



НЕЦЕЛИАКИЙНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛЮТЕНУ

Корниенко Е. А.
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

NONCELIAC SENSITIVITY TO GLUTEN

Kornienko E. A.
Saint-Petersburg state pediatric medical University

Корниенко Елена Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФП и ДПО

Корниенко
Елена Александровна
Kornienko Elena A.
elenkornienk@yandex.ru

Резюме

Нецелиакийная чувствительность к глютену (НЦЧГ) — это новый синдром, проявляющийся непереносимостью глютена, это не аллергическое и не аутоиммунное состояние, при котором употребление глютена может приводить к возникновению симптомов, сходных с проявлениями целиакии. Диагноз НЦЧГ требует исключения целиакии и аллергии к пшенице. НЦЧГ проявляется преимущественно кишечными симптомами, которые появляются вскоре после употребления глютен-содержащих продуктов и проходят быстро после отмены глютена. НЦЧГ не сопровождается отставанием в физическом и половом развитии, похуданием и аутоиммунной или аллергической коморбидностью. В основе развития этого синдрома, возможно, лежит влияние измененной микробиоты и метаболитов глютена на нейрорецепторы, а также слабое воспаление слизистой оболочки кишечника без атрофии. НЦЧГ более свойственна взрослым, чем детям, и проявляется чаще в молодом возрасте. В статье представлены дифференциально-диагностические признаки НЦЧГ, целиакии и аллергии к пшенице.

Ключевые слова: нецелиакийная чувствительность к глютену, аллергия к пшенице, целиакия

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 139 (3): 89–98

Summary

Nonceliac sensitivity to gluten (NCSG) is a new syndrome manifested by a gluten intolerance is not allergic and non-auto-immune condition in which eating gluten can cause symptoms similar to the manifestations of celiac disease. NCSG the diagnosis requires the exclusion of coeliac disease and allergies to wheat. NCSG occurs mainly by intestinal symptoms that appear soon after eating gluten-containing foods and are rapidly after discontinuation of gluten. NCSG is not accompanied by retardation in physical and sexual development, weight loss and autoimmune or allergic comorbidity. The basis for the development of this syndrome probably is the effect of microbiota and metabolites of gluten on the neuroreceptors, as well as a mild inflammation of the intestinal mucosa without atrophy. NCSG more characteristic of adults than children and often manifests at a young age. The article presents the differential diagnostic signs of NCSG, celiac disease and allergies to wheat.

Keywords: Nonceliac sensitivity to gluten, allergies to wheat, celiac disease

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 139 (3): 89–98

Культивирование пшеницы имеет очень давнюю историю, которая насчитывает более 10 000 лет. В XX веке потребление пшеницы значительно возросло, как из-за проблем с продовольствием и ограничением выбора продуктов вследствие двух мировых войн в первой половине столетия, так

и в связи со значительным ростом населения нашей планеты во второй половине столетия. Стремясь решить продовольственные проблемы в мире, Международным Советом по питанию в 1940г была поставлена задача увеличить потребление пшеницы в 5 раз к концу XX века, которая была решена

агрономами и генетиками путем создания новых более урожайных и стойких сортов пшеницы. Эти сорта были более богаты глютенем [1]. Ежедневно среднестатистический европеец потребляет более 20г глютена. Возможно, все это стало одной из причин роста в мире заболеваний, так или иначе связанных с потреблением глютена, в частности, целиакии.

В последние годы в мире отмечается особенно быстрый рост рынка безглютеновых продуктов, который намного превышает рост заболеваемости целиакией. Рынок безглютеновых продуктов вырос со 100 млн долларов в 2003г до 1,68 млрд к 2015. Отчасти это объясняется рекламными кампаниями по популяризации безглютеновой диеты и ее пользы для здоровья. Среди населения появилась ошибочная точка зрения, что безглютеновая диета более полноценна и полезна, чем обычное питание, поэтому некоторые люди сами по доброй воле без достаточных оснований стали соблюдать

безглютеновую диету. Некоторые из них в поисках причин своего плохого самочувствия обратились к врачу и были обследованы для исключения целиакии, но в связи с отсутствием повышения специфических антител и морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК), диагноз не подтвердился. У них также была исключена аллергия к пшенице. Большинству из этих пациентов был установлен диагноз: синдром раздраженного кишечника (СРК). Тем не менее, некоторые из этих пациентов стали соблюдать безглютеновую диету и почувствовали себя значительно лучше. То есть, у них таким образом была подтверждена не связанная с целиакией и аллергией непереносимость глютена. Первое сообщение о не связанной с целиакией непереносимостью глютена у детей было сделано в 2012г [2]. Некоторые авторы предполагают, что распространенность этого состояния в мире больше, чем целиакии или аллергии к пшенице, и составляет примерно 0,63–6 % в популяции [3].

Определение

Нецелиакийная чувствительность к глютену (НЦЧГ) — это новый синдром, проявляющийся непереносимостью глютена. Прежде в литературе встречались такие термины, как чувствительность или гиперчувствительность к глютену, нецелиакийная глютеновая интолерантность. Впервые в 2011г был предложен официальный термин чувствительность к глютену, но позднее группа из 16 ведущих экспертов из разных стран, собравшихся в Мюнхене, предложила более точное название — нецелиакийная чувствительность к глютену (НЦЧГ), которое позволяет в большей степени разграничить его с целиакией [4]. Экспертами было предложено следующее определение НЦЧГ [5]:

НЦЧГ — это не аллергическое и не аутоиммунное состояние, при котором употребление глютена может приводить к возникновению симптомов, сходных с проявлениями целиакии.

