие именно симптомы являются проявлением заболевания, какие — осложнений, а какие симптомы связаны с коморбидными состояниями [2].

Основные клинические проявления типичной целиакии связаны с нарушением внутрикишечного метаболизма на фоне мальабсорбции вследствие атрофии ворсинок тонкой кишки. В первую очередь, речь идет о диарее, которая имеет комбинированный, но в значительной степени осмотический характер. Следствием тотальной мальабсорбции является развитие белково-энергетической недостаточности, отставание в физическом и психомоторной развитии, водно-электролитные нарушения. Увеличение живота, которое часто рассматривается как классический симптом целиакии, также является результатом нарушением внутрикишечного метаболизма.

С другой стороны, мальабсорбция приводит к значительным нарушениям системных метаболических процессов, часто, фосфорно-кальциевого обмена и обмена железа. В медицинской литературе внекишечные метаболические нарушения при целиакии нередко обозначаются как осложнения основного заболевания, но являются ли они таковыми следует обсудить отдельно. При этом важно иметь в виду, что при атипичной целиакии именно внекишечные симптомы выходят на первое место, а диарея может отсутствовать вообще.

Классическим проявлением целиакии является развитие на фоне введения в питание содержащих глютен продуктов характерного диарейного синдрома, вздутие живота и отставание в физическом, а затем и психомоторном развитии. Помимо типичной, часто встречается атипичная целиакия, при которой на первый план выходят внекишечные проявления заболевания. Может наблюдаться (или

преобладать) лишь один внекишечный симптом, например, анемия, остеопороз, задержка роста или бесплодие (у взрослых больных). По данным различных исследователей соотношение типичной и атипичной форм целиакии в популяции колеблется от 1:5 до 1:13 [3, 4, 5].

Важно заметить, что под маской атипичной или латентной целиакии может быть типичное, но поздно диагностированное заболевание вследствие недооценки врачом на первых этапах наблюдения имеющихся симптомов заболевания или просто незнание данной патологии. Скрытая («молчаливая», «silent») целиакия часто бывает всего лишь целиакией нераспознанной [1].

За последние десятилетия в структуре заболевания значительным образом увеличилась доля атипичных форм. По данным E.Roma и соавт., которые проанализировали клинические проявления целиакии у 284 детей, находившихся под их наблюдением, на протяжении 30 лет (с 1978 по 2007 г.), доля атипичной целиакии увеличилась за период изучения с 1,4% до 36,2%. Частота классической триады симптомов (диарея, увеличение живота, задержка развития) уменьшилась с 34,7% до 15,6%. Более детальные данные об особенностях клинических проявлений целиакии по данным E. Roma et al. представлены в таблице 1 [6].

Сходные результаты были получены К.Е. McGowan и соавт., которые при анализе клинических проявлений целиакии у детей, обследованных в 2000–2006 гг., по сравнению с 1990–1996 гг., установили, что доля классической целиакии уменьшилась с 67% до 19%, однако абсолютное число случаев классической целиакии не изменилась, т. е. снижение ее доли связано с общим увеличением случаев целиакии за счет атипичных форм [7]. Аналогично, U.Volta et al. в своем исследовании показали, что в период 1998–2007 гг. типичный, атипичный и субклинический фенотипы целиакии наблюдались соответственно в 47,2%, 43,1% и 9,7% случаев, тогда как в период 2008–2012 гг. наиболее частым клиническим фенотипом был атипичный (58,2%), за которым следовали субклинический (28,5%) и типичный (13,3%) [8].

Механизмы развития некоторых внекишечных метаболических нарушений будут рассмотрены ниже.

Анемия различной природы часто наблюдается при типичной целиакии, но также может быть основным проявлением целиакии атипичной [1, 2]. Чаще всего имеет место железодефицитная анемия (ЖДА), но возможны В12-дефицитная, фолиево-дефицитная анемии, а также анемия хронического заболевания (АХЗ). Обычно наблюдается сочетание нескольких механизмов развития анемии у одного больного.

