



Н. Б. Губерґріч^{1, 2}, Н. В. Беґяєва^{1, 2},
О. В. Цис³, О. А. Гомозова¹, О. О. Супрун¹

¹ Донецький національний медичний університет, Лиман

² Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса

³ ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», Київ

Печінка та целиакія. Огляд літератури

Глютенний гепатит — це глютенозалежна патологія печінки, яка зазвичай зникає через 12 місяців суворого дотримання безглютенової дієти. Важливо, що гістологічна картина печінки також поліпшується після дотримання безглютенової дієти. При нелікованій глютенній ентеропатії (ГЕ) часто спостерігають гіпертрансаміназемію (у 13—60 % випадків). І навпаки, ГЕ наявна у 9 % пацієнтів з неоясненою гіпертрансаміназемією. Пацієнти з целиакією мають підвищений ризик як захворювання печінки, так і смерті від цирозу печінки, порівняно із загальною популяцією. Патогенетичні механізми, що лежать в основі глютенного гепатиту, вивчено недостатньо. Відзначено, що проникність слизової оболонки кишечника набагато більша в пацієнтів з ГЕ та гіпертрансаміназемією порівняно з пацієнтами з ГЕ та нормальними показниками печінкових проб. Це явище є глютенозалежним, про що свідчить нормалізація кишкової проникності та рівня трансаміназ за дотримання безглютенової дієти. Припускають, що підвищена кишкова проникність може спричинити надходження в портальну циркуляцію (а потім у печінку) токсинів, мікробних та інших антигенів, цитокінів та/або інших медіаторів пошкодження печінки. Однак ураження печінки зазвичай не спостерігається за іншої кишкової патології, пов'язаної з підвищеною кишковою проникністю. Біопсію печінки рідко виконують при глютенному гепатиті. Відзначають легкі та/або неспецифічні гістологічні зміни. Виразний фіброз і цироз печінки трапляються рідко.

Первинний біліарний холангіт і автоімунний гепатит можуть асоціюватися з ГЕ. Частота ГЕ у пацієнтів із первинним біліарним холангітом становить 1—7 %, частота первинного біліарного холангіту у пацієнтів із ГЕ — 0,1—3,0 %. Глютенну ентеропатію діагностують у 4—6 % пацієнтів з автоімунним гепатитом як 1-го, так і 2-го типу. Є також повідомлення про випадки поєднання первинного склерозуючого холангіту й ГЕ.

Не виявлено жодного зв'язку між ГЕ та хронічним гепатитом С. Лікування гепатиту С інтерфероном- α та/або рибавірином може активувати приховану або латентну ГЕ. Частота ГЕ у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки становить від 3 до 7 %.

Поширеність целиакії у пацієнтів після трансплантації печінки з багатьох причин становила від 3,0 до 4,3 %. Смертність з печінкової причини підвищена у пацієнтів із ГЕ, хоча абсолютний ризик смертності від печінкової недостатності невисокий.

Ключові слова: целиакія, варіанти ураження печінки, патогенез, діагностика, гістологічні зміни печінки.

Целиакія, або глютенна ентеропатія (ГЕ), — це мультисистемне захворювання, що характеризується стійкою непереносністю глютену (білка, що міститься в злакових, — пшениці, ячмені та житі) [15, 26]. Хоча основним проявом целиакії є ентеропатія, можуть бути також уражені інші органи, зокрема печінка. Порушення функцій печінки при нелікованій ГЕ є нерідким явищем [44, 60, 61]. Глютенна ентеропатія може спричинити специфічне ураження печінки

(глютенний гепатит), а також поєднуватися з іншими захворюваннями печінки [21, 44, 63]. Відхилення, які виявляють у результатах печінкових проб (особливо гіпертрансаміназемія), можуть бути єдиним проявом нерозпізнаної ГЕ. Патолофізіологія ураження печінки при ГЕ мало вивчена. Метою цієї статті є розгляд усього спектра пошкоджень печінки, пов'язаних із ГЕ.