Консенсус утвердил предположение, что клинические симптомы могут быть общими с целиакией или аллергией к пшенице, отвечать на безглютеновую диету (БГД) и усиливаться при введении

глютена, но при этом у пациентов обязательно должны отсутствовать:

- Антитела к тканевой трансглутаминазе (ТТГ), эндомизию (ЭМА), деамидированному глиадин — пептиду (ДГП)
- Выраженная атрофия слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК)
- Аллергия к пшенице

То есть, диагноз НЦЧГ — диагноз исключения. Мы устанавливаем его у пациента, предъявляющего какие-то жалобы на кишечные и общие симптомы, только после обследования при отрицательных серологических, аллергологических и гистологических данных. Но при этом должна быть установлена связь симптомов с приемом глютена: употребление глутен-содержащих продуктов инициирует симптомы, исключение их из диеты улучшает состояние. Другими словами, мы диагностируем НЦЧГ, когда больной после проведенного полного обследования не соответствует критериям целиакии и пищевой аллергии, но исключение глютена приносит ему облегчение (рис. 1).

Рисунок 1.
Основные варианты непереносимости глютена.



Генетическая основа

Поскольку симптоматика НЦЧГ сходна с целиакией, изучалась генетическая предрасположенность и прежде всего — гены HLA-DQ2/DQ8. Оказалось, что примерно половина пациентов с НЦЧГ являются носителями молекул DQ2/DQ8 [6]. Сообщалось также, что HLA-DQ2 гены чаще встречаются при синдроме раздраженного кишечника (СРК) с диареей [7]. Известно, что HLA-DQ2/DQ8 гаплотип обнаружен примерно у 96 % больных целиакией, поэтому отсутствие этих генетических маркеров делает диагноз целиакии у обследуемого больного маловероятным. С другой стороны, эти гены присутствуют примерно у 30 % здоровых людей.

Патогенез

Роль глютена в развитии целиакии известна. Детерминированы токсичные последовательности пептидов глиадина, идентифицированы генетические локусы, определяющие предрасположенность к заболеванию, и патологический процесс в целом ясен. Деамидирование пептидов глиадина тканевой трансглутаминазой позволяет им, благодаря более высокой аффинности, у HLA-DQ2/DQ8-позитивных субъектов присоединяться к клеткам МНС II и презентироваться Т-клеткам, что инициирует развитие воспаления, атрофии СОТК и приводит к появлению симптомов целиакии: мальабсорбции, диареи и др. Целиакия — аутоиммунное заболевание, что подтверждается присутствием аутоантител в крови (анти-ТТГ, ЭМА) и частым сочетанием целиакии с другими аутоиммунными заболеваниями (сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, ревматоидный артрит, аутоиммунные заболевания печени и др.).

При аллергии к пшенице (АП), IgE взаимодействует с определенными участками пептидов глиадина (например, Ser-Gln-Gln-Gln-Pro-Pro-Phe), стимулируя освобождение химических медиаторов, таких как гистамин, базофилами и тучными клетками [8].

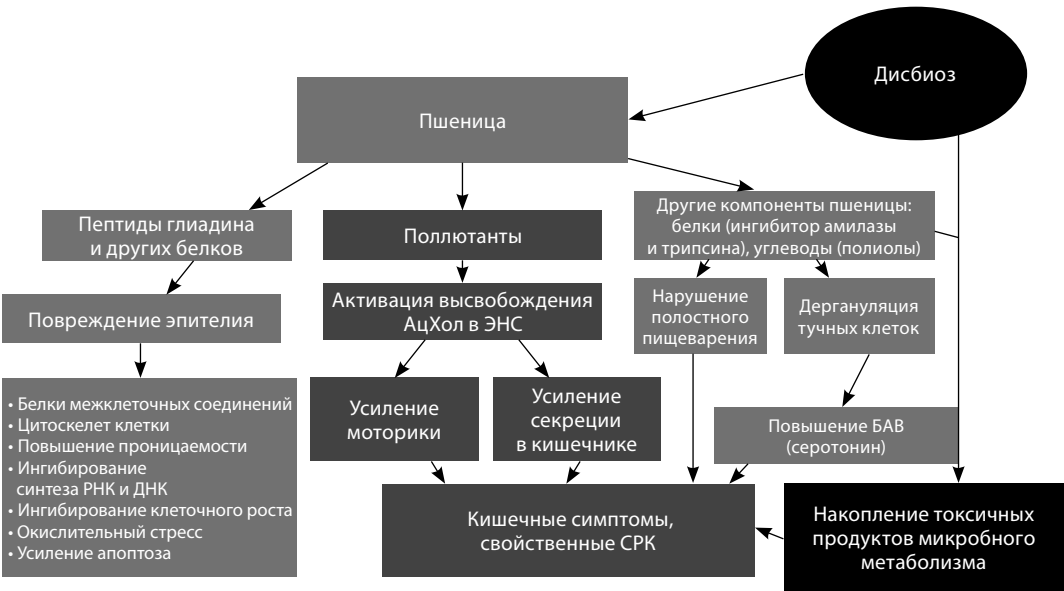
Патогенез НЦЧГ пока не совсем понятен. Во-первых, не ясно, что именно: пептиды глиадина, неглиадиновая часть глютена или другие белки пшеницы (например, ингибитор амилазы и трипсина, содержащийся в пшенице), а, возможно, и вовсе не белки, а углеводы, вызывают симптомы болезни. Исследования на экспериментальных животных и культурах клеток *in vitro* демонстрируют, что как при целиакии, так и в отсутствии ее, глютен и глиадин могут прямо вызывать поражение и нарушение работы кишечного эпителия через неиммунные механизмы (рис. 2). Например, глиадин вызывает дезорганизацию клеточного цитоскелета и нарушает плотность межклеточных соединений в кишечном эпителии за счет нарушения работы таких белков, как зонулин, клаудин, окклюдин, что обуславливает повышение проницаемости кишечного барьера. [9]. Более того, глиадин оказывает токсический эффект, поскольку редуцирует