Таблица 1
Морфогенез целиакии за 30 лет (по данным E. Roma et al. [6])

Показатели	1978–1987	1988–1997	1998–2007
Средний возраст на момент диагноза, месяцы	25,5	45,6	73,2
Средняя задержка диагностики, месяцы	13,3	19,6	27,3
Введение в питание глютена, месяцы	5,1	5,8	6,8
Диарея, %	75	73	38
Вздутие живота, %	63	54	38
Задержка в развитии, %	81	68	37
Возбудимость, %	24	20	2
Анорексия, %	29	23	5
Потеря массы, %	49	34	9
Запор, %	6	0	4
Боли в животе, %	6	15	12
Анемия, %	28	25	11
Рвота, %	39	18	7

Развитие дефицитных анемий очевидно связаны с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки и мальабсорбцией железа и других нутриентов. ЖДА — наиболее частый вариант анемии при целиакии. Железодефицитное состояние, не поддающееся медикаментозной коррекции, может быть единственным симптомом манифестации целиакии, особенно в детском возрасте, и единственным симптомом атипичной целиакии.

В тоже время у значительной части больных целиакией можно выявить признаки АХЗ. Она является следствием того же иммунопатологического процесса, что и повреждение слизистой оболочки кишечника. Повышение продукции провоспалительных цитокинов приводит, в частности, к увеличению синтеза гепсидина клетками печени и блокирование депо железа с развитием АХЗ.

Следовательно, и атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки, и ЖДА, и АХЗ имеют общее происхождение в связи с основным иммунопатологическим процессом, другими словами, анемию при целиакии следует рассматривать не как осложнение, но проявление заболевания [1, 9].

Аналогичную ситуацию можно наблюдать и применительно к нарушениям фосфорно-кальциевого обмена при целиакии. Уже в самых первых исследованиях, посвященных целиакии, указывалось на существенные нарушения фосфорно-кальциевого обмена у этих больных, проявляющиеся в виде дефицита витамина D, гипокальциемии, вторичного гиперпаратиреоза и остеомалации [10, 11].

На снижение костной минерализации у больных целиакией указывают также результаты многочисленных последующих исследований [12, 13]. В частности, по данным V. Volkan et al. средний показатель плотности костной ткани у детей с целиакией BMD Z-score был значительно ниже, чем в контрольной группе ($-1,23 \pm 1,07$ по сравнению с $-0,35 \pm 1,04$, $p=0,001$) [14]. Отношение риска (ОР) переломов костей у больных целиакией составило 1,57 (95% ДИ 1,43–1,73, $p < 0,001$). Для множественных переломов ОР составило 1,67 (95% ДИ 1,38–2,01, $p < 0,001$) [15].

Нарушение кишечного всасывания приводит к нарушению поступления из кишечника кальция, как следствие, уменьшению его концентрации в крови, повышению продукции паратгормона и мобилизации кальция из костной ткани. С другой стороны, нарушение всасывания витамина D усугубляет нарушение всасывания кальция, а деминерализации

костей способствует снижение в крови магния, также вследствие мальабсорбции.

Другой аспект процесса — нарушение функции остеобластов, как следствие снижения синтеза гормона роста, IGF-1, и TGFb, что в определенной степени может быть следствием мальабсорбции цинка. Наконец, повышение продукции провоспалительных цитокинов стимулирует активность остеокластов и разрушению костной ткани. Следовательно, и в этом случае все нарушения напрямую связаны с основным иммунопатологическим процессом и являются проявлением основного заболевания [1].

Нарушение всасывания цинка, как указывалось выше, имеет значение для нарушения обмена железа, кальция и фосфора. Однако дефицит цинка может быть причиной формирования энтеропатического акродерматита, как вторичного состояния (в отличие от такового в следствие врожденного нарушения транспорта цинка энтероцитом) [1].

Реальным осложнением целиакии можно считать развитие неопластического процесса у больных, не соблюдающих безглютеновую диету и наблюдающиеся у взрослых пациентов. Чаще всего, развивается гастроинтестинальная карцинома или лимфома. При этом риск выше в 40–100 раз по сравнению с популяцией в целом и в группе больных целиакией, диету строго соблюдающих [16].

Метаанализ 17 исследований из крупнейших баз данных (Pubmed, Embase), проведенный Han et al., продемонстрировали, что целиакия ассоциируется с увеличением риска рака желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на 60% (отношение рисков [ОР] 1,60, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,39–1,84), более высоким риском развития рака пищевода (ОР 3,72; 95% ДИ, 1,90–7,28). Также был показан более высокий риск рака тонкой кишки (ОР 14,41; 95% ДИ, 5,53–37,60), без существенной связи между целиакией и риском рака желудка (ОР 1,53; 95% ДИ, 0,96–2,44), рака толстой кишки (ОР 1,15; 95% ДИ, 0,86–1,56) или рак прямой кишки (ОР 0,90; 95% ДИ, 0,71–1,14) [17].

