



Целиакия, нецелиакийная чувствительность к глютену и синдром раздраженного кишечника: трудности диагностики

Тихонова Т. А., Козлова И. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012 Россия)

Для цитирования: Тихонова Т. А., Козлова И. В. Целиакия, нецелиакийная чувствительность к глютену и синдром раздраженного кишечника: трудности диагностики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 113–120. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-113-120

✉ Для переписки:

Тихонова

Татьяна

Андреевна

jdipisma@mail.ru

Тихонова Татьяна Андреевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Козлова Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Резюме

Статья посвящена сложностям дифференциальной диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК) и глютен-ассоциированных заболеваний. Приведен клинический пример, иллюстрирующий особенности диагностики указанных состояний.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, глютен-ассоциированные заболевания, целиакия, чувствительность к глютену, не связанная с целиакией

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: JYUUYX



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-113-120>

Celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome: diagnostic difficulties

T. A. Tikhonova, I. V. Kozlova

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Razumovsky University), (112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia)

For citation: Tikhonova T. A., Kozlova I. V. Celiac disease, non-celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome: diagnostic difficulties. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 113–120. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-113-120

✉ **Corresponding author:**

Tatiana A.

Tikhonova

jdipisma@mail.ru

Tatiana A. Tikhonova, Candidate of Medical Science, Assistant, Department of Therapy, gastroenterology and pulmonology; ORCID: 0000–0002–0981–1083, Scopus Author ID: 57339702600, SPIN: 4101–1360

Irina V. Kozlova, Doctor of Medical Science, professor, head of the Department of Therapy, gastroenterology and pulmonology; ORCID: 0000–0002–5056–4504, Scopus Author ID 7102626490, SPIN: 7995–5124

Summary

The article is devoted to the difficulties of differential diagnosis of irritable bowel syndrome (IBS) and gluten-associated diseases. A clinical example illustrating the features of the diagnosis of these conditions is given

Keywords: irritable bowel syndrome, gluten-associated diseases, celiac disease, non-celiac gluten sensitivity

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – распространенное функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта, значительно снижающее качество жизни пациентов [1, 2].

Популяция пациентов с СРК гетерогенна. Выделяют категорию пациентов с рефрактерным течением СРК, у которых эффект от терапии, назначенной в соответствии с клиническими рекомендациями, недостаточен, несмотря на достаточную приверженность к лечению [3, 4, 5].

Верификация СРК может представлять определенные сложности. Рефрактерность симптомов может быть связана с употреблением в пищу определенных продуктов, часть пациентов отмечает положительный эффект от элиминационных диет [6, 7]. Все это делает СРК универсальной «маской» для разнообразных болезней кишечника, в том числе целиакии и глютенчувствительной энтеропатии [7, 8, 9]. При этом надежных верифицирующих биомаркеров СРК до настоящего времени не предложено [4, 5].

В последние десятилетия спектр глютен-ассоциированной патологии существенно расширился, описана гиперчувствительность к глютену, не связанная с целиакией [9, 10, 11]. Возросло число пациентов, имеющих стертые и атипичные формы целиакии, которые проявляются СРК-подобными симптомами [10, 11, 12]. Все эти факторы усложняют путь к диагнозу, что иллюстрирует приводимый ниже клинический случай.

В ноябре 2022г в отделение гастроэнтерологии ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 5» (клиническая база кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России) обратился пациент В, 23 лет, с жалобами на боли в животе разнообразного характера без четкой локализации, кашицеобразный стул до 3 раз в сутки с примесью слизи, слабость, рассеянность внимания, снижение настроения.

Из анамнеза известно, что с детского возраста отмечает рецидивирующий абдоминальный болевой синдром, склонность к диарее и низкую массу тела. Лечился у педиатра, затем терапевта по поводу синдрома раздраженного кишечника кишечными антисептиками, пробиотиками, спазмолитиками и ферментами, с кратковременным положительным эффектом. С 2020г выявлялось повышение билирубина до 28 мкмоль/л, диагностирован синдром Жильбера, подтвержденный результатами генетического теста. Ухудшение состояния возникло в октябре 2022 года на фоне погрешности в питании, психоэмоционального стресса, по поводу чего обратился к терапевту.

При фиброгастроудоденоскопии (03.10.2022г) – признаки эрозивного эзофагита (гиперемия слизистой нижней трети пищевода, в абдоминальном отделе – 2 эрозии длиной 0,4 см и шириной 0,2 см) и эрозивного дуоденита (слизистая оболочка луковицы 12-перстной кишки гиперемирована,

на передней стенке – эрозия 0,3 см в диаметре). Биопсия не была взята в связи с техническими трудностями.

