

УДК 616-056.3:664.236

**О.В. Тяжка<sup>1</sup>, А.О. Горобець<sup>1</sup>, В.В. Климчук<sup>1</sup>, Т.А. Богданова<sup>2</sup>, Л.О. Левадна<sup>1</sup>****Непереносимість глютену без целиакії: чи є привід замислитися?**<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>ДЗ «Дорожня клінічна лікарня № 1 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.2(62):74-76;doi10.15574/PP.2015.62.74

**Резюме.** У статті висвітлюються питання новітніх тенденцій у сфері вивчення глютензалежних захворювань та їх впливу на життя людей. Зокрема, згадується популяризація, особливо в країнах заходу, безглютенового харчування та викликана нею прихильність великої кількості здорових людей аглютенівій дієті, що необґрунтовано та шкідливо. Описується непереносимість глютену без целиакії — одне з глютензалежних захворювань, що потребує ретельної диференційної діагностики з целиакією; наводяться особливості його клінічної картини, лабораторно-інструментальної та диференційної діагностики, звертається увага на необхідність вивчення патології в дітей України з огляду на відсутність таких досліджень у вітчизняній педіатричній практиці.

**Ключові слова:** діти, целиакія, глютензалежні захворювання, непереносимість глютену без целиакії.

Останнє десятиріччя в гастроентерології ознаменувалося стрімким зростанням глютензалежних захворювань і зумовленою ним модою на безглютенове харчування, яка впевнено набирає оберті переважно в західних країнах. Популяризація аглютенівій продуктів, яка стала одним із сучасних трендів, що активно обговорюється в засобах масової інформації і відомим чи не в кожній родині, призвела до розповсюдження випадків, коли людина вдається до безглютенового харчування, тому що «це корисно» або ж «про всяк випадок» [12]. Чи виправдані такі тенденції і що собою являють глютензалежні захворювання, про які так жваво дискутує сьогодні науковий світ?

Більше ніж 100 років медицині відоме одне захворювання, пов'язане зі вживанням людиною глютенвмісних злаків, — целиакія. Целиакія, або глютенчутлива ентеропатія (хронічна імуніопосередкована хвороба тонкої кишки, що характеризується розвитком гіперрегенераторної атрофії слизової оболонки тонкої кишки у відповідь на введення глютену в генетично схильних осіб) описана англійським лікарем Samuel J. Gee у 1888 р., американським дослідником Herter C. у 1908 р. і німцем Neubner O.J.L. у 1909 р. [3, 4]. Значний внесок у дослідження патології зроблено у 1950 р. голландським педіатром Dicke W.K., який пов'язав розвиток целиакії в дітей з токсичним впливом фракції слизової оболонки — гліадіну. Поширеність глютенчутливої ентеропатії в популяції варіює у широких межах за даними різних досліджень — від 1:100 (Італія, Швеція, Ірландія, Австрія, США) до 1:3700 (Естонія, Німеччина) [4, 5]. Проведені в останні роки скринінгові дослідження крові донорів на вміст антигліадінових антитіл із наступною ендоскопічною біопсією кишечнику встановили, що поширеність целиакії значно вища за загальновідомі показники і може сягати 1:80. Починаючи з середини ХХ ст., кількість нових випадків целиакії неухильно зростає. Так, за даними Rewers, 2005, якщо кількість діагностованих випадків захворювання у 1950–1959 рр. становила 0,2–0,5 на 100 тис. населення, то у 2000–2001 рр. цей показник сягнув 9–13 на 100 тис. населення [18]. З чим пов'язані високі темпи зростання рівня захворюваності на дану патологію: зі справжнім збільшенням кількості осіб, здатних розвинути ентеропатію у відповідь на вживання глютену, поліпшенням діагностики і широким впровадженням скринінгових програм чи наявністю патологічних станів, які помилково трактують як целиакію?