Рекомендовано вивчення розгорнутої панелі печінкових проб у пацієнтів із нещодавно

© 2023 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 • Published under the CC BY-ND 4.0 license

Отримано • Received 29/06/2023. Прийнято до друку • Accepted 04/08/2023

Контактна інформація

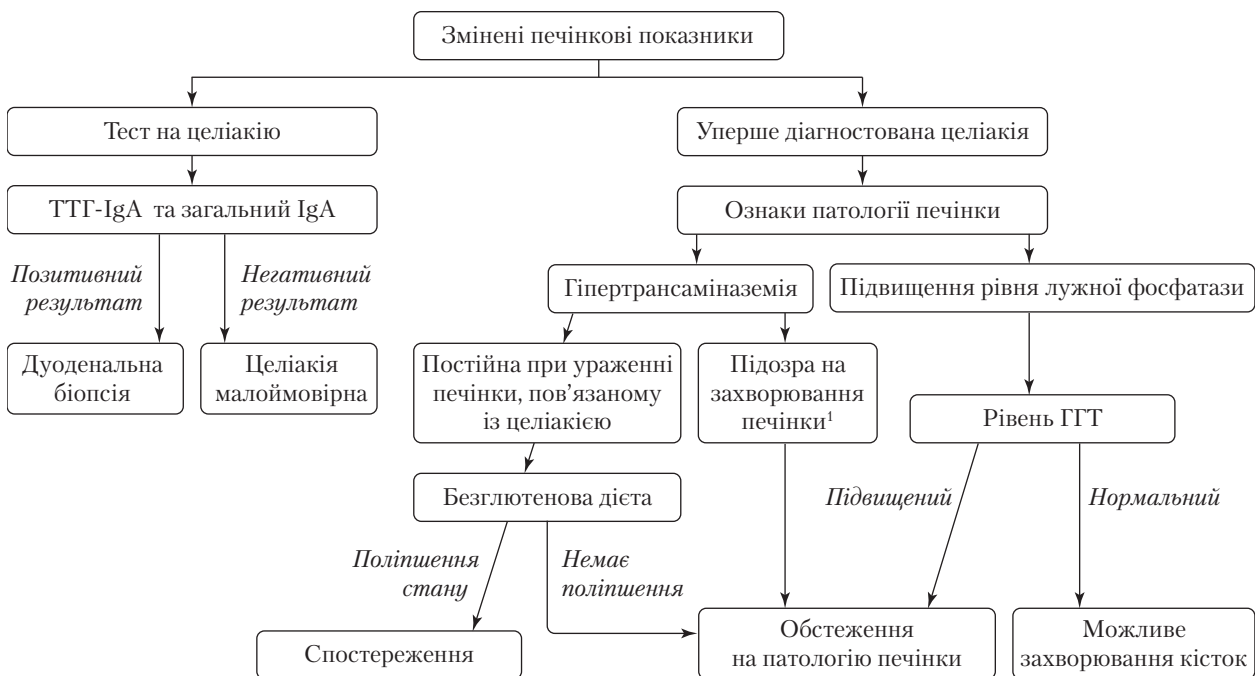
Губерґріч Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., пров. гастроентеролог клініки. E-mail: profnbg@ukr.net. <http://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

діагностованою ГЕ [61]. Для глютенowego гепатиту характерне незначне підвищення рівня трансамініаз (у 3–5 разів вище за верхню межу норми) за відсутності клінічних проявів хронічного захворювання печінки. Нормалізація показників печінкових проб після суворого дотримання безглютенової дієти (БГД) підтверджує діагноз [61]. У разі початкового підвищення активності трансамініаз їх слід проконтролювати через 6–12 міс дотримання суворої БГД [20, 61]. Пацієнтам з підвищеним вмістом трансамініаз доцільно призначити БГД. У разі збереження стійких відхилень показників печінкових проб (спостерігається в 10–25 % випадків) через 1 рік суворого дотримання БГД слід планувати детальніше обстеження [21]. Крім того, у пацієнтів із симптомами або фізикальними ознаками, що вказують на хронічне захворювання печінки, та/або рівнями трансамініаз, що більше ніж у 5 разів перевищують верхню межу норми, рекомендована діагностика можливого супутнього захворювання печінки (рис. 1) [5, 27, 39]. Ізольоване збільшення вмісту лужної фосфатази не характерне для глютенowego гепатиту [44]. Найімовірнішим поясненням ізольованого підвищення рівня лужної фосфатази у пацієнтів із ГЕ може бути захворювання кісток [12, 26]. Для його діагностики

слід перевірити концентрацію кальцію, фосфору, 25-(ОН) вітаміну D і паратгормону [58]. Дуже низький рівень 25-(ОН) вітаміну D, кальцію та фосфору й підвищений вміст паратгормону переконливо підтверджують діагноз кісткової патології, пов'язаної з мальабсорбцією. Усім пацієнтам з нещодавно діагностованою ГЕ рекомендовано виконати двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію [58]. Також важливе значення має визначення рівня тиреотропного гормону [58]. Після заперечення позапечінкових причин ізольованого підвищення вмісту лужної фосфатази слід розглянути ймовірність хронічних холестатичних захворювань печінки.