Был установлен предварительный диагноз: ГЭРБ. Эрозивный эзофагит. Эрозивный дуоденит. Принимал прокинетики (итоприд 50 мг 3 раза в сутки – 14 дней), антисекреторные (пантопразол 40 мг 1 раз в сутки за 30 минут до еды – 14 дней), ферментные (панкреатин 10000 ед по 1 капсуле 3 раза в сутки во время еды – 14 дней) препараты, но в связи с недостаточной эффективностью лечения был направлен гастроэнтерологическое отделение СГКБ № 5 для уточнения диагноза.

Рос и развивался соответственно возрасту, от сверстников не отставал, однако отмечал низкую массу тела. Туберкулезом, вирусными гепатитами, другими хроническими инфекциями не болел. Наследственный анамнез и аллергологический анамнез не отягощены. Лекарственные препараты и биологически активные добавки не принимает. Не курит и не принимает наркотики. Алкоголь употребляет редко. В настоящее время получает высшее образование и работает продавцом.

При осмотре состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение активное. Дефицит массы тела (ИМТ=16,3 кг/м²). Кожные покровы бледно-розовые, чистые. В легких дыхание везикулярное. ЧДД – 18 в 1 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 80 ударов в мин, АД – 125 и 70 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, болезненный в околопупочной области. Мочеиспускание свободное. Стул 3–4 раза в сутки, кашицеобразный с примесью слизи.

Ниже приведены результаты лабораторных методов исследования.

Общий анализ крови (08.11.2022 г.): лейкоциты $7,2 \cdot 10^9/L$, эритроциты $3,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 128 г/л, средний объем эритроцита 87,3 fl, среднее содержание гемоглобина в эритроците 29,0 пг, тромбоциты $267 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы 60%, лимфоциты 27%, моноциты 10%, эозинофилы 2%, базофилы 1%, СОЭ 17 мм/ч.

Биохимический анализ крови (08.11.2022 г.): мочевины 3,5 ммоль/л, креатинин 54 мкмоль/л, общий белок 78 г/л, билирубин общий 12 мкмоль/л, АСТ 18 ед/л, АЛТ 20 ед/л, холестерин общий 3,8 ммоль/л, С-реактивный белок количественно 0 мг/л

Копрограмма (09.11.2022 г.): реакция на скрытую кровь отрицательная, стул полуоформленный, светло-коричневый, реакция нейтральная, кровь, слизь отсутствуют, остатки непереваренной пищи отсутствуют, мышечные волокна измененные, растительная клетчатка небольшое количество, жир нейтральный и крахмал отсутствуют, лейкоциты единичные, эритроцитов нет, йодофильная флора, дрожжеподобные грибы отсутствуют, яйца гельминтов не обнаружены.

Общий анализ мочи (09.11.2022 г.): прозрачная, удельный вес 1.021, реакция 5.0, белок, глюкоза, билирубин – не обнаружены, эпителий плоский 1.0 клет/мкл, лейкоциты 2.0 клет/мкл, эритроциты, цилиндры, бактерии не обнаружены

HBsAg, Anti-HCV (08.11.2022 г.): отрицательны, HIV 1,2 Abs, p24 antigen (08.11.2022 г.): отрицательный, *Treponema pallidum* Abs (08.11.2022 г.): отрицательный.

При рентгенографии органов грудной клетки (11.11.2022 г.) очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено, при УЗИ органов брюшной полости (11.11.2022г) – аномалия формы желчного пузыря (перегиб в шейке).

Данные фиброколоноскопии (14.11.2022г): колоноскоп проведен до купола слепой кишки, тонус и просвет кишки нормальный, рельеф складок обычный. Слизистая подвздошной кишки рыхлая, сосудистый рисунок смазан. Слизистая купола слепой кишки гиперемирована. Слизистая сигмовидной и прямой кишки незначительно гиперемирована, сосудистый рисунок размыт. Гипертрофия нескольких анальных ворсин до 0,3 см. взяты биопсии из терминального отдела подвздошной кишки (Б1), слепой кишки (Б2), ректо-сигмоидного отдела (Б3). Заключение: поверхностный илеит, поверхностный проктосигмоидит. Гипертрофия анальных ворсин.