З розвитком сучасної алергології на певному етапі стало зрозумілим, що білки злаків здатні викликати харчову алергію з розвитком інтестинальних симптомів, схожих на такі при глютенчутливій ентеропатії. І якщо діагностика даної патології рідко викликає труднощі через характерний

для даної категорії пацієнтів ускладнений алергологічний анамнез (наявність алергічних захворювань у родичів дитини, «алергічний марш» тощо), яскраві дані «харчового щоденника», типові лабораторно-інструментальні зміни (еозинофілія у загальному аналізі крові, підвищення рівнів загального та специфічного (до білків злаків) IgE крові, еозинофільна інфільтрація слизової оболонки тонкої кишки), то виявлення іншого глютензалежного захворювання — непереносимості глютену без целиакії (НГБЦ) є більш складним і неоднозначним [6].

Протягом останніх років почастішали повідомлення про випадки, коли у відповідь на вживання пшениці і, меншою мірою, жита та ячменю, розвивались кишкові та позакишкові симптоми за відсутності діагностичних ознак целиакії або харчової алергії до білків злаків [6]. Ці повідомлення розпалили жваві дебати щодо можливого існування нового синдрому, який пізніше отримав назву непереносимості глютену без целиакії [9, 13, 14]. Глютен, основний білковий комплекс, що міститься в пшениці, житі, ячменю та полбі, визначено як пусковий фактор розвитку даного синдрому. У ході досліджень з'ясовано, що, крім глютену, інші білки злакових, такі як інгібітори амілази і трипсіну, можуть провокувати розвиток патології [23]. Останні дослідження акцентують увагу на можливу роль здатних до бродіння олігосахаридів, моносахаридів, дисахаридів і поліолів (FODMAPs) у розвитку НГБЦ [10]. Цікаво, що, крім молока, бобових, меду, деяких фруктів (кавун, вишня, манго, груша), овочів та зелених (цикорій, кріп, буряк, лук-порей), багатими джерелами FODMAPs є пшениця та жито, а також інші зернові, що містять протеїни глютену [17].

На сьогодні існує незначна кількість достатньо варіабельних даних, які дають змогу робити висновки щодо поширеності НГБЦ. Так, за даними обстеження 7762 осіб, проведеного за програмою «National Health and Nutrition Examination» у США в період 2009–2010 рр. [16], НГБЦ виявлено у 49 (0,6%) випадках. Натомість за результатами дослідження, проведеного в Університеті Мериленду у 2004–2010 рр., НГБЦ діагностовано у 347 (6%) із 5896 пацієнтів [19].

Що ж таке непереносимість глютену без целиакії? НГБЦ — це нове поняття, що витіснило такі терміни, як «непереносимість глютену», «гіперчутливість до глютену», «целиакоподібний синдром» тощо, які використовувалися у випадках, коли діагноз целиакії не підтверджувався. При цьому у пацієнта спостерігалися кишкові та/або позакишкові симптоми, розвиток яких був чітко зумовлений вживанням глютенвмісних продуктів, а виключення з раціону даних продуктів сприяло виразному клінічному поліпшенню [2, 11, 22]. Інші дослідники вважали, що термін «непереносимість глютену» лише маскує целиакію та інші патоло-

гічні стани, не класифіковані на той момент (герпетиформний дерматит Дюринга, глютеніа атаксія та алергія на злаки) і зумовлені вживанням глютену [2].

Пізніше поняття непереносимості глютену почали вживати для визначення малосимптомних станів, спровокованих вживанням глютенвмісних продуктів за відсутності в крові антитіл до тканинної трансглутамінази, антиендомізіальних антитіл, а також самої ентеропатії в осіб із варіабельними HLA-статусом і наявністю антигліадинових антитіл [2, 8, 20].

Таке розуміння проблеми значною мірою наближається до сучасного трактування НГБЦ як патологічного стану, пов'язаного з певними імунологічними, морфологічними і клінічними проявами непереносимості глютену в пацієнтів із виключеною целиацією. НГБЦ розвивається за власними неімунологічними та неалергічними механізмами, не має типової для целиації ентеропатії (характерного ураження слизової оболонки тонкої кишки) і діагностується в осіб, які відзначають непереносимість злаків і поліпшення самопочуття на тлі аглютенної дієти. Таким чином, НГБЦ припускається в дітей, в яких немає целиації та алергії на пшеницю.

Оскільки проблема НГБЦ є достатньо новою, існує небагато досліджень, які дають змогу скласти чітке уявлення про патологію — її клінічні особливості, перебіг, асоційованість з іншою патологією тощо.