У більшості пацієнтів з нещодавно діагностованою целиакією та ізольованою гіпертрансаміназемією біопсія печінки не потрібна [5, 50]. Біопсія може бути корисною у пацієнтів з підозрою на хронічне холестатичне захворювання печінки у разі негативних результатів неінвазивних тестів ГЕ, нез'ясованої стійкої гіпертрансаміназемії (через 1 рік суворого дотримання БГД) та супутнього захворювання печінки, за якого біопсія печінки має терапевтичне чи прогностичне значення [44, 61].

Глютеновий гепатит — це глютенозалежна патологія печінки, яка зазвичай зникає через



¹ До відхилень при підозрі на супутнє захворювання печінки належать гіпербілірубінемія, гіпертрансаміназемія (що перевищує верхню межу норми більше ніж у 5 разів), величина співвідношення аспартатамінотрансферази й аланінамінотрансферази > 1,0 та відхилення від норми при фізикальному обстеженні; ТТГ — антитіла до тканинної трансглютамінази; ГГТ — γ-глутамілтранспептидаза

Рис. 1. **Діагностичний підхід за наявності відхилень у печінкових пробах у пацієнтів із глютеновою ентеропатією** (за A. Rubio-Tapia et al., 2019 [60])

Таблиця 1. Частота підвищення рівня трансаміназ за глютенної ентеропатії (за A. Rubio-Tapia et al., 2019 [60])

Джерело	Кількість випадків	Жінки	Вік, роки	Відхилення в результатах печінкових проб	Відповідь на БГД	Тривалість дотримання БГД, міс
M. T. Bardella et al., 1995 [5]	158	127 (80 %)	18–68	67 (42 %)	60 (67,9 %)	6
V. Hagander et al., 1977 [27]	74	43 (58 %)	14–73	29 (39 %)	НД ¹	НД
M. Bonamico et al., 1986 [11]	65	43 (66 %)	0,5–18,0	37 (60 %)	НД	НД
M. B. Jacobsen et al., 1990 [32]	132	64 (48 %)	25–86	62 (47 %)	24 (32,8 %)	24
W. Dickey et al., 1995 [20]	129	88 (68 %)	17–88	17 (13 %)	15 (17,9 %)	6–12
N. E. Castillo et al., 2015 [14]	463	328 (71 %)	44 (± 14)	190 (41 %)	150 (79 %)	18
G. J. Lee et al., 2016 [40]	388	235 (61 %)	10 (± 4,4)	185 (48 %)	15 (21,7 %)	НД
L. Äärelä et al., 2016 [1]	150	103 (69 %)	4,3–11,82	22 (15 %)	18 (80 %)	12

Примітка. НД — немає даних.

¹ Рівні трансаміназ значно знизилися через 2,5–8,0 тиж після початку дотримання БГД.

12 міс суворого дотримання БГД [5, 11, 20, 27, 32]. Важливо, що гістологічна картина печінки також поліпшується після дотримання БГД [42, 60]. У разі нелікованої ГЕ часто спостерігається гіпертрансаміназемія (у 13–60 % випадків) (табл. 1) [5, 11, 27]. І навпаки, ГЕ наявна у 9 % пацієнтів з неоясненою гіпертрансаміназемією [9, 68]. Пацієнти з целикією мають підвищений ризик як захворювання печінки, так і смерті від цирозу печінки, порівняно із загальною популяцією [9, 41, 43, 46, 54, 61].

Патогенетичні механізми, що лежать в основі глютенної гепатиту, вивчено недостатньо [30]. Відзначено, що проникність слизової оболонки кишечника була набагато більшою у пацієнтів з ГЕ та гіпертрансаміназемією порівняно з пацієнтами з ГЕ й нормальними показниками печінкових проб [51]. Це явище є глютенозалежним, про що свідчить нормалізація кишкової проникності та рівня трансаміназ за дотримання БГД [33, 51]. Припускають, що підвищена кишкова проникність може спричинити надходження в портальну циркуляцію (а потім у печінку) токсинів, мікробних та інших антигенів, цитокінів та/або інших медіаторів пошкодження печінки (рис. 2) [27, 37, 53, 68]. Однак ураження печінки зазвичай не спостерігається за іншої кишкової патології, пов'язаної з підвищеною кишковою проникністю [30].

