

*В. И. Курченкова, Н. В. Капралов, И. А. Шоломицкая-Гулевич*

## **БОЛЕЗНИ ТОНКОЙ КИШКИ**

### **ЧАСТЬ 4. ЦЕЛИАКИЯ И ДРУГИЕ РАССТРОЙСТВА, СВЯЗАННЫЕ С ГЛЮТЕНОМ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*В четвертой части нашего литературного обзора, посвященного болезням тонкой кишки, приведены сведения о целиакии, т.е. о «страдающем кишечным расстройством» (пер. с греч.). Согласно классификации, рассмотрены аутоиммунные и аллергические состояния, связанные с глютенем, а также нецелиакийная чувствительность к глютену. Представлены современные возможности диагностики и дифференциальной диагностики этих расстройств. Дана характеристика самому глютену, важной фракции пшеницы, ржи и ячменя.*

*Точная диагностика целиакии на современном этапе – это возможность проведения тестов второго порядка для выявления антител к дезаминированным пептидам глиадина, антителам к эндомизию и основному его антигену – ферменту тканевой трансглутаминазе. Представлены гистологические изменения по стадиям, роль в патогенезе целиакии HLA-DQ2/DQ8. Основа лечения – соблюдение элиминационной диеты.*

*Далее описаны герпетиформный дерматит, глютенная атаксия, варианты аллергии на пшеницу, состав которой входят более трехсот белков, тридцать из них признаны аллергенными. Современные тесты для определения специфических IgE, доступные для назначения и выявления аллергенов. Нецелиакийная чувствительность (НЦЧГ) к глютену – диагноз исключения. Триггеры НЦЧГ. Критерии Солерно. Группы риска по целиакии.*

**Ключевые слова:** глютен, целиакия (CD), нецелиакийная чувствительность к глютену (NCGS), атаксия глютена, герпетиформный дерматит (DH), аллергия на пшеницу, безглютеновая диета.

*V. I. Kurchenkova, N. V. Kapralov, I. A. Shalamitskaya-Hulevich*

## **DISEASES OF THE SMALL INTESTINE**

### **PART 4. CELIAC DISEASE AND OTHER DISORDERS ASSOCIATED WITH GLUTEN**

*In the fourth part of our literary review devoted to diseases of the small intestine, information is provided about celiac disease, i.e. about «suffering from intestinal disorder» (translated from Greek). According to the classification, autoimmune and allergic conditions associated with gluten, as well as non-celiac gluten sensitivity are considered. The modern possibilities of diagnosis and differential diagnosis of these disorders are presented. Gluten itself, an important fraction of wheat, rye and barley, is characterized.*

*Accurate diagnosis of celiac disease at the present stage is the possibility of conducting second-order tests to detect antibodies to deaminated gliadin peptides, antibodies to endomysium and its main antigen – the enzyme tissue transglutaminase. Histological changes by stages, the role of HLA-DQ2/DQ8 in the pathogenesis of celiac disease are presented. The basis of treatment is compliance with an elimination diet.*

*Further described are herpetiform dermatitis, gluten ataxia, variants of wheat allergy, which includes more than three hundred proteins, thirty of them are recognized as allergenic. Modern tests for determining specific IgE, available for prescribing and detecting allergens. Non-celiac sensitivity (NCCHG) to gluten is the diagnosis of exclusion. NCCHG triggers. Solerino criteria. Risk groups for celiac disease.*

**Key words:** gluten, celiac disease (CD), non-celiac gluten sensitivity (NCGS), gluten ataxia, dermatitis herpetiformis (DH), wheat allergy, gluten-free diet.

**К**линическая картина болезней тонкой кишки достаточно стереотипна и главные её проявления – это синдром нарушенного всасывания с его богатой симптоматикой, которую мы постарались описать в 3-ей части нашего обзора. Ведущим проявлением мальабсорбции является диарея, обусловленная осмотическим механизмом, связанным с накоплением в просвете кишечника не-всосавшихся осмотически активных веществ. Из-за снижения поступления в организм основных питательных веществ важным клиническим признаком является потеря массы тела [24, 25, 26, 29].

Современные методы диагностики позволяют установить конкретные нозологические формы у больных с хронической диареей и различной степени нарушениями всасывания.

Начнем с целиакии и спектра глютен-ассоциированных заболеваний. Глютен представляет собой группу белков, таких как проламины и глютелины, хранящихся вместе с крахмалом в эндосперме различных злаковых зерен.

**Целиакия** – это иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или проламинов генетически предрасположенными пациентами и характеризуется комбинацией глютензависимых клинических проявлений, выработкой специфических антител (к тканевой трансглутаминазе, эндомизину, дезаминированным пептидам глиадины), наличием гаплотипов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 и энтеропатии [7, 9].

**Целиакия** – coeliacia, от греч. koilikos – кишечный, страдающий расстройством кишечника. Это заболевание имеет несколько синонимов: глютенная болезнь, глютенная энтеропатия, нетропическая спру, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера, англ.: – celiac disease [29].

**Глютен** представляет собой важную белковую фракцию пшеницы, ржи и ячменя, составляя до 80% массы белков

эндосперма указанных злаков. Данная фракция в различных злаках имеет собственное название (**глиадины пшеницы, секалины ржи, хордеины ячменя**), при этом **в медицинской литературе указанные белки объединены общим названием «глютен»** с учетом филогенетического и структурного сходства, а также аналогичного воздействия на организм человека [9].

**Глиадины пшеницы** распределяются при электрофорезе на 4 основные фракции:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\omega$ . Благодаря высокому содержанию пролина данные полипептиды устойчивы к воздействию желудочных, панкреатических и интестинальных протеиназ, что определяет сохранение их высокого иммуногенного потенциала при прохождении через желудочно-кишечный тракт человека. В структуре глиадины выделено не менее 50 эпитопов, стимулирующих активность Т-лимфоцитов слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, основным инициатором воспалительного ответа признан 33-мерный пептид, выделенный в составе  $\alpha_2$ -фракции рекомбинантного глиадины L. Shan и соавт. в 2002 г. [9].

Наряду с высокой устойчивостью к воздействию энзимов, структура глютена уникальна еще и тем, что содержит пептидные фрагменты, создающие возможность его проникновению через эпителиальный барьер кишечника [9].

В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонулин – белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и внутренней эпителии и являющийся важным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. Доказано, что отдельные эпитопы глютена активируют экспрессию зонулина, что приводит к нарушению тесных связей между энтероцитами. В результате происходит избыточное проникновение различных антигенов, включая сам глютен, во внутреннюю среду организма и, как следствие, к активации иммунной системы

и продукции комплекса провоспалительных цитокинов [9, 12, 33].

Структурные элементы глиаина способны не только активировать Т-клеточный иммунный ответ, но и провоцировать развитие IgE-опосредованных аллергических реакций, что определяет высокий аллергенный потенциал пшеницы. Клинические исследования продемонстрировали, что у 60% пациентов, имеющих аллергические проявления при употреблении пшеницы, вырабатываются специфические IgE к  $\alpha$ - и  $\beta$ -глиаинам и низкомолекулярным субъединицам пшеничного белка, у 55% обследованных – к  $\gamma$ -глиадину, у 48% – к  $\omega$ -глиаинам, у 26% – к высокомолекулярным субъединицам пшеничного белка. Таким образом, структурные особенности глютена, высокий иммуногенный и аллергенный потенциал глютенодержущих злаков определяет широкий спектр состояний, объединенных в группу глютеноассоциированных [9]. В феврале 2011 г. результатом рабочей встречи европейских экспертов в Лондоне стала **классификация расстройств, связанных с глютеном, основанная на их патогенезе.**

**Классификация опубликована в феврале 2012 года:**

– **Аутоиммунные расстройства:** целиакия (CD), герпетиформный дерматит (DH), атакия глютена.