Гистологически: биопсия (1) – очаги плотной лимфоцитарной инфильтрации слизистой, подслизистой, гиперплазия эпителия ворсин. Биопсия (2) – гиперплазия покровного эпителия ворсин, очаги плотной лимфоцитарной инфильтрации подслизистой. Биопсия (3) – хронический колит, воспалительная инфильтрация в терминальном отделе подвздошной кишки и куполе слепой кишки определены очаги плотной лимфоцитарной инфильтрации слизистой и подслизистой, гиперплазия эпителия ворсин.

Учитывая отсутствие клинико-морфологических признаков воспалительных заболеваний кишечника, были исследованы антитела к тканевой трансглутаминазе (15.11.2022) IgA (*anti-tissue transglutaminase IgA, tTG*) 94,8 Ед/мл (референсное значение <10 Ед/мл), общие IgA 36,5 г/л. При повторном ЭГДС с биопсией слизистой оболочки 12-перстной кишки была выявлена недостаточность кардии. Гистологическое исследование биоптата (21.11.2022) истончение слизистой 12-перстной кишки, разнокалиберные и извитые ворсинки, отсутствие бокаловидных клеток в покровном эпителии, гиперплазия покровного эпителия ворсин, полнокровие подслизистых сосудов, что было расценено как признаки целиакии. Быстрый уреазный тест на *Helicobacter pylori* отрицательный.

Поставлен диагноз: Целиакия, типичная форма, Marsh 2. Сопутствующий: ГЭРБ. Эндоскопически негативная форма. Синдром Жильбера (гетерозиготное носительство).

Назначена аглютеновая диета, спазмолитические препараты (мебеверин 200 мг 2 раза в сутки в течение 1 месяца), пробиотики *Saccharomyces boulardii* (по 2 пакетика порошка 2 раза в день в течение 14 дней)

На фоне терапии достигнут положительный клинический эффект: купирование абдоминальной боли, урежение стула до 1–2 раз в сутки, без патологических примесей.

Рекомендована расширенная безглютеновая диета, скрининг целиакии у родственников 1-й линии родства, динамическое определение уровня специфических антител к тканевой трансглутаминазе через 6 и 12 месяцев, ЭГДС с биопсией через 6 месяцев на фоне соблюдения аглютеновой

диеты. В настоящее время контакт пациента и врача поддерживается online-формате с применением телемедицинских технологий. На фоне безглютеновой диеты и медикаментозной терапии пациент отмечает полуоформленный стул 2 раза в сутки без патологических примесей, абдоминальный болевой синдром не беспокоит.

Данный клинический случай иллюстрирует трудности дифференциальной диагностики СРК и глютен-ассоциированной энтеропатии. Представляется актуальным анализ проблемы взаимоотношений СРК с глютен-ассоциированными заболеваниями [13].

Известно, что рост распространенности в популяции разных вариантов непереносимости глютена связан в частности, с изменением пищевого поведения. Во многих странах стала популярна средиземноморская диета, включающая в том числе пшеницу. В частности, пшеница постепенно замещает рис в странах Северной Африки, Ближнего Востока, и Азии [12, 14, 15]. В современных сортах пшеницы, а также в хлебе, хлебобулочных и кондитерских изделиях доля глютена выше, чем в прошлом из-за изменения технологии её выращивания и обработки [12, 15].

В спектр глютен-ассоциированной патологии включают целиакию, чувствительность к глютену, не связанную с целиакией (ЧГНЦ), аллергию к белку пшеницы (АБП), герпетиформный дерматит, глютеную атаксию [14, 15].

Распространенность глютен-ассоциированной патологии в популяции достигает 5–6% [9, 10]. Описан феномен «айсберга», когда истинная распространенность существенно выше за счет недиагностированных случаев [14, 15]. С начала XXI века фенотип пациента с глютен-ассоциированной патологией существенно изменился: преобладают легкие и малосимптомные формы заболеваний, пациенты отмечают склонность к запорам при нормальном нутритивном статусе, нередко отмечается избыток массы тела [12].

Целиакия – иммуноопосредованное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена у генетически предрасположенных лиц и характеризуется диффузной атрофией слизистой оболочки тонкой кишки [12].

У 95% пациентов целиакия ассоциирована с генами основного комплекса гистосовместимости (HLA) *DQ2* и/или *DQ8*. Однако, наличие этих аллелей не приводит к облигатному развитию заболевания [12, 14, 15].

Глютеновые пептиды способны повышать проницаемость кишечника и проникать в собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки с ее последующим повреждением, атрофией, развитием синдрома мальабсорбции [12, 16].