То есть, HLA-DQ2/DQ8-генотип при НЦЧГ встречается гораздо реже, чем при целиакии, но значительно чаще, чем в популяции в целом. Таким образом, присутствие данного генотипа у больного настораживает в пользу возможной латентной или потенциальной целиакии, но диагноз последней может быть установлен только при наличии серологических и(или) иммунологических признаков заболевания. В случае отсутствия этих признаков обнаружение HLA-DQ2/DQ8 не противоречит диагнозу НЦЧГ, однако такой пациент требует более пристального наблюдения в динамике, поскольку он имеет повышенный риск развития целиакии.

содержание F-актина в СОТК, ингибирует синтез РНК и ДНК, а вследствие этого — рост эпителия. Он усиливает апоптоз клеток эпителия и окислительный стресс [10]. Глютен может вызывать нейромускулярные нарушения за счет повышения высвобождения ацетилхолина в межмышечном сплетении кишечника, что усиливает сокращения гладкой мускулатуры и кишечную секрецию, способствуя диарее. Очевидно, что и другие белки пшеницы могут действовать подобным образом. Стимулирующее действие на энтеральную нервную систему (ЭНС) может быть оказано как непосредственно активными пептидами, так и опосредованно за счет нейротрансмиттеров, высвобождающихся при воспалении, например, вследствие дегрануляции тучных клеток. Примерно 30–60 % больных НЦЧГ предъявляют жалобы на диспепсические симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ, свидетельствующие о моторных нарушениях: тяжесть в эпигастрии, быстрое насыщение [11]. При обследовании этих пациентов обнаружены нарушения моторной функции пищевода, желудка, тонкой кишки, желчного пузыря. Время транзита по ЖКТ увеличено, при этом кишечный транзит ускорен. Практически у всех больных имеет место синдром избыточного бактериального роста (СИБР). При этом кишечная микробиота активно вмешивается в процессы полостного пищеварения в тонкой кишке, что способствует образованию и всасыванию большого количества кишечных метаболитов, зачастую, токсичных. Это может объяснить как появление кишечных симптомов (вздутие живота, колики, диарею, газы), так и некоторые общие симптомы (головные боли, сонливость, слабость после еды, быструю утомляемость).

Не только глютен, но и другие компоненты пшеницы, в частности, содержащиеся в ней полиолы и фруктаны, могут вызывать усиление симптомов у больных НЦЧГ. Это свойственно СРК, также характеризующейся сочетанием дисбиоза и СИБР с моторными нарушениями [12]. Поэтому, возможно, и термин нецелиакийная чувствительность к глютену в дальнейшем может быть изменен на чувствительность к пшенице.

Рисунок 2.
Возможный патогенез НЦЧГ.



Нарушения барьерных функций и иммунологической регуляции при НЦЧГ

В слизистой оболочке кишечника больных с НЦЧГ повышено количество CD 3+ Т-клеток и межэпителиальных лимфоцитов (МЭЛ), имеющих α/β-рецепторы, в сравнении с контролем, но количество МЭЛ при целиакии значительно выше и только при целиакии они имеют преимущественно γ/δ-рецепторы, что придает им киллерные свойства и объясняет аутоиммунный механизм болезни и аутоиммунную коморбидность [13].

Целиакия — это классическое иммунопатологическое заболевание с активацией Th1-ответа. Это подтверждается повышением уровня IFN-γ, но не IL-4, последнее свойственно аллергии. После идентификации Th-17-клеток (IL-17- продуцирующих CD 4+ Т-хелперов) и доказательства их ведущей роли в патогенезе аутоиммунных заболеваний, их повышенный уровень был установлен и при активной целиакии, нормализуясь на БГД [14]. Обнаружено также повышение IL-6, который усиливает дифференцировку и функции Th-17-клеток.

При аллергии доминирует Th2-ответ и ассоциированные с ним цитокины: IL-4, IL-5, IL-13, но вместе с ними могут повышаться некоторые провоспалительные (TNF-α, например). Уровень провоспалительных цитокинов не повышен при НЦЧГ, для которой не характерно иммунное воспаление, поэтому как показатели Th1, так и Th2 остаются в пределах нормы [15].

Не меньший интерес представляет изучение иммунологической толерантности при НЦЧГ (рис. 3). При целиакии имеет место резистентность эффекторных Т-лимфоцитов к супрессивному действию Tr (Т-регуляторных) клеток. Этим нарушением контроля за активацией Т-клеток и объясняется прогрессирующий характер воспаления при аутоиммунных заболеваниях. Хотя процент CD 4+CD 25+FoxP3+ лимфоцитов значительно выше при активной целиакии, чем у здоровых, пролиферация Th1 и продукция IFN-γ значительно меньше подавляется Tr-клетками [16].

Таблица 1.
Иммунологические и барьерные функции при целиакии, аллергии к пшенице и НЦЧГ.