– **Не аутоиммунные, не аллергические:** расстройства с неизвестной причиной, вероятно, иммуномодулированные: нецелиакильная чувствительность к глютену (НЦЧГ, NCGS).

– **Аллергические:** пищевая аллергия (IgE-опосредованная и не IgE-опосредованная), анафилаксия, вызванная физическими упражнениями (WDEIA), астма Бейкера, контактный дерматит.

Представив современную классификацию глютеноассоциированных заболеваний [9, 12, 28, 30, 35], продолжим описание целиакии, определение которой см. выше.

Употребление глютенодержущих продуктов является необходимым, но не достаточным условием развития целиакии.

**Целиакия – генетически детерминированное заболевание**, в патогенезе которого важную роль играют гены главного комплекса гистосовместимости и, в частности, аллели DQ2 и DQ8. Антигены, кодируемые HLA-DQ2/DQ8, экспрессируются на поверхности антигенпрезентирующих клеток и представляют собой белки, состоящие из двух цепей ( $\alpha$  и  $\beta$ ). Эти молекулы участвуют в презентации пептидов глиаина CD4-лимфоцитам. Активированные CD4-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины (интерферон  $\gamma$ , интерлейкины), которые повреждают энтероциты и стимулируют продукцию В-лимфоцитами антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и эндомизию тонкой кишки, которые попадают в системный кровоток и могут быть выявлены при серологическом исследовании [9, 30].

**Тканевая трансглутаминаза (тТГ, tTG)** относится к группе ферментов, которые катализируют образование связей между аминокислотными группами глутамина. Этот фермент синтезируется широким спектром клеток различного типа и обычно находится в межклеточном пространстве. tTG потребляется клетками, которые участвуют в тканевой репарации, и инициирует образование поперечных связей между экстрацеллюлярными белками. tTG активирует TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета), который изменяет коллагеновый синтез и индуцирует дифференцировку эпителиальных клеток слизистой кишечника. **Одним из субстратов tTG является пищевой глиадин, содержащий в большом количестве аминокислоту глутамин. Под воздействием tTG глиадин приобретает иммуногенные свойства**, которые у предрасположенных лиц приводят к воспалению слизистой оболочки кишки. В кишечнике активна тТГ 2-го типа. У людей, пред-

расположенных к целиакии, активность тканевой трансглутаминазы повышена в слизистой кишечника. **Определение антител класса IgA к трансглутаминазе (anti-tTG2/IgA) является чувствительным и специфичным способом диагностики целиакии.** Отмечено, что если концентрация антител к глиадину в крови уменьшается с возрастом пациента, то концентрация анти-tTG остается на постоянном уровне [7, 9, 22].

Определение титра антител используется и для контроля при лечении целиакии. При безглютеновой диете через несколько месяцев (обычно около 6 месяцев) происходит выраженное снижение количества аутоантител, что свидетельствует об адекватном лечении. Антитела класса IgA обладают 95–100% чувствительностью и 90–97% специфичностью в отношении целиакии. Поскольку целиакия может быть ассоциирована с дефицитом иммуноглобулинов класса А, целесообразно параллельно определить общий уровень IgA. Исследования показали, что 10–15% пациентов с целиакией не имеют IgA-антител. **Частота изолированного дефицита IgA при глютенной энтеропатии выше,** чем в обычной популяции, и составляет 2,6–3% (для сравнения: в обычной популяции – 0,2–0,25%). При низкой концентрации общих IgA, к лабораторному скринингу следует добавить исследование anti-tTG2/IgG, что позволит провести диагностику у таких пациентов [4].

Увеличение активности фермента тканевой трансглутаминазы, находящейся в стенке кишечника, сопровождается дезаминированием молекулы глиадина с образованием пептидов, устойчивых к дальнейшему протеолизу в кишечнике. При этом тТГ и образовавшиеся фрагменты глиадина приобретают иммуногенные свойства, приводящие к образованию аутоантител. Образовавшиеся дезаминированные фрагменты глиадина – это «**дезаминированные пептиды глиадина (DGP)**». В процессе изучения образования антител к этим струк-

турам выяснилось, что первые тест-системы, направленные на выявление аутоантител различных классов к глиадину (IgG и IgM) оказались не достаточно специфичными. Объяснение низкой специфичности тестов первого поколения заключалось в том, что аутоантитела к глиадину выявлялись при многих других заболеваниях – вирусных и бактериальных инфекциях, воспалительных заболеваниях, болезнях желудочно-кишечного тракта. **Тесты нового, второго поколения направлены на выявление антител именно к дезаминированным пептидам глиадина классов IgA и IgG,** использование их повысило чувствительность до 95% и специфичность до 98%. Следует учитывать, что использование тестов первого поколения приводит к гипердиагностике глютенной энтеропатии и не рекомендуется для клинического применения [7, 20, 21].

**Антитела к эндомиозию при целиакии.** Эндомиозий представляет собой неоформленную соединительную ткань, окружающую гладкомышечные клетки. Прослойка этой ткани содержит кровеносные сосуды для обеспечения мышечных волокон питанием. Белки коллаген и эластин являются основными элементами, из которых состоит эндомиозий. В 1983 году было обнаружено, что при целиакии в крови пациентов выявляются аутоантитела к структурным компонентам внеклеточного матрикса, главным образом к эндомиозию и ретикулину. **Разработанные тест-системы для обнаружения таких антител были названы «Антитела к эндомиозию/Anti-Endomysial Antibodies, EMA» и IgA-антиретикулиновые антитела (R1-ARA).** В настоящее время считается, что выявление антител к эндомиозию класса IgA является предпочтительным методом в диагностике целиакии. Чувствительность и специфичность этих антител – 95% и 98% соответственно. Действие этих антител направлено против компонентов соединительной ткани (ретикулиноподобных



структур) и поверхностных компонентов гладкомышечных волокон [20, 21]. При безглютеновой диете концентрация антител снижается. Нарушение диеты приводит к повышению титра антител к эндомизию. **Позже было выяснено, что основным антигеном, на который вырабатываются аутоантитела к эндомизию, является фермент тТГ**, а не все компоненты эндомизия. Усовершенствование методов диагностики целиакии привели к разработке тест-систем для выявления аутоантител именно к тканевой трансглутаминазе (см. по тексту выше) [4, 20, 21].

**Диагностика целиакии строится не только на основании определения титра аутоантител к маркерам этого заболевания, но обязательно с учетом клинических, морфологических и инструментальных данных** [8, 20].

**Целиакия** с классическими симптомами, которые включают желудочно-кишечные проявления, такие как хроническая диарея и вздутие живота, мальабсорбция витаминов и минералов, потеря аппетита, нарушение роста, боль в костях, в настоящее время встречается преимущественно у маленьких детей. Целиакия, при которой отмечаются более мягкие или даже отсутствующие желудочно-кишечные симптомы, но имеется широкий спектр внекишечных проявлений, является наиболее распространенным клиническим вариантом. Она встречается у детей старшего возраста, подростков и взрослых. Внекишечные проявления при целиакии весьма разнообразны – это и мозжечковая атаксия, и гипертрансаминаемия, и периферическая невропатия. Целиакия довольно часто может быть и полностью бессимптомной, как в детском возрасте, так и у взрослых [29].