Ранее целиакию считали болезнью детского возраста. В настоящее время имеются сведения о дебюте заболевания во всех возрастных группах, у 20% пациентов заболевание верифицируют в возрасте старше 60 лет [16].

Глобальная распространенность целиакии составляет около 1% и продолжает неуклонно расти. Максимальная частота целиакии в мире (5,6%) – среди населения Западной Сахары [17].

Спектр клинических проявлений целиакии варьирует от типичных гастроинтестинальных симптомов (диарея, абдоминальная боль, метеоризм, стеаторея, гиповитаминоз, потеря веса, признаки синдрома мальабсорбции) до атипичных форм с преобладанием внекишечных симптомов, (анемия, остеопороз, кожные, неврологические расстройства, астения, депрессия, бесплодие, гипоплазия зубной эмали). Описано бессимптомное течение [12].

Целиакия нередко сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями – сахарным диабетом 1-го типа, аутоиммунным тиреоидитом, воспалительными заболеваниями кишечника, болезнью Аддисона, системной красной волчанкой [16, 17]. Имеются данные о повышении риска развития лимфомы и общей смертности в популяции больных целиакией [17].

Клинические симптомы у пациентов с целиакией во многом сходны с проявлениями СРК [8, 9, 10].

Распространенность целиакии среди пациентов, которым изначально диагностировали СРК, варьирует от 1 до 30%, в среднем составляет 5% [8, 9, 10].

СРК с запором также не исключает возможной целиакии у пациента [11].

На этапе скрининга проводят серологическое тестирование с определением иммуноглобулинов класса A или G к тканевой трансглутаминазе (*anti-tissue transglutaminase antibody, Immunoglobulin A, G, anti-tTG*). В качестве дополнительного метода определяют антитела к дезамидированным пептидам глиадина (*anti-DPG*) [15, 17, 18].

Нередко у пациентов при положительном результате на *anti-tTG* наблюдается отрицательный результат на *anti-DPG*, что затрудняет трактовку полученных данных [17, 18].

Нормальная концентрация указанных антител также не исключает диагноза целиакии [10, 12]. Описаны случаи серонегативной формы целиакии, при которой выявляются клинические и гистологические признаки заболевания, но отсутствуют серологические маркеры [17, 18]. Данная форма целиакии встречается у лиц пожилого возраста или в случае, если изменения слизистой оболочки тонкой кишки соответствуют стадии *Marsh 1–2* [17].

Для подтверждения диагноза рекомендуется эндоскопическое исследование, биопсия из залуковичного отдела 12-перстной кишки [18,19]. Морфологическими признаками целиакии являются гиперплазия крипт и атрофия ворсин тонкой кишки [16, 19]. В соответствии с классификацией *Marsh M.* (1995) выделяют стадии: 1 (инфильтративная); 2 (гиперпластическая); 3 (деструктивная); 4 (гипопластическая или атрофическая) [17].

Метод лечения целиакии с доказанной эффективностью – пожизненная аглютенная диета, которая подразумевает отказ от продуктов из пшеницы, ржи и ячменя и от блюд, в которых они могут присутствовать [16, 17, 19].

Вместе с тем, 20–40% пациентов с целиакией на фоне безглютеновой диеты имеют СРК-подобные симптомы, которые соответствуют Римским критериям СРК [20]. Персистирующая СРК-подобная симптоматика ухудшает качество жизни и снижает приверженность к лечению [20]. Некоторые

клиницисты считают, что у части пациентов целиакия может быть коморбидной с СРК, поскольку даже на фоне безглютеновой диеты в слизистой оболочке кишки сохраняется воспаление слабой степени активности [21].

Описан вариант непереносимости глютена – аллергия на пшеницу, которая представляет собой *IgE*–опосредованную реакцию на нерастворимую фракцию глиадина (ω -5 глиадин) и, возможно, на другие белки пшеницы (глутенины, агглютинин) [14, 15, 22]. Данные реакции являются немедленными, жизнеугрожающими, обычно развиваются в раннем детстве и характеризуются наличием специфических *IgE*-антител к пшенице [14, 15, 22]. Выявляемость составляет в среднем 4% (95% ДИ 3,0–4,2). Вместе с тем, пациенты могут не реагировать на другие зерновые культуры, содержащие проламины (например, рожь, ячмень, овес) [21, 22]. Симптомы аллергии на пшеницу неспецифичны и появляются в период от нескольких минут до 2 часов после контакта с аллергеном [22].

