



МНОГОЛИКАЯ ПРОБЛЕМА НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА

Ливзан М. А.¹, Осипенко М. Ф.², Заякина Н. В.², Кролевец Т. С.¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации

THE MANY FACES OF THE PROBLEM OF INTOLERANCE TO GLUTEN

Livsan M. A.¹, Osipenko M. F.², Zayakina N. V.², Krolevets T. S.¹

¹ State budget institution of Higher Professional Education "Omsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation

² State Educational Institution of Higher Professional Education "Novosibirsk State Medical University", the Ministry of Health of the Russian Federation

**Заякина
Наталья Викторовна**
Zayakina Natalya V.
n.v.zayakina1@mail.ru

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета

Осипенко Марина Федоровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Заякина Наталья Викторовна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Кролевец Татьяна Сергеевна — аспирант кафедры факультетской терапии с курсом профессиональных болезней лечебного факультета

Резюме

Рост распространенности различных вариантов непереносимости глютена связан с изменениями: пищевого поведения во многих странах мира, технологии выращивания и обработки злаков, новыми кулинарными технологиями. До недавнего времени целиакия, герпетиформный дерматит и пшеничная аллергия были единственными известными заболеваниями с подтвержденной ролью глютена в их патогенезе. Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (ЧГНЦ) — новый синдром глютенотической непереносимости. Данная патология может быть заподозрена у пациентов с персистирующей кишечной и внекишечной симптоматикой, четко ассоциированной с приемом продуктов, содержащих глютен, при отсутствии серологических маркеров целиакии или подозрения на аллергию к пшенице. В статье представлены современные данные по эпидемиологии, этиопатогенезу, особенностям клиники и диагностики ЧГНЦ.

Ключевые слова: чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (ЧГНЦ); глютен-ассоциированные заболевания; CPK-подобные симптомы; amylase-trypsin inhibitors (ATIs); антиглиадиновые антитела класса IgG (IgG-AGA), HLA-DQ2 и DQ8 генотипы, безглютеновая диета.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 145 (9): 4–9

Summary

Rising incidence of different variants of gluten intolerance associated with changes in eating behavior in many countries, changes in the technology of growing and processing crops, new culinary technologies. Until recently, celiac disease, dermatitis herpetiformis and wheat allergy were the only known disease with a proven role of gluten in their pathogenesis. Non-celiac gluten sensitivity (NCGS) — a new syndrome of intolerance to gluten. This pathology can be suspected in patients with persistent intestinal and extra-intestinal symptoms clearly associated with the intake of foods containing gluten, the absence of serological markers of celiac disease or suspected allergy to wheat. The paper presents the current data on the epidemiology, etiology and pathogenesis, clinical features and diagnosis NCGS.

Key words: gluten sensitivity is not associated with celiac disease (NCGS); gluten-related diseases; IBS-like symptoms; amylase-trypsin inhibitors (ATIs); antigliadin antibodies of class IgG (IgG-AGA), HLA-DQ2 and DQ8 genotypes, gluten-free diet.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 145 (9): 4–9

Купирование ряда симптомов при исключении глютена из рациона привело к активному изучению данной проблемы и появлению термина «глютен-ассоциированных заболеваний». Рост распространенности различных вариантов непереносимости глютена, возможно, связан с изменениями пищевого поведения. Во многих странах стала популярна средиземноморская диета, включающая ряд продуктов, содержащих глютен (в том числе пшеницу) [1]. Потребление пшеницы постепенно заменяет потребление риса во многих странах Северной Африки, Ближнего Востока, и Азии [2]. Кроме того, в настоящее время сорта пшеницы имеют более высокое содержание глютена по сравнению с прошлым, в связи с изменениями технологий выращивания и обработки. Виды пшеницы, выращиваемой в течение тысяч лет, такие как *Triticum monocossum* и *Triticum dicossum*, содержат в меньших количествах пептид 33-мерного глиадина [3]. Кроме того, хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия в настоящее время содержат более высокую долю глютена, чем в прошлом из-за уменьшенного времени брожения теста [4].

Патология, вызванная глютеном, вероятно, связана с тем, что глютен может провоцировать различные иммунологические реакции прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а ЖКТ должным образом не адаптируется к новому составу продукта. Возможно, что дополнительными факторами, способствующими распространению глютен-ассоциированных заболеваний, являются и последствия механизации сельского хозяйства и увеличение использования промышленных пестицидов, что привело к появлению новых сортов пшеницы с высоким содержанием токсичных пептидов.

