



Е. Ю. Губская

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

## Новое понимание спектра глютензависимых заболеваний

В статье представлены современные данные, касающиеся классификации, диагностических и лечебных подходов при разных вариантах пищевой непереносимости глютена — целиакии, аллергии на пшеницу и непереносимости глютена без целиакии. Практическим врачам необходимы знания отличий в клинических проявлениях и протоколах курации лиц, имеющих обсуждаемую патологию. Необходимо четкое следование требованиям рекомендаций и стандартов диагностики и лечения перечисленных заболеваний.

**Ключевые слова:** целиакия, непереносимость глютена без целиакии, стандарты диагностики, безглютеновая диета.

Еще 10 лет назад о целиакии за пределами Европы знали мало. В последнее время целиакия стала темой научных исследований и горячих дебатов. В связи с тем, что знания о целиакии и о других глютензависимых заболеваниях широко освещаются средствами массовой информации, особенно Интернетом, наблюдается удивительный для медицинских работников всего мира феномен — изменение отношения большого количества людей к продуктам, содержащим глютен. Людей, придерживающихся безглютеновой диеты (БГД), намного больше, чем больных с предполагаемой, а тем более верифицированной целиакией. Доходы мирового рынка безглютеновой продукции в 2010 г. превысили 2,5 млрд дол. США. Эта тенденция связана с тем фактом, что, помимо целиакии, существуют другие заболевания, связанные с употреблением в пищу глютена, которые так же, как и целиакия, являются проблемой для органов здравоохранения.

Цель данного обзора — систематизировать современные знания о трех основных формах глютензависимых заболеваний — аллергии на пшеницу, целиакии и непереносимости глютена без целиакии.

Пшеница, рис и кукуруза являются наиболее употребляемыми зерновыми культурами в мире. Пшеница — наиболее распространенный злак —

чрезвычайно востребована и насчитывает более 25 тыс. сортов. Большую часть выращиваемой в мире пшеницы употребляют в виде хлеба, хлебобулочных и макаронных изделий, а на Ближнем Востоке и Северной Африке — в виде булгура и кус-куса. Кроме того, повсеместная доступность пшеничной муки и функциональные свойства глютенных белков обусловили их широкое использование в качестве незаменимых ингредиентов пищевой промышленности.

Глютен — это основной структурный белковый компонент пшеницы. Кроме того, наряду с другими токсичными белками злаков он содержится, в частности, в таких зерновых культурах, как рожь и ячмень. Токсичные фракции глютена — глиадины и глютеины. Человечество стало употреблять зерновые продукты, содержащие глютен, около 10 тыс лет назад. Новые условия питания привели к возникновению глютензависимых реакций и заболеваний. Наиболее изученными из них на сегодняшний день являются аллергия на пшеницу и злаки, целиакия и новая форма глютен-зависимой патологии, выделенная в 2012 г., — непереносимость глютена без целиакии (НГБЦ). Пищевая аллергия связана с IgE-опосредованными реакциями, приводящими к высвобождению гистамина из базофилов и тучных клеток [21]. Целиакия является аутоиммунным заболеванием, протекающим с выработкой специфических серологических аутоантител: против тканевой трансглута-

миназы (ТТГ) и эндомиозиума (анти-эндомиозиальных антител (ЭМА)).

Помимо хорошо изученной пищевой аллергии на глютен и ставшей понятной недавно целиакии, существуют другие глютензависимые реакции. Длительное время четкого понимания их причин не было, поэтому их называли реакциями глютенной гиперчувствительности или непереносимости глютена [1–3, 9]. Понятие «непереносимость глютена» длительное время использовали в качестве синонима целиакии, особенно для того, чтобы показать, что у пациента имеются неблагоприятные побочные реакции, связанные с употреблением глютенсодержащих продуктов, и отмечается клиническое улучшение после назначения БГД, даже если пациент не имеет доказанной целиакии [14, 16]. Другие авторы предложили рассматривать понятие «непереносимость глютена» как ширму, скрывающую различные понятия, включая собственно целиакию и другие состояния, связанные с употреблением глютена, например, герпетический дерматит Дюринга, глютенная атаксия и аллергия на злаки [15]. Позднее понятие «непереносимость глютена» стали применять для обозначения малосимптомных состояний, запускающихся употреблением глютенсодержащих продуктов при отсутствии в крови антител к ТТГ, анти-ЭМА и собственно энтеропатии у лиц с переменным HLA-статусом (носителями и неносителями HLA DQ2/DQ8-генов), а также с переменным наличием в крови антител к глиадину [13, 22]. Со временем термин, обозначающий подобную непереносимость глютена, трансформировался в название «непереносимость глютена без целиакии», которую в 2012 г. выделили в отдельную нозологию согласно диагностическим критериям, принятым в Осло в том же году [12]. В настоящее время диагноз НГБЦ относится к диагнозам исключения после исключения целиакии и аллергии на пшеницу у лиц, имеющих неблагоприятные побочные реакции, связанные с употреблением глютена, и отмечающих улучшение симптоматики после полного устранения глютена или снижения его содержания в рационе питания.