Одним із найбільш масштабних спостережень, присвячених вивченню проблеми НГБЦ, стало дослідження, проведене в Італії протягом 2012–2013 рр. за участю 486 пацієнтів із діагнозом НГБЦ віком 3–81 рік [6]. У переважній більшості пацієнтів спостерігалось більше двох асоційованих кишкових або позакишкових симптомів (найбільш типові — метеоризм, абдомінальний біль (87 і 83% відповідно), діарея (50%), закрепи (24%)). Іншими симптомами були епігастральний біль, нудота, аерофагія, печія. Найбільш частими позакишковими симптомами були слабкість, швидка втома, головний біль, дратівливість і відчуття оніміння кінцівок. Артралгії та/або міалгії констатовано у 31% пацієнтів, втрату ваги — у 25%, анемію (за рахунок дефіциту заліза та фолієвої кислоти) — у 22%, депресію — у 18%, дерматит — у 18%, шкірні (плямисті, плямисто-папульозні) висипання — у 29% обстежених.

У більше ніж половини обстежених патологічні симптоми маніфестували протягом 6 год. після вживання глютену, у 40% випадків — через 6–24 год., у 10% — пізніше ніж 24 год. У 90% випадків симптоми виникали за кілька місяців до того, як було припущено наявність НГБЦ. Серед найбільш типових захворювань, асоційованих із НГБЦ, були синдром подразненого кишечника (47%) і непереносимість лактози (35%).

У 18% пацієнтів виявлено целиацію серед родичів першого та другого рівня спорідненості. Носійство DQ2 визначено у 25% обстежених, DQ8 — у 8%. Найбільш типовим серологічним маркером, виявленим у 25% пацієнтів із НГБЦ, були агліадинові антитіла (АГА) класу IgG, тоді як

АГА IgA, дезаміновані пептиди гліадину (ДПГ) IgG та ДПГ IgA визначено лише у 6%, 6% і 5% відповідно.

За результатами гістологічного дослідження слизової оболонки дванадцятипалої кишки, зміни слизової оболонки Marsh 0 виявлено у 69% пацієнтів і Marsh 1 — у 31% відповідно до класифікації Marsh-Oberhuber [15].

Крім того, у 23% випадків констатовано низький рівень ферритину, у 5% — фолієвої кислоти, а в 11% пацієнтів встановлено дефіцит вітаміну D [6].

Перші вітчизняні дослідження глютензалежних захворювань проведено під керівництвом Губської Е.Ю. у НМУ імені О.О. Богомольця. За результатами одного з таких досліджень, пацієнти з целиацією та НГБЦ мали низку подібних гастроентерологічних і позакишкових симптомів (діарея, абдомінальний біль, артралгії та міалгії, судоми, анемію), які не є специфічними і не дають змоги диференціювати целиацію та НГБЦ. Хворі на целиацію були серопозитивними за основними діагностичними біомаркерами целиації (ТТГ і ЕМА), тоді як у хворих на НГБЦ ці маркери були негативними. Натомість високі титри АГА IgG виявлялися в пацієнтів обох груп. За результатами гістологічного дослідження, атрофія слизової оболонки дванадцятипалої кишки у пацієнтів із НГБЦ не визначалася, проте спостерігалася достовірно виражена інтраепітеліальна лімфоцитарна інфільтрація, яка, проте, не досягає рівня такої при целиації [2].

Як відомо, хворі на целиацію потребують дотримання суворої поживтєвої агліадинової дієти. Стосовно НГБЦ на сьогодні немає чітких рекомендацій щодо тривалості елімінаційної дієти. Необхідно проводити подальші дослідження, в яких слід визначити перелік токсичних злаків, допустимі порогові рівні вмісту глютену в продуктах харчування і тривалість дієтотерапії для осіб із НГБЦ [1].

За даними досліджень, кількість людей, які вдаються до безглютенного харчування, значно перевищує кількість хворих на НГБЦ [6]. Так, відомо, що близько 5% населення Нової Зеландії (включаючи дитячу популяцію) уникають вживання глютенвмісних продуктів за відсутності будь-яких клінічних ознак непереносимості глютену [12]. За іншими даними, у 30% людей, які самостійно вирішили виключити глютен із раціону харчування, виявлено такі захворювання, як синдром надмірного бактеріального росту у тонкому кишечнику, непереносимість лактози або фруктози, мікрокопичний коліт, парез шлунка і спазм тазового дна [7].