Функции	Целиакия	НЦЧГ	Аллергия
HLA-DQ2/DQ8	+	± 50 %	± 30 %
CD 3+ МЭЛ	↑↑	↑	N
α/β МЭЛ	↑	↑	N
γ/δ МЭЛ	↑↑	N	↑
Th1 или Th2	Th1 (IFN-γ, IL-6, IL-17A, IL-21)	N	Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) Th1 (IFN-γ, IL-17E, IL-21)
Tr (FoxP3, TGF-β, IL-10)	↑↓	↓	↑↓
TLR	↑TLR4, TLR9	↑TLR2	↓TLR2, TLR4
Проницаемость кишечника	↑	↓	↑
Белки межклеточных соединений	↓ или N	↑	NA
CLDN 4	↑ или N	N	↑
CLDN 1	N	N	NA
CLDN 2	N	N	↑
OCLN	N	N	↑
TJP-1			

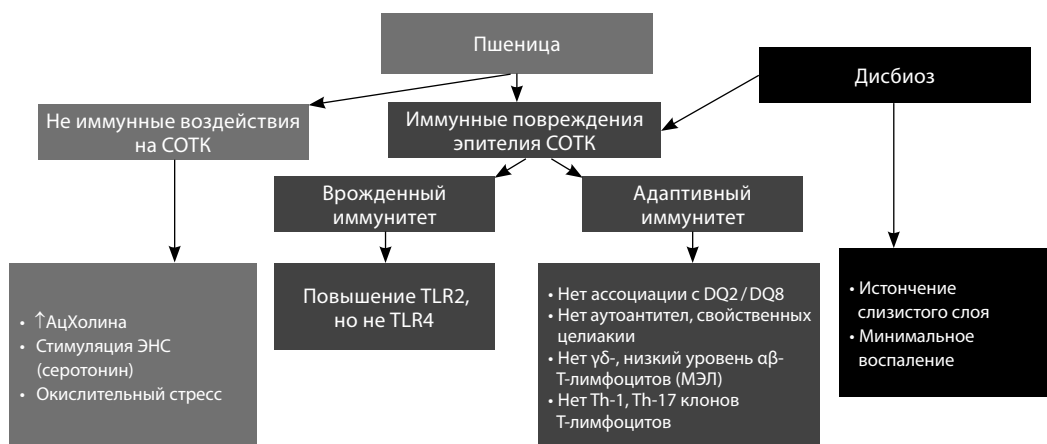


Рисунок 3.
Иммунологические и барьерные нарушения при НЦЧГ.

В формировании иммунологической толерантности принимают участие несколько видов клеток: Th3-клетки — популяция CD 4+ клеток, которые продуцируют трансформирующий фактор роста (TGF-β); Tr1-клетки, которые секретируют IL-10; CD 4+CD 25+ клетки, которые экспрессируют фактор транскрипции FoxP3+; CD 8+ клетки (Т-супрессоры); γ/δ Т-клетки. Натуральные Tr-клетки — это CD 4+CD 25+ Т-клетки, которые развиваются в тимусе и мигрируют оттуда, регулируя иммунный гомеостаз. Адаптивные Tr-клетки — это изначально CD 4+ Т-клетки, которые требуют CD 25 (IL-2R) экспрессии в тканях, они имеют местное значение, не подконтрольны тимусу и обычно повышаются в ответ на воспаление, стремясь его компенсировать, поэтому бывают повышены при аутоиммунных заболеваниях и раке [17]. Эти адаптивные Tr-клетки препятствуют прогрессированию аутоиммунного процесса. Поскольку НЦЧГ не имеет признаков иммунопатологического механизма, при ней нет повышения Tr-клеток, а по сравнению с целиакией, их количество может быть даже снижено.

Среди механизмов врожденного иммунитета, Toll-like рецепторы (TLR) выполняющие важную функцию распознавания определенных паттернов микробных антигенов, контролируют взаимодействие между кишечной микробиотой и иммунной системой. Экспрессия TLR 2, но не TLR 4, повышена в СOTК больных с НЦЧГ. TLR 2 распознают пептидогликаны, продукт дальнейшей деградации которых — мурамилдипептидаза, активирует внутриклеточные рецепторы NOD 2, которые в норме способствуют подавлению воспалительного ответа. В отличие от них, при целиакии повышена экспрессия TLR 4, который активируется липополисахаридами Грам (–) кишечных бактерий и оказывает стимулирующий провоспалительный эффект, инициируя экспрессию NF-κB [18].

Таким образом, в патогенезе НЦЧГ отсутствуют значимые иммунные механизмы, способствующие

развитию хронического воспаления или участвующие в аутоиммунном процессе. Изучение показателей врожденного и адаптивного иммунитета, иммунологической толерантности демонстрируют существенные отличия НЦЧГ от целиакии и аллергии. Вероятно, отсутствие значимых иммунных отклонений объясняет доброкачественный характер течения НЦЧГ и отсутствие связи с другими аутоиммунными и аллергическими заболеваниями.

Барьерные функции кишечного эпителия обуславливают взаимодействие внутренней среды организма и его иммунной системы с кишечными антигенами, как пищевыми, так и микробными. Их нарушение доказано при целиакии: поступление глютена вызывает у больных целиакией очень быстрое расширение межклеточных промежутков, что объясняют дисфункцией белков межклеточных соединений, прежде всего — зонулина. Однако при НЦЧГ не обнаружено повышения проницаемости кишечного барьера, по данным теста с лактулозой и маннитолом. В частности, Саропе с соавт. [19] обнаружили повышение соотношения лактулозы/маннитола в моче у больных целиакией, но не НЦЧГ. Парацеллюлярная проницаемость в тонкой кишке регулируется рядом белков межклеточных соединений: окклюдина (OCLN), клаудином (CLDN) и зонулином (ZO). Когда нарушено соединение этих белков, проникающие во внутреннюю среду высокомолекулярные соединения, в частности, пептиды глина, могут инициировать иммунопатологический ответ. В первую очередь, баланс клаудинов (CLDN) поддерживают нормальную проницаемость эпителия. При НЦЧГ обнаружено повышение CLDN 4, который усиливает соединение белков и снижает проницаемость кишечного барьера. При пищевой аллергии и целиакии проницаемость эпителия повышена, уровень CLDN 4 снижен, а уровень других белков, ослабляющих межклеточные соединения, напротив, повышен [15].

