

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616 – 056.3 – 053.2 : 664.236

**ГЛЮТЕН-ЧУТЛИВА ЕНТЕРОПАТІЯ:
СТАН ПРОБЛЕМИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ**

Горобець Анастасія Олександрівна,
nastena_hora@mail.ru

Горобець А. О.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
ДЗ "Дорожня клінічна лікарня № 1, ст. Київ" ДТГО "Південно-Західна залізниця", м. Київ, Україна

Ключові слова: діти, целиакія, глютен-залежні захворювання, непереносимість глютену без целиакії, харчова алергія на білки злаків

Вступ. Целиакія (глютен-чутлива ентеропатія, хвороба Гі-Гейтера-Гейбнера, глютенчутлиवासпру, кишечний інфантилізм) – відоме з давніх-давен захворювання, дослідження якого залишається актуальним у наш час. "Хронічна імунопосередкована хвороба тонкої кишки, що характеризується розвитком гіперрегенераторної атрофії слизової оболонки тонкої кишки у відповідь на введення глютену у генетично схильних осіб" – так визначається патологія на сучасному етапі її вивчення. Клінічні симптоми захворювання були вперше описані у I – II столітті н.е. греками Aretaios та Aurelianus, які звернули увагу на хронічні проноси з перевагою жирних випорожнень, що спостерігалися переважно у дітей та жінок, і назвали патологію "Morbuscoeliacus" або "Diathesiscoeliacus". У XVII – XIX століттях в країнах Європи з'явився термін "спру". Детальний опис захворювання було зроблено англійським лікарем Samuel J. Gee у 1888 році, американським дослідником C. Herter у 1908 році і німцем O. J. L. Neuberg у 1909 році. У 1950 році голландський педіатр W. K. Dicke пов'язав розвиток целиакії у дітей із токсичним впливом фракції пшеничного білка – гліадину [5, 6]. За даними епідеміологічних досліджень, проведеними в Європі та США, розповсюдженість глютен-чутливої ентеропатії у загальній популяції населення складає 0,5 – 1%.

Пройшло доволі багато років відтоді нами було досліджено патогенез глютен-чутливої ентеропатії та визначено елімінаційні заходи єдиним можливим методом лікування, проте проблема целиакії не може вважатися остаточно вирішеною. Така тенденція обумовлена багатьма факто-

рами. Зокрема через значну варіабельність клінічних проявів за рахунок атипичних та латентних його форм захворювання часто залишається не діагностованим. У 1991 році Річард Логан висловив думку про те, що проблема целиакії може бути порівняною із айсбергом: існує значно більше не діагностованих випадків, ніж діагностованих. Так, зокрема, у США вважають, що на кожен діагностований випадок целиакії припадає 53 випадки не діагностованого захворювання [19]. В Європі нараховують близько 2,5 млн хворих на глютен-чутливу ентеропатію, проте у 85% випадків захворювання є нерозпізнаним і хворі не отримують належного лікування [15].

Іншою проблемою є те, що надзвичайно велика кількість пацієнтів з глютен-чутливою ентеропатією тією чи іншою мірою порушують сувору аглютену діету. Це відбувається як свідомо, так і несвідомо. Дотримуватися безглютену діети доволі важко. Прихильність пацієнтів з целиакією до позитивного дотримання певних принципів харчування різноманітна. Як демонструють дослідження O. Jadresin, до 40% хворих порушують діету через невдоволеність смаком безглютену продуктів [13]. За повідомленням інших авторів, близько половини пацієнтів порушують аглютену діету, при цьому 33% – епізодично і до 14% – систематично [7, 12]. Низка досліджень причинами погрішностей у дотриманні дієтичних рекомендацій вбачають вищу вартість і меншу доступність продуктів у звичайних маркетах [18], відсутність соціальної підтримки, неможливість отримати безглютену харчування поза домом, недостатнє усвідомлення

пацієнтами наслідків порушення дієти, а також протестна поведінка підлітків [7, 17]. Тривале спостереження, яке проводилося протягом 28 років під керівництвом O'Leary, виявило, що лише 50% пацієнтів є цілком комплаєнтними до безглютенної дієти, 32% регулярно і 18% епізодично вживають глютенвмісні продукти [7, 16]. Несвідоме порушення аглютенного харчування пов'язано з вживанням так званого "прихованого" глютену [5]. Спектр продуктів, до складу яких входить глютен, на разі не обмежується крупами та хлібобулочними виробами. Даний білок входить до складу багатьох популярних продуктів, які традиційно вживає як доросле, так і дитяче населення у щоденно-му харчовому раціоні.