На сьогодні в Україні немає досліджень, присвячених вивченню проблеми глютензалежних захворювань у педіатрії. З огляду на те, що питання диференційної діагностики глютенчутливої ентеропатії з непереносимістю глютену без целиації є надзвичайно актуальним через відмінності в перебігу, виразності уражень слизової оболонки тонкої кишки, дієтотерапії і прогнозі обох захворювань, слід акцентувати увагу педіатрів на необхідності ретельної діагностики із залученням гістологічних, серологічних і генетичних методів дослідження з метою правильної постановки діагнозу і уникнення необґрунтованого призначення аглютенної дієти, яка може позбавити дитину необхідних нутрієнтів і вітамінів, що містяться в злаках.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Губская Е.Ю. Новое понимание спектра глютензависимых заболеваний / Е.Ю. Губская // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 1 (75). — С. 160–164.
2. Губская Е.Ю. Особенности диагностики непереносимости глютена без целиакии / Е.Ю. Губская, А.А. Шевчик // Гастроентерологія. — 2014. — № 2. — С. 24–25.
3. Клинические аспекты целиакии у детей: пос. для практических врачей-педиатров / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, Ю.А. Лысыков [и др.]. — М.: МедЭкспертПресс, 2007. — 79 с.
4. Майданник В.Г. Болезни органов пищеварения у детей / В.Г. Майданник. — Київ: СП «Интертехнодрок», 2010. — С. 811–887.

5. Adult celiac disease: prevalence and clinical significance / H.B. Cook, M.J. Burt, J.A. Collet [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — № 15. — P. 1032—1036.
6. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity / U. Volta, M.T. Bardella, A. Calabr [et al.] // BMC Medicine. — 2014. — № 12. — P. 85.
7. Characteristics of patients who avoid wheat and/or gluten in the absence of celiac disease / A. Tavakkoli, S. Lewis, C. Tennyson [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2013.
8. Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance / N. Biz-zaro, R. Tozzoli, D. Villalta [et al.] // Clin. Rev. Allergy Immunol. — Published online first: 23 December, 2010.
9. Di Sabatino A. Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? / A. Di Sabatino, G. Corazza // Ann. Intern. Med. — 2012. — № 156. — P. 309—311.
10. Gibson P. Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms / P. Gibson, S. Sheperd // Am. J. Gastroen-terol. — 2012. — № 107. — P. 657—666.
11. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms / M. Bardella, C. Fradella, V. Saladino [et al.] // Scand. J. Gastroente-rol. — 2005. — Vol. 40. — P. 15—19.
12. New Zealand Asthma and Allergy Cohort Study Group. Coeliac disease and gluten avoidance in New Zealand children / P. Tanpowpong, T. Ingham, P. Lampshire [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2012. — № 97. — P. 12—16.
13. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness / U. Volta, G. Caio, F. Tovoli, R. De Giorgio // Cell. Mol. Immunol. — 2013. — № 10. — P. 383—392.
14. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders / C. Catassi, J. Bai, B. Bonaz [et al.] // Nutrients. — 2013. — № 5. — P. 3839—3853.
15. Oberhuber G. The histopathology of coeliac disease: time for a stan-dardized report scheme for pathologists / G. Oberhuber, G. Granditsch, H. Vogelsang // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11. — P. 1185—1194.
16. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey / D. DiGiacomo, C. Tennyson, P. Green, R. Demmer // Scand. J. Gastroenterol. — 2013. — № 48. — P. 921—925.
17. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals / J. Biesie-kierski, O. Rosella, R. Rose [et al.] // J. Hum. Nutr. Diet. — 2011. — № 24. — P. 154—176.
18. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: What are the prevalence, incidence and progression of the celiac disease? / M. Rewers // Gastroenterology. — 2005. — № 128. — P. 47—51.
19. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclatu-re and classification / A. Sapone, J. Bai, C. Ciacci [et al.] // BMC Med. — 2012. — № 10. — P. 13.
20. Troncone R. Coeliac disease and gluten sensitivity / R. Troncone, B. Jabri // J. Intern. Med. — 2011. — Vol. 269. — P. 582—590.
21. Verdu E. Between celiac disease and irritable bowel syndrome / E. Verdu, D. Armstrong, J. Murray // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — № 104. — P. 587—1594.
22. Walker-Smith J. Transient gluten intolerance / J. Walker-Smith // Arch. Dis. Child. — 1996. — Vol. 74. — P. 183.
23. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via acti-vation of toll-like receptor 4 / Y. Junker, S. Zeissig, S. Kim [et al.] // J. Exp. Med. — 2012. — № 209. — P. 2395—2408.