До настоящего времени целиакия остается мало изученным аутоиммунным заболеванием, основным проявлением которого является синдром мальабсорбции, нарушаются все виды обмена, формируется клинический полиморфизм, затрудняя диаг-

ностику заболевания. Многие случаи целиакии остаются не диагностированными и не лечеными. Отсутствие лечения при целиакии приводит к снижению качества жизни, дефициту железа, остеопорозу, повышенному риску кишечных лимфом, высокой смертности [13, 29]. **Целиакия связана с рядом аутоиммунных заболеваний**, таких как сахарный диабет 1 типа, тиреоидит, атаксия глютена, псориаз, витилиго, аутоиммунный гепатит, герпетический дерматит, первичный склерозирующий холангит и др. [12, 28].

**Патологические изменения, характерные для целиакии тонкой кишки, оцениваются согласно классификации, предложенной M.N. Marsh в 1992 г.** Приводим её ниже, где МЭЛ – межэпителиальные лимфоциты, увеличение их числа – неспецифический ответ на повреждение эпителиоцитов – самый ранний морфологический признак целиакии. В норме число МЭЛ должно быть не более 30–40 на 100 поверхностных энтероцитов.

**Стадии изменений морфологической картины слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии.**

**Marsh-I (предвоспалительная)** – структура слизистой оболочки нормальная, но с повышенным проникновением лимфоцитов в эпителиальный слой ворсинок.

**Marsh-II (лимфоцитарный энтерит).** Увеличение числа МЭЛ, появляется гиперплазия крипт с удлинением и увеличением митотической деятельности. Соотношение глубины крипт и высоты ворсинок уменьшается – ниже нормального значения 1:3-1:5.

**Marsh-III (деструкция)** – атрофия ворсинок.

**Marsh-IIIА (парциальная атрофия ворсинок)** обозначает частичную атрофию ворсинок, соотношение глубины крипт/высоты ворсинок меньше 1.

**Marsh-IIIВ (субтотальная атрофия ворсинок),** но отдельные из них ещё распознаваемы.

**Marsh-IIIС (тотальная атрофия ворсинок)** – полная атрофия ворсинок без пальцевидных возвышений, напоминает слизистую толстой кишки.

**Marsh-IV (гипопластическая атрофия)** – резкое истончение плоской слизистой оболочки, необратимые атрофические изменения. Эта редкая форма атрофии связана с рефрактерной целиакией и развитием энтеропатии, связанной с Т-клеточной лимфомой. Характерна патологическая моноклональная инфильтрация Т-лимфоцитами необычного фенотипа [8, 29].

**Глобальная распространенность целиакии** составляет приблизительно 1% и продолжает расти, что может быть связано не только с повышенным потреблением продуктов из пшеницы, но и с более высоким содержанием глютена в зернах современных сортов пшеницы, полученной в результате селекции. Кроме того, изменение технологии приготовления хлебобулочных и кондитерских изделий за счет сокращения времени брожения теста также привело к увеличению доли глютена в конечном продукте.

Самая высокая распространенность целиакии в мире (5,6%) зарегистрирована среди африканского населения, проживающего в Западной Сахаре. Ранее целиакия считалась болезнью детского возраста. В настоящее время имеются сведения о дебюте заболевания во всех возрастных группах. В 20% случаев диагноз впервые выставляется людям, достигшим 60 лет [7, 28].

В соответствии с рекомендациями WGO (World Gastroenterology Organisation) выделены **группы риска по целиакии** с указанием процента частоты развития болезни: родственники первой и второй степени родства – 5–15%, синдром Дауна – 12%, аутоиммунные болезни щитовидной железы – 5%, сахарный диабет 1-го типа 5–6%, лимфоцитарный колит 15–27%, синдром раздраженного кишечника, синдром хронической усталости

и ряд случаев хронического гепатита по 2% соответственно [12, 29].

**В диагностике целиакии** применялись разные методики. В 1970 г. **Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN)** разработало рекомендации по трехэтапной диагностике целиакии, которые использовались как у детей, так и у взрослых. **На первом этапе** при наличии характерных для целиакии гастроинтестинальных проявлений (диареи, вздутия живота, низкого веса) и патологических результатов неспецифических тестов (например, D-ксилозного теста, определения мальабсорбции жира) проводилась биопсия слизистой оболочки тонкой кишки и при выявлении атрофии ворсинок назначалась аглютенная диета.

**На втором этапе** через 12 месяцев соблюдения диеты проводилась повторная биопсия, и в случае нормализации гистологической картины, а также исчезновения клинических проявлений пациента переводили на глютенсодержащий рацион.

**Третий этап** заключался в оценке реакции на введение глютена через 3 месяца – возобновление клинических симптомов и явления атрофии свидетельствовали в пользу целиакии [29, 35].

**В 1990 г. ESPGHAN** пересмотрело критерии установления диагноза целиакии. **В настоящее время стандартом диагностики целиакии** WGO называет выявление характерных гистологических изменений в сочетании с положительными результатами иммунологических тестов (anti-tTG-IgA или EMA-IgA) [4, 20, 21, 29]. При типичных для целиакии иммунологических и морфологических данных, при наличии явного клинического ответа на аглютенную диету от проведения повторной биопсии можно воздержаться [29].

В случае сомнительных результатов гистологического исследования и при отрицательных результатах серологических тестов, необходимо проведение типиро-

вания на наличие гаплотипов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8. Экспрессия этих молекул является обязательным условием для развития целиакии. При их отсутствии полностью исключается диагноз целиакии [23, 29, 32].

Для дифференциальной диагностики целиакии и неспецифических поражений тонкого кишечника (белок-индуцированной энтеропатии, обусловленной непереносимостью коровьего молока, сои и др., постэнтеритного синдрома) используют провокационный тест с нагрузкой глютенем. Например, если соблюдение аглютеновой диеты было начато эмпирически до проведения морфологического исследования и получения результатов иммунологического тестирования на маркеры целиакии, то сначала эти исследования необходимо выполнить. Далее пациенту назначают употребление 10 г глютена – это соответствует четырем кусочкам хлеба. Через 1–1,5 месяца повторяют исследования. Появление изменений, характерных для целиакии, подтверждает диагноз [23, 29, 32].

В зависимости от сочетания клинических, иммунологических и гистологических характеристик выделяют **несколько основных клинических форм** заболевания: явную (классическую, типичную), атипичную, стертую (асимптоматическую, скрытую), латентную (потенциальную) и рефрактерную (Fasano A., Catassi C.//Gastroenterology, 2001) [29].

**Лечение целиакии** – это строгое пожизненное соблюдение безглютеновой диеты, отказ от продуктов из пшеницы, ржи и ячменя. У ряда пациентов с целиакией даже на фоне безглютеновой диеты сохраняется воспаление слабой степени активности, как при постинфекционном СРК (ПИ-СРК) [7, 28].

В основе **элиминационной диетотерапии** лежит полное исключение из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Важным является отказ не только от тех продуктов, которые

«явно» содержат глютен (хлебобулочные, кондитерские, макаронные изделия, пшеничная, манная, ячневая, перловые крупы, булгур, кускус; мясные, рыбные и овощные полуфабрикаты в панировке, пельмени, вареники), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен в качестве пищевой добавки. Придется научиться читать маркировку продуктов, выбирать «безглютеновые» или «не содержащие глютен» [7, 9]. **Нетоксичными злаками** при глютен-ассоциированных заболеваниях являются рис, гречиха, кукуруза, пшено (крупка из плодов культурных видов проса, не содержит глютен). **Безопасными являются** мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов (картофеля, маниоки, тапиоки, батата), бобовых (фасоли, гороха, бобов, сои), различных орехов. **Состав рациона** пациентов строится на основании общих принципов: углеводный компонент обеспечивают переносимые крупы, картофель, бобовые, овощи, фрукты, ягоды; белковый и жировой – мясо, яйца, рыба, молочные продукты, растительное и сливочное масло [7, 9].

