

# Глютензависимые заболевания: современный взгляд на проблему

**Е.Ю. Губская**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

**В статье представлены современные данные по классификации, диагностике и лечению известных видов пищевой непереносимости глютена - целиакии, аллергии на пшеницу и непереносимости глютена без целиакии. Современным врачам необходимо различать в клинических проявлениях и протоколах курации лиц с обсуждаемой патологией.**

**Ключевые слова:** целиакия, непереносимость глютена без целиакии, стандарты диагностики, серологическая диагностика, морфологическое исследование, безглютеновая диета.

Пшеница, рис и кукуруза являются наиболее употребляемыми зерновыми культурами во всем мире. Пшеница – самый распространенный злак – чрезвычайно востребована и насчитывает более 25 000 различных сортов, выведенных благодаря достижениям селекционеров. Большая часть производимой в мире пшеницы употребляется в виде хлеба и хлебобулочных, 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, который вместе с другими эквивалентными, токсичными белками злаков выявляется в других зерновых культурах, в том числе ржи и ячмене. Токсичные фракции глютена включают глиадины и глютеины. Исторически предполагается, что употребление зерновых продуктов, содержащих глютен, началось около 10 000 лет назад параллельно развитию сельского хозяйства и, таким образом, бросило эволюционный вызов человеку, создав ему новые и своеобразные условия питания и возникновения глютензависимых реакций на глютен.

Наиболее изученными из них на сегодняшний день являются аллергия на пшеницу и злаки, целиакия и новая форма глютензависимой патологии, выделенная в 2012 году, – непереносимость глютена без целиакии (НГБЦ). Целиакия является аутоиммунным заболеванием, протекающим с выработкой специфических серологических аутоантител – против тканевой трансглутаминазы (ТТГ) и эндомизиума (антиэндомизиальных антител (ЭМА)). Пищевая аллергия связана с IgE-опосредованными реакциями, приводящими к высвобождению гистамина из базофилов и тучных клеток [1]. Не так давно стало понятно, что помимо пищевой аллергии на глютен и целиакии существуют и другие глютензависимые реакции. Длительное время четкого понимания их причин не было, поэтому их называли «реакциями глютенной гиперчувствительности» (ГЧ) или «непереносимостью глютена» [2–5].

Понятие «непереносимость глютена» длительное время использовалось в качестве синонима целиакии, в особенности для того, чтобы показать, что у пациента имеются неблагоприятные побочные реакции, связанные с употреблением глютенсодержащих продуктов, и отмечается клиническое улучшение после назначения безглютеновой диеты, даже если верифицированной целиакии нет [6, 7]. Другие авторы предложили рассматривать понятие «непереносимость глю-

тена» как ширму, скрывающую различные понятия, включающие собственно целиакию и другие состояния, связанные с употреблением глютена. К ним относятся герпетиформный дерматит Дюринга, глютенная атаксия и аллергия на злаки [8]. Позднее понятие непереносимости глютена стало применяться для обозначения малосимптомных состояний, запускающихся употреблением глютенсодержащих продуктов при отсутствии в крови антител к ТТГ, эндомизиуму и типичной энтеропатии у лиц с переменным HLA-статусом (носителями и неносителями HLA DQ2/DQ8-генов), а также переменным наличием в крови антител к глиадину [9, 10]. Последний термин, обозначающий такую непереносимость глютена, трансформировался в название «непереносимость глютена без целиакии» – НГБЦ, с 2012 года выделенный в отдельную нозологию (согласно диагностическим критериям, принятым в том же году в Осло) [11]. В настоящее время диагноз НГБЦ относится к диагнозам исключения и устанавливается после исключения целиакии и аллергии на пшеницу у лиц, имеющих неблагоприятные побочные реакции, связанные с употреблением глютена и отмечающим улучшение симптоматики после полного устранения глютена или существенного снижения его содержания в рационе питания.

Рассмотрим известные на сегодняшний день глютензависимые заболевания (ГЗЗ). По механизму развития они подразделяются на те, что возникают как проявление пищевой аллергии, патологических аутоиммунных реакций и до конца не изученных иммунных реакций, отличных от двух первых.