В 1980-х годах целиакия и герпетиформный дерматит были единственными известными

заболеваниями с подтвержденной хорошо документированной ролью глютена в их патогенезе. Со всем недавно, глютен и другие белки злаковых были признаны в качестве возможной причины аллергии к пшенице [5]. Кроме того, все больше пациентов с кишечными и внекишечными симптомами, ассоциированными с приемом глютена, не имеют клинических и гистологических признаков целиакии. Данные нарушения были названы глютенной гиперчувствительностью [6].

В связи с этим в Лондоне, в феврале 2011 года на II Консенсусе по глютен-ассоциированным заболеваниям комитетом из 15 экспертов была принята новая номенклатура и классификация данных заболеваний [7] (рис. 1).

Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (ЧГНЦ) – новый синдром глютенной непереносимости. В литературе встречаются другие термины данного расстройства, такие как: непереносимость глютена, глютенная гиперчувствительность или собственно ЧГНЦ [8]. Впервые данное состояние было обсуждено в 2011 году на Первой Экспертной Встрече и получило название непереносимости глютена. Позже, группа из 16 экспертов в Мюнхене в 2012 году дала новое определение данному заболеванию- ЧГНЦ (определение Осло), чтобы таким образом, дифференцировать его от целиакии [9].

Впервые сообщения об этой патологии появились более 30 лет назад. Накопилось много сообщений, свидетельствующих о существовании пациентов, у которых различные симптомы и прежде всего со стороны ЖКТ исчезают при использовании безглютеновой диеты, но при этом их заболевание не соответствует критериям целиакии. В 2012 году появились сообщения о симптомах подобного заболевания и у детей [10].

Симптомы	Частота встречаемости
Желудочно-кишечные	
Абдоминальная боль	68 %
Диарея	33 %
Тошнота	
Снижение массы тела	
Вздутие, метеоризм	
Кожные	
Эритема	40 %
Экзема	
Общие	
Головная боль	35 %
Боль в костях, суставах	11 %
Мышечная контрактура	34 %
Онемение рук, ног	20 %
Хроническая усталость	33 %
Гематологические	
Анемия	20 %
Поведенческие	
Расстройство внимания	
Депрессия	22 %
Гиперактивность	
Атаксия	
Стоматологические	
Хронический язвенный стоматит	

Таблица 1

Симптомы ЧГНЦ (на основании наблюдения 347 пациентов в Университете по изучению Целиакии в Мериланде, 2004–2010 гг.) [19].

Таблица 2
Характеристика глютен-ассоциированных заболеваний

Примечание:

tTG – тканевая трансглутаминаза, EMA – эндомизиальные антитела, AGA – антиглиадиновые антитела, DGP – деаминированный глиадиновый пептид

Характеристика	Целиакия	ЧГНЦ	IgE-зависимая аллергия на белый хлеб
Заболеваемость	1 %	0,6–6 %	1 %
Генетическая предрасположенность	В 95 % HLA-DQ2 и HLA-DQ8	В 50 % HLA-DQ2 и HLA-DQ8	В 100 % атопия
Патогенетические механизмы	Аутоиммунная реакция в ответ на поступление глютена	Неизвестны, возможно, нарушения иммунного ответа	IgE-зависимая реакция, реакция на «пшеничные» аллергены
Антитела в сыворотке крови	tTG, EMA, DGP, AGA класса IgA и в меньшей степени класса IgG	В 50 % AGA класса IgA	sIgE к пшенице, sIgE к омега 5-глиадину (в случае анафилаксии), в 25 % IgG-AGA
Гистологические изменения	Marsh I–IV, в большей степени Marsh III/IV	Marsh 0, I	Marsh 0, I, II
Атрофия слизистой	Присутствует	Отсутствует	Может присутствовать
Симптомы	Кишечные и внекишечные	Кишечные и внекишечные	Кишечные и внекишечные
Необходимость соблюдения безглютеновой диеты	Пожизненно	Неизвестно	Индивидуально, в среднем около 6 лет, в случае анафилаксии – пожизненно
Смертность	Повышается	Неизвестно	Повышается

ЧГНЦ была впервые описана в 1980 году [11], как синдром, характеризующийся кишечными и внекишечными симптомами, возникающими при приеме глютеносодержащих продуктов у пациентов, не имеющих признаков целиакии или аллергии к пшенице [5].