**Герпетиформный дерматит** представляет собой хроническое заболевание кожи, характеризующееся сухостью кожных покровов с везикуло-папулезными высыпаниями преимущественно на локтях и коленях, сопровождающихся выраженным зудом. Как при герпетиформном дерматите, так и при целиакии пациенты являются носителями аллелей HLA-DQ2 (90%) и HLA-DQ8 (5%). В соответствии с современными представлениями герпетиформный дерматит перестал рассматриваться как ассоциированное с целиакией заболевание и включен в спектр ее возможных внекишечных проявлений [5, 6, 9]. При гистологическом исследовании наблюдаются депозиты IgA в сосочковом слое дермы, а в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки часто выявляются признаки атрофической энтеропатии даже при отсутствии у пациента гастроинтестинальных симптомов. При серологическом ис-

следовании обнаруживаются специфические для целиакии аутоантитела, при этом антитела к тканевой трансглутаминазе направлены на эпидермальную фракцию фермента (TG3 или tTG-3). Назначение больным безглютеновой диеты приводит к исчезновению кожных проявлений и нормализации структуры слизистой кишечника [5, 6, 9, 12, 23].

**Глютеновая атаксия** изначально рассматривалась как идиопатическая атаксия с положительными серологическими маркерами к глютену. Данное заболевание характеризовалось аутоиммунным повреждением структур мозжечка с развитием атаксии. Из 635 больных с прогрессирующей идиопатической атаксией у 148 (23%) вырабатывались антитела к глиадину [9]. Патогенез данного состояния, вероятно всего, связан с перекрестной реакцией антител к глиадину с антигенными эпитопами клеток Пуркинью. Депозиты антител к тканевой трансглутаминазе у пациентов выявлялись вокруг сосудов головного мозга с максимальным отложением в мозжечке, структурах моста и продолговатого мозга. У пациентов с данной патологией в основном вырабатываются антитела к 6-й фракции тканевой трансглутаминазы (tTG-6), выявляемой в тканях центральной нервной системы [5, 9, 13]. Антитела к tTG-6 являются маркером нейро-воспаления. У людей с атаксией глютена аномальная походка, несогласованность и тремор верхних конечностей. Нистагм и другие глазные общие признаки дисфункции мозжечка [28]. Эффективность безглютеновой диеты зависит от длительности заболевания. При длительной аутоиммунной реакции, ассоциированной с употреблением глютена, потеря клеток Пуркинью является необратимой. Но при своевременной диагностике и диете с исключением глютеносодержащих продуктов, прогноз заболевания благоприятный и неврологические проявления купируются [9, 10, 13, 23, 28].

**Следующая часть классификации** расстройств, связанных с глютенем, включает различные **варианты аллергии на пшеницу**.

Спектр белков пшеницы, которые могут провоцировать развитие IgE-опосредованную аллергическую реакцию, широк. **В состав пшеницы входят более трехсот белков, состав которых зависит от сорта злака. Три десятка белков признаны аллергенными, их разделяют на три группы.**

**Альбумины**, растворимые в воде и похожие на альбумины молока или яиц.

**Глобулины**, растворяются в разбавленных солях.

**Глютены. Состоят из глиадинов и глютелинов**, нерастворимых в воде и растворах солей.

**К группе глиадинов** относится проламин – это основной аллерген пшеницы, содержание его колеблется от 28 до 42%, растворим в спиртах.

**Глютелин**, один из белков глютелинов, содержится в пшенице от 42 до 62,5%.

**Вообще в группе глютенов восемь белков.** Они отвечают за развитие целиакии, а также и за аллергические реакции.

**Другие группы аллергенов пшеницы** представлены профилинами и белками-переносчиками липидов (LTP).

Три четверти профилинов похожи даже у неродственных между собой видов. Поэтому у человека, который имеет аллергию к профилиновому белку одного растения, может развиваться реакция гиперчувствительности к профилинам других. В случае с пшеницей это, прежде всего, такие злаки как рожь и овес.

**Белок LTP** не разрушается при нагревании. Аллергическая реакция на этот белок возникает при употреблении пшеницы в пищу, при каждом контакте с ней или при вдыхании пшеничной муки.

Аналогичную реакцию вызывает и **аллергенный белок АТІ – ингибитор альфа-амилазы и трипсина** – ферментов, необходимых для расщепления пищи [3, 9, 28, 35].



Пшеница входит в «большую восьмерку» пищевых аллергенов. В порядке убывания это: яйца, молоко, арахис, соя, лесные орехи, рыба, ракообразные, пшеница. **Основные симптомы аллергии на пшеницу разнообразны:** аллергический ринит и заложенность носа, затрудненное дыхание, астма. Проявления со стороны кожи и слизистых: крапивница, зуд, сыпь или отек Квинке, atopический дерматит, экзема; зудящие слезящиеся глаза; отек, раздражение, зуд во рту или в горле, хейлит. Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, вздутие живота, диарея. Жалобы на частую головную боль. Может развиваться судорожный синдром, а также анафилаксия. **Таким образом, аллергия на пшеницу может иметь классические симптомы, характерные для пищевых аллергий, а также проявляться в форме контактной крапивницы, астмы пекарей или в форме пшеницезависимой анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой (WDEIA – wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis).** В патогенезе указанных состояний ведущую роль играют специфические IgE, вырабатываемые в ответ на употребление продуктов содержащих пшеницу предрасположенными пациентами. **Клинические симптомы аллергии на пшеницу аналогичны симптомам целиакии, но существует разный интервал между воздействием пшеницы и появлением симптомов.** Аллергия на пшеницу имеет быстрое начало (от минут до часов) после употребления пищи, содержащей пшеницу [7, 9, 28, 30].

**Астма пекарей** известна со времен Римской империи. Состояние характеризуется развитием обструктивного синдрома или ринита в ответ на **вдыхание муки**. По результатам польского исследования, характерные для данного состояния респираторные симптомы отмечались у 4,2% сотрудников пекарен через 1 год работы и у 8,6% через 2 года [9]. В Японии опубликованы данные о том, что в последние

годы увеличивается число пациентов, больных хлебопекарной астмой, вызванной пшеничной мукой. Это состояние охватывает не только людей, работающих в пищевой промышленности, но и тех, кто живет вблизи фабрик по производству продуктов из пшеничной муки [3, 7, 9].

**Пшеницезависимая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой,** может проявляться множественными симптомами – от крапивницы до тяжелых форм аллергических реакций, включая анафилаксию. **В качестве основных триггеров развития данной формы аллергии к пшенице рассматриваются 7 эпитопов в структуре  $\omega_5$ -фракции глиадины** [9]. Глиадин этой фракции не может быть обнаружен в препаратах из цельной пшеницы. Он должен быть извлечен и частично переварен (аналогично тому, что с ним происходит в кишечнике), чтобы достичь полной активности. Исследования показывают, что расщепление белков пшеницы до 10 аминокислот может активизировать аллергическую реакцию в 10 раз [3, 9].

Анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (EIA – Exercise-induced anaphylaxis), является редким заболеванием. Считается, что 5–15% всех случаев анафилаксии вызваны физической нагрузкой [3].

