

Клинико-лабораторные особенности непереносимости глютена без целиакии

Цель работы — исследовать особенности клинического течения непереносимости глютена без целиакии (НГБЦ), ее лабораторные (серологические, генетические) проявления и морфологические признаки и сравнить с таковыми при целиакии.

Материалы и методы. 30 пациентов гастроэнтерологического профиля с высоким риском пищевой непереносимости глютена. Включенным в исследование выполнялось генотипирование HLA DQ2/DQ8; определение сывороточных титров антител к глиадину IgA, IgG (АГА IgA/IgG), тканевой трансглутаминазе IgA (ТТГ IgA) и эндомизиуму IgA (ЭМА IgA). Пищевая аллергия исключалась проведением анализа крови с определением антител к пшенице IgE. Все исследуемые подвергались верхней эндоскопии с биопсией слизистой оболочки (СО) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и последующим морфологическим анализом биоптатов. В процессе исследования включенные пациенты распределились на две группы: целиакия и НГБЦ.

Результаты и обсуждение. Пациенты с целиакией и НГБЦ имели ряд сходных клинических гастроэнтерологических и внекишечных симптомов, перекрывающих друг друга (диарею, боль в животе, метеоризм, боли в костях и суставах, судороги, необъяснимую анемию) и не позволяющих дифференцировать патологии между собой. Больные целиакией были серопозитивны по основным серологическим биомаркерам целиакии (ТТГ и ЭМА), тогда как лица с НГБЦ были серонегативны по данным биомаркерам. Обе группы лиц с непереносимостью глютена были серопозитивны по наличию в крови повышенных титров антител к глиадину (АГА IgA/IgG). Морфологический анализ биоптатов СО ДПК у больных целиакией выявил различные стадии атрофии СО. Количество интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) в группе целиакии достоверно превышало таковую при НГБЦ и составляло $(41,35 \pm 11,30)/100$ эпителиальных клеток. У лиц группы НГБЦ атрофических изменений СО ДПК не наблюдалось. При этом отмечалась достоверно выраженная интраэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация — $(26,56 \pm 2,73)/100$.

Выводы. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что отчетливые клинические отличия между целиакией и НГБЦ отсутствуют, в то время как серологические отличия между ними существенны. Пациенты с НГБЦ не имеют достоверно повышенных титров ТТГ и ЭМА, зато практически у всех отмечено повышение концентрации АГА IgA/IgG, что дает возможность осуществлять лабораторный этап дифференциальной диагностики с целиакией. При НГБЦ атрофия СО отсутствует, при этом у всех выявлено достоверное повышение количества ИЭЛ, не достигающее уровня, характерного для целиакии.

Ключевые слова:

непереносимость глютена без целиакии, целиакия, серологическая диагностика, морфологическая диагностика, интраэпителиальный лимфоцитоз.

За последние 15 лет украинскими врачами уже накоплен определенный опыт диагностики и лечения целиакии. В документах Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO) 2013 года целиакия определяется как хроническая, иммунологически опосредованная форма энтеропатии, поражающая тонкую кишку генетически предрасположенных детей и взрослых и возникающая при употреблении глютенсодержащей пищи [5, 14] (синонимы — нетропическая спру,



Е.Ю. Губская

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Губська Олена Юрївна
д. мед. н., проф. кафедри
внутрішньої медицини № 1

01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17,
МКЛ № 18

Стаття надійшла до редакції
14 січня 2014 р.

глютеновая энтеропатия). Очередной проблемой для практических врачей становится выделение новой нозологии, связанной с другим видом пищевой непереносимостью глютена, — непереносимости глютена без целиакии (НГБЦ) [6], имеющей свои особенности клинического течения и диагностики, знание которых совершенно необходимо как для правильной постановки диагноза, так и проведения дифференциальной диагностики с целиакией.