К основным формам аллергии на пшеницу относятся: классическая пищевая аллергия; пищевая аллергия с кожным, энтеральным, респираторным синдромом; анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой; астма пекаря [21, 22, 23]. Гастроинтестинальные симптомы неспецифичны (абдоминальная боль, метеоризм, диарея) и могут расцениваться как проявления СРК [21, 22, 23].

У части пациентов с аллергией на пшеницу при гистологическом исследовании выявляют обратимую инфильтрацию эозинофилами собственной пластинки слизистой кишечника, однако стойкое и долговременное поражение слизистой оболочки не характерно. В отличие от целиакии, которая сохраняется в течение всей жизни, толерантность к белку пшеницы может развиваться с возрастом [21, 23].

У взрослых наиболее распространенной формой аллергии на пшеницу является анафилаксия, связанная с физической нагрузкой (*Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis – WDEIA*) [21, 23, 24]. Симптомы заболевания неспецифичны (крапивница, ангионевротический отек, одышка, дисфагия, головная боль, боль в животе, тошнота, диарея, обморок), возникают на фоне физической активности после употребления пшеницы [14, 15, 24]. Одновременный прием аспирина провоцирует и утяжеляет симптоматику за счет увеличения проницаемости кишечника и повышенного поступления антигена [14, 15, 24].

Астма пекаря – заболевание работников, которые имеют постоянный профессиональный контакт с пшеничной мукой [23]. К клиническим проявлениям относят хронический кашель, астму, ринит [14, 23]. Клиническое улучшение наступает после элиминации аллергена [14, 15, 23].

Обследование на аллергию к пшенице показано пациентам, у которых симптомы появляются вскоре после приема глютен-содержащих продуктов [21, 23]. В связи с риском развития тяжелых осложнений скарификационные и провокационные пробы используются редко. Диагноз базируется на данных анамнеза (возникновение симптоматики

после провокации пшеницей), на обнаружении специфических *IgE* к пшенице [21, 23].

Лечение аллергии на пшеницу предполагает полный отказ от пшеницы и соблюдение безглютеновой диеты. Перспективным методом может стать иммунотерапия, которая основана на медленном увеличении количества потребляемой пшеницы в рационе [23].

К глютен-ассоциированной патологии относится чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (ЧГНЦ, *non-celiac gluten sensitivity – NCGS*). Также используются синонимы: непереносимость пшеницы (*Wheat intolerance syndrome*), непереносимость глютена, нецелиакийная чувствительность к глютену [15, 21]. ЧГНЦ – это синдром, который проявляется кишечными и внекишечными симптомами, связан с употреблением глютена пациентами, не имеющими признаков целиакии и аллергии на пшеницу [10, 14, 15].

ЧГНЦ чаще встречается у девочек и молодых женщин [21, 25]. Распространенность составляет 1–13% в различных странах [21, 25]. Сведения об эпидемиологии неоднородны [21, 25]. Многие люди самостоятельно отказываются от продуктов, содержащих глютен. При этом одна часть из них просто следует моде без медицинских показаний; другая часть, наоборот, отмечает симптомы при употреблении глютена, но соблюдает диету без консультации врача [25, 26].

В настоящее время нет точных диагностических биомаркеров нецелиакийной чувствительности к глютену [26]. ЧГНЦ может наблюдаться у пациентов с аллергическими заболеваниями, а также у лиц, имеющих родственников первой линии, страдающих целиакией. Предполагают, что данный синдром встречается в популяции гораздо чаще, чем целиакия или аллергия на пшеницу [21, 26].

Впервые клиническая история пациентки с нецелиакийной чувствительностью к глютену была описана в *Lancet* в 1978 г. (*A. Ellis u B. D. Linaker*) [27]. Первая публикация о положительном эффекте безглютеновой диеты при описанном заболевании появилось в 1980 г [28]. Официально данная нозология была утверждена в 2012г [29].

Патогенетические механизмы ЧГНЦ изучаются [26, 29]. У 50% пациентов выявлены определенные генотипы главного комплекса гистосовместимости (*HLA-DQ2/ HLA-DQ8*) [21]. Примерно в половине случаев в сыворотке крови обнаруживаются антитела к глиадину класса *IgA*, отмечается повышенная экспрессия *Toll*-подобного рецептора 2 [21, 25].

Предполагается наличие у пациентов повышенной кишечной проницаемости, также известной как «синдром дырявой кишки» (*“leaky gut syndrome”*), что позволяет глютену и неглютеновым белкам пшеницы преодолевать эпителиальный барьер кишечника, достигать подслизистого слоя, индуцировать иммунные реакции за счет активации *Toll*-подобных рецепторов [21, 26]. На фоне безглютеновой диеты проницаемость кишечника может восстановиться [14, 21].