Одной из подкатегорий анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, является анафилаксия с приемом пищевого аллергена, предшествующем нагрузке. **Это пищевая анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis – FDEIA). Наиболее характерной FDEIA является пшеницезависимая анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (WDEIA, wheat – пшеница).** Указанный выше  **$\omega_5$ -глиадин является критическим аллергеном в развитии WDEIA.** Специфический IgE к  $\omega_5$ -глиадину обнаруживается в сыворотке крови пациента [3].

**Патофизиология при EIA, FDEIA и WDEIA изучается:** зарегистрирован бо-

лее высокий уровень гистамина при этих состояниях, отмечается повышенная проницаемость желудочно-кишечного тракта, что усиливает контакт аллергенов с иммунной системой, связанной с кишечником. Это подтверждено в исследовании Matsuo в 2005 г. Было обнаружено, что у зависимых от пшеницы людей, страдающих EIA, в сыворотке после физических нагрузок есть  $\omega_5$ -глиадин. Его не было у пациентов, которые употребляли пшеницу и не имели физической нагрузки. Также отмечается повышение ферментативной активности: физические упражнения могут активировать трансглутаминазу в кишечной слизи, с ней сшиваются  $\omega_5$ -глиадины, что приводит к образованию крупных пептидных агрегатов и к увеличению связывания IgE. Кроме того, уделяется внимание перераспределению кровотока во время физической нагрузки из неактивных тканей в активные. Тучные клетки ЖКТ хорошо переносят пищевые аллергены, и в состоянии покоя никаких симптомов не возникало. А тучные клетки в коже или скелетных мышцах после физической нагрузки активизировались пищевыми аллергенами [3].

**Контактная чувствительность, атопический дерматит, экзема и крапивница являются взаимосвязанными явлениями**, причина которых в присутствии гидрофобных проламиновых компонентов некоторых сортов злаковых, включающих пшеницу, рожь, ячмень, овес и др. В пшенице одним из таких белков является  $\omega$ -глиадин (продукт гена Gli-B<sub>1</sub>). Исследование матерей и младенцев, находящихся на диете, не содержащей аллергенов, показало, что этих состояний можно избежать, если чувствительные к пшенице пациенты в первый год жизни не будут употреблять пшеницу [9, 28].

**Для постановки диагноза аллергии на пшеницу используются традиционные методики:** ведение пищевого дневника; уточнение источника с исключением из рациона продуктов, содержащих пше-

ницу, а затем постепенное ее введение. Провокационные тесты проводятся под наблюдением врача. **В настоящее время диагностика аллергии на пшеницу включает проведение аллергологического исследования с определением уровня специфических IgE.** Для этого имеется **лабораторный тест на «скрытую пищевую непереносимость»** – это иммуноферментный анализ крови на переносимость 111 видов пищевых продуктов. **ALEX2 – молекулярный диагностический тест нового поколения**, который дает возможность одновременно определить 295 аллергенов, позволяет выявить уровень сенсибилизации как к экстрактам аллергенов, так и к молекулам (отдельным компонентам) аллергенов. **Аллергочип ImmunoCAP (ISAC) 112 allergic components**, Immuno Solid-phase Allergy Chip – стандартизированная мини-платформа, разработанная для определения специфических IgE одновременно к 112 аллергокомпонентам. Исследование основано на иммунофлуоресцентном методе, увеличивающем чувствительность в несколько раз по сравнению с другими анализами. ВОЗ и Всемирная организация аллергологов признают диагностику с использованием ImmunoCAP как «золотой стандарт», так как она доказала свою точность и стабильность результатов в независимых исследованиях [1, 2, 21].

**Лечение аллергии на пшеницу** заключается в полном отказе от любой пищи, содержащей пшеницу и другие злаки, содержащие глютен (безглютеновая диета). У людей с WDEIA может быть достаточно полного отказа от употребления пшеницы перед тренировкой. Общие методы лечения этого состояния включают прием антигистаминных препаратов, использование инъектора адреналина (известного как ЭпиПен) [3, 9, 22, 28].

К началу XXI в. стало очевидно, что перечень глютен-ассоциированных заболеваний включает и другие состояния, кроме целиакии и аллергии на пшеницу.

**Глютеночувствительность, не связанная с целиакией (ГЧНЦ)** определяется как синдром с различными кишечными и внекишечными симптомами после приема глютеносодержащих продуктов у лиц без целиакии и аллергии на пшеницу. Относятся к этому термину как спорному из-за того, что глютен, вероятно, не единственный белок, участвующий в развитии клинической симптоматики. В литературе, кроме указанного, используют и другие термины: непереносимость глютена, непереносимость пшеницы, **нецелиакийная чувствительность к глютену (НЦЧГ)** – 16 ведущих экспертов из разных стран предложили последнее название, которое в большей степени разграничивает его с целиакией. Предполагается, что распространенность этого состояния в мире больше, чем целиакии или аллергии к пшенице, и составляет от 0,6 до 6% в популяции, по другим данным, даже до 13% [7, 12]. **Диагноз НЦЧГ – диагноз исключения.** Устанавливают его у пациента с жалобами на кишечные и общие симптомы, только при отрицательных серологических, аллергологических и гистологических данных. Кроме того, должна быть установлена связь симптомов с приемом глютена: употребление глютеносодержащих продуктов провоцирует симптомы, а исключение их из диеты восстанавливает состояние [12, 35]. У больных с НЦЧГ часто отмечается нарушение толерантности и к другой пище, включая белок коровьего молока, яйцо и др. Поэтому возможно существование, по крайней мере, двух форм НЦЧГ: первая – с непереносимостью только глютена, вторая – с непереносимостью глютена, белка коровьего молока, яиц и других продуктов [12].

Есть данные, что около 50% лиц с НЦЧГ имеют генотипы HLA-DQ2/HLA-DQ8. Предполагают, что триггерами развития НЦЧГ помимо глютена могут быть **неглютеновые белки АТІ – ингибиторы трипсина и амилазы**, а также ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды. АТІ представля-

ют группу из нескольких (пяти или более) низкомолекулярных белков, высокоустойчивых к протеолизу у кишечника. Эти белки являются основной причиной развития аллергии при бронхиальной астме пекарей и могут ухудшать состояние у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Глютен составляет 80–90% общего белка в пшенице, на долю АТІ приходится 2–4%. При употреблении пшеничной муки 150–250 г/сут в организм поступает 0,5–1 г АТІ. **В зернах пшеницы АТІ находятся в сети глютеночувствительных белков.** Продукты, не содержащие глютен, не содержат и АТІ. Роль АТІ в развитии НЦЧГ продолжает изучаться [7].

**Время от приема глютеносодержащих продуктов до развития симптомов при НЦЧГ колеблется от нескольких часов до нескольких дней.** Клиническая картина напоминает симптомы синдрома раздраженного кишечника (СРК): боль в животе, вздутие, чередование диарея и запора, тошноту. **Внекишечные симптомы** могут быть единственными проявлениями НЦЧГ – это головная боль, боль в мышцах, судороги, онемение верхних или нижних конечностей, хроническая усталость, нечеткость мышления – «затуманенный ум», потеря массы тела и анемия. Могут появляться расстройства поведения: нарушение внимания и депрессия. Высказывают предположение о влиянии повышенной кишечной проницаемости (при дословном переводе – «синдром дырявой кишки», «leaky gut syndrome»). Это позволяет глютену или другим белкам пшеницы пройти барьер кишечника, проникнуть в системный кровоток, затем через гематоэнцефалический барьер, вызывая нейро-воспаление или оказывать влияние на центральную нервную систему через эндогенные опиаты и систему нейротрансмиссии. Все чаще НЦЧГ диагностируется у пациентов с СРК с преобладанием диарей или при смешанной форме. **НЦЧГ даже называют «глютеночувствительным синдромом раздраженного кишечника»** [22, 28].