Что такое НГБЦ и когда врачу следует о ней думать? НГБЦ — это новое понятие, вытеснившее существовавшие не так давно термины «непереносимость глютена», «гиперчувствительность к глютену» и другие, которые использовались в тех случаях, когда не удавалось подтвердить наличие целиакии (заболевание не соответствовало диагностическим критериям целиакии WGO и ESPGHAN). При этом у пациента имелись четкие указания на наличие неблагоприятных побочных реакций, возникающих в связи с употреблением глютеносодержащих продуктов, и отмечалось достоверное клиническое улучшение после назначения безглютеновой диеты [1, 13]. Другие исследователи предполагали, что словосочетание «непереносимость глютена» — лишь ширма, скрывающая различные патологические процессы, включая истинную целиакию и другие неклассифицированные на тот момент заболевания, связанные с употреблением глютена. К таковым относится герпетиформный дерматит Дюринга, глютеновая атаксия и аллергия на злаки [2].

Позднее понятие непереносимости глютена стало применяться для обозначения малосимптомных состояний, запускающихся употреблением глютеносодержащих продуктов при отсутствии в крови антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизиуму и самой энтеропатии у лиц с переменным HLA-статусом (носителями и неносителями HLA-DQ2/DQ8 — генов) и переменным присутствием антител к глиадину [3, 12]. Такой взгляд на непереносимость глютена очень близок сегодняшнему понятию НГБЦ, которое отражает наличие патологического состояния, связанного с определенными иммунологическими, морфологическими и клиническими проявлениями непереносимости глютена у лиц с исключенной целиакией [7, 10, 11]. НГБЦ протекает по своим — неиммунологическим и неаллергическим механизмам, не имеет характерного для целиакии поражения слизистой оболочки тонкой кишки (собственно энтеропатии) и диагностируется у лиц, отмечающих непереносимость злаков и значительное улучшение самочувствия после прекращения упо-

ребления глютена. Таким образом, НГБЦ должна предполагаться у больных, не имеющих целиакии (не соответствуют диагностическим критериям целиакии) и пищевой аллергии на пшеницу [4, 6, 9].

Цель исследования — изучение особенностей клинического течения непереносимости глютена без целиакии, ее лабораторных (серологических, генетических) и морфологических признаков.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов гастроэнтерологического профиля, имевших различные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, высокий риск непереносимости глютена и обратившихся за консультацией на кафедру внутренней медицины № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца и Украинско-немецкий гастроэнтерологический центр БИК-Киев за период 2011–2013 гг. Возраст пациентов колебался от 21,6 до 40,9 года. Гендерное распределение составило 17 мужчин и 13 женщин.

Клинически симптоматика и жалобы пациентов анализировались, исходя из гастроинтестинальных и внекишечных проявлений. Всем включенным в исследование выполнялась следующая диагностическая программа: генотипирование HLA-DQ2/DQ8; определение титров антител к глиадину IgA, IgG (AGA IgA/IgG), тканевой трансглутаминазе IgA (TTG IgA) и эндомизиуму IgA (ЭМА IgA). Аллергия на пшеницу исключалась проведением анализа крови с определением титра антител к пшенице IgE. Видеогастродуоденоскопия (ВДДС) с биопсией СО залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки выполнялась всем серопозитивным пациентам.

Таким образом, в процессе исследования были сформированы две группы — НГБЦ и целиакия. В группу лиц с целиакией вошли 14 пациентов, соответствовавших диагностическим критериям целиакии, предложенным WGO (2012 г.) и ESPGHAN (2012 г.). В группу лиц с НГБЦ были отнесены 16 пациентов, соответствовавших предложенным в Осло в 2012 г. критериям НГБЦ [5, 6, 14] и не соответствовавших диагностическим критериям целиакии. Все пациенты дали информированное согласие на проведение исследования.

Результаты и обсуждение

Клинические и лабораторные характеристики включенных в исследование пациентов представлены в таблице.

Как видно из результатов, представленных в таблице, пациенты с целиакией и НГБЦ имели

Таблиця. Клинические и лабораторные характеристики обследованных групп

Показатель	Целиакия	НГБЦ
Количество лиц	14	16
Возраст на момент исследования	29,3 ± 7,7	32,5 ± 8,4
Пол (м/ж)	9/5	8/8
Жалобы — желудочно-кишечная симптоматика	Хроническая диарея, боль в животе, вздутие, слабость, зловонный стул	Диарея, потеря веса, боль в животе, метеоризм
Внекишечные жалобы	Боли в мышцах, по ходу костей, остеопороз, нарушения настроения, судороги мышц, бесплодие, тиреозит, необъяснимая анемия	Боли в костях и суставах, остеопороз, мышечные судороги, глоссит, анемия
Серология крови:		
— ТТГ IgA	13 позитивны 1 негативен	Все негативны
— ЭМА IgA	12 позитивны 2 негативны	Все негативны
— АГА IgA/IgG	Позитивны	Позитивны
— Антитела к пшенице IgE	9 негативны 5 не определялись	9 негативны 7 не определялись
— Генотип HLA DQ2/DQ8	9 позитивны 5 не определялся	5 позитивны 6 негативны 5 не определялся