**Аллергия** (в данном случае – на глютенсодержащие продукты) возникает в первые минуты или часы после их употребления. В зависимости от дозы употребленного аллергена и состояния иммунной системы при пищевой аллергии возникают классические, аллергические проявления с поражением кожи (атопические дерматиты, крапивница), пищеварительного тракта и/или дыхательных путей (ринит, астма) вплоть до анафилаксии. Ключевую роль в патогенезе этих заболеваний играют IgE-антитела.

Распространенность ПА на пшеницу по данным различных исследований переменна. Например, в популяционных когортных исследованиях, проведенных в Стокгольме, чувствительность к пшенице среди 2336 четырехлетних детей составила 4% [6, 7], постепенно уменьшаясь с возрастом. Результаты другого исследования, в котором участвовали 273 ребенка в возрасте от 2 до 10 лет, заставили сделать противоположный вывод, показав, что преобладание антител IgE к пшенице прогрессивно возрастает с возрастом с 2% до 9% [9]. У взрослых американцев в 0,4% первичных обращений к врачам диагностировали ПА на пшеницу или глютен [10]. В исследованиях, проведенных в Великобритании и Германии, установлено, что у взрослых преобладание гиперчувствительности к пшенице, связанное с IgE, было выше (>3% в нескольких исследованиях), чем ожидавшееся (<1%) [12].

Диагностика ПА на пшеницу базируется на традиционных аллергологических тестах. В некоторых случаях применяют тесты с пероральным приемом глиадина для определения окончательного прогноза и диагноза ПА.

**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 является наиболее частым заболеванием тонкой кишки в странах, где преимущественно проживают европеоиды (Европа, Северная и Южная Америка и Австралия), и поражающим приблизительно 1% всего населения. Интересно, что недавние исследования указывают на тенденцию к увеличению заболеваемости целиакией за последние десятилетия [13, 14]. Отмечается тенденция к росту заболеваемости целиакией во многих развивающихся странах в связи с навязываемыми средствами массовой информации трендовыми особенностями «западного» типа питания. Например, во многих странах Азии уже сейчас происходит снижение потребления риса на душу населения с параллельным приростом потребления продуктов из пшеницы. Повышение уровня доходов и урбанизация являются важными движущими силами в увеличении потребления пшеницы во всем мире. В то время как пшеница является обычной пищей в западном обществе, в традиционных «рисовых» странах Азии пшеница становится все более популярной. Благодаря отмеченным пищевым тенденциям в ближайшем будущем ожидается рост заболеваемости целиакией и в азиатских странах.

Генетическая предрасположенность играет ключевую роль в развитии целиакии [15–18]. Возникновение целиакии связано с лейкоцитарными антигенами главного комплекса гистосовместимости – HLA II класса, известных как HLA-DQ2 и HLA-DQ8 и расположенных на хромосоме 6p21. У 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, свидетельствуя о том, что присутствие HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 необходимо для развития болезни, но само по себе не является достаточным, так как ожидаемый риск эффектов составляет только от 36% до 53%. Не-HLA-гены вносят свою лепту в создание дополнительного генетического фона. Таким образом, вероятность развития целиакии зависит от всего многообразия генов, каждый из которых отвечает за формирование заболевания [18].

**Клинические проявления целиакии** многообразны и не исчерпываются одним только поражением пищеварительного тракта. Это в первую очередь кишечные проявления классической целиакии – мальабсорбция, хроническая диарея, потеря массы тела, 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-го типа и тиреоидите.

**Диагностика целиакии** должна начинаться с серологического анализа крови. Для правильного инициального скрининга необходимо определить в крови антитела IgA к ТТГ. Антитела IgA к эндомизиуму (анти-ЭМА) являются подтверждающим тестом. По современным данным, антитела к дезаминированным пептидам глиадин (анти-ДПП), 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 [19, 20]. Высокий уровень анти-ТТГ, анти-ДПП и анти-ЭМА-антител (более 10 норм) ассоциирован с глютен-

вой энтеропатией, что подтверждено большинством исследований [21]. 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 слабоположительными титрами антител и скудной клинической симптоматикой. Характерные для целиакии гистологические изменения включают выявление повышенного количества интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ) (>25 лимфоцитов на 100 энтероцитов), углубления крипт и частичной или полной атрофии ворсин при снижении ворсинчато-криптового отношения [22].