**Аллергические реакции на пищу** (в данном случае — на глютенсодержащие продукты) возникают в первые минуты или часы после их употребления. Пищевая аллергия (ПА) представляет собой патологическую иммунологическую реакцию на белки пшеницы. В зависимости от дозы употребленного аллергена и состояния иммунной системы при пищевой аллергии возникают классические аллергические проявления с

поражением кожи (атопические дерматиты, крапивница), желудочно-кишечного тракта и/или дыхательных путей (ринит, астма) вплоть до анафилаксии. Ключевую роль в патогенезе этих заболеваний играют антитела IgE.

Распространенность ПА на пшеницу, по данным разных исследований, сильно варьирует. Например, в популяционных когортных исследованиях, проведенных в Стокгольме, чувствительность к пшенице среди 2336 четырехлетних детей составила 4 % [6,7], постепенно снижаясь с увеличением возраста. В другом длительном исследовании, в котором наблюдали 273 ребенка в возрасте от 2 до 10 лет, пришли к противоположным выводам, выявив преобладание антител IgE к пшенице, прогрессивно возрастающее с увеличением возраста, с 2 до 9 % [13]. У взрослых американцев в 0,4 % случаев первичного обращения к врачу выявлено ПА на пшеницу или глютен [22]. В исследованиях, проведенных в Великобритании и Германии, установлено, что у взрослых лиц фактическое преобладание чувствительности к пшенице, связанное с IgE, было выше (> 3 % в нескольких исследованиях), чем ожидаемое (< 1 %) [26].

Диагностика ПА на пшеницу базируется на традиционных прик-тестах. В некоторых случаях применяют тесты с пероральным приемом глиадина для установления диагноза пищевой аллергии и прогноза.

**Аутоиммунные реакции, связанные с употреблением глютена**, возникают через несколько недель и даже лет после начала употребления в пищу глютенсодержащих продуктов.

Целиакия является классическим примером аутоиммунного заболевания, возникающего в ответ на контакт с абсолютно непереносимым генетически предрасположенными лицами глютенном. Целиакия считается наиболее частым заболеванием тонкой кишки в странах, где преимущественно проживают европеоиды (Европа, Северная и Южная Америка, Австралия), поражающим приблизительно 1 % общего населения. Интересно, что недавние исследования выявили тенденцию к увеличению заболеваемости целиакией в течение последних нескольких десятилетий по причинам, остающимся до конца неясными [5, 7]. Эпидемиологические исследования показали, что целиакия распространена и в других частях света, включая Северную Африку, Ближний Восток и часть Азиатского континента. Отмечается тенденция к росту заболеваемости целиакией во многих развивающихся странах в связи с навязываемыми средствами массовой информации трендовыми особенностями «за-

падного» типа питания. Например, во многих странах Азии происходит снижение потребления риса на душу населения наряду с увеличением потребления продуктов из пшеницы. Повышение уровня доходов и урбанизация являются важными движущими силами увеличения потребления пшеницы в мире. В то время как продукты из пшеницы являются обычной пищей в западном обществе, в традиционных «рисовых» странах Азии она становится все более популярной. Вследствие упомянутых пищевых тенденций в ближайшем будущем ожидается рост заболеваемости целиакией и в азиатских странах.

Генетическая предрасположенность играет ключевую роль в развитии целиакии. В последнее время был достигнут значительный прогресс в идентификации генов, ответственных за развитие этого заболевания [8, 10, 24, 25]. Возникновение целиакии связано с лейкоцитарными антигенами главного комплекса гистосовместимости — HLA II класса, известными как HLA-DQ2 и HLA-DQ8 и расположенными на хромосоме 6p21. У абсолютного большинства (около 95%) больных целиакией экспрессируются гены, кодируемые белком HLA-DQ2 главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II. Другие пациенты HLA-DQ8-позитивны. HLA-DQ2-гаплотип является широко распространенным в европеоидной популяции, что свидетельствует о том, что наличие HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 необходимо для развития болезни, но само по себе не является достаточным, так как ожидаемый риск эффектов составляет от 36 до 53%. Не-HLA гены также вносят лепту в создание дополнительного генетического фона. Таким образом, вероятность развития целиакии зависит от множества генов [10].