НЦЧГ или аллергия к пшенице?

У больных с НЦЧГ довольно часто отмечается интолерантность и к другой пище, включая белок коровьего молока, яйцо и другие облигатные аллергены. В связи с этим, возможно существование по крайней мере 2 форм НЦЧГ: первая — с непереносимостью только глютена, вторая — с непереносимостью глютена, белка коровьего молока, яиц, и других продуктов, то есть, с множественной пищевой непереносимостью. Несмотря на то, что ни у кого из пациентов со 2 формой НЦЧГ не обнаружено повышения общего и специфических IgE к пшенице, это не исключает существования у них других механизмов аллергии — не IgE-зависимых. К сожалению, однозначно одобренных тестов, которые могли бы стандартно применяться для подтверждения именно этого варианта аллергии, пока нет, а исчезновение симптомов после исключения пшеницы и их появление после провокации не позволяют дифференцировать аллергию от НЦЧГ. В последнее время появляются новые возможности для диагностики *neIgE*-аллергии: тест активации базофилов методом проточной цитометрии; тест дегрануляции тучных клеток с соответствующими аллергенами. Определенное значение в оценке причины непереносимости глютена, как аллергической, может иметь отягощенный по аллергии семейный и ранний анамнез, а также внекишечные проявления аллергии, имеющиеся у пациента (бронхиальная астма, аллергический ринит, atopический дерматит, экзема и т.д.).

Изучение иммунологических особенностей СОТК при пищевой аллергии показало, что, наряду с ожидаемым повышением Th2 ответа (IL-4, IL-5, IL-13) имеет место и повышение Th1 (IFN-γ, IL-17,

IL-21). Однако если для воспаления при целиакии и других аутоиммунных заболеваниях характерно повышение IL-17A, то для аллергии — IL-17E, который стимулирует Th2-ответ [20]. У аллергиков незначительно повышено количество МЭЛ, в том числе γδ МЭЛ, однако их количество значительно уступает целиакии. Показатели иммунологической толерантности (FoxP3, TGF-β, IL-10) у аллергиков существенно снижены либо при нормальном уровне FoxP3 снижена его транскрипция.

К особенностям врожденного иммунитета при аллергии можно отнести снижение экспрессии TLR2 и TLR4, которые в норме, отвечая на сигналы кишечной микробиоты, способны подавлять Th2 ответ. Это способствует дисбалансу Th1/ Th2 с превалированием последнего.

По контрасту с НЦЧГ, но подобно целиакии, больные с пищевой аллергией имеют повышенную проницаемость кишечного барьера, что подтверждается лактулозо-маннитоловым тестом. Провокация аллергеном приводит к выбросу биологически активных медиаторов в СОТК (гистамина, серотонина), которые влияют на экспрессию и функцию белков межклеточных соединений (CLDN 1, OCLN), проницаемость кишечного барьера при аллергии значительно повышена [8].

Таким образом, иммунные механизмы и нарушения функций кишечного барьера при целиакии и пищевой аллергии имеют много общего, но значительно отличаются от НЦЧГ, которая по сути не является иммунопатологическим состоянием. Сходство и различия НЦЧГ и аллергии к пшенице представлены в таблице 2.

Таблица 2.
Сходства и различия НЦЧГ и аллергии к пшенице.

Сходства	Различия
• Сочетание непереносимости пшеницы и других компонентов пищи (молоко, фрукты, овощи и др.) • Более высокая частота аллергических реакций в анамнезе на различные аллергены, как у больного, так и у членов семьи, особенно в раннем возрасте. • Отсутствие специфических IgE к пшенице (не IgE-аллергия), но может быть повышен АГА-IgG	• Сочетание кожных и гастроинтестинальных симптомов на введение пшеницы и других АлГ • Положительные тесты дегрануляции тучных клеток и активации базофилов с пшеницей и другими АлГ • Повышение количества эозинофилов в инфильтрате СОТК • Повышение Th2 ответа (IL-5, IL-4, IL-13), нередко совместно с Th1(IFN-γ) Th-17 (IL-17E, IL-21, IL-22, IL-23). • Повышение проницаемости кишечного барьера (по данным теста с лактулозой и маннитолом)

Клинические проявления НЦЧГ

НЦЧГ чаще манифестирует в молодом и среднем возрасте (медиана — 28 лет). Так же, как при СРК, чаще болеют женщины (соотношение М: Ж = 1:2,5–1:4) [21]. НЦЧГ может встречаться и у детей, однако в раннем возрасте бывает редко. Для детей раннего возраста (до 3 лет) более характерны аллергия к пшенице и целиакия.