Більшість пацієнтів з целикією не мають симптомів або ознак захворювання печінки [5, 9, 27]. Таким чином, наявність пальмарної еритеми, жовтяниці, асцити, спленомегалії, енцефалопатії, коагулопатії або портальної гіпертензії свідчить про інші хронічні супутні захворювання печінки

[5, 61]. Для глютенної гепатиту характерне відхилення рівня аспаратамінотрансферази (АСТ) та/або аланінамінотрансферази (АЛТ) від легкого до помірного (перевищення верхньої межі норми менше ніж у 5 разів) [5, 11, 27, 68]. Підвищення вмісту АЛТ може асоціюватися з відставанням у рості та виразною атрофією ворсин кишечника у дітей [1].

Кон'югована гіпербілірубінемія не спостерігається за відсутності цирозу печінки, що прогресує [5, 35, 58]. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини не потрібне під час первинного обстеження пацієнта з ГЕ, оскільки дані про стан печінки варіюють залежно від ступеня її ураження (від нормальної (найпоширенішої)

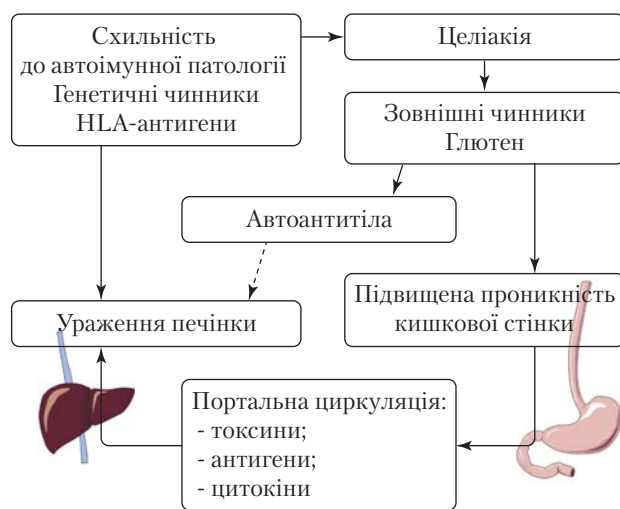


Рис. 2. Можливі механізми ураження печінки за глютенної ентеропатії (за A. Rubio-Tapia et al., 2019 [60])

до грубої ехоструктури) [35]. До інших неспецифічних результатів ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, що вказують на ГЕ, належать розширення петель тонкої кишки, збільшення мезентеріальних лімфатичних вузлів, неоклюзивна інвагінація, патологічні «складки» тонкої кишки та збільшення жовчно-міхура натще [13, 21, 24, 57].

Біопсію печінки рідко виконують за глютенного гепатиту [43]. Спостерігають легкі та/або неспецифічні гістологічні зміни [32, 55]. Виразний фіброз та цироз печінки трапляються рідко [35, 46].

Патологія печінки у пацієнтів з целиацією (за A. Rubio-Tapia et al., 2019 [60]):

- періпортальне запалення*;
- мононуклеарна інфільтрація паренхіми*;
- стеатоз;
- обструкція жовчних проток;
- гіперплазія клітин Купфера;
- фіброз (усі стадії);
- гранульома;
- цироз.

* Найчастіші клінічні знахідки.

Є переконливі докази та думки експертів, що підтверджують необхідність тестування на целиацію у пацієнтів з незрозумілими відхиленнями показників печінкових проб [38]. Захворювання печінки, що прогресує, може бути пов'язане із хибнопозитивними результатами тесту на антитіла до тканинної трансглутамінази (особливо якщо титр менше ніж утричі перевищує верхню межу норми) [61]. Ендомізіальні антитіла специфічніші та можуть бути кориснішими при діагностиці у пацієнтів із захворюванням печінки, що прогресує. Настійно рекомендується підтвердження целиації біопсією слизової оболонки тонкої кишки [4, 21, 61].

Целиація та супутні захворювання печінки

Автоімунні захворювання печінки. Первинний біліарний холангіт і автоімунний гепатит можуть асоціюватися з ГЕ [61, 67, 69]. Частота ГЕ у пацієнтів з первинним біліарним холангітом становить 1–7%, частота первинного біліарного холангіту у пацієнтів із ГЕ — 0,1–3,0%. Ці показники відрізняються у різних клінічних дослідженнях (табл. 2, 3) [7, 19, 23, 25, 36, 39, 49, 64, 70]. ГЕ діагностують у 4–6% пацієнтів з автоімунним гепатитом як 1-го, так і 2-го типу [61, 67, 69, 70]. Є також повідомлення про випадки поєднання первинного склерозуючого холангіту й ГЕ [4, 21, 28, 29].

Причинно-наслідкові зв'язки між ГЕ й автоімунними захворюваннями печінки невідомі.