В сентябре 2014 года в Солерно, в Италии, на международном совещании по глютен-ассоциированным заболеваниям рассмотрен **диагностический алгоритм НЦЧГ (критерии Солерно)**. НЦЧГ может быть заподозрена у пациентов с персистирующей кишечной и внекишечной симптоматикой, конкретно ассоциированной с приемом глютеносодержащих продуктов, при доказанном отсутствии серологических маркеров целиакии и исключения аллергии на пшеницу. **Алгоритм состоит из двух этапов:** на 1 этапе необходимо оценить эффективность безглютеновой диеты, на 2 этапе – проследить состояние пациента на фоне введения в рацион глютеносодержащих продуктов (около 8 г/сут) после 6-недельного периода отказа от них. Положительным ответом считается снижение интенсивности от одного до трех симптомов на 30% и более или одного симптома при отсутствии ухудшения других на протяжении, как минимум 3-х недель наблюдения. Прирост интенсивности симптомов на 30% и более, на фоне приема содержащих глютен продуктов, считается положительным диагностическим критерием для НЦЧГ [22].

Имеются **данные оценки рынка продуктов, не содержащих глютен**. В США в 2013 году он оценивался в 1.77 миллиарда \$, а к 2020 году увеличился до 24 млрд \$. В период активного изучения и обсуждения неблагоприятных последствий глютена, **в то же время, подчеркивается значительная диетическая ценность пшеницы** и других зерновых культур. Национальное общество по питанию в Великобритании представило данные о том, что хлеб способствует усвоению 11% суточного потребления белка, 18–21% пищевых волокон (не крахмальных полисахаридов), 15–16% тиамина (витамина B<sub>1</sub>), 10–11% ниацина (витамина B<sub>3</sub>), 12% фолатов (витамина B<sub>9</sub>), 15–16% железа, 15–19% кальция [22].

Выше, на стр. 6, указаны группы **риска по целиакии**. Их можно дополнить

**следующими сведениями:** среди людей с синдромом псевдоэксфолиации хрусталика, приводящего к глаукоме, у 25% выявляется повышенный уровень антиглиадинового IgA. У ¼ пациентов с синдромом Шегрена была реакция на глютен. Все они были HLA-DQ<sub>2</sub> и/или DQ<sub>8</sub>-положительными [28]. Существует связь ревматоидного артрита с глютенчувствительной энтеропатией (GSE) и с аллергией на глютен. В конце 1970-х годов сообщалось, что у людей с мигренью были реакции на пищевые аллергены, причем чаще всего, в 78 %, на пшеницу. Безглютеновая диета обсуждается в качестве перспективного дополнения к стандартной терапии при аутизме. Принимаются во внимание положительные результаты отдельных работ и субъективное мнение родителей, но подчеркивается необходимость проведения хорошо организованных клинических исследований. Еще одним заболеванием, в лечение которого возможно применение безглютеновой диеты, является шизофрения. Клинические исследования демонстрируют противоречивые данные, но есть сообщения о том, что существует отдельная группа больных шизофренией, для которых диетотерапия является эффективной [9, 12].

**В заключении** хотим подчеркнуть, что глютен-зависимые заболевания проявляются не только гастроинтестинальными, но и кожными, легочными, неврологическими, ревматологическими, эндокринными симптомами. Современные возможности диагностики позволяют доказательно проводить дифференциальный диагноз и обоснование диагноза. В отношении этой группы, группы глютен-зависимых заболеваний, известно, что на фоне безглютеновой диеты их симптомы проходят, а при введении глютена вновь появляются. **Многообразие клинических проявлений усложняет диагностику у каждого больного. Правильный диагноз возможен после тщательного обследования, включа-**



**ющего иммунологические, морфологические и генетические методы [12].**

В клинической практике **серьезных болезней, сопровождающихся энтеропатией не мало**, в данном обзоре главное место заняла целиакия, но в список литературы мы включили источники с описанием воспалительных заболеваний кишечника, подготовленные нами [14, 18, 19] и нашими коллегами, это касается болезни Уиппла [27, 31].

### Литература

1. *ALEX2* – самый подробный анализ на все известные аллергены [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://synevo.by/patients/articles/1240-alex/> – Дата доступа: 06.08.2022.

2. *Аллергочип IMMUNOCAP, ISAC* – тест на 112 аллергокомпонентов [Электронный ресурс]. – Дата доступа: 06.08.2022.

3. *Анафилаксия*, вызванная физическими упражнениями [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://translated.turbopages.org/proxy\\_u/en-ru.ru](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru). Дата доступа: 09.06.2022.

4. *Антитела к тканевой трансглутаминазе, IgG* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://helix.ru/kb/item/13-033/> – Дата доступа: 04.07.2022.

5. *Внутренние болезни по Дэвидсону. Гастроэнтерология. Гепатология* / Редакторы Николас А. Бун и др. – Перевод с англ. под ред. акад. РАМН В.Т. Ивашкина. – Москва: РИД ЭЛСИВЕР. – 2009. – 190 с.

6. *Гастроэнтерология и нутрициология: сборник международных практических рекомендаций* / Ю.Х. Мараховский, К.Ю. Мараховский. – Минск, БелМАПО. – 2009. – 202 с.

7. *Гаус, О.В.* Глютен – ассоциированная патология: в фокусе пациенты с синдромом раздраженного кишечника/ О.В. Гаус, М.А. Ливзин, Д.В. Попелло // *Эффективная фармакотерапия.* – 2020. Т. 16. – № 30. – С. 66–73.

8. *Горгун, Ю.В.* Клинико-морфологическая диагностика целиакии / Ю.В. Горгун, А.С. Портянко // *Мед. новости.* – 2007. – № 10. – С. 31–35.

9. *Дмитриева, Ю.А.* Роль и место безглютеновой диеты в питании детей/ Ю.А. Дмитриева, И.Н. Захарова, Е.Р. Радченко и др. // *Практика педиатра* – 2021. – № 1. – С. 17–25.

10. *Ивашкин, В.Т.* Гастроэнтерология: Клинические рекомендации / гл. редактор акад. РАМН В.Т. Ивашкин. – Москва: «ГЭОСТАР-Медиа», 2009. – 206 с.

11. *Клинические рекомендации «Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител»* / Разработаны Рос-

Указаны клинические рекомендации по иммунодефицитам, в клинике которых важное место занимает энтеропатия [11, 34].

Исходя из изложенного во всех наших статьях, посвященных болезням тонкой кишки [15, 16, 17], в том числе и целиакии, можно сделать вывод, что умение работать у постели больного и размышлять, на основе знаний, приведет к успеху в постановке диагноза и лечения.

сийской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Национальной Ассоциацией Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов. (Одобрены Научно-практическим Советом МЗ РФ). – 2022. – 50 с.

12. *Корниенко, Е.А.* Нецелиакичная чувствительность к глютену / Е.А. Корниенко// *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2017. – В. 139. – № 3. – С. 89–98.

13. *Крумс, Л.М.* Несоблюдение аглютеновой диеты – риск грозных осложнений / Л.М. Крумс, Р.Б. Гудкова, С.В. Быкова // *Материалы к 45-й научной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога»* / Научно-практический журнал «Доказательная гастроэнтерология». – Москва: «Медиа Сфера», 2019. – Т. 8. – Выпуск 2. – № 1. – С. 31.