НЦЧГ характеризуется появлением симптомов, спустя короткое время после употребления глютена. Симптомы, как правило, исчезают через несколько часов или дней при исключении глютена и быстро возникают вновь при повторном его употреблении. Клиническая картина НЦЧГ обычно

представляет собой сочетание кишечных и некоторых общих симптомов. Симптомы сходны с СРК: боли в животе, вздутие живота, нарушения стула (могут быть поносы или запоры, но чаще поносы), поэтому НЦЧГ чаще диагностируют у больных СРК. Среди большой группы больных с СРК двойное слепое плацебо контролируемое исследование с провокацией глютеном показало, что связь симптомов СРК с глютеном, то есть, НЦЧГ, имеет место у 25 % [15]. Какой диагноз при этом ставить: СРК или НЦЧГ? Поскольку диагноза НЦЧГ нет в Международной классификации болезней, возможным компромиссным диагнозом в этом случае может

Кишечные симптомы 100 %	Внекишечные симптомы 70 %
• Боли в животе • Тошнота • Вздутие живота • Флатуленция • Диарея, реже запоры или их чередование	• Усталость • Быстрая утомляемость • Головные боли • Боли в мышцах и костях • Онемение пальцев • Нарушение памяти, спутанность сознания

Таблица 3
Клинические проявления
НЦЧГ

быть глютен-чувствительный СРК или СРК с непереносимостью глютена. Возможно сочетание сразу двух одобренных терминов: СРК, нецелиакийная чувствительность к глютену. Последний вариант представляется нам наиболее точным.

Почему НЦЧГ и СРК могут сочетаться? Незначительная степень воспалительных изменений как в слизистой оболочке толстой, так и тонкой кишки характерна для СРК, но и при НЦЧГ нередко обнаруживают незначительные воспалительные изменения в СОТК. Поскольку слабое воспаление часто сопровождается моторными и дисбиотическими изменениями, это объясняет сходство клинических проявлений при обоих состояниях, но при НЦЧГ имеет место связь появления симптомов с глютену.

С другой стороны, симптоматика целиакии также может быть сходна с СРК, особенно при СРК с диареей, при котором после тщательного обследования целиакия выявляется в 4 раза чаще, чем в популяции [11]. Поэтому всем пациентам при наличии симптомов СРК рекомендуется проведение скрининга на целиакию.

Довольно часто больные с НЦЧГ предъявляют не только кишечные, но и внекишечные жалобы

на утомляемость, головные боли, депрессию, мигалгии, артралгии, онемение пальцев рук и ног. Хотя в клинической картине обычно доминируют кишечные симптомы, при тщательном опросе удается выявить не менее 2 внекишечных, чаще это указания на чувство сонливости и слабости после употребления глютена. Сравнение качества жизни пациентов с целиакией и НЦЧГ не выявило достоверных отличий, но при НЦЧГ установлена более четкая и непосредственная связь появления симптомов с употреблением глютена [22]. Дети с НЦЧГ редко предъявляют жалобы общего характера, они не отстают в физическом и половом развитии, заболевание у них проявляется обычно исключительно кишечными симптомами [3] (таблица 3).

В отличие от целиакии, для НЦЧГ не характерна аутоиммунная коморбидность. В группе из 78 пациентов с НЦЧГ ни у одного не было обнаружено сахарного диабета 1 типа и только у 1 выявлен аутоиммунный тиреоидит (1,3 %). В то же время среди 80 больных целиакией сахарный диабет 1 типа был диагностирован в 5 %, аутоиммунный тиреоидит — в 19 % [23].

Диагноз НЦЧГ

Основная дилемма при постановке диагноза НЦЧГ состоит в том, что для его установления необходимо исключить целиакию и аллергию к глютену. Поэтому любой пациент должен пройти следующее обследование:

- Исследование на HLA DQ2/DQ8
- ФГДС с биопсией СОТК и морфометрией
- Серологические анализы на целиакию: АТ к ДГП, ТТГ, ЭМА
- Аллергологические пробы: общий и специфические IgE, тест на ДТК с пищевыми аллергенами, иммуногистохимия на IgE в СОТК, тест активации базофилов с пищевыми аллергенами.
- Фибросигмоскопия с биопсией и гистологией

Обнаружение АГА-IgG не является редкостью при НЦЧГ, они повышены у половины больных при

отрицательных остальных серологических маркерах целиакии. Поскольку АГА не обладают высокой специфичностью в отношении целиакии и могут быть повышены как при аллергии к глютену, так и при НЦЧГ, ESPGHAN не рекомендует использовать их в качестве диагностических тестов на целиакию.

Эндоскопическая картина при исследовании тонкой и толстой кишки больных с НЦЧГ обычно нормальная, иногда описывается минимальные изменения в виде незначительной гиперемии. Гистологически в СОТК обычно описывают незначительную лимфоплазмозитарную инфильтрацию, возможно небольшое повышение МЭЛ. В целом, картина расценивается как 0–1 степень по Маршу. Незначительные воспалительные изменения возможны и в слизистой оболочке толстой кишки, что не противоречит диагнозу СРК.

Дифференциальный диагноз с целиакией проводится следующим образом:

1. Исследование HLA DQ2/DQ8. При (–) результате целиакия исключается
2. При (+) результате (наличия DQ2 или DQ8) ис- следуют АТ к ТТГ, ЭМА, морфологию.
3. Если результаты (–), очень чувствительным яв- ляется определение ЭМА в биоптатах ДПК! Они появляются раньше атрофии и антител в крови. Если они обнаружены, это ранняя стадия цели- акии (потенциальная)!
4. Если целиакия исключена полностью, то для подтверждения чувствительности к глютену ребенка переводят на пробную БГД не менее чем на 3 недели, а затем вновь вводят глютен. Быстрое исчезновение симптомов на БГД, а за- тем их быстрое появление (практически сразу после провокации) подтверждает НЦЧГ. В том случае, если появление симптомов после про- вокации глютену можно оценить объективно

(например, диарея, рвота), провокацию можно проводить открыто. Если жалобы были, в основном, субъективными (например, боли в животе, слабость), предпочтительна слепая провокация, когда пациент не знает, что он получает глютен.