Разнообразие клинических и лабораторных находок делает диагностику целиакии непростой для многих врачей. Поэтому С. Catassi, А. Fasano (2010) предложили удобное врачам «правило четверки», существенно облегчающее установление диагноза целиакии [23]. Ниже перечислены пять основных диагностических критериев 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 введение безглютеновой диеты (БГД).

Согласно «правилу четверки» при наличии у врача четырех из пяти пунктов диагноз целиакии считается определенным.

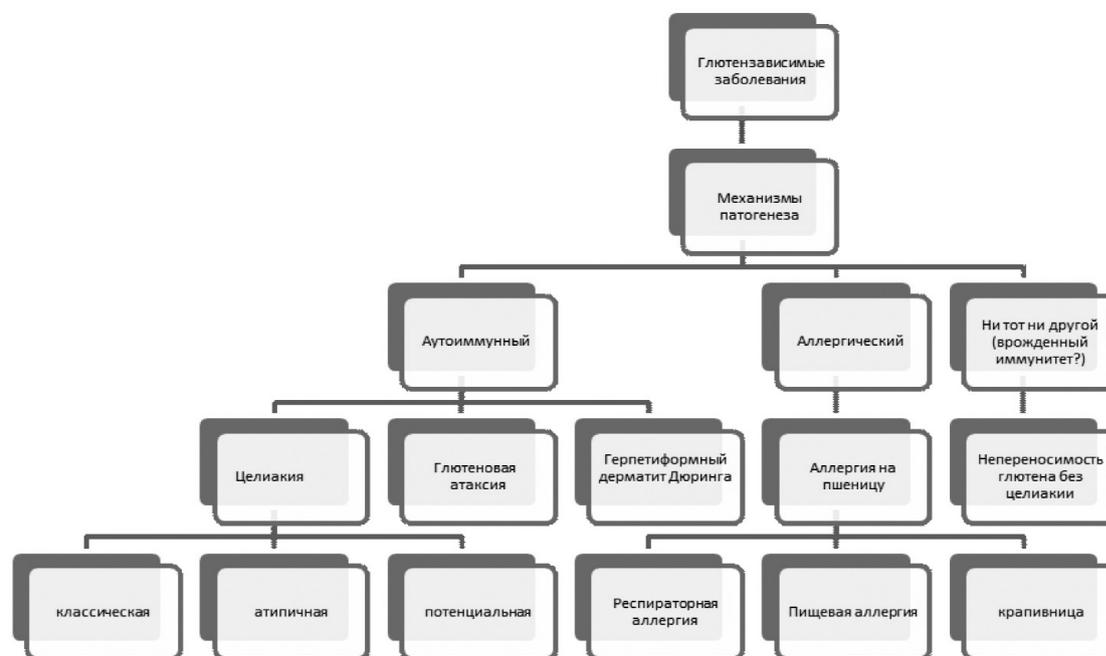
### Непереносимость глютена без целиакии

Рост рынка безглютеновых продуктов в США за последние 10 лет сделал актуальным вопрос о существовании глютензависимых реакций, отличных от целиакии и ПА. Проведенные исследования установили, что помимо целиакии и ПА действительно существуют реакции, в которых нельзя подтвердить аллергический или аутоиммунный механизм их возникновения. На сегодня они обозначаются как НГБЦ.

**НГБЦ определяется как наличие неблагоприятных реакций на употребление глютена после исключения аллергического или аутоиммунного генеза последних (диагноз исключения). НГБЦ присущи:**

- 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-ДПП),
- отсутствие морфологических признаков энтеропатии с возможным присутствием 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 проявлениями целиакии, но с большим преобладанием внекишечных симптомов – расстройствами поведения, депрессией, анемией, болью в костях и суставах, судорогами, мышечной слабостью, потерей веса, головной болью, экземой или другими кожными высыпаниями, хронической усталостью. Со стороны пищеварительного тракта при НГБЦ чаще отмечается боль в животе, вздутие, диарея или запор. Специфические лабораторные тесты, подтверждающие или исключающие наличие НГБЦ, отсутствуют.