14. *Курченкова, В.И.* Болезнь Крона: алгоритм постановки диагноза с учетом национального клинического протокола и Европейского консенсуса / В.И. Курченкова, Н.В. Капралов // *Медицинский журнал.* – 2018. – № 3. – С. 145–149.

15. *Курченкова, В.И.* Болезни тонкой кишки. Основные сведения по анатомии и физиологии. Часть 1 / В.И. Курченкова, Н.В. Капралов, И.А. Шоломицкая-Гулевич // *Журнал «Военная медицина».* – 2021. – № 1.- С. 105–114.

16. *Курченкова, В.И.* Болезни тонкой кишки. Часть 3. Разнообразие клинических проявлений при нарушении функций тонкой кишки / В.И. Курченкова, Н.В. Капралов, И.А. Шоломицкая-Гулевич // *Журнал «Военная медицина».* – 2022. – № 4. – Принята в печать.

17. *Курченкова, В.И.* Болезни тонкой кишки. Часть 2. Энтеропатии с нарушением мембранного пищеварения / В.И. Курченкова, Н.В. Капралов, И.А. Шоломицкая-Гулевич // *Журнал «Военная медицина».* – 2021. – № 4.- С. 21–26.

18. *Курченкова, В.И.* Воспалительные заболевания кишечника: патогенез и клинические внекишечные проявления / В.И. Курченкова, Н.В. Капралов, И.А. Шоломицкая-Гулевич // *Медицинский журнал.* – 2020. – № 2. – С. 36–42.

19. Курченкова, В.И. Цели и принципы лечения болезни Крона / В.И. Курченкова, Н.В. Капралов // Медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 13–17.

20. Лабораторная диагностика целиакии: взгляд врача [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=3697/> – Дата доступа: 14.06.22.

21. «Лабораторный справочник Синэво» / под ред. В.А. Факш. – 2015. – 870 с.

22. Ливзан, М.А. Принципы диагностики глютен-ассоциированных заболеваний / М.А. Ливзан, М.Ф. Осипенко, Н.В. Заякина и др. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Krolevets Tatyana S. mts-8-90@mail.ru. – Дата доступа: 04.07.22.

23. Парфенов, А.И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых (Принят на 42-й научной сессии ЦНИИГ; Москва, 2–3 марта 2016 г.) / А.И. Парфенов, И.В. Маев, А.А. Баранов и др. // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44. – № 6. – С. 661–688.

24. Парфенов, А.И. Мальабсорбция – основной синдром болезней тонкой кишки / А.И. Парфенов, Л.М. Крумс // Материалы к 45-й научной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога» / Научно-практический журнал «Доказательная гастроэнтерология». – Москва: «Медиа Сфера», 2019. – Т. 8. – Выпуск 2. – № 1. – С.31.

25. Парфенов, А.И. Нарушение всасывания – ведущий клинический признак болезни тонкой кишки / А.И. Парфенов, Л.М. Круше // Терапевтический архив. – 2016. – №8. – С. 4–9.

26. Парфенов, А.И. Современные подходы к диагностике и лечению энтеропатий / А.И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2014. – № 2. – С. 4–11.

27. Полева, Н.И. Болезнь Уиппла – опыт длительного наблюдения 10 больных / Н.И. Полева, Л.М. Крумс, А.И. Парфенов // Материалы к 45-й научной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога» / Научно-практический журнал «Доказательная гастроэнтеро-

логия». – Москва: «Медиа Сфера», 2019. – Т. 8. – Выпуск 2. – № 1. – С.32.

28. Расстройства, связанные с глютеном [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related\\_dis...](https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related_dis...) – Дата доступа: 05.06.2022.

29. Расшифровка целиакии [Электронный ресурс] / Т.Ю. Гроздова // Журнал «Практическая диетология». – № 2 (10). – Практикум. – Режим доступа: <https://praktik-dietolog.ru/article/rasshifrovka-czeliakii.html>. – Дата доступа: 09.06.2022.

30. Сабельникова, Е.А. Заболевания, зависящие от глютена: методы диагностики и перспективы лечения / Е.А. Сабельникова, С.В. Быкова, О.В. Ахмадулина // Материалы к 45-й научной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Вопросы онкологии в практике гастроэнтеролога» / Научно-практический журнал «Доказательная гастроэнтерология». – Москва: «Медиа Сфера», 2019. – Т. 8. – Выпуск 2. – № 1. – С.36–37.

31. Ягур, В.Е. Болезнь Уиппла / В.Е. Ягур, Н.Ю. Достанко // Медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 76–81.

32. Al-Toma, A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for celiac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma, U. Volta, R. Auricchio et al. // United European Gastroenterology Journal. – 2019. – Vol. 7. – № 5. – P. 583–613.

33. Fasano, A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer / A. Fasano // Physiological Reviews. – 2011. – Vol. 91. – № 1. – P. 151–175.

34. Milito, C. Double-blind, placebo-controlled, randomized on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies / C. Milito, F. Pulvirenti, F. Cinetto et al. // J. Allergy Clin Immunol. – 2019. – № 7. – P. 584–593.

35. Sapone, A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification / A. Sapone, J.C. Bai, C. Ciacci et al. // BMC Medicine. – 2012. – № 10. – P. 10–13.

## References

1. ALEX2 – samy`j podrobny`j analiz na vse izvestny`e allergeny` [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: <https://synevo.by/patients/articles/1240-alex/> – Дата доступа: 06.08.2022.

2. Allergochip IMMUNOCAP, ISAC – test na 112 allergokomponentov [E`lektronny`j resurs]. – Дата доступа: 06.08.2022.

3. Anafilaksiya, vy`zvannaya fizicheskimi uprazhneniyami [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa:

[https://translated.turbopages.org/proxy\\_u/en-ru.ru](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru). Дата доступа: 09.06.2022.

4. Antitela k tkanevoj transglutaminaze, IgG [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: <https://helix.ru/kb/item/13-033/> – Дата доступа: 04.07.2022.

5. Vnutrennie bolezni po De`vidsonu. Gastroe`nterologiya. Gepatologiya / Redaktory` Nikolas A. Bun i dr. – Perevod s angl. pod red. akad. RAMN V.T. Ivashkina. – Moskva: RID E`LSIVER. – 2009. – 190 s.