Дифференциальный диагноз с аллергией к пшенице:

Аллергия к пшенице стала нередким явлением в последние годы, белки пшеницы — третий по значимости пищевой аллерген после белков коровьего молока и куриного яйца. Сенсибилизация может развиваться к разным белкам пшеницы:

- Альбуминам и глобулинам (ингибитору α-амилазы, белку липидного трансфера, авенино-подобному белку)
- Глютену: глиадину (α-глиадину, β-глиадину, γ-глиадину, ω-глиадину) и глютеину (высоко- и низко-молекулярному)

К сожалению, диагностика аллергии к белкам пшеницы довольно трудна из-за низкой специфичности и чувствительности IgE-тестов

Аллергию к пшенице предполагают, когда:

- Есть указания на пищевую аллергию к другим продуктам, а также другие виды аллергии (респираторная, бытовая, контактная)
- Аллергию в раннем возрасте, которая прошла
- Отягощенная по аллергии наследственность
- При нормальном уровне общего и специфического к пшенице IgE целесообразно провести другие исследования:
 - Тест активации базофилов методом проточной цитометрии,
 - Исследование IgE иммуногистохимически в СОТК
 - Исследование дегрануляции тучных клеток с пищевыми антигенами
- Следует провести ФГДС, ФСС и гистологическое исследование биоптатов СОТК и СОТСК. При

5. При обнаружении только повышенных IgG-АГА при всех остальных (–) серологических тестах возможна НЦЧГ (у 50 %, а у здоровых — у 2–8 %!). Снижение IgG-АГА на БГД коррелирует с хорошим клиническим ответом на диету!

к пшенице в целом, диагностика же сенсибилизации к отдельным белкам не проводится. Исследование М. J. Makela [24] показало, что наибольшее клиническое значение имеют ингибитор α-амилазы, α-, β- и γ-глиадины и высоко молекулярный глютеин. Клинические проявления аллергии к различным белкам пшеницы могут проявляться кожными симптомами (44 %), гастроинтестинальными (27 %) и респираторными (22 %). 28 % детей реагировали на провокационную пробу с белками пшеницы немедленными реакциями, 25 % — замедленными, в случае немедленных реакций IgE хотя бы к одному белку обнаружен в 91 %, при замедленных — у 43 %. Более, чем у половины детей с аллергией к глютену, наблюдается повышение АГА-IgG.

- аллергии возможна гиперемия, мелкие эрозии, контактная кровоточивость, гиперплазия лимфоидных фолликулов.*
- Гистологически обычно есть умеренная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов. Эозинофилы более 25 в п/зрения расценивают как эозинофильное поражение, они указывают на аллергию, но могут быть и в пределах нормы
- Уровень IgG-АГА может быть повышен при аллергии к пшенице!

В таблице 4 представлены основные критерии диагностики целиакии, аллергии к пшенице и НЦЧГ.

Таблица 4.
Различия непереносимости глютена.

Признак	Целиакия	Аллергия к пшенице	НЦЧГ
Особенности клиники	• Есть симптомы мальабсорбции, • Может быть сочетание с другими аутоиммунными з/б	• Есть симптомы аллергии • Сочетание с сенсибилизацией к другим белкам (молока, яйца)	• Есть кишечные, но нет общих симптомов • Есть признаки плохой переносимости других продуктов
Реакция на провокацию глютенном	Отсроченная, часто скрытая	Быстрая	Очень быстрая
Антитела	АТ к ТТГ, ДГП, ЭМА	IgE(+) или (–)	Нормальное или незначительное повышение АГА (IgG)
HLA DQ2/DQ8	+	Чаще (–)	Чаще (–)
Гистология	Марш III	Марш II	Марш 0-I

Глютен-зависимые заболевания

В 2011г в Лондоне группой из 15 ведущих международных экспертов была разработана новая классификация глютен-зависимых заболеваний [5]. Это общий термин применим для тех состояний, которые связаны с употреблением глютена. В классификацию вошли многие заболевания:

1. Аллергические: аллергия к пшенице, анафилаксия, пекарская астма, контактный дерматит;
2. Аутоиммунные: целиакия, герпетиформный дерматит, глютенная атаксия;
3. Не аутоиммунные и не аллергические: чувствительность к глютену.

Глютен-зависимые заболевания могут проявляться не только гастроинтестинальными, но и кожными, гематологическими, эндокринными, ревматологическими, гинекологическими и неврологическими симптомами. В частности, к частично глютен-зависимыми относят аутизм и шизофрению.

Число детей с аутизмом в мире неуклонно растет, хотя объяснить этот феномен специалисты пока не могут. Согласно одной из гипотез, причиной некоторых симптомов могут быть опиоидные пептиды, которые образуются при неполном расщеплении пищи, содержащей глютен и казеин [25], поэтому детям с аутизмом рекомендуют диету без глютена и казеина. Она оказывается эффективной лишь у части больных. Повышенная проницаемость кишечного барьера также установлена при аутизме, это позволяет продуктам неполной деградации, а также микробным метаболитам попадать в кровь, преодолевать гемато-энцефалический барьер, воздействовать на нейроны и играть роль нейротрансмиттеров в ЦНС. Избыток опиоидов может вызывать поведенческие нарушения, свойственные

аутизму. Поскольку БГД эффективна у части детей с аутизмом, возможно, аутизм можно также отнести к неиммунным и неаллергическим глютен-зависимым заболеваниям — части спектра НЦЧГ.

Недавние исследования показали, что у части больных шизофренией повышен уровень АГА-IgG и даже АТ к ТТГ, но только 2 % полностью соответствуют критериям целиакии [26]. Дополнительные исследования показали, что речь идет не о ТТГ2, как при целиакии и не о ТТГ3, как при герпетиформном дерматите, и даже не о ТТГ4, как при глютенной атаксии, а о ТТГ6, которая экспрессируется в нейронах ЦНС [27], появление АТ к ТТГ6 является маркером нейро-воспаления. У этих больных также наблюдается улучшение состояния на БГД. Высказывается также предположение, что часть больных шизофренией страдает от появления пищевых дериватов экзорфинов, которые влияют на физиологические процессы в мозге через те же механизмы, что и при аутизме.