**Современная классификация и дифференциальная диагностика глютензависимых заболеваний**

Тем не менее, для упрощения задачи врача в установлении диагноза НГБЦ можно представить диагностические критерии последней, предложенные U. Volta, R. Giorgio в 2012 году.

**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.
- Специфические IgE-антитела к пшенице и глютену, а также кожные прик-тесты отрицательные.
- Отрицательны серологические тесты, специфичные для целиакии, – анти-ТТГ, анти-ЭМА, анти-ДПП.
- Антитела к глиадину (анти-АГА) преимущественно класса IgG позитивны у более чем половины пациентов.
- Отсутствие энтеропатии по результатам интестинальной биопсии при выявлении повышенного количества интраэпителиальных лимфоцитов.
- HLA-DQ2/DQ8-тесты позитивны у 40% пациентов.

**Лечение глютензависимых заболеваний**

Лечение глютензависимых заболеваний основано на исключении глютенсодержащих продуктов из рациона питания больного. На сегодняшний день существует множество готовых продуктов питания, полностью лишенных глютена и гарантирующих пациентам их абсолютную безопасность. Эти продукты обозначаются специальной международной маркировкой – перечеркнутым колосом пшеницы. Больные целиакией нуждаются в строжайшей, пожизненной аглиадиновой диете. По отношению к другим глютензависимым заболеваниям четких рекомендаций по длительности элиминационных диет пока нет. Необходимы дальнейшие исследования, в которых будут определены точные спектры токсичных злаков, допустимые пороги со-

держания глютена в продуктах питания и длительность диетотерапии для лиц с аллергией на глютен и с НГБЦ. Так или иначе, самостоятельная приверженность людей к аглиадиновой диете является необоснованной, так как лишает необходимых нутриентов и витаминов, содержащихся в злаках.

Мы рассмотрели современные представления об основных видах глютензависимых реакций. Они различны клинически, биологически, генетически, морфологически. Иногда достаточно выявить типичные клинические аллергические проявления, чтобы с высокой вероятностью заподозрить и далее подтвердить аллергию, отдифференцировав ее от других видов глютензависимых реакций. Выявление специфической целиакии – первый шаг в непростом диагностическом процессе, который должен включать генетическое исследование и морфологический анализ СО ТК. После исключения целиакии и ПА у лиц, отмечающих связь жалоб с употреблением глютенсодержащих продуктов и улучшения самочувствия после исключения глютена из рациона, становится вероятной наличие НГБЦ (рисунок).

**ВЫВОДЫ**

На сегодня очевидно, что глютензависимые заболевания и реакции не ограничиваются одной целиакией. Врачам придется иметь дело с целым спектром глютензависимых заболеваний, основными из которых на сегодняшний день 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 увеличения потребления глютена во всем мире, по всей видимости, объясняющая факт возникновения «эпидемии» целиакии и появления новых глютензависимых заболеваний [24–26]. Данная публикация призывает практических врачей использовать имеющиеся научные знания для достижения большего успеха в диагностике и лечении глютензависимых заболеваний.

*Указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво*

**Глютензалежні захворювання – сучасний погляд на проблему**  
**Е.Ю. Губська**

**Glutenrelated disorders – modern view**  
**O.Ju. Gubska**

У статті наведені сучасні дані щодо класифікації, діагностики та лікування відомих видів харчового неприйняття глютену – целиакії, алергії на глютен та неприйняття глютену без целиакії. Практичним лікарям необхідно розрізняти у клінічних проявах та протоколах курації осіб із означеною патологією.

The article demonstrates current opinion on the classifications, diagnostic and treatment tools among gluten-related disorders - celiac disease, food allergy to gluten and non-celiac gluten sensitivity. Practical doctors should know well clinical and laboratory differences among mentioned conditions and work strictly in accordance to the current guidelines and recommendations.