ЧГНЦ манифестирует в первые часы и дни после употребления глютен-содержащих продуктов

[25]. Клиническая картина складывается из СРК-подобных симптомов и системных проявлений, некоторые из которых сходны с внекишечной симптоматикой целиакии и рефрактерного варианта СРК (головные и мышечные боли, судороги, дерматит, хроническая усталость, нарушение сна, нечёткость мышления – «затуманенный ум») [21, 25, 26]. Возможны снижение массы тела, анемия, повышение уровня трансаминаз [10, 25, 30]. Для ЧГНЦ характерны неврологические и психиатрические нарушения, периферическая нейропатия, атаксия, шизофрения, аутизм, гиперактивность, депрессия, тревога, галлюцинации [25, 26, 30]. Предполагают, что глютен и другие белки пшеницы могут проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать влияние на эндогенную опиоидную систему и процессы нейротрансмиссии [21, 26, 30].

Нецелиакийная чувствительность к глютену нередко диагностируется у пациентов с СРК, особенно с преобладанием диареи или при смешанном варианте [8, 9, 21]. В ряде публикаций встречается термин «глютен-чувствительный синдром раздраженного кишечника» [21, 31]. Подтверждена роль безглютеновой диеты как эффективного метода при СРК [6, 8, 9].

Специфические биохимические, иммунологические и морфологические биомаркеры нецелиакийной чувствительности к глютену в настоящее время отсутствуют [10].

Диагноз устанавливают на основании кишечных и внекишечных симптомов, связанных с употреблением глютен-содержащих продуктов при обязательном исключении целиакии и аллергии на пшеницу [9, 10]. Важно проводить диагностику до начала соблюдения безглютеновой диеты [11].

У 56% пациентов определяются антитела к глиадину, поступающему с пищей – иммуноглобулины (Ig) класса A, G (IgA, IgG-AGA) [26, 31]. Однако, данный маркер обладает низкой чувствительностью и специфичностью и может обнаруживаться в крови при системных заболеваниях соединительной ткани и при других глютен-ассоциированных нозологиях (герпетиформный дерматит, глютеновая атаксия) [30, 31].

У 50% пациентов с ЧГНЦ выявляются генотипы главного комплекса гистосовместимости, однако отрицательный результат не исключает диагноза [30].

Целесообразно исследование специфических IgE для исключения аллергии на пшеницу [14, 15].

Рекомендуют эндоскопическое исследование с биопсией из залуковичного отдела 12-перстной кишки [25, 30]. Поражение слизистой оболочки при ЧГНЦ незначительно [21, 30]. Могут наблюдаться лимфоцитарные инфильтраты, которые соответствуют стадии 0 и 1 по *Marsh* [31, 32]. Это отличает нецелиакийную гиперчувствительность к глютену от целиакии, при которой поражение слизистой оболочки чаще соответствует *Marsh* 3 или 4 [12, 32].

Рекомендуется серологическое исследование крови (антитела к тканевой трансглутаминазе и дезаминированным пептидам глиадина) [10, 21, 32].

Если незначительные изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки сочетаются с наличием *anti-tTG IgA*, *anti-DPG*, то диагноз нецелиакийной гиперчувствительности исключается, диагностируется целиакия [12, 32].

В ходе 3-й международной встречи экспертов по глютен-зависимой патологии (2014 г., Салерно, Италия) наиболее обоснованным подходом при ЧГНЦ признано стандартизированное наблюдение пациента на фоне исключения глютена и последующего его введения в рацион питания [31, 32, 33].

Предложенный алгоритм требует высокой приверженности пациента и включает два этапа: на первом этапе предлагается оценить эффективность 6-недельной безглютеновой диеты, на втором – мониторировать состояние пациента на фоне повторного введения глютена в рацион [33].

Для клинической оценки используется опросник – модифицированная версия рейтинговой шкалы желудочно-кишечных симптомов (*Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS*), который предусматривает оценку ряда желудочно-кишечных симптомов, а также внекишечных проявлений (абдоминальная боль, изжога, отрыжка кислым, вздутие живота, тошнота, рвота, диарея, запор, недержание кала, дерматит, головная боль, нарушение внимания, усталость, онемение конечностей, судороги и др.) [21, 33]. Результаты оцениваются по рейтинговой шкале от 1 (мягкая) до 10 (тяжёлая) [33].