Окрім того, сьогодні існує значна кількість випадків, коли діагноз "целиакія" встановлюється лише на основі клінічних ознак або серологічних тестів без морфологічного підтвердження; морфологічна діагностика часто проводиться з помилками [5]. Тут варто зупинитися на захворюваннях, які за своїми клінічними і навіть деякими параклінічними проявами наслідують глютен-чутливу ентеропатію, проте є абсолютно іншими патологіями.

Проведені протягом останніх 10 років дослідження виявили існування патології, в основі якої лежать реакції, в розвитку яких неможливо встановити ані алергічний, ані аутоімунний механізм. На разі їх визначають як непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) (non-celiacglutensensitivity) [4, 20]. Таким чином, НГБЦ визначають як наявність патологічних реакцій, що розвиваються у відповідь на вживання глютену за умови виключення алергічного або аутоімунного генеза (діагноз виключення). НГБЦ характеризується: негативними результатами алергічних проб до пшениці (прік-тести, відсутність титрів IgE до пшениці або глютену); негативні результати спеціальних для целиакії серологічних досліджень (титри анти-ендомізіальних антитіл і/або антитіл до тканинної трансглютамінази); відсутність морфологічних ознак ентеропатії з можливою наявністю в крові біо-маркерів природних імунних реакцій до глютену (антитіл до гліадину); клінічна симптоматика подібна до целиакії та/або харчової алергії, у пацієнтів, які відзначають покращення після початку аглютенної дієти.

У клінічній картині НГБЦ переважають наступні позакишечні симптоми: порушення поведінки, психоемоційні розлади, анемія, артралгії та оссалгії, судоми, м'язева гіпотонія, втрата ваги, головні болі, шкірний висип, хронічна втома. З боку шлунково-кишкового тракту при НГБЦ типовими проявами є абдомінальний біль, метеоризм, розлади випорожнень у вигляді діареї або закрепи. Специфічні лабораторні тести, що підтверджують або виключають діагноз НГБЦ, відсутні. Для спрощення встановлення діагнозу НГБЦ можна скористатися діагностичними критеріями, запропонованими U. Volta і R. Giorgio 2012 року. Дані критерії включають: швидке виникнення патологічних кишечних та/або позакишечних реакцій після вживання або введення глютену; зникнення симптоматики та скарг після виключення глютену з харчового раціону; розвиток симптоматики після повторного введення глютену; негативні тести на наявність IgE-антитіл до пшениці, а також шкірні прік-тести; негативні специфічні

для целиакії серологічні маркери; позитивний тест на наявність агліадинових антитіл переважно IgG (виявляється більш ніж у половині пацієнтів); Відсутність ентеропатії за результатами інтестинальної біопсії при виявленні підвищеної кількості інтраепітеліальних лімфоцитів; позитивні HLA-DQ2/DQ8 тести (виявляються у 40% пацієнтів).

Останні дослідження акцентують увагу на можливу роль здатних до бродіння олігосахаридів, моносахаридів, дисахаридів і поліолів (FODMAPs) у розвитку НГБЦ. Цікаво, що окрім молока, бобових, меду, деяких фруктів (кавун, вишня, манго, груша), овочів та зелені (цикорій, кріп, буряк, лук-порей), багатими джерелами FODMAPs є пшениця та жито, а також інші зернові, що містять протеїни глютену.

Харчова алергія, в основі якої лежить патологічна імунологічна реакція на білки пшениці – інша патологія, симптоми якої часто імітують прояви глютен-чутливої ентеропатії. Когортне дослідження, проведене у Стокгольмі за участю 2336 дітей віком 4 років, виявило сенсibiliзацію до білків пшениці у 4% обстежених [10, 11]. Інше тривале дослідження за участю 273 дітей виявило, що кількість дітей із підвищеним рівнем IgE до пшениці прогресивно збільшується з віком від 2 до 9%. [4, 14]. В залежності від дози алергена та стану імунної системи при харчовій алергії виникають класичні алергічні прояви з ураженням шкіри (атопічний дерматит, кропив'янка тощо), шлунково-кишкового тракту і/або дихальних шляхів (риніт, астма); інколи можливий розвиток анафілаксії. Основна роль у патогенезі даних реакцій належить антитілам IgE. Діагноз харчової алергії на білки пшениці достатньо легко встановлюється на підставі клінічних даних, а також позитивних алергологічних досліджень (прік-тестів, виявлення специфічного IgE до білків пшениці).

Виявлення специфічних біомаркерів харчової алергії і целиакії – перший крок у діагностичному процесі, що включає генетичне дослідження і морфологічне дослідження слизової оболонки тонкої кишки. Після виключення харчової алергії і целиакії у дітей, у яких спостерігається зв'язок скарг із вживанням глютенвмісних продуктів і покращення самопочуття після виключення цих продуктів з харчового раціону, можна запідозрити наявність НГБЦ.