Найімовірніше, певну роль можуть відігравати генетично зумовлені автоімунне тло й схильність епітелію жовчовивідних шляхів та епітелію тонкої кишки до імуноопосередкованого пошкодження [36]. Глютенна ентеропатія та первинний склерозуючий холангіт мають спільний ген ризику HLA-DQ2. Наявність цього гена пов'язана зі швидким прогресуванням ураження печінки при первинному склерозуючому холангіті. Гомозиготність HLA-DQ2 збільшує ризик целиації та її тяжкість [3, 45]. Безглютенна дієта мало впливає на наслідок супутнього захворювання печінки, оскільки у цьому випадку вона не може поліпшити показники печінкових проб чи симптоми (на відміну від глютенного гепатиту) [4, 13, 19, 29, 33, 67].

Вірусний гепатит та вакцинація. Не виявлено зв'язку між ГЕ та хронічним гепатитом С [22, 65]. Лікування гепатиту С інтерфероном- α та/або рибавірином може активувати приховану або латентну ГЕ [2, 6, 61]. Клінічна значущість цього спостереження зменшилася з появою нових антивірусних препаратів прямої дії. Часто трапляється відсутність відповіді на вакцину проти гепатиту В, яку вводять до встановлення

Таблиця 2. **Поширеність ГЕ (підтвердженої біопсією) у пацієнтів з первинним біліарним холангітом** (за A. Rubio-Tapia et al., 2019 [60])

Джерело	Первинний біліарний холангіт	ГЕ
U. Volta et al., 2002 [70]	173	7 (4,0%)
W. Dickey et al., 1997 [19]	57	4 (7,0%)
J. G. Kingham, D. R. Parker, 1998 [36]	67	4 (6,0%)
S. Niveloni et al., 1998 [48]	10	2
A. Floreani et al., 2002 [23]	87	3 (3,4%)
H. R. Gillett et al., 2000 [25]	378	5 (1,3%)

Таблиця 3. **Поширеність первинного біліарного холангіту у пацієнтів із ГЕ** (за A. Rubio-Tapia et al., 2019 [60])

Джерело	ГЕ	Первинний біліарний холангіт
A. Lawson et al., 2005 [39]	4732	9 (0,1%)
J. G. Kingham, D. R. Parker, 1998 [36]	143	4 (3,0%)
M. T. Bardella et al., 1997 [7]	336	1 (0,3%)
H. T. Sorensen et al., 1999 [64]	896	2 (0,2%)

діагнозу ГЕ (54–68%) [50, 52]. Рівень сероконверсії корелює з кількістю споживаного глютену. Понад 95% пацієнтів з ГЕ, вакцинованих після лікування БГД, можуть дати відповідь. Ген HLA-DQ2 може відігравати роль у відсутності відповіді на вакцину [4, 17, 50].

Неалкогольна жирова хвороба печінки. Частота ГЕ у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) становить від 3 до 7% [8, 29, 34, 46, 62]. Скринінг усіх пацієнтів із НАЖХП на наявність ГЕ є спірним питанням. Однак підозра, що виникла, може сприяти ранній діагностиці ГЕ. Активний скринінг доцільний у пацієнтів з НАЖХП з незрозумілою анемією, мальабсорбцією й абдомінальними симптомами, що рецидивують [16, 34, 46, 62]. Безглютенова дієта може поліпшити результати печінкових проб у пацієнтів з НАЖХП і ГЕ. За даними деяких авторів, після дотримання БГД зафіксовано підвищений ризик розвитку НАЖХП (відношення ризиків – 2,8). У такому випадку рекомендовано проводити ретельний моніторинг маси тіла [33, 56]. Підвищений ризик НАЖХП виявлено у дітей та пацієнтів із целиацією без надмірної маси тіла [56, 66]. Ризик НАЖХП залишається підвищеним навіть через 15 років після встановлення діагнозу ГЕ [46, 56, 62].

Трансплантація печінки

Поширеність целиакії у пацієнтів після трансплантації печінки з багатьох причин варіювала від 3,0 до 4,3% [35, 59]. Суворе дотримання БГД

протягом 6 міс у невеликій групі пацієнтів з целиацією й термінальною стадією захворювання печінки поліпшило функцію печінки настільки, що потреба у трансплантації печінки зникла [18, 35, 59]. Велике шведське дослідження не показало підвищеного ризику трансплантації печінки при діагностованій целиакії, незважаючи на підвищений ризик гострого гепатиту, хронічного гепатиту, первинного склерозуючого холангіту, що склерозує, НАЖХП, печінкової недостатності, цирозу/фіброзу печінки та первинного біліарного холангіту [13, 16, 29, 41, 46].