По данным более раннего исследования J. West и соавт. общая вероятность развития любого онкологического заболевания составила 1,29, по сравнению с популяцией в целом, рака желудочно-кишечного тракта — 1,85, рака молочной железы — 0,35, рака легких — 0,34, лимфопролиферативного заболевания — 4,80 [18]. Результаты исследования указывают на умеренно повышенный риск рака

гастроинтестинальной локализации и существенно повышенный риск лимфопролиферативных заболеваний.

Аналогичные результаты были получены в исследовании V.Lebwohl et al. Заболеваемость раком составила 6,5 и 5,7 на 1000 человеко-лет у пациентов с целиакией и в контрольной группе соответственно. Общий риск развития рака был несколько повышен при целиакии (отношение рисков [ОР] 1,11; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,07–1,15), но он был значительно повышен в первый год после постановки диагноза (ОР 2,47; 95% ДИ 2,22–2,74) и у тех больных, у которых целиакия была диагностирована после 60 лет (ОР 1,22; 95% ДИ 1,16–1,29) [19].

Г.К.Т.Holmes и соавт. выявили 2-кратный риск онкологических заболеваний у пациентов с целиакией. В то же время у больных, строго соблюдающих безглютеновую диету пять и более лет, этот риск был сопоставимый с таковым в общей популяции риск [20].

Итальянские исследователи опубликовали сходные данные. Относительный риск гибели от онкологических заболеваний (основная причина — неходжкинская лимфома) среди пациентов с целиакией по полученным данным примерно в 2 раза превышал таковой в общей популяции, причем наиболее опасными в этом отношении были первые три года от установления диагноза, а существенными факторами риска — несоблюдение безглютеновой диеты, сохраняющийся синдром мальабсорбции и поздняя диагностика целиакии [21].

Механизм развития неопластического процесса при целиакии не в полной мере изучен. В развитии опухолевого процесса при целиакии обсуждается роль нарушений со стороны регуляторных микроРНК, приводящих к ошибкам транскрипции и пролиферации клеток, и микросателлитной нестабильности с гиперметилированием промотора MLN1, что приводит к ошибкам репликации ДНК. Нельзя исключить значение воспалительного процесса и изменений микробиома [16].

Таким образом, целиакия без адекватного лечения, помимо обусловленных трофическими нарушениями проблем, представляет серьезную угрозу для жизни больных, существенно повышая риск онкологической патологии. Однако строгое соблюдение безглютеновой диеты достоверно снижает этот риск, делая его сопоставимым с таковым в популяции

в целом. Своевременная диагностика и правильное лечение делают жизнь больного целиакии полноценной и безопасной с точки зрения развития угрожающих для жизни осложнений.

Особого внимания требуют т. н. ассоциированные с целиакией 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, в первую очередь, аутоиммунные имеют с целиакией общность патогенетических механизмов. Более того, в отдельных случаях атипичной целиакии ассоциированные заболевания могут быть первым по времени проявлением болезни. Соответственно, больные с этими заболеваниями относятся к группе риска и требуют специфического обследования.

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

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 (болезнь Аддисона, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, болезнь Крона, язвенный колит, аутоиммунные нейропатии, болезнь Шегрена, аутоиммунная кардиомиопатия, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит и многие другие) Механизм такой ассоциации в полной мере неясен, хотя в ряде случаев при этих заболеваниях могут выявляться общие с целиакией HLA-гаплотипы. Частота выявления целиакии при некоторых аутоиммунных заболеваниях и частота выявления аутоиммунного поражения при целиакии приведены в таблицах (табл. 3, 4) [1, 22].

Риск аутоиммунной патологии повышается 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% [23].