Таким образом, на первом этапе пациентам в течение 6 недель рекомендуют соблюдать безглютеновую диету с ежедневной оценкой её эффективности с помощью опросника [21, 33]. Положительным клиническим ответом считают улучшение по трем основным симптомам по крайней мере на 30% от исходного показателя [21, 33].

Если пациент не отвечает на безглютеновую диету, целесообразно обследование на предмет других причин СРК-подобных симптомов, например, непереносимость FODMAPs, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке [21, 31].

На втором этапе предлагается 7-дневный приём препаратов, предположительно содержащих глютен (около 8 г/сут) и ежедневная клиническая оценка симптомов. Прирост интенсивности симптомов на 30% и более на фоне приёма глютенсодержащих капсул по сравнению с плацебо будет считаться положительным диагностическим критерием для ЧГНЦ [33].

Для лечения пациентов с ЧГНЦ не предложено клинических рекомендаций [30, 31]. Как правило, применяется безглютеновая диета [32]. Но дискуссионным остается вопрос о ее продолжительности. Индивидуальные уровни толерантности к глютену при данном заболевании могут широко варьировать. В отличие от целиакии, при нецелиакийной гиперчувствительности допускается рацион с небольшим количеством глютен-содержащих продуктов [21, 26, 33].

Длительное соблюдение безглютеновой диеты может привести к дефициту потребления клетчатки, тиамина, фолата и других микронутриентов [25, 26].

Заключение

Таким образом, скрытые и атипичные формы глютен-ассоциированных заболеваний могут протекать под маской СРК. При недостаточном обследовании пациентов глютен-ассоциированная патология может быть расценена как функциональное заболевание. Для более точного представления о распространенности целиакии, ЧГНЦ, аллергии на пшеницу целесообразно вести регистр пациентов. Нецелиакичная чувствительность к глютену может сосуществовать

с СРК. В клинических рекомендациях подчеркивается возможность аглютеновой диеты у таких пациентов. Вместе с тем, глютен – это не единственный компонент пшеницы, который вызывает симптомы.

У пациентов с ранее диагностированной целиакией может отмечаться СРК-подобная симптоматика на фоне соблюдения безглютеновой диеты, что связано, вероятно, с синдромом перекреста данных заболеваний.

Литература | References

- Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–1688. doi: 10.1016/S0140–6736(20)31548–8.
- Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Volel B. A. et al. Russian Scientific Medical Society of Therapists; Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. Functional diseases of the digestive system. Crossover syndromes. Clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8): 5–117. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–5–117
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Волель Б. А. и соавт. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;192(8): 5–117. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-192–8–5–117
- Ivashkin V. T., Maev I. V., Shelygin Yu. A. et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021; 31(5):74–95. doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–5–74–95.
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шельгин Ю. А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):74–95. doi: 10.22416/1382–4376–2021–31–5–74–95.
- Kozlova I. V., Tihonova T. A., Krylova Yu. S. Refractory irritable bowel syndrome in adults: psychological characteristics, morphometric aspects of the diffuse endocrine system. *Terapiya*. 2019;5(3):26–31. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2019.3.26–31.
Козлова И. В., Тихонова Т. А., Крылова Ю. С. Рефрактерный вариант синдрома раздраженного кишечника: психологические характеристики пациентов и морфометрические особенности компонентов диффузной эндокринной системы. *Терапия*. 2019;5(3):26–31. doi: 10.18565/therapy.2019.3.26–31.
- Tihonova T. A., Kozlova I. V., Fedotov E. A. Clinical and microbiological features and polymorphism of Toll-like receptor gene with different variants of irritable bowel syndrome. *Modern problems of science and education*. 2019;(1):40–40. (In Russ.) doi: 10.17513/ spno.28534.
Тихонова Т. А., Козлова И. В., Федотов Э. А. Клинико-микробиологические особенности и полиморфизм гена Toll-подобного рецептора при различных вариантах синдрома раздраженного кишечника.
- Современные проблемы науки и образования (сетевое издание). 2019;(1):40–40. doi: 10.17513/ spno.28534.
- Spiller R. Impact of Diet on Symptoms of the Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. 2021 Feb 9;13(2):575. doi: 10.3390/nu13020575.
- Aziz I., Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(2):139–148. doi: 10.1016/S2468–1253(20)30212–0.
- Usai-Satta P., Bassotti G., Bellini M., et al. Irritable Bowel Syndrome and Gluten-Related Disorders. *Nutrients*. 2020;12(4):1117. doi: 10.3390/nu12041117.
- Barone M., Gemello E., Viggiani M. T., et al. Evaluation of Non-Celiac Gluten Sensitivity in Patients with Previous Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Trial. *Nutrients*. 2020;12(3):705. doi: 10.3390/nu12030705.
- Cha R.R., Kim H. J. Non-celiac Gluten Sensitivity. *Korean J Gastroenterol*. 2020;75(1):11–16. doi: 10.4166/kjg.2020.75.1.11.
- Sergi C., Villanacci V., Carroccio A. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review. *BMC Gastroenterol*. 2021 Jan 6;21(1):5. doi: 10.1186/s12876–020–01568–6.
- Catassi C., Verdu E. F., Bai J. C., Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet*. 2022;399(10344):2413–2426. doi: 10.1016/S0140–6736(22)00794–2.
- Parfenov A. I. Enteropathy. *Polyclinic*. 2014; (2):32–38. (in Russ.)
Парфенов А. И. Энтеропатии. Поликлиника. 2014; 2: 32–38.
- Cabanillas B. Gluten-related disorders: Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac gluten sensitivity. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60(15):2606–2621. doi: 10.1080/10408398.2019.1651689.
- Elli L., Branchi F., Tomba C., et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(23):7110–9. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7110.
- Rubin J.E., Crowe S.E. Celiac Disease. *Ann Intern Med*. 2020;172(1): ITC1–ITC16. doi: 10.7326/AITC202001070.
- Lebwohl B., Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63–75. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.
- Caio G., Volta U., Sapone A., et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142. doi: 10.1186/s12916–019–1380-z.
- Parfenov A. I., Bykova S. V., Sabel'nikova E. A., et al. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Terapevticheskii*