Примечание. ТТГ IgA — антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, ЭМА IgA — антитела к эндомиозиуму IgA, АГА IgA/IgG — антитела к глиадину IgA/IgG.

ряд сходных гастроэнтерологических и внекишечных симптомов, перекрывающих друг друга, а именно: диарею, боль в животе, метеоризм, боли в костях и суставах, судороги, необъяснимую анемию. Указанные проявления не являются специфическими и не позволяют дифференцировать между собой целиакию и НГБЦ.

Больные целиакией были серопозитивны по основным диагностическим серологическим биомаркерам целиакии ТТГ+ и ЭМА+ (93 и 86 % соответственно), тогда как все лица с НГБЦ были серонегативны по данным биомаркерам. При этом обе группы лиц с непереносимостью глютена были позитивны по наличию в крови повышенных титров антител к глиадину (АГА IgA/IgG+). В группе больных целиакией 9 из 14 пациентов были носителями HLA DQ2/DQ8⁺ (64,3 %) (у 5 больных исследование не проводилось). Среди лиц с НГБЦ носительство HLA DQ2/DQ8⁺ выявлено у 5 (31,25 %) лиц, неносителями упомянутых генов оказались 6 (37,5 %) человек. Аллергия на пшеницу исключена у большинства — у 64 % больных группы целиакии и у 56,25 % лиц с НГБЦ.

Морфологический анализ биоптатов СО ДПК у больных целиакией выявил различные стадии атрофии СО согласно классификации М. Марш [8]. Количество интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) в группе целиакии достоверно превышало таковую при НГБЦ и составляло (41,35 ± 11,30)/100 эпителиальных клеток. Верхней границей нормального количества ИЭЛ

считается 25/100, пограничным уровнем повышения — 25–30/100. Для нелеченой целиакии диагностическим является повышение количества ИЭЛ более 30/100 клеток [8]. У лиц группы НГБЦ атрофических изменений СО ДПК не наблюдалось. При этом отмечалась достоверно выраженная интраэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация (ИЛИ) от 25 до 30/100 клеток — (26,56 ± 2,73)/100 (рисунок).

В данном исследовании мы проанализировали клинические, лабораторные (иммунологические, генетические) и морфологические характе-

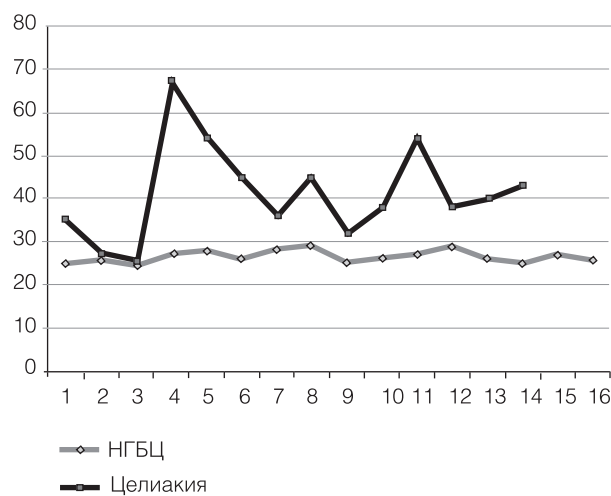


Рисунок. Количество интраэпителиальных лимфоцитов в биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных целиакией и непереносимостью глютена без целиакии ($p \leq 0,05$)