Смертність з печінкової причини при целиакії

Смертність з печінкової причини підвищена у пацієнтів із ГЕ (стандартизований коефіцієнт смертності – 3,10), хоча абсолютний ризик смертності від печінкової недостатності невисокий [31].

Висновки

Відхилення у результатах печінкових проб у пацієнтів із ГЕ трапляються часто. Патологічні печінкові проби (особливо гіпертрансаміназемія) можуть бути єдиним проявом нерозпізнаної целиакії. Глютеновий гепатит – це найчастіший печінковий прояв целиакії з позитивною відповіддю на БГД, про що свідчить зниження рівня трансаміназ. Целиакія може бути пов'язана з певними захворюваннями печінки, особливо імуноопосередкованими, але вплив БГД на прогрес супутнього захворювання печінки незрозумілий.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування – Н. Б. Г.;

збір та опрацювання матеріалу – Н. Б. Г., Н. В. Б.; написання тексту – О. В. Ц., О. А. Г., О. О. С.

Список літератури

1. Äärelä L, Nurminen S, Kivela L, et al. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2016;48(9):1023-29. doi: 10.1016/j.dld.2016.05.022.
2. Adinolfi LE, Durante Mangoni E, Andreana A. Interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(2):607-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03574.x.
3. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Peña AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(3):315-9. doi: 10.1016/j.cgh.2005.12.011.
4. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613. doi: 10.1177/2050640619844125.
5. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology.* 1995;22(3):833-6. PMID: 7657290.
6. Bardella MT, Marino R, Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med.* 1999;131(2):157-8. doi: 10.7326/0003-4819-131-2-199907200-00024.
7. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(9):1524-6. PMID: 9317077.
8. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology.* 1999 Mar;29(3):654-7. doi: 10.1002/hep.510290318. PMID: 10051464.
9. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology.* 1999;29(3):654-7. doi: 10.1002/hep.510290318.
10. Boberg KM, Spurkland A, Rocca G, et al. The HLA-DQ2 heterozygous genotype is associated with an accelerated progression of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2001;36(8):886-90. doi: 10.1080/003655201750313441.
11. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F, et al. Hepatic damage in celiac disease in children. *Minerva Pediatr.* 1986;38(21):959-62 [in Italian]. PMID: 3807839.