Таблица 3
Частота целиакии при наиболее распространенных аутоиммунных заболеваниях (по С. L. Ch'ng [22] с дополнениями)

Заболевания	Частота выявления целиакии
Сахарный диабет 1-го типа	2–9%
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (у взрослых)	2%–4,8%
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (у детей)	7,8%
Первичный билиарный цирроз печени	3%–7%
Аутоиммунный гепатит	4%
Первичный склерозирующий холангит	0–2,6%
Болезнь Крона	19%

Таблица 4
Частота некоторых аутоиммунных заболеваний при целиакии

Заболевания	Частота
Сахарный диабет 1-го типа	1,4%–3,5%
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	2%–5,4%
Первичный билиарный цирроз печени	3%
Аутоиммунный гепатит	1,1%

Частота целиакии выше среди больных с синдромом Дауна, Шерешевского-Тернера и Вильямса [24, 25, 26]. Синдром Дауна в этом отношении наиболее хорошо изучен [27, 28]. В мультицентровом исследовании, проведенном в Италии, частота целиакии при синдроме Дауна составила 4,6% [29]. 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 [26]. Частота целиакии при синдроме Вильямса в Италии составляет 9,5%, по сравнению с 0,54% в итальянской популяции в целом ($p < 0,001$) [27]. Механизмы ассоциации при указанных врожденных синдромах остаются неустановленными.

К ассоциированным заболеваниям относят также селективный дефицит IgA, при котором целиакия встречается, примерно, в 2–3%. В то же время селективный дефицит IgA широко распространен

и не вызывает удивления его высокая частота при целиакии [30].

В связи с приведенными данными именно сочетание целиакии с т. н. ассоциированными заболеваниями можно в полной мере рассматривать как проявление коморбидности.

Таким образом, клинический полиморфизм целиакии является, в первую очередь, результатом вовлечения в патологический процесс в той или иной степени всех органов и систем. Все они имеют общую исходную точку, иммунопатологический процесс, приводящий к мальабсорбции и вторичным метаболическим нарушениям, которые являются, по существу, проявлением заболевания, но не осложнениями, как это иногда трактуется. Осложнением можно считать онкологические последствия заболевания, развивающиеся на фоне длительного несоблюдения диеты. Сочетание целиакии с ассоциированными заболеваниями, в первую очередь, аутоиммунными следует рассматривать как проявление коморбидности.