**Клинические проявления целиакии** достаточно разнообразны и не исчерпываются одним только поражением желудочно-кишечного тракта. Сюда относятся как кишечные проявления классической целиакии — мальабсорбция, хроническая диарея, потеря массы тела, так и атипичные, внекишечные проявления — анемия, остеопороз, глютенная атаксия и полинейропатия, поражение кожи по типу герпетиформного дерматита Дюринга и т. д. Риск развития целиакии возрастает при наличии дополнительных факторов риска: семейного анамнеза целиакии, аутоиммунных заболеваний, дефицита IgA, некоторых генетических нарушений (синдромы Дауна, Тернера, Уильяма), при сахарном диабете 1 типа и тиреоидите.

**Диагностика целиакии** базируется на инициальном серологическом анализе крови. Для пра-

вильного начального скрининга необходимо определить в крови антитела IgA к ТТГ. Выявление анти-ЭМА подтверждает диагноз. Согласно современным данным, антитела к деаминированным пептидам глиаина (анти-ДГП), особенно IgG, повышают чувствительность и специфичность анти-ТТГ и анти-ЭМА с возможностью лучшего выявления целиакии у лиц с IgA-дефицитом и у детей до 3 лет [11, 17]. Высокий уровень анти-ТТГ, анти-ДГП и анти-ЭМА-антител (более 10 норм) ассоциирован с глютенной энтеропатией, что подтверждено в большинстве исследований [20]. Для лиц с целиакией и IgA-дефицитом рекомендуется использовать IgG-тесты.

Биопсия слизистой оболочки (СО) тонкой кишки является важным диагностическим этапом, подтверждающим или исключающим наличие целиакии у лиц со слабопозитивными титрами антител и незначительной клинической симптоматикой. Характерные для целиакии гистологические изменения включают: повышение количества интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) (> 25 лимфоцитов на 100 энтероцитов), углубление крипт и частичную или полную атрофию ворсинок при уменьшении величины ворсинково-криптового отношения [23].

Разнообразие неоднозначных клинических и лабораторных находок делает диагностику целиакии затруднительной для многих врачей. Поэтому С. Catassi и А. Fasano в 2010 г. предложили «правило четверки», существенно облегчающее постановку диагноза целиакии [4].

Основные диагностические критерии целиакии:

1. Типичная симптоматика (классическая целиакия).
2. Выявление в сыворотке крови высоких титров специфических для целиакии IgA-антител.
3. HLA-DQ2- или HLA-DQ8-позитивный генотип.
4. Энтеропатия, верифицированная при биопсии СО тонкой кишки.
5. Положительный ответ на БГД.

Согласно «правилу четверки» при наличии четырех из пяти пунктов диагноз целиакии считается подтвержденным.

### **Непереносимость глютена без целиакии**

Увеличение рынка безглютеновых продуктов в США за последние 10 лет сделало актуальным вопрос о существовании глютензависимых реакций, отличных от целиакии и ПА. Проведенные исследования показали, что, помимо целиакии и ПА, существуют реакции, для которых нельзя установить аллергический или аутоиммунный механизм их возникновения. На сегодняшний

день их обозначают как непереносимость глютена без целиакии.

*НГБЦ определяют как наличие неблагоприятных реакций на употребление глютена после исключения их аллергического или аутоиммунного генеза (диагноз исключения). Для НГБЦ характерны:*

- отрицательные результаты аллергических проб к пшенице (прик-тесты, отсутствие титров IgE к пшенице или глютену);
- отрицательные результаты серологических проб, специфичных для целиакии (анти-ЭМА и/или анти-ТТГ, анти-ДППГ);
- отсутствие морфологических признаков энтеропатии с возможным наличием в крови биомаркеров естественных иммунных реакций к глютену (антител к глиадину (АГА) — анти-АГА);
- клиническая симптоматика, сходная с целиакией и/или ПА, у пациентов, отмечающих улучшение после начала БГД.

Проявления НГБЦ схожи с таковыми целиакии, но с преобладанием внекишечных симптомов (нарушения поведения, депрессия, анемия, боли в костях и суставах, судороги, мышечная слабость, потеря массы тела, головные боли, экзема или другие кожные высыпания, хроническая усталость. Со стороны желудочно-кишечного тракта при НГБЦ чаще отмечается боль в животе, вздутие, диарея или запор. Специфические лабораторные тесты, подтверждающие или исключающие наличие НГБЦ, отсутствуют.