#### Непереносимость глютена без целиакии: есть ли повод задуматься?

А.В. Тяжкая<sup>1</sup>, А.А. Горобец<sup>1</sup>, В.В. Климчук<sup>1</sup>, Т.А. Богданова<sup>2</sup>, Л.А. Левадная<sup>1</sup>

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

<sup>1</sup>ГУ «Дорожная клиническая больница № 1 станции Киев ДТГО «Южно-Западная железная дорога», г. Киев, Украина

**Резюме.** В статье освещаются вопросы новых тенденций в сфере изучения глютензависимых заболеваний и их влияния на жизнь людей. В частности, упоминается популяризация, особенно в западных странах, безглютенового питания и вызванная ей приверженность большого числа здо-ровых людей аглутеновой диете, что является необоснованным и вредным. Описывается непереносимость глютена без целиакии — одно из глютен-зависимых заболеваний, нуждающееся в тщательной дифференциальной диагностике с целиакией; приводятся особенности его клинической кар-тины, лабораторно-инструментальной и дифференциальной диагностики, обращается внимание на необходимость изучения патологии у детей Украины в виду отсутствия таких исследований в отечественной педиатрической практике.

**Ключевые слова:** дети, целиакия, глютензависимые заболевания, непереносимость глютена без целиакии.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.2(62):74-76;doi10.15574/PP.2015.62.74

#### Non-celiac gluten sensitivity: is there any reason to worry about?

O.V. Tiazhka<sup>1</sup>, A.O. Gorobets<sup>1</sup>, V.V. Klimchuck<sup>1</sup>, T.A. Bogdanova<sup>2</sup>, L.O. Levadna<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Natsionalny Medical University named after AA Bogomolets, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> GU «Road Clinical Hospital № 1 station Kiev DTGO» «South-Western Railway», Kiev, Ukraine

**Summary.** The problems of modern tendencies in gluten related disorders study and their influence upon people's life are reflected in the article. In particular, popularization of gluten free diet (spreading in western countries mainly) and adherence of great number of healthy people to this causeless and, sometimes, harmful habit is discussed. Non-celiac gluten sensitivity — one of gluten related disorders, requiring thorough differential diagnostics with celiac disease is described; peculiarities of its clinical picture, laboratory-and-instrumental and differential diagnostic are depicted. Special attention is paid on the necessity of non-celiac gluten sensitivity study among children's population in Ukraine due to the absence of such studies in pediatric practice of our country.

**Key words:** children, celiac disease, gluten related disorders, non-celiac gluten sensitivity.

#### Сведения об авторах:

**Тяжкая Александра Васильевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №1 НМУ

им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8А; тел. (044) 465-17-88; e-mail: [peditrics1@mail.ru](mailto:peditrics1@mail.ru).

**Горобец Анастасия Александровна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, ГУ «Дорожная клиническая больница № 1, ст. Киев» ГТГО «Юго-Западная железная дорога». Тел. (044) 465-17-89.

**Климчук В.В.** — каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, ГУ «Дорожная клиническая больница № 1, ст. Киев» ГТГО «Юго-Западная железная дорога». Тел. (044) 465-17-89.

**Богданова Т.А.** — каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца, ГУ «Дорожная клиническая больница № 1, ст. Киев» ГТГО «Юго-Западная железная дорога». Тел. (044) 465-17-89.

**Левадная Людмила Александровна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №1 НМУ им. А.А. Богомольца. Адрес: г. Киев, ул. М. Коцюбинского, 8а; тел. (044) 465-17-89.

Статья поступила в редакцию 30.04.2015 г.