Литература | References

- Celiac disease in children and adults / edited by S.V. Belmer, M. O. Revnova. — Moscow: GEOTAR-Media, 2024. — 296 p.: ill. doi: 10.33029/9704-8394-7-CDS-2024-1-296. ISBN 978-5-9704-8394-7.
Целиакия у детей и взрослых / под ред. С.В. Бельмера, М.О. Ревновой. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. — 296 с.: ил. doi: 10.33029/9704-8394-7-CDS-2024-1-296. ISBN 978-5-9704-8394-7.
- Lupu V. V., Sasaran M. O., Jechel E. et al. Celiac disease — a pluripathological model in pediatric practice. *Front. Immunol.* 2024.15:1390755. doi: 10.3389/fimmu.2024.1390755.
- WGO-OMGE. Practical guideline. Celiac disease. *World Gastroenterol News.* 2005; 10:1–8.
- Glissen Brown J. R., Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health.* 2019 Feb;39(1):23–31. doi: 10.1080/20469047.2018.1504431.
- Ediger T. R., Hill ID. Celiac disease. *Pediatr Rev.* 2014 Oct;35(10):409–15; quiz 416. doi: 10.1542/pir.35-10-409.
- Roma E., Panayiotou J., Karantana H., Constantinidou C., Siakaveilas S. I., Krini M., Siriopoulou V. P., Bamias G. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion.* 2009; 80: 185–191. doi: 10.1159/000227275.
- McGowan K. E., Castiglione D. A., Butzner J. D. The changing face of childhood celiac disease in North America: impact of serological testing. *Pediatrics.* 2009; 124: 1572–1578. doi: 10.1542/peds.2008-2373.
- Volta U., Caio G., Stanghellini V., De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014 Nov 18;14:194. doi: 10.1186/s12876-014-0194-x.
- Belmer S. V., Malkoch A. V., Anastasevich N. A. et al. Mechanisms of anemia development in bowel diseases in children. *Pediatric Dietology Issues.* 2012; 10 (5): 45–49. doi: 10.20953/1727-5784-2012-5-45-49.
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. doi: 10.20953/1727-5784-2012-5-45-49.
- Green P. A., Wollaeger E. E. The clinical behavior of sprue in the United States. *Gastroenterology.* 1960; 38:399–418.
- Thalayasingam B. Coeliac disease as a cause of osteomalacia and rickets in the Asian immigrant population. *BMJ.* 1985; 290: 1146–1147. doi: 10.1136/bmj.290.6475.1146-c.
- Newton K. P., Singer S. A. Celiac disease in children and adolescents: special considerations. *Semin Immunopathol.* 2012; 34: 479–96. doi: 10.1007/s00281-012-0313-0.
- Mora S. Celiac disease in children: impact on bone health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008; 9: 123–30. doi: 10.1007/s11154-007-9069-6.
- Volkan B., Fettah A., İşlek A., Kara S. S., Kurt N., Çayır A. Bone mineral density and vitamin K status in children with celiac disease: is there a relation? *Turk J Gastroenterol.* 2018; 29: 215–20. doi: 10.5152/tjg.2018.17451.
- Zacay G., Weintraub I., Regev R., Modan-Moses D., Levy-Shraga Y. Fracture risk among children and adolescents with celiac disease: a nationwide cohort study. *Pediatr Res.* 2024 Jan;95(1):386–392. doi: 10.1038/s41390-023-02826-5.
- Ivanova M., Bottiglieri L., Sajjadi E., Venetis K., Fusco N. Malignancies in Patients with Celiac Disease: Diagnostic Challenges and Molecular Advances. *Genes.* 2023;14:376. doi: 10.3390/genes14020376.
- Han Y., Chen W., Li P., Ye J. Association Between Coeliac Disease and Risk of Any Malignancy and Gastrointestinal Malignancy: A Meta-Analysis. *Medicine.* 2015, 94, e1612. doi: 10.1097/MD.0000000000001612.
- West J., Logan R. F. A., Smith C. J., Hubbard R. B., Card T. R. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ.* 2004 Sep 25;329(7468):716–9. doi: 10.1136/bmj.38169.486701.7C.
- Lebwohl B., Green P. H. R., Emilsson L., Mårild K., Söderling J., Roelstraete B., Ludvigsson J. F. Cancer Risk in 47,241 Individuals With Celiac Disease: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb;20(2): e111–e131. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.034.
- Holmes G. K. T., Prior P., Lane M. R., Pope D., Allan R. N. Malignancy in coeliac disease effect of a gluten free diet. *Gut.* 1989; 30: 333–338. doi: 10.1136/gut.30.3.333.

21. Corrao G., Corazza G. R., Bagnardi V., Brusco G., Ciacci C., Cottone M., Sategna Guidetti C., Usai P., Cesari P., Pelli M. A., Loperfido S., Volta U., Calabro A., Certo M.; Club del Tenue Study Group. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study. *Lancet*. 2001; 358(9279):356–361. doi: 10.1016/S0140-6736(01)05554-4.
22. Ch'ng C.L., Keston Jones M., Kingham J. G.C. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clin Med Res*. 2007; 5:184–192. doi: 10.3121/cmr.2007.738.
23. 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.
24. Book L., Hart A., Black J., Feolo M., Zone J. J., Neuhausen S. L. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Downs syndrome in a US study. *Am J Med Genet*. 2001; 98:70–74.
25. Mackey J., Treem W. R., Worley G., Boney A., Hart P., Kishnani P. S. Frequency of celiac disease in individuals with Down syndrome in the United States. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40:249–252. doi: 10.1177/000992280104000502.
26. Bonamico M., Pasquino A. M., Mariani P., Danesi H. M., 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; 87:5495–5498. doi: 10.1210/jc.2002-020855.
27. Giannotti A., Tiberio G., Castro M., Virgili F. et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet*. 2001;38:767–768. doi: 10.1136/jmg.38.11.767.
28. Du Y., Shan L. F., Cao Z. Z., Feng J. C., 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.
29. Bonamico M., Mariani P., Danesi H. M., Crisogianni M., Failla P., Gemme G., Quartino A. R., Giannotti A., Castro M., Balli F., Lecora M., Andria G., Guariso G., Gabrielli O., Catassi C., Lazzari R., Balocco N. A., De Virgili S., Culasso F., Romano C.; 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.
30. Pallav K., Xu H., Leffler D. A., Kabbani T., Kelly C. P. Immunoglobulin A deficiency in celiac disease in the United States. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;31(1): 133–7. doi: 10.1111/jgh.13176.