Однако роль глютена в развитии психоневрологических заболеваний пока нельзя считать окончательно доказанной, и имеющиеся в литературе данные весьма противоречивы, поэтому для официальных рекомендаций требуется проведения дальнейших исследований.

В отношении всех глютен-зависимых заболеваний известно одно: на фоне БГД их симптомы проходят, а при введении глютена появляются снова. Их клиническое сходство с целиакией и многообразие проявлений усложняет диагностику и трактовку у каждого больного, правильный диагноз возможен лишь после тщательного обследования, включающего серологические, морфологические и генетические методы.

Литература

1. Shewry P. R. *Wheat* — J. Exp. Bot. — 2009, v.60, p.1537–1553
2. Rubio-Tapia A., Ludvigsson J. F., Brantner T. L., et al. The prevalence of celiac disease in the United States — Am. J. Gastroenterol., 2012, v.107, p.1538–1544.
3. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity — a new disease with gluten intolerance — Clinical Nutr., 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.08.012>
4. Catassi C., Bai J. C., Bonaz B., et al. Non-coeliac gluten sensitivity^ the new frontier of gluten related disorders. — Nutrients, 2013; v.5, p.3839–3853.
5. Sapone A., Bai J. C., Ciacci C., Dolinsek J., et al. Spectrum of gluten-related disorders consensus on new nomenclature and classification — BMC Med., 2012, v.10, p.13.
6. Ludvigsson J. F., Leffler D. A., Bai J. C., et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms — Gut, 2013, v.62, p.43–52.
7. Wahnschaffe U., Ulrich R., Riecken E. O., Schulzke J. D. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome — Gastroenterology, 2001, v.121, p.1329–1338.
8. Inomata N. Wheat allergy — Curr. Opin. Allergy Clin Immunol., 2009, v.9, p.238–243.
9. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications — Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2012, v.10, p.1096–1100.
10. Mazzarella G., Stefanile R., Camarica A., et al. Gliadin activates HLA class I-restricted CD8+ T-cells in celiac disease intestinal mucosa and induces the enterocyte apoptosis — Gastroenterology, 2008, v.134, p.1017–1027.
11. Tursi A. Gastrointestinal motility disturbances in celiac disease — J. Clin. Gastroenterol., 2004, v.38, p.642–645.
12. Barrett J. S., Gibson P. R. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAPs) and nonallergic food intolerance: FODMAPs or food chemicals? — Therap. Adv. Gastroenterol., 2012, v.5, p.261–268.
13. Leon F., Sanches L., Camarero C., Roy G. Cytokine production by intestinal intraepithelial lymphocyte subsets in celiac disease — Dig. Dis. Sci., 2005, v.50, p.593–600.
14. Monteleone I., Serra M., Del Vecchio Blanco G., et al. Characterization of IL-17A-producing cells in celiac disease mucosa — J. Immunol., 2010, v.184, p.2211–2218.
15. Mansueto P., Seidita A., D'Alcamo A., et al. Non-coeliac gluten sensitivity: literature review — J. Amer. College Nutr., 2014, <http://www.tandfonline.com/loi/uacn20>
16. Hmida N. B., Ben Ahmed M., Moussa A., et al. Impaired control of effector T cells by regulatory T-cells: a clue to loss of oral tolerance and autoimmunity in celiac disease? — Am. J. Gastroenterol., 2012, v.107, p.604–611.
17. Josefowicz S. Z., Lu L. F., Rudensky A. Y. Regulatory T cells mechanisms of differentiation and function — Ann. Rev. Immunol., 2012, v.30, p.531–564.
18. Kalliomaki M., Satokari R., Lahteenoja H., et al. Expression of microbiota, toll-like receptors, and their regulators in the small intestinal mucosa in celiac disease. — J. Pediatric Gastroenterol., 2012, v.54, p.727–732.
19. Sapone A., Lammers K. M., Casolaro V., et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity — BMC Med., 2–11, v.9, p.23.
20. Oboki K., Ohno T., Salto H., Nakae S. Th17 and allergy — Allergol. Int., 2008, v.57, p.121–134.
21. Volta U., Tovoli F., Cicola R., et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance) — J. Clin. Gastroenterol., 2012, v.46, p.680–685.
22. Jackson J. R., Eaton W. W., Cascella N. G., et al. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity — Psychiatr Q, v.83, p.91–102.
23. Camilleri M., Madsen K., Spiller R., et al. Intestinal barrier function in health and gastrointestinal disease. — Neurogastroenterol. Motil., 2012, v.24, 503–512.
24. Makela M. J., Eriksson C., Kotaniemi-Syrjanen A., et al. Wheat allergy in children — new tools for diagnostics — Clin. Experim. Allergy, 2014, v.44, p.1420–1430.
25. Marcason W. What is the current status of research concerning use of a gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism? — J. Am. Diet. Assoc., 2009, v.109(3), p.572.
26. Lachance L. R., McKenzie K. Biomarkers of gluten sensitivity in patients with non-affective psychosis: a meta-analysis — Schisophr. Res., 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.12.001>
27. Cascella N. G., Santora D., Gregory P., et al. Increased prevalence of transglutaminase 6 antibodies in sera from schizophrenia patients — Schizophr. Bull., 2013, v.39, p.867–871.