Общая распространенность ЧГНЦ до сих пор не установлена. По результатам исследований, проведенных в последнее время в Северной Европе, распространенность синдрома раздраженного кишечника (СРК) среди взрослого населения составляет 16 %–25 % [12,13]. Частота в этой популяции ЧГНЦ, по результатам двойного, слепого, плацебо-контролируемого исследования, составила 28 % [14]. В большом исследовании, проведенном Carroccio и соавторами, 276 из 920 (30 %) пациентов с СРК-подобными симптомами, в соответствии с Римскими критериями II, страдали от ЧГНЦ [15]. Однозначно, что распространенность ЧГНЦ гораздо больше, нежели целиакии, частота которой в популяции около 1 %. Хотя факторы риска для ЧГНЦ еще не были установлены, расстройство, вероятно, чаще встречается у женщин молодого и среднего возраста. Распространенность у детей данной патологии до сих пор неизвестна.

Несмотря на интерес к проблеме глютена и чувствительности к нему, на сегодняшний день не хватает знаний о патофизиологических механизмах развития заболеваний, ассоциированных с ЧГНЦ. Некоторые исследователи пишут об увеличении инфильтрации и иммунной реактивности слизистой оболочки тонкой кишки при ЧГНЦ. Так, в одном из Норвежских исследований сравнивали биопсийный материал, полученный у пациентов с ЧГНЦ и с целиакией. У пациентов с ЧГНЦ было продемонстрировано более высокое содержание в слизистой оболочке гамма-интерферонов (IFN-γ) и CD3 (+)

T-клеток после стимуляции глютеном [16]. Несмотря на это, в отличие от слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у пациентов с целиакией, при инкубации с глиадином, в слизистой оболочке у пациентов с ЧГНЦ не обнаруживается столь значительного количества маркеров воспаления [17]. В качестве триггера изменений в слизистой оболочке тонкой кишки в настоящее время, помимо глиадина, рассматривается amylase-trypsin inhibitors (ATIs). Данный пшеничный белок был признан мощным стимулятором врожденных иммунных реакций, опосредованных через Toll-подобные рецепторы 4 (TLR 4) в моноцитах, макрофагах и дендритных клетках, которые в свою очередь выделяют цитокины, включая интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), у пациентов с целиакией [18]. Данные изменения были обнаружены при исследовании сыворотки крови, биопсийного материала у пациентов с целиакией в сравнении со здоровыми добровольцами. К сожалению, в настоящий момент очень мало данных о подобных исследованиях, проведенных у пациентов с ЧГНЦ.

Клинически ЧГНЦ манифестирует после употребления продуктов, содержащих глютен. Временной промежуток от приема глютеносодержащих продуктов до развития первых симптомов колеблется от нескольких часов до нескольких дней. Клиническая картина ЧГНЦ складывается из симптомов СРК и таких симптомов и системных проявлений, как головная боль, боль в мышцах, судороги, онемение верхних и нижних конечностей, хроническая усталость, нечеткость мышления- «затуманенный ум», потеря массы тела и анемия. Также ЧГНЦ может проявляться расстройствами поведения, такими как: нарушение внимания и депрессия (таблица 1) [19]. Было проведено несколько исследований



Рисунок 1. Новая номенклатура и классификация глютен-ассоциированных заболеваний согласно данных II Консенсуса по заболеваниям, связанным с глютеном (Лондон, февраль 2011 г).

по изучению взаимосвязи между употреблением в пищу глютенсодержащих продуктов и появлением неврологических и психиатрических расстройств, таких как: атаксия, периферическая нейропатия, шизофрения, аутизм, депрессия, тревога, галлюцинации. Было высказано предположение о влиянии повышенной кишечной проницаемости, также известной при дословном переводе как «синдром дырявой кишки» («leaky gut syndrome») [20]. Это позволяет глютену (или другим белкам, полученным из пшеницы) пересечь барьер кишечника, проникнуть в системный кровоток, а затем и через гематоэнцефалический барьер, вызывая нейро-воспаление или через эндогенную систему опиатов или систему нейротрансмиссии оказать влияние на центральную нервную систему [21]. ЧГНЦ все чаще диагностируется у пациентов с СРК, особенно, с преобладанием диареи или при смешанной форме СРК. ЧГНЦ даже называют «глютен-чувствительным синдромом раздраженного кишечника» [22]. Массари и соавторы сообщают, что ЧГНЦ также часто наблюдается у субъектов с аллергией и аллергическими заболеваниями [23]. Вольта и др. доказали, что данное нарушение в 13% случаев встречается у пациентов, имеющих родственников первой линии, больных целиакией [24].

Поражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки незначительно при ЧГНЦ [25]. Могут наблюдаться лимфоцитарные инфильтраты, которые соответствуют классу 0 и 1 по классификации Марша, что отличает данное заболевание от целиакии, при которой поражение слизистой оболочки соответствует частичной или субтотальной атрофии ворсинок с гиперплазией крипт, что оценивается как Марш III и IV [26]. Изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, классифицируемые

как Марш I или II, могут также расцениваться как начальные проявления атрофии слизистой при целиакии, однако, при этом у пациентов данной категории должны также определяться эндомизиальные антитела и/или антитела к тканевой транслугутиназе. Сочетание данных диагностических находок является патогномоничным для целиакии и исключает диагноз ЧГНЦ.

В настоящее время не разработано лабораторных маркеров для ЧГНЦ. Единственными известными антителами, которые определяются у пациентов с ЧГНЦ, являются антигладиевые антитела класса IgG (IgG-AGA). Однако данный маркер обладает очень низкой чувствительностью и специфичностью, так как обнаруживается в крови при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), а также при других глютен-ассоциированных заболеваниях (герпетиформный дерматит или болезнь Дюринга, глютенная атаксия). Волта и соавторы показали, что IgG-AGA определяются у 56,4% пациентов с ЧГНЦ и у 81,2% пациентов с целиакией. Таким образом, IgG-AGA не могут рассматриваться в качестве маркера ЧГНЦ, хотя они могут быть полезны, когда есть необходимость подтвердить данную патологию в ситуации, когда целиакия и пшеничная аллергия были исключены и пациент при этом положительно реагировал на безглютеновую диету [27].

Таким образом, патогномоничных признаков ЧГНЦ не разработано, и на сегодняшний день этот диагноз может быть поставлен только после исключения целиакии или аллергии к пшенице (таблица 2). Подобная неопределенность в диагностике по мнению многих авторов может быть решена применением пищевых тестов для постановки диагноза пищевой аллергии. Было установлено, что симптомы

ЧГНЦ после приема глютенсодержащих продуктов появляются в течение нескольких дней, тогда как при IgE-зависимой пшеничной аллергии спустя несколько часов [28].

На основании имеющейся информации о ЧГНЦ был разработан ряд диагностических алгоритмов. Так, Каббани и соавторы [29] предложили диагностический алгоритм, основанный на комбинации наличия или отсутствия различных клинических, серологических и гистологических маркеров для выявления ЧГНЦ и ее отличия от целиакии и аллергии к пшенице. Этот алгоритм может оказаться полезным инструментом в клинической практике, так как обеспечивает эффективную оценку симптомов у пациентов, уже находящихся на безглютеновой диете. В соответствии с этим алгоритмом, отрицательный HLA-DQ2 и DQ8 генотип, как известно патогномоничный для пациентов с целиакией, поможет исключить данную патологию у половины пациентов, не прибегая к поиску дополнительных серологических маркеров и перейти к пищевому тесту (безглютеновая диета и/или исключение моно-, ди-, олигосахаридов и полиолов – low FODMAP diet). В противном случае проведение биопсии двенадцатиперстной кишки в сочетании с тестом на лабораторные маркеры будет оправдано [30].

6–7 октября 2014 года в Солерно, в Италии, на Международном совещании по глютен-ассоциированным заболеваниям был рассмотрен диагностический алгоритм ЧГНЦ (критерии Солерно). Было признано, что при отсутствии чувствительных и специфических биомаркеров, мониторинг пациента во время приема глютенсодержащих продуктов, а также во время нахождения пациента на безглютеновой диете, является специфичным диагностическим подходом и может быть использован в качестве диагностического критерия ЧГНЦ [31].