Для упрощения постановки диагноза НГБЦ можно воспользоваться диагностическими критериями, предложенными U. Volta и R. Giorgio в 2012 г.

#### **Диагностические критерии непереносимости глютена без целиакии**

- Употребление или введение глютена быстро вызывает возникновение неблагоприятных кишечных или внекишечных реакций.
- Симптоматика и жалобы быстро исчезают после исключения глютена из рациона питания.
- Повторное введение глютена возвращает симптоматику.
- Тест на наличие IgE-антител к пшенице и глютену, а также кожные прик-тесты отрицательные.
- Отрицательны серологические тесты, специфичные для целиакии (анти-ТТГ, анти-ЭМА, анти-ДППГ-антитела).
- Тест на наличие анти-АГА-антител, преимущественно класса IgG, позитивный у более чем половины пациентов.
- Отсутствие энтеропатии по результатам интестинальной биопсии при выявлении повы-

шенного количества интраэпителиальных лимфоцитов.

- HLA-DQ2/DQ8-тесты позитивны у 40 % пациентов.

#### **Дифференциальная диагностика пищевой аллергии, целиакии и непереносимости глютена без целиакии**

Три вида глютензависимых реакций отличаются по клиническим, биологическим, генетическим и гистологическим особенностям, что позволяет провести дифференциальную диагностику. При наличии у больного ПА иногда достаточно наличия типичных клинических аллергических проявлений, чтобы с высокой вероятностью заподозрить аллергию и отличить ее от двух других видов глютензависимых заболеваний.

Выявление специфических биомаркеров ПА и целиакии — первый шаг в непросто диагностическом процессе, который должен включать генетическое исследование и морфологический анализ СО тонкой кишки. После исключения целиакии и ПА у лиц, отмечающих связь жалоб с употреблением глютеносодержащих продуктов, и улучшения самочувствия после исключения глютена из рациона, можно заподозрить наличие НГБЦ.

#### *Современная классификация и дифференциальная диагностика глютензависимых заболеваний*

Механизмы патогенеза

- Аутоиммунный
  - Целиакия
    - Классическая
    - Атипичная
    - Потенциальная
  - Глютеносодержащая атаксия
  - Герпетиформный дерматит Дюринга
- Аллергический
  - Аллергия на пшеницу
    - Респираторная аллергия
    - Пищевая аллергия
    - Крапивница
- Ни тот, ни другой (врожденный иммунитет?)
  - Непереносимость глютена без целиакии

#### **Лечение глютензависимых заболеваний**

Лечение глютензависимых заболеваний основано на исключении глютеносодержащих продуктов из рациона питания больного. На сегодняшний день существует множество готовых продуктов питания, полностью лишенных глютена и гарантирующих пациентам абсолютную безопасность. Эти продукты обозначаются специаль-

ной международной маркировкой — перечеркнутый колос пшеницы. Больные целиакией нуждаются в строжайшей пожизненной аглиадиновой диете. В отношении других глютензависимых заболеваний четких рекомендаций насчет длительности элиминационных диет пока нет. Необходимо провести дополнительные исследования, в которых будут определены перечень токсичных злаков, допустимые пороги содержания глютена в продуктах питания и длительность диетотерапии для лиц с аллергией на глютен и с НГБЦ. Необоснованная приверженность людей аглиадиновой диете является опасной, так как лишает их необходимых нутриентов и витаминов, содержащихся в злаках.

## Выводы

На сегодняшний день очевидно, что глютензависимые заболевания и реакции не ограничиваются одной целиакией. Врачам приходится иметь дело с целым спектром глютензависимых заболеваний, основными из которых признаны целиакия, аллергия на злаки и непереносимость глютена без целиакии. Глютен является одним из наиболее распространенных пищевых компонентов у большинства народов, преимущественно европейцев. Наблюдается глобальная тенденция к увеличению потребления глютена, что, возможно, объясняет факт возникновения «эпидемии» целиакии и появления новых глютензависимых заболеваний [6, 18, 19].