- Arkhiv.* 2017; 89(3):94–107. (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh201789394–107.
- Парфенов А. И., Быкова С. В., Сабельникова Е. А., и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Терапевтический архив. 2017; 89(3): 94–107. doi: 10.17116/terarkh201789394–107.
20. Borghini R., De Amicis N., Bella A., et al. Beneficial Effects of a Low-Nickel Diet on Relapsing IBS-Like and Extraintestinal Symptoms of Celiac Patients during a Proper Gluten-Free Diet: Nickel Allergic Contact Mucositis in Suspected Non-Responsive Celiac Disease. *Nutrients.* 2020;12(8):2277. doi: 10.3390/nu12082277.
 21. Gaus O.V., Livzan M. A., Popello D. V. Gluten-Associated Pathology: Focusing on Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020;16(30):66–73. (in Russ.)
Гаус О. В., Ливзан М. А., Попелло Д. В. Глютен-ассоциированная патология: в фокусе пациенты с синдромом раздраженного кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(30):66–73.
 22. Ricci G., Andreozzi L., Cipriani F., et al. Wheat Allergy in Children: A Comprehensive Update. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):400. doi: 10.3390/medicina55070400.
 23. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy.* 2016;9:13–25. doi: 10.2147/JAA.S81550.
 24. Du Z., Gao X., Li J., et al. Clinical features and outcomes of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: a retrospective study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):61. doi: 10.1186/s13223-022-00702-1.
 25. Expósito Miranda M., García-Valdés L., Espigares-Rodríguez E., et al. Non-celiac gluten sensitivity: Clinical presentation, etiology and differential diagnosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2022;13: S0210–5705(22)00227–8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2022.10.001.
 26. Roszkowska A., Pawlicka M., Mroczek A., et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Review. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(6):222. doi: 10.3390/medicina55060222.
 27. Ellis A., Linaker B. D. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet.* 1978;1(8078):1358–9. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92427-3.
 28. Cooper B.T., Holmes G. K., Ferguson R. et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology.* 1980;79(5 Pt 1):801–6.
 29. Aziz I., Sanders D. S. Emerging concepts: from coeliac disease to non-coeliac gluten sensitivity. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(4):576–80. doi: 10.1017/S002966511200081X.
 30. Cárdenas-Torres F.I., Cabrera-Chávez F., Figueroa-Salcido O.G., Ontiveros N. Non-Celiac Gluten Sensitivity: An Update. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(6):526. doi: 10.3390/medicina57060526.
 31. Gibson P.R., Skodje G.I., Lundin K. E. Non-coeliac gluten sensitivity. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32 Suppl 1:86–89. doi: 10.1111/jgh.13705.
 32. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(5):583–613. doi: 10.1177/2050640619844125.
 33. Catassi C., Elli L., Bonaz B., et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients.* 2015;7(6):4966–77. doi: 10.3390/nu7064966.