6. Gastroe`nterologiya i nutriciologiya: sbornik mezhdunarodny`x prakticheskix rekomendacij/

- Yu.X. Maraxovskij, K.Yu. Maraxovskij. – Minsk, BelMAPO. – 2009. – 202s.
7. Gaus, O.V. Glyuten – associirovannaya patologiya: v fokuse pacienty` s sindromom razdrazhenogo kishechnika / O.V. Gaus, M.A. Livzin, D.V. Popello // E`ffektivnaya farmakoterapiya. – 2020. T. 16. – № 30. – S. 66–73.
8. Gorgun, Yu.V. Kliniko-morfologicheskaya diagnostika celiakii / Yu.V. Gorgun, A.S. Portyanko // Med. novosti. – 2007. – № 10. – S. 31–35.
9. Dmitrieva, Yu.A. Rol` i mesto bezglyutenovoj diety` v pitanii detej / Yu.A. Dmitrieva, I.N. Zaxarova, E.R. Radchenko i dr. // Praktika pediatra – 2021. – № 1. – S. 17–25.
10. Ivashkin, V.T. Gastroènterologiya: Klinicheskie rekomendacii / gl. redaktor akad. RAMN V.T. Ivashkin. – Moskva: «GE`OSTAR-Media», 2009. – 206 s.
11. Klinicheskie rekomendacii «Pervichny`e imunodeficyt` s preimushhestvennoj nedostatochnost`yu sinteza antitel» / Razrabotany` Rossijskoj asociaciej allergologov i klinicheskix immunologov i Nacional`noj Asociaciej E`kspertov v oblasti Pervichny`x Immunodeficitov. (Odobreny` Nauchno-prakticheskim Sovetom MZ RF). – 2022. – 50 s..
12. Kornienko, E.A. Neceliakijnaya chuvstvitel`nost` k glyutenu / E.A. Kornienko // E`ksperimental`naya i klinicheskaya gastroènterologiya. – 2017. – V. 139. – № 3. – S. 89–98.
13. Krums, L.M. Nesoblyudenie aglyutenovoj diety` – risk grozny`x oslozhenij/ L.M. Krums, R.B. Gudkova, S.V. By`kova // Materialy` k 45-j nauchnoj sessii CzNII Gastroènterologii «Voprosy` onkologii v praktike gastroènterologa» / Nauchno-prakticheskij zhurnal «Dokazatel`naya gastroènterologiya». – Moskva: «Media Sfera», 2019. – T. 8. – Vy`pusk 2. – № 1. – S. 31.
14. Kurchenkova, V.I. Bolezn` Krona: algoritm postanovki diagnoza s uchetom nacional`nogo klinicheskogo protokola i Evropejskogo consensusa / V.I. Kurchenkova, N.V. Kapralov // Medicinskij zhurnal. – 2018. – № 3. – S. 145–149.
15. Kurchenkova, V.I. Bolezni tonkoj kishki. Osnovny`e svedeniya po anatomii i fiziologii. Chast`1 / V.I. Kurchenkova, N.V. Kapralov, I.A. Sholomiczkaya-Gulevich // Zhurnal «Voennaya medicina». – 2021. – № 1. – S. 105–114.
16. Kurchenkova, V.I. Bolezni tonkoj kishki. Chast` 3. Raznoobrazie klinicheskix proyavlenij pri narushenii funkcij tonkoj kishki / V.I. Kurchenkova, N.V. Kapralov, I.A. Sholomiczkaya-Gulevich // Zhurnal «Voennaya medicina». – 2022. – № 4. – Prinyata v pechat`.
17. Kurchenkova, V.I. Bolezni tonkoj kishki. Chast` 2. E`nteropatii s narusheniem membrannogo pishhevareniya/ V.I. Kurchenkova, N.V. Kapralov, I.A. Sholomiczkaya-Gulevich// Zhurnal «Voennaya medicina». – 2021. – № 4. – S. 21–26.
18. Kurchenkova, V.I. Vospalitel`ny`e zabolevaniya kishechnika: patogenez i klinicheskie vneki-shechny`e proyavleniya/ V.I. Kurchenkova, N.V. Kapralov, I.A. Sholomiczkaya-Gulevich // Medicinskij zhurnal. – 2020. – № 2. – S. 36–42.
19. Kurchenkova, V.I. Celi i principy` lecheniya bolezni Krona / V.I. Kurchenkova, N.V. Kapralov // Medicinskij zhurnal. – 2018. – № 4. – S. 13–17.
20. Laboratornaya diagnostika celiakii: vzglyad vracha [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=3697/> – Data dostupa: 14.06.22.
21. «Laboratory`j spravocnik Sine`vo» / pod red. V.A. Faksh. – 2015. – 870 s.
22. Livzan, M.A. Principy` diagnostiki glyuten-asociirovanny`x zabolevanij / M.A. Livzan, M.F. Osipenko, N.V. Zayakina i dr. [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: Krolevets Tatyana S. mts-8-90@mail.ru. – Data dostupa: 04.07.22.
23. Parfenov, A.I. Vserossijskij konsensus po diagnostike i lecheniyu celiakii u detej i vzrosly`x (Prinyat na 42-j nauchnoj sessii CzNIIIG; Moskva, 2–3 marta 2016 g.) / A.I. Parfenov, I.V. Maev, A.A. Baranov i dr. // Al`manax klinicheskoy mediciny`. – 2016. – T. 44. – № 6. – S. 661–688.
24. Parfenov, A.I. Mal`absorbciya – osnovnoj sindrom boleznej tonkoj kishki / A.I. Parfenov, L.M. Krums // Materialy` k 45-j nauchnoj sessii CzNII Gastroènterologii «Voprosy` onkologii v praktike gastroènterologa» / Nauchno-prakticheskij zhurnal «Dokazatel`naya gastroènterologiya». – Moskva: «Media Sfera», 2019. – T. 8. – Vy`pusk 2. – № 1. – S.31.
25. Parfenov, A.I. Narushenie vsasy`vaniya – vedushhij klinicheskij priznak bolezni tonkoj kishki / A.I. Parfenov, L.M. Krushe // Terapevticheskij arxiv. – 2016. – № 8. – S. 4–9.
26. Parfenov, A.I. Sovremenny`e podxody` k diagnostike i lecheniyu e`nteropatij/ A.I. Parfenov // Terapevticheskij arxiv. – 2014. – № 2. – S. 4–11.
27. Poleva, N.I. Bolezn` Uippla – opy`t dlitel`nogo nablyudeniya 10 bol`ny`x / N.I. Poleva, L.M. Krums, A.I. Parfenov // Materialy` k 45-j nauchnoj sessii CzNII Gastroènterologii «Voprosy` onkologii v praktike gastroènterologa» / Nauchno-prakticheskij zhurnal «Dokazatel`naya gastroènterologiya». – Moskva: «Media Sfera», 2019. – T. 8. – Vy`pusk 2. – № 1. – S.32.
28. Rasstrojstva, svyazanny`e s glyutenom [E`lektronny`j resurs]. – Rezhim dostupa: [https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related\\_dis...](https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related_dis...) – Data dostupa: 05.06.2022.
29. Rasshifrovka celiakii [E`lektronny`j resurs] / T.Yu. Grozdova // Zhurnal «Prakticheskaya dieto-

logiya». – № 2 (10). – Praktikum. – Rezhim dostupa: <https://praktik-dietolog.ru/article/rasshifrovka-czeliakii.html>. – Data dostupa: 09.06.2022.

30. *Sabel`nikova, E.A.* Zabolevaniya, zavisimy`e ot glyutena: metody` diagnostiki i perspektivy` lecheniya / E.A. Sabel`nikova, S.V. By`kova, O.V. Axmadulina // Materialy` k 45-j nauchnoj sessii CzNII Gastroe`nterologii «Voprosy` onkologii v praktike gastroe`nterologa» / Nauchno-prakticheskij zhurnal «Dokazatel`naya gastroe`nterologiya». – Moskva: «Media Sfera», 2019. – T. 8. – Vy`pusk 2. – № 1. – S. 36–37.

31. *Yagur, V.E.* Bolezn` Uippla / V.E. Yagur, N.Yu. Dostanko // Medicinskij zhurnal. – 2016. – № 1. – S. 76–81.

32. *Al-Toma, A.* European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for celiac di-

sease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma, U. Volta, R. Auriccho et al. // United European Gastroenterology Journal. – 2019. – Vol. 7. – № 5. – P. 583–613.

33. *Fasano, A.* Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer / A. Fasano // Physiological Reviews. – 2011. – Vol. 91. – № 