## Список литературы

- Anderson L.A., McMillan S.A., Watson R.G. et al. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or «gluten sensitivity» // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 146—151.
- Brandtzaeg P., Halstensen T.S., Ken K. et al. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes // *Gastroenterology.* — 1989. — Vol. 97. — P. 1562—1584.
- Catassi C., Fasano A. Celiac disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24. — P. 687—691.
- Catassi C., Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms // *Am. J. Med.* — 2010. — Vol. 123. — P. 691—693.
- Catassi C., Gobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking. Especially in the developing world // *Dig. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 39. — P. 908—910.
- Catassi C., Kryszak D., Bhatti B. et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974 // *Ann. Med.* — 2010. — Vol. 42. — P. 530—538.
- Catassi C., Kryszak D., Louis-Jacques O. et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1454—1460.
- van Heel D.A., Franke L., Hunt K.A. et al. A genom-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL-2 and IL-1 // *Nat. Genet.* — 2007. — Vol. 39. — P. 827—829.
- Hoffenberg E.J., MacKenzie T., Barriga K.J. et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease // *J. Pediatr.* — 2003. — Vol. 143. — P. 308—314.
- Hunt K.A., Zhemakowa A., Turner G. et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response // *Nat. Genet.* — 2003. — Vol. 40. — P. 395—402.
- Liu E., Li M., Emery L. et al. Natural history of antibodies to deamidatedgliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2007. — Vol. 45. — P. 293—300.
- Ludvigsson J.F., Lefler D.A., Bai J.C. et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 43—52.
- Matricardi P.M., Bockelbrink A., Beyer K. et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort // *Clin. Exp. Allergy.* — 2008. — Vol. 38. — P. 493—500.
- Ostblom E., Lilja G., Ahlstedt S. et al. Patterns of quantitative food-specific IgE antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children // *Allergy.* — 2008. — Vol. 63. — P. 418—424.
- Ostblom E., Lilja G., Pershagen G. et al. Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life // *Clin. Exp. Allergy.* — 2008. — Vol. 38. — P. 1325—1332.
- Ostblom E., Wickman M., van Hage M., Lilja G. Reported symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year-old children // *Acta Paediatr.* — 2008. — Vol. 97. — P. 85—90.
- Prince H.E. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidatedgliadin peptides // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2006. — Vol. 13 (1). — P. 150—151.
- Rubio-Tapia A., Kyle R.A., Kaplan E.L. et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137. — P. 88—93.
- Sapone A., Lammers K.M., Casotato V. et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity // *BMC. Med.* — 2011. — Vol. 9. — P. 23.
- Sugai E., Hwang H.J., Vazquez H. et al. New serology assays can detect gluten sensitivity among enteropathy patients seronegative for anti-tissue transglutaminase // *Clin. Chem.* — 2010. — Vol. 56. — P. 661—665.
- Tanabe S. Analysis of food allergen structures and development of foods for allergic patients // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 2008. — Vol. 72. — P. 649—659.
- Vierik K.A., Koehler K.M., Fein S.B., Street D.A. Prevalence of self-reported food allergy in American adults and use of food labels // *J. Allerg. Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 1504—1510.
- Villanacci V., Corazza G.R. Coeliac disease // *J. Clin. Pathol.* — 2005. — Vol. 58. — P. 573—574.
- Wolters V.M., Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical amplifications // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 190—195.
- Zhemakowa A., Alizadeh B.Z., Bevova M. et al. Novel association in chromosome 4q27 region with rheumatoid arthritis and confirmation of type 1 diabetes point to a general risk locus for autoimmune diseases // *Am. J. Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 81. — P. 1284—1289.
- Zuidmeer L., Goldhahn K., Rona R.J. et al. The prevalence of plant food allergies: a systematic review // *J. Allerg. Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 121. — P. 1210—1218.

О. Ю. Губська

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Нове розуміння спектра глютензалежних захворювань

У статті наведено сучасні дані щодо класифікації, діагностичних та лікувальних підходів при різних видах харчового несприйняття глютену — целиакії, алергії на глютен та несприйнятті глютену без целиакії. Практичним лікарям необхідно знати відмінності у клінічних виявах та протоколах курації стосовно осіб з перерахованою патологією. Необхідне чітке виконання вимог рекомендацій та стандартів з діагностики та лікування захворювань, що обговорюються.

**Ключові слова:** целиакія, несприйняття глютену без целиакії, стандарти діагностики, безглютенова дієта.

O. Ju. Gubska

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## The new understanding of the gluten-associated disorders

This article presents recent data concerning classifications, diagnostic and treatment approaches to the different types of gluten-associated disorders, celiac disease, allergy to gluten and non-celiac gluten rejection. The physicians of general practice have to be aware of the differentiations in the clinical manifestation and curative protocols for the persons with above mentioned pathologies. The strict compliance with the requirements of the current guidelines and standards for the treatment of these diseases is strongly required.

**Key words:** celiac disease, non-celiac gluten rejection, standards of diagnosis, gluten-free diet.

---

### Контактна інформація

Губська Олена Юріївна, д. мед. н., проф. кафедри

01004, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17, МКЛ № 18

Тел. (44) 234-59-15

*Стаття надійшла до редакції 9 січня 2014 р.*