**Ключові слова:** целиакія, неприйняття глютену без целиакії, стандарти діагностики, серологічна діагностика, морфологічне дослідження, безглютенова дієта.

**Key words:** celiac disease, non-celiac gluten sensitivity, serological testing, morphological analysis, gluten-free diet.

**Сведения об авторе**

Губская Елена Юрьевна – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г. Шевченко, 13. E-mail: gubskaya\_yelena@mail.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Tanabe S. Analysis of food allergen structures and development of foods for allergic patients// *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2008. – Vol. 72. – P. 649–659.
2. Anderson L.A., McMillan S.A., Watson R.G., Monaghan P., Gavin A.T., Fox C., Murray L.J. 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.
3. Brandtzaeg P., Halstensen T.S., Ken K., Krajci P., Kvale D., Rognum T.O., Scott H., Sollid L.M. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes// *Gastroenterology.* – 1989. – Vol. 97. – P. 1562–1584.
4. Catassi C., Fasano A. Celiac disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 687–691.
5. Hoffenberg E.J., MacKenzie T., Barriga K.J., Eisenbah G.S., Bao F., Haas J.E., Erlich H., Bugawan T.L., Sokol R.J., Taki I., Norris J.M., Rewers M. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143. – P. 308–314.
6. 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.
7. Ostblom E., Lilja G., Ahlstedt S., van Hage M., Wickman M. Patterns of quantitative food-specific IgE antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children// *Allergy.* – 2008. – Vol. 63. – P. 418–424.
8. Ostblom E., Lilja G., Pershagen G., van Hage M., Wickman M. 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.
9. Matricardi P.M., Bockelbrink A., Beyer K., Keil T., Niggemann B., Gruber C., Wahn U., Lau S. 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.
10. 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. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 119. – P. 1504–1510.
11. Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C., Biagi F. et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms // *Gut.* – 2013. – Vol. 62. – P. 43–52.
12. Zuidmeer L., Goldhahn K., Rona R.J., Gislason D., Madsen C., Summers C., Sodergren E., Dahlstrom J., Lindner T., Sigurdardottir S.T., McBride D., Keil T. The prevalence of plant food allergies: a systematic review// *J. Allerg. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 1210–1218.
13. 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.
14. Catassi C., Kryszak D., Louis-Jacques O., Duerksen D.R., Hill I., Crowe S.E., Brown A.R., Procaccini N.J., Wonderly B.A., Hartley P., Moreci J., Bennett N., Horvath K., Burk M., Fasano A. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America// *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1454–1460.
15. Wolters V.M., Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical amplifications // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P. 190–195.
16. Van Heel D.A., Franke L., Hunt K.A., Gwilliam R., Zhemtova A. et al. A genome-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.
17. Zhemakova A., Alizadeh B.Z., Bevova M., van Leeuwen L.A., Coenen M.J. 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.
18. Hunt K.A., Zhemakova A., Turner G., Heap G.A., Franke L. et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response // *Nat. Genet.* – 2003. – Vol. 40. – P. 395–402.
19. Prince H.E. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2006. – Vol. 13 (1). – P. 150–151.
20. Liu E., Li M., Emery L., Taki I., Barriga K., Tiberti C. et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Vol. 45. – P. 293–300.
21. Sugai E., Hwang H.J., Vazquez H., Smecuol E., Niveloni S. 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.
22. Villanacci V., Corazza G.R. Coeliac disease // *J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 58. – P. 573–574.
23. Catassi C., Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123. – P. 691–693.
24. Sapone A., Lammers K.M., Casotato V., Cammarota M., Giuliano M.T. 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.
25. Catassi C., Kryszak D., Bhatti B., Sturgeon C. et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974 // *Ann. Med.* – 2010. – Vol. 42. – P. 530–538.
26. Rubio-Tapia A., Kyle R.A., Kaplan E.L., Johnson D.R. et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137. – P. 88–93.

Статья поступила в редакцию 14.04.2014