ристики лиц с целиакией и НГБЦ, необходимые для диагностики НГБЦ. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что отчетливые клинические различия между целиакией и НГБЦ отсутствуют, в то время как серологические отличия между ними существенны. Именно они значительно облегчают понимание врача в дифференцировке аутоиммунных реакций у больных целиакией (практически все больные глютеновой энтеропатией позитивны одновременно по двум биомаркерам — ТТГ+ и ЭМА+). Кроме того, лица с целиакией в подавляющем большинстве являются носителями позитивных титров антител к глиадину (АГА IgA/IgG+). Пациенты с НГБЦ не имеют достоверно повышенных титров ТТГ- и ЭМА-, зато практически у всех отмечено повышение концентрации АГА IgA/IgG+. Именно наличие в обеих группах повышенных титров АГА делает серологическую картину сходной относительно выявления реакций непереносимости глютена, в то время как при НГБЦ никогда не выявляются биомаркеры аутоиммунного поражения, характерного для целиакии.

Следующим важнейшим аспектом дифференциальной диагностики целиакии и НГБЦ является морфологическая картина СО ДПК. При целиакии она характеризуется различной выраженностью атрофии. При НГБЦ атрофия СО отсутствует, однако в биоптатах всех пациентов достоверно повышено количество ИЭЛ, не достигающее выраженности ИЭЛ при целиакии. Таким образом, для НГБЦ диагностически значимым морфологическим критерием является выявление повышения количества ИЭЛ от 20 до 30 на 100 эпителиальных клеток.

Выводы

Таким образом, на сегодняшний день новым актуальным вопросом медицины стала диагностика непереносимости глютена без целиакии, осуществление которой невозможно без четкого следования принятым международным стандартам и рекомендациям, согласно которым диагноз непереносимости глютена без целиакии является диагнозом исключения после полного обследования пациента и исключения у него целиакии и аллергии на пшеницу.

Список литературы

- Bardella M.T., Fredella C., Saladino V. et al. Gluten intolerance: gender-and-age-related differences in symptoms // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 40.— P. 15—19.
- Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 106.— P. 508—514.
- Bizzaro N., Tozzoli R., Villalta D. et al. Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance // *Clin. Rev. Allergy Immunol.*— Published Online First: 23 December, 2010.
- Catassi C., Fasano A. Celiac disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 24.— P. 687—691.
- European Society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease // *JPGN.*— Vol. 54, N 1.— P. 136—160.
- Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C. et al. The Oslo definitions for celiac disease and related terms // *Gut.*— 2013.— Vol. 62.— P. 43—52.
- Massari S., Liso M., De Santis L. et al. Occurrence of nonceliac gluten sensitivity in patients with allergic disease // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 2011.— Vol. 155.— P. 389—394.
- Meijers J.W. Histological aspects of celiac disease and its complications.— 2006.— 195 p.
- Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition // *Arch. Dis. Child.*— 1990.— Vol. 65.— P. 909—911.
- Sapone A., Lammers K.M., Casolaro 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. 3.
- Sapone A., Lammers K.M., Mazzarella G. et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease // *Int. Arch. Allergy Immunol.*— 2010.— Vol. 152.— P. 75—80.
- Troncone R., Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity // *J. Intern. Med.*— 2011.— Vol. 269.— P. 582—590.
- Walker-Smith J.A. Transient gluten intolerance // *Arch. Dis. Child.*— 1996.— Vol. 74.— P. 183.
- WGO Global guidelines of Celiac disease // *J. Clin. Gastroenterol.*— Vol. 47, N 2.— P. 121—126.

О.Ю. Губська

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Клініко-лабораторні особливості несприйняття глютену без целиакиї

Мета роботи — дослідити особливості клінічного перебігу несприйняття глютену без целиакиї (НГБЦ), його лабораторні (серологічні, генетичні) вияви й морфологічні ознаки та порівняти з такими в осіб із верифікованою целиакією.

Матеріали та методи. 30 пацієнтів гастроентерологічного профілю з високим ризиком харчового несприйняття глютену. Залученим у дослідження особам виконували генотипування HLA DQ2/DQ8; визначали сироваткові титри антитіл до глиадину IgA, IgG (АГА IgA/IgG), тканинної трансглутамінази IgA (ТТГ IgA) та ендомізіуму IgA (ЕМА IgA). Харчову алергію виключали проведенням аналізу крові з визначенням титру антитіл до пшениці IgE. Усім досліджуваним виконувалася верхня ендоскопія з біопсією слизової оболонки (СО) дванадцятипалої кишки (ДПК) та подальшим морфологічним дослідженням біоптатів. У процесі дослідження хворі розподілилися на дві групи: целиакія та НГБЦ.