ЧГНЦ может быть заподозрена у пациентов с персистирующей кишечной и внекишечной симптоматикой, четко ассоциированной с приемом глютенсодержащих продуктов, при отсутствии серологических маркеров целиакии или подозрения на аллергию к пшенице. Предложенный алгоритм состоит из двух этапов: на 1 этапе предлагается оценить эффективность безглютеновой диеты, на 2 этапе – промониторировать состояние пациента на фоне введения в рацион глютенсодержащих продуктов после 6-недельного периода отказа от них. Применять данную схему можно довольно гибко, начиная с любого этапа в зависимости от конкретной клинической ситуации. Так, в полном объеме ее можно применять к пациентам, не ограничивающим в пище глютенсодержащие продукты. Пациенты, изначально находившиеся на безглютеновой диете, могут оцениваться по данному алгоритму, начиная со второго этапа.

Клиническая оценка по данной схеме проводится с использованием опросников, представляющих собой модифицированную версию Рейтинговой Шкалы Желудочно-кишечных Симптомов (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS). Опросник состоит из ряда симптомов со стороны: пищевода, желудка, кишечника (абдоминальная боль или дискомфорт, изжога, отрыжка кислым, урчание, вздутие живота, тошнота, рвота, диарея или запор, ощущение

неполного опорожнения кишечника, недержание кала) и внекишечных симптомов (дерматит, головная боль, нарушение внимания, усталость, онемение конечностей, судороги и др.), которые пациент оценивает по шкале от 1 (мягкая) до 10 (тяжелая).

Таким образом, на первом этапе практикующим врачам предлагается еженедельно с помощью вышеупомянутых опросников проводить оценку клинической эффективности безглютеновой диеты в течение 6 недель у пациентов с подозрением на ЧГНЦ и до этого не ограничивающих себя в потреблении глютена. Положительным клиническим ответом будет считаться снижение интенсивности от одного до трех симптомов на 30 % и более от исходного или, по крайней мере, одного симптома при отсутствии ухудшения других на протяжении как минимум 50 % времени наблюдения (как минимум 3 недели). Диагноз ЧГНЦ исключается в случаях, когда не удалось показать симптоматическое улучшение после шести недель безглютеновой диеты. Пациенты, не отвечающие на данный вид терапии, должны быть обследованы на предмет других возможных причин СРК-подобных симптомов, таких как: непереносимость FODMAPs или избыточная микробная контаминация тонкой кишки.

На 2 этапе для пациентов, ответивших на безглютеновую диету или находящихся на данном лечении ранее, предлагается дальнейшая ежедневная клиническая оценка симптомов, возникающих в ответ на 7-дневный прием препаратов, предположительно содержащих глютен (около 8 г/сут.). Данный этап предлагается провести по типу одностороннего слепого исследования в клинической практике или двойного слепого – в научной практике. Прирост интенсивности симптомов на 30 % и более на фоне приема глютен-содержащих капсул по сравнению с плацебо будет считаться положительным диагностическим критерием для ЧГНЦ.

ЧГНЦ в настоящий момент относится к новым и не до конца изученным клиническим состояниям. В течение последнего десятилетия значительно увеличилось количество публикаций по данной теме. Так, в период между 1971–1990 годами насчитывалось около 118 опубликованных работ по ЧГНЦ, а к 2010 году количество подобных работ возросло до 788. О повышенном интересе к данной проблеме свидетельствует и тот факт, что соотношение работ по ЧГНЦ к целиакии увеличилось за последние десятилетия с 1:438 до 1:10 [32, 33]. Тем не менее, по-прежнему не ясны критерии диагностики ЧГНЦ, принципы лечения, а также патофизиологические механизмы данного заболевания. На сегодняшний день нет проверенных биомаркеров для диагностики ЧГНЦ, каковые имеются для целиакии или аллергии к пшенице, диагностический протокол остается громоздким и подходящим, пожалуй, только для крупных эпидемиологических исследований, направленных на установление распространенности этого состояния. Однако специфические диагностические критерии для ЧГНЦ необходимы для оптимизации клинического ведения пациентов, чтобы избежать самодиагностики и самолечения с помощью безглютеновой диеты, что сейчас широко и, нередко, безосновательно все шире применяется в Западных странах.