12. Buess M, Steuerwald M, Wegmann W, et al. Obstructive jaundice caused by enteropathy-associated T-cell lymphoma in a patient with celiac sprue. *J Gastroenterol.* 2004;39(11):1110-3. doi: 10.1007/s00535-004-1453-3.
13. Calado J, Verdelho Machado M. Celiac disease revisited. *GE Port J Gastroenterol.* 2021;29(2):111-24. doi: 10.1159/000514716.
14. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(8):1216-22. doi: 10.1038/ajg.2015.192.
15. Catassi C. The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2005;35(1):37-55. PMID: 15954735.
16. Ching CK, Lebwohl B. Celiac disease in the elderly. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2022;20(3):238-49. doi: 10.1007/s11938-022-00397-8.
17. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med.* 1986;105(3):356-60. doi: 10.7326/0003-4819-105-3-356.
18. Dalekos GN, Bogdanos DP, Neuberger J. Celiac disease-related autoantibodies in end-stage autoimmune liver diseases: what is the message? *Liver Int.* 2008;28(4):426-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01708.x.
19. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 1997;25(1):328-9. doi: 10.1097/00004836-199707000-00006.
20. Dickey W, McMillan SA, Collins JS, et al. Liver abnormalities associated with celiac sprue. How common are they, what is their significance, and what do we do about them? *J Clin Gastroenterol.* 1995;20(4):290-2. PMID: 7665816.
21. Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, Mattivi S, Fagoonee S, Pellicano R. Extra-intestinal manifestations of celiac disease: What should we know in 2022? *J Clin Med.* 2022;11(1):258. doi: 10.3390/jcm11010258.
22. Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(1):138-45. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03464.x.
23. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, et al. Prevalence of coeliac disease in primary biliary cirrhosis and of antimitochondrial antibodies in adult coeliac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis.* 2002;34(4):258-61. doi: 10.1016/s1590-8658(02)80145-1.
24. Fraquelli M, Colli A, Colucci A, et al. Accuracy of ultrasonography in predicting celiac disease. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):169-74. doi: 10.1001/archinte.164.2.169.
25. Gillett HR, Cauch-Dudek K, Healthcote EJ, Freeman HJ. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(8):672-5. doi: 10.1155/2000/934709.
26. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1731-43. doi: 10.1056/NEJMra071600.
27. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Norden A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet.* 1977;2(8032):270-2. doi: 10.1016/s0140-6736(77)90954-0.
28. Hay JE, Wiesner RH, Shorter RG, et al. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association. *Ann Intern Med.* 1988;109(9):713-7. doi: 10.7326/0003-4819-109-9-713.
29. Hitawala AA, Almomani A, Onwuzo S, et al. Prevalence of autoimmune, cholestatic and nonalcoholic fatty liver disease in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2023;35(9):1030-6. doi: 10.1097/MEG.0000000000002599.
30. Hoffmanová I, Sánchez D, Tučková L, Taskalová-Hogenová H. Celiac disease and liver disorders: from putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients.* 2018;10(7):892. doi: 10.3390/nu10070892.
31. Holmes GKT, Muirhead A. Mortality in coeliac disease: a population-based cohort study from a single centre in Southern Derbyshire, UK. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018;5(1):e000201. doi: 10.1136/bmjgast-2018-000201.
32. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrupf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25(7):656-62. doi: 10.3109/00365529008997589.
33. Jena A, Kumar MP, Kumar A, et al. Liver abnormalities in celiac disease and response to gluten free diet: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2023;38(1):11-22. doi: 10.1111/jgh.16039.
34. Kamal S, Aldossari KK, Ghoraba D, et al. Clinicopathological and immunological characteristics and outcome of concomitant coeliac disease and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a large prospective longitudinal study. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018 Jan 29;5(1):e000150. doi: 10.1136/bmjgast-2017-000150. PMID: 29503733; PMCID: PMC5808634.
35. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122(4):881-8. doi: 10.1053/gast.2002.32416.
36. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut.* 1998;42(1):120-2. doi: 10.1136/gut.42.1.120.
37. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut.* 2004 May;53(5):641-8. doi: 10.1136/gut.2003.024836.
38. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18-35. doi: 10.1038/ajg.2016.517.
39. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(4):401-5. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02328.
40. Lee GJ, Boyle B, Ediger T, Hill I. Hypertransaminasemia in newly diagnosed pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(3):340-3. doi: 10.1097/MPG.0000000000001153.
41. Ludvigsson JF, Elfström P, Broom ÉU, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):63-9.e61. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.034.
42. Majumdar K, Sakhuja P, Puri AS, et al. Coeliac disease and the liver: spectrum of liver histology, serology and treatment response at a tertiary referral centre. *J Clin Pathol.* 2018;71(5):412-9. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204647.
43. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, et al. ESPGHAN Special Interest Group on Celiac Disease. ESPGHAN position paper on management and follow-up of children and adolescents with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(3):369-86. doi: 10.1097/MPG.0000000000003540.
44. Montón Rodríguez C, Sánchez Serrano J, Poyatos García P, et al. Liver disorders and celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2023 May 19. doi: 10.17235/reed.2023.9516/2023. Epub ahead of print. PMID: 37204091.
45. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Dec;5(12):1406-12. doi: 10.1016/j.cgh.2007.08.013. Epub 2007 Oct 24. PMID: 17919990; PMCID: PMC2175211.
46. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Celiac disease screening in patients with cryptogenic cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2023;29(2):410-2. doi: 10.3748/wjg.v29.i2.410.
47. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Fatty liver and celiac disease: Why worry? *World J Hepatol.* 2023;15(5):666-74. doi: 10.4254/wjh.v15.i5.666.
48. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics.* 2008 Jun;121(6):e1570-6. doi: 10.1542/peps.2007-2446.
49. Niveloni S, Dezi R, Pedreira S, et al. Gluten sensitivity in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 1998 Mar;93(3):404-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00404.x.
50. Noh KW, Poland GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(10):2289-92. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07701.x.
51. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11(3):283-8. doi: 10.1097/00042737-199903000-00012.
52. Park SD, Markowitz J, Pettei M, et al. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Apr;44(4):431-5. doi: 10.1097/MPG.0b013e3180320654. PMID: 17414139.
53. Pelaez-Luna M, Schmulson M, Robles-Diaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease? *Med Hypotheses.* 2005;65(5):937-41. doi: 10.1016/j.mehy.2005.05.013.

54. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekblom A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1566-72. doi: 10.1001/archinte.163.13.1566.
55. Pollock DJ. The liver in coeliac disease. *Histopathology.* 1977;1(6):421-30. doi: 10.1111/j.1365-2559.1977.tb01681.x.
56. Reilly NR, Lebowitz B, Hultcrantz R, et al. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol.* 2015;62(6):1405-11. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.013.
57. Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, et al. Adult celiac disease: US signs. *Radiology.* 1999 May;211(2):389-94. doi: 10.1148/radiology.211.2.r99ma39389. PMID: 10228518.
58. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006;131(6):1981-2002. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.004.
59. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int.* 2008;28(4):467-76. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01681.x.
60. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver and celiac disease. *Clin Liver Dis.* 2019;23(2):167-76. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.001.
61. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatol.* 2007;46(5):1650-58. doi: 10.1002/hep.21949.
62. Scapaticci S, Venanzi A, Chiarelli F, Giannini C. MAFLD and celiac disease in children. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1764. doi: 10.3390/ijms24021764.
63. Sood A, Khurana MS, Mahajan R, et al. Prevalence and clinical significance of IgA anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(2):446-50. doi: 10.1111/jgh.13474.
64. Sørensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, et al. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with celiac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut.* 1999;44(5):736-8.
65. Thevenot T, Boruchowicz A, Henrion J, et al. Celiac disease is not associated with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2007;52(5):1310-2. doi: 10.1007/s10620-006-9360-5.
66. Tovoli F, Negrini G, Fari R, et al. Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease in patients with celiac disease on a gluten-free diet: beyond traditional metabolic factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(5):538-46. doi: 10.1111/apt.14910.
67. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by antitissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal.* 2005;19(1):6-10. doi: 10.1002/jcla.20047.
68. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Celiac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia. *Lancet.* 1998;352(9121):26-9. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11222-3.
69. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 1998;43(10):2190-5. doi: 10.1023/a:1026650118759.
70. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol.* 2002 Oct;97(10):2609-13. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.06031.x.

N. B. Gubergrits^{1,2}, N. V. Byelyayeva^{1,2}, O. V. Tsys³, O. A. Gomozova¹, O. O. Suprun¹

¹ Donetsk National Medical University, Lyman

² Into-Sana Multifield Clinic, Odesa

³ State Research Institute «Center of Innovative Medical Technologies of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Liver and celiac disease. Review

Celiac hepatitis is a gluten-dependent liver disease that usually eliminates after 12 months of a strict gluten-free diet. What is important is that liver histology also improves after a gluten-free diet. Hypertransaminasemia (in 13–60% of cases) is common at the untreated celiac disease (CD). Conversely, CD presents in 9% of patients with unexplained hypertransaminasemia. Patients with CD have a higher risk of both subsequent liver disease and death caused by cirrhosis compared to the general population. Pathogenetic mechanisms underlying CD, have not been sufficiently studied. The permeability of the intestinal mucosa appears to be considerably higher in patients with CD and hypertransaminasemia than in patients with CD and normal liver tests. The normalization of intestinal permeability and transaminase levels after following a gluten-free diet demonstrates that this phenomenon is gluten-dependent. It has been suggested that increased intestinal permeability promotes the admission of toxins, microbial and other antigens, cytokines, and/or other mediators of liver damage into the portal circulation (and hence to the liver). However, liver damage is not usually observed in other intestinal pathologies associated with increased intestinal permeability. A liver biopsy is rarely performed in celiac hepatitis. Mild and/or non-specific histological changes are observed. Severe liver fibrosis and cirrhosis occur rarely.

Primary biliary cholangitis and autoimmune hepatitis may be associated with CD. The incidence of CD in patients with primary biliary cholangitis is 1–7%, while the incidence of primary biliary cholangitis in patients with CD is 0.1–3%. CD is revealed in 4–6% of patients with autoimmune hepatitis, both type 1 and type 2. Cases of primary sclerosing cholangitis combined with CD have been reported, too.

No correlation has been found between CD and chronic hepatitis C. Treatment of hepatitis C with interferon- α and/or ribavirin may activate occult or latent CD. The incidence of CD in patients with non-alcoholic fatty liver disease ranges from 3% to 7%.

The prevalence of CD in patients after liver transplantation for a variety of reasons ranges from 3% to 4.3%.

Liver-caused mortality is increased in patients with CD, although the absolute risk of mortality from liver failure is low.

Keywords: celiac disease, variants of liver damage, pathogenesis, diagnosis, histological liver changes.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Губергрітц НБ, Беляєва НВ, Цис ОВ, Гомозова ОА, Супрун ОО. Печінка та целиакія. Сучасна гастроентерологія. 2023;5:78-84. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-5-78>.

Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Tsys OV, Gomozova OA, Suprun OO. Liver and celiac disease. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2023;5:78-84. <http://doi.org/10.30978/MG-2023-5-78>. Ukrainian.