Результати та обговорення. Хворі на целиацію та НГБЦ мали подібні клінічні (гастроентерологічні та позакишкові) вияви (діарею, біль у животі, метеоризм, біль у кістках і суглобах, судоми, неояснену анемію), які не дають змогу диференціювати обидві патології. Хворі на целиацію були серопозитивними за обома серологічними біомаркерами целиакії (ТТГ та ЕМА), у той час як особи з НГБЦ були серонегативними за обома біомаркерами. Обидві групи пацієнтів з несприйняттям глютену були серопозитивними за наявністю у крові підвищених титрів антитіл до гліадину (АГА IgA/IgG). Морфологічний аналіз біоптатів СО ДПК у хворих на целиацію встановив різні стадії атрофії СО ДПК. Кількість інтраепітеліальних лімфоцитів (ІЕЛ) у хворих на целиацію вірогідно перевищувала таку при НГБЦ та складала $(41,35 \pm 11,30)$ на 100 епітеліальних клітин. У групі НГБЦ атрофічних змін СО ДПК не спостерігалось. При цьому відмічалася вірогідно підвищена кількість ІЕЛ — $(26,56 \pm 2,73)/100$.

Висновки. Результати нашого дослідження свідчать про те, що чіткої різниці у клінічних виявах целиакії та НГБЦ немає, водночас існує суттєва серологічна різниця. Хворі на НГБЦ не мають вірогідно підвищених сироваткових титрів ТТГ і ЕМА порівняно з хворими на целиацію, проте практично в усіх спостерігається підвищення концентрації АГА IgA/IgG, що дає можливість здійснювати лабораторний етап диференційної діагностики НГБЦ та целиакії. При НГБЦ атрофія СО відсутня, але в усіх пацієнтів встановлено вірогідне підвищення кількості ІЕЛ, яке не досягає такого рівня, як у хворих на целиацію.

Ключові слова: несприйняття глютену без целиакії, целиакія, серологічна діагностика, морфологічна діагностика, інтраепітеліальний лімфоцитоз.

O.Ju. Gubska

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Clinical and laboratory characteristics of non-celiac gluten sensitivity

Objective. To evaluate clinical and laboratory characteristics of non-celiac gluten sensitivity (NCGS) (serological, genetics) and its morphological signs and compare with celiac disease group.

Materials and methods. We observed 30 gastroenterological patients (pts) with high risk of gluten intolerance. All included pts were examined with genetic tests (HLA-DQ2/DQ8 – genotyping); serological tests – gliadinab AGA IgA, IgG, tissue transglutaminase (TTG IgA (TTF IgA) and endomysiumab EMA IgA. Food allergy was excluded by blood test – IgE to wheat. Upper endoscopy with duodenal biopsy was done to all included patients.

Results and discussion. Clinical symptoms of NCGS and celiac disease (CD) are similar that is why it is not possible to differentiate mentioned conditions by their clinical picture (diarrhea, recurrent abdominal pain, bloating, bones pain, non-explained anemia). CD pts were seropositive by TTG and EMA. NCGS pts were negative by both – TG and EMA. CD and NCGS pts were positive by AGA IgA/IgG. Morphological analysis showed that all CD pts had different stages of villous atrophy. Number of intraepithelial lymphocytes in CD group was higher than then in NCGS-group $(41.35 \pm 11.30)/100$ and $(26.56 \pm 2.73)/100$ cells). NCGS pts didn't have villous atrophy but had significantly increased intraepithelial lymphocytosis.

Conclusions. We analyzed clinical and laboratory signs of NCGS and concluded that it is not possible to differentiate it with CD clinically. Serologically CD and NCGS have significantly different. NCGS pts don't have diagnostic titers of TTG and EMA as Cd pts but have increased AGA titers in both groups. Morphological analysis enlarge diagnostics possibilities for NCGS pts who have significantly increased intraepithelial count.

Key words: non-celiac gluten sensitivity, celiac disease, serological tests, morphological analysis, intraepithelial lymphocytosis.