Чи варто витрачати час та доволі велику суму грошей заради того, щоб встановити, яке саме глютен-залежне захворювання у дитини, враховуючи, що виключення з раціону харчування глютен-вмісних продуктів є основним шляхом здолання проблеми при кожній з цих патологій? Відповідь на це запитання стверджувальна. Хворі на целиакію потребують дотримання суворої агліадиновної дієти протягом усього життя у той час, як необгрунтована прихильність дітей до даної дієти є небезпечною, оскільки позбавляє організм есенціальних нутрієнтів та вітамінів, що містяться у зернових [4].

Доволі часто діагноз захворювання намагаються встановити через кілька місяців чи років після того, як була призначена безглютенна дієта, що значно ускладнює і, навіть, унеможливає діагностику [5, 6]. Тому впровадження чітких інструкцій та алгоритмів діагностики захворювання залишається одним з пріоритетних на-

прямків дитячої гастроентерології і вимагає активної імплементації на всіх рівнях педіатричної допомоги.

Серед сучасних аспектів целиакії, які активно досліджуються ученими всього світу, є, зокрема, вплив факторів зовнішнього середовища на розвиток захворювання, а також перебіг глютен-чутливої ентеропатії асоційованої з іншими захворюваннями – кишківника та інших органів. Так, наразі доведено, що можливим є набутий варіант целиакії, при якому синдром мальабсорбції виникає після перенесених кишечних інфекцій, тривалого застосування антибіотиків (неоміцину, мономі цину) або ж як прояв колагенозів. Отримано переконливі докази ролі ротавірусів та аденовіруса 12 типу у розвитку захворювання [6].

Вагома увага приділяється дослідженню екзокринної функції підшлункової залози при глютен-чутливій ентеропатії. За даними Бельмера С.В. і Гасіліної Т.В., екзокринна недостатність підшлункової залози має місце у 88% хворих дітей в активній стадії захворювання і 79% пацієнтів у фазі ремісії [1]. Р.Т.Reganetal (1980) виявили панкреатичну недостатність у половини хворих на целиакію, причому в 10% випадків ця недостатність була важкого ступеня. А.Сarroccioetal (1991) визначили, що при целиакії в 22,7% випадків є зниженою продукція трипсіну та/або ліпази за результатами секретин-церулеїнового тесту [9]. Пізніше цими ж авторами було встановлено зменшення вмісту хімотрипсіну у випорожненнях у 37% хворих на целиакію [8]. Група дослідників Донецького медичного університету за допомогою визначення фекальної еластази-1 діагностували екзокринну недостатність підшлункової залози легкого ступеня у 15,6%, помірного ступеня – 3,1% і важкого ступеня – 3,1% хворих на целиакію [2]. Вважаючи на те, що супутні порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози погіршують ефективність лікування пацієнтів із глютен-чутливою ентеропатією (за даними Е.Ю. Губської, в 15,7% випадків) [3], вивчення даної проблеми не повинно залишатися за межами поля зору лікарів.

Аналізуючи приведені дані, обсяг невирішених питань, пов'язаних з целиакією, чітко демонструє, що захворювання є актуальним в педіатрії на сьогодні і вимагає подальшого вивчення в багатьох напрямках. Глобальна тенденція до збільшення споживання глютену, якою, можливо, можна пояснити факт виникнення “епідемії” целиакії та стрімкий ріст глютен-залежних захворювань, наявність недоліків в алгоритмах діагностики патології, розвиток ускладнень з боку інших органів, що погіршують перебіг ентеропатії та її прогноз, а також вплив факторів зовнішнього середовища на маніфестацію та розвиток хвороби визначають ті напрямки, у яких повинна рухатись сучасна педіатрія з метою достеменного і глибокого вивчення проблеми целиакії у дітей.

Конфлікт інтересів.

Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування.

Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Мухина Ю.Г., Зверков И.В., Курзаева Е.К. Поражение поджелудочной железы при целиакии // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 1. – С. 10–13.
2. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Голубова О.А. и др. Патология поджелудочной железы, первичная и вторичная панкреатическая недостаточность при заболеваниях кишечника // Новости медицины и фармации. – 2012. – Гастроэнтерология. – С. 40–44.
3. Губская Е.Ю. Нарушение безглютеновой диеты и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы как две основные причины неудовлетворительных результатов лечения целиакии // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 4. – С. 57–60.
4. Губская Е.Ю. Новое понимание спектра глютен-зависимых заболеваний // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 1 (75). – С. 160–164.
5. “Клинические аспекты целиакии у детей”: Пособие для практических врачей/ Н.А.Коровина, И.Н.Захарова, Ю.А.Лыскова и др. – М.: МедЭкспертПресс, 2007. – 79 с.
6. Майданник В.Г. “Болезни органов пищеварения у детей”. – К.: СП “ИнтертехноОрук”, 2010. – 1157 с., с.811 – 887.
7. Фуголь Д.С., Шрайнер Е.В., Лобанов Ю.Ф., Кислова Т.Б., Тропина Т.В. Комплаентность к безглютеновой диете детей при целиакии // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 24. – С.1206.
8. Carroccio A, Iacono G., Lerro P. et al. // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – № 6. – P. 1839 – 1844.
9. Carroccio A, Iacono G., Montalto G. et al. Exocrine pancreatic function in children with celiac disease before and after a gluten free diet // Gut/ – 1991/ – Vol.32. – P. 796–799.
10. 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.
11. 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.
12. Fabiani E., Taccari L.M., Rötisch I.-M. et al. Compliance with gluten-free diet in adolescents with screening-detected coeliac disease: a 5-year follow-up study // J Pediatr. 2000. Vol. 136. P. 841–843.
13. Jadreškin O. Adherence to Gluten-free Diet in Children with Celiac Disease // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2008. Vol. 47 (3). P. 344–348.
14. 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.
15. Mearin M.L. Celiac disease among children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2007; 37 (3):86 – 105.
16. O’Leary C., Wieneke P., Healy M. et al. Celiac disease and the transition from childhood to adulthood: A 28-year follow-up // Am J Gastroenterol. 2004. Vol. 99. P. 2437–2441.
17. Olsson C., Hornell A. Ivarsson A., Sydner Y.M. The everyday life of adolescent coeliacs: issues of importance for compliance with gluten-free diet // J Hum Nut Diet. 2008. Vol. 21. P. 359–467.
18. Singh J., Whelan K. Limited availability and higher cost of gluten-free foods // J Hum Nut Diet. 2011. Vol. 24. P. 479–486.
19. Sood M.R. Disorders of Malabsorption. Nelson Textbook of pediatrics. – 18-th ed. / Eds.: R.Kliegman, R.Behrman, H.Jenson, B.Stanton. – Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2007. – P. 1591 – 1593.
20. Volta U., Bardella M.T., Calabro A., Troncone R. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity // BMC. Med. – 2014. – Vol. 12. – P. 85.

**ГЛЮТЕН-ЧУВСТВИТЕЛЬНАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ
У ДЕТЕЙ: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

Горобец А.А.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина
ГУ "Дорожная клиническая больница № 1,
ст. Киев" ГТОО "Юго-Западная железная дорога",
г. Киев, Украина*

Резюме. Статья посвящена проблемам глютен-чувствительной энтеропатии (целиакии), возникшим в настоящее время на современном этапе развития педиатрии. В частности, обращается внимание на частоту недиагностированных случаев заболевания, проблему нарушения пациентами безглютеновой диеты с освещением причин данных нарушений, а также вопросы постановки диагноза целиакии через несколько месяцев и, иногда, лет после назначения аглютеновой диеты, что в значительной мере осложняет, а в некоторых случаях делает невозможной диагностику патологии. Отдельно уделяется внимание глютен-зависимым заболеваниям – проблеме, которая активно исследуется в последнее время учеными разных стран. Описываются такие глютен-зависимые заболевания как непереносимость глютена без целиакии и пищевая аллергия на белки злаков, приводится краткая дифференциальная диагностика вышеприведенных патологических состояний и целиакии. Кроме того, указывается на проблему сопутствующей патологии глютен-чувствительной энтеропатии, в частности экзокринной недостаточности поджелудочной железы, как приоритетное направление дальнейшего исследования целиакии.

Ключевые слова: дети, целиакия, глютен-зависимые заболевания, непереносимость глютена без целиакии, пищевая аллергия на белки злаков

**GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY
IN CHILDREN: STATE OF THE PROBLEM
ON MODERN STAGE**

A.O. Horobets

*Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine
SE "The Road Clinical Hospital № 1, Art. Kiev
"GTOO"South-Western Railway "
Kiev, Ukraine*

Summary. The article is dedicated to problems of gluten-sensitive enteropathy (celiac disease) appearing nowadays on modern stage of pediatric science development. In particular, special attention is paid on the rate of non-diagnosed cases of the disease, the problem of violation of gluten-free diet by children with following reflection of this phenomenon and the problem of celiac diseases diagnosing several months and, sometimes, years after gluten-free diet prescription which complicates diagnostics and makes it impossible in some cases. Gluten related disorders – the problem which is being actively investigated and discussed by scientists world wide – is described in the article as well. Such gluten related disorders as gluten sensitivity without celiac disease and food allergy to cereals' proteins are discussed and differentiated with celiac disease. The problem of celiac disease accompanied by concomitant pathologies, especially exocrine insufficiency of the pancreas, is pointed out besides. It is discussed to be one of prior directions of gluten-sensitive enteropathy problem following study.

Key words: children, celiac disease, gluten-related disorders, gluten sensitivity without celiac disease, food allergy to cereals' proteins