Литература

1. Valenti S, Corica D, Ricciardi L, Romano C. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. *Ann Med.* 2017 May 11;1–13.
2. Catassi C., Cobellis G. Coeliac disease epidemiology is alive and kicking, especially in the developing world. *Dig. Liver Dis.* 2007; 39: 908–910.
3. Molberg O., Uhlen A. K., Jensen T., et al. Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease. *Gastroenterology.* 2005; 128: 393–401.
4. Gobetti M., Giuseppe Rizzello C., Di Cagno R., De Angelis M. Sourdough lactobacilli and celiac disease. *Food Microbiol.* 2007; 24: 187–196.
5. Catassi C. Gluten Sensitivity. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 67 (Suppl. 2):16–26.
6. Cabrera-Chávez F, Dezar G.V, Islas-Zamorano A.P, et al. Prevalence of Self-Reported Gluten Sensitivity and Adherence to a Gluten-Free Diet in Argentinian Adult Population. *Nutrients.* 2017 Jan 21; 9(1). pii: E81.
7. Francesco Tovoli, Chiara Masi, Elena Guidetti, et al. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *W. J.C.C.* 2015; March 16; 3(3): 275–284.
8. Vasagar B, Cox J, Herion JT, Ivanoff E. World epidemiology of non-celiac gluten sensitivity. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017 Mar;63(1):5–15.
9. Ludvigsson J.F., Leffler D.A., Bai J.C., Biagi F., et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut.* 2013; 62: 43–52.
10. Mastrototaro L., Castellaneta S., Gentile A. Gluten sensitivity in children: clinical, serological, genetic and histological description of the first pediatric series. *Dig. Liver Dis.* 2012; 44: 254–255.
11. Cooper B. T.; Holmes G. K.; Ferguson R.; et al. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology.* 1981; 81: 192–194.
12. Krosgaard, L.R.; Engsbro, A.L.; Bytzer, P. The epidemiology of irritable bowel syndrome in Denmark. A population-based survey in adults < 50 years of age. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013 May; 48 (5): 523–529.
13. Breckan, R.K.; Asfeldt, A.M.; Straume, B.; et al. Prevalence, comorbidity, and risk factors for functional bowel symptoms: A population-based survey in Northern Norway. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012, 47: 1274–1282.
14. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M.; et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am.J. Gastroenterol.* 2011; 106: 508–514.
15. Carroccio A.; Mansueto P.; Iacono G.; et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: Exploring a new clinical entity. *Am.J. Gastroenterol.* 2012; 107: 1898–1906.
16. Brottveit M., Beitnes A. R., Tollefsen S., et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am.J. Gastroenterol.* 2013; 108: 842–850.
17. Bucci C.; Zingone F.; Russo I.; et al. Gliadin does not induce mucosal inflammation or basophil activation in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11: 1294–1299.
18. Junker Y., Zeissig S., Kim S., et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J. Exp. Med.* 2012; 209: 2395–2408.
19. Trankone R., Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J. Intern. Med.* 2011; 269: 582–590.
20. De Magistris L.; Familiari V.; Pascotto A.; et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 418–424.
21. Forsythe P.; Bienenstock J.; Kunze W. A. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 817: 115–133.
22. Armstrong D., Don-Wauchope A.C., Elena F., Verdu E. F. Testing for gluten-related disorders in clinical practice: the role of serology in managing the spectrum of gluten sensitivity. *Can. J. Gastroenterol.* 2011; 25: 193–197.
23. Massari S., Liso M., De Santis L., et al. Occurrence of nonceliac gluten sensitivity in patients with allergic disease. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 2011; 155: 389–394.
24. Volta U., Tovoli F., Cicola R., et al. Serological tests in gluten sensitivity (Nonceliac gluten intolerance). *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46: 680–685.
25. 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.* 2011; Mar (9): 9:23.
26. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., et al. European Society for pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54: 136–160.
27. Volta U., Tovoli F., Cicola R., et al. Serological tests in gluten sensitivity (Nonceliac gluten intolerance). *J. Clin. Gastroenterol.* 2012; 46: 680–685.
28. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am.J. Gastroenterol.* 2011; 106: 508–514.
29. Kabbani T. A., Vanga R. R., Leffler D. A., et al. Celiac disease or non-celiac gluten sensitivity? An approach to clinical differential diagnosis. *Am.J. Gastroenterol.* 2014; 109: 741–746.
30. 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; June 21; 21(23): 7110–7119.
31. Catassi C., Elli L., Bonaz B. et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients.* 2015; 7: 4966–4977.
32. Catassi C., Bai J.C, Bonaz B. et al. Non-Celiac Gluten Sensitivity: The New Frontier of Gluten Related Disorders. *Nutrients.* 2013; 5: 3839–3853.
33. Caio G, Riegler G, Patturelli M, et al. Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: where are we now? *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017 Mar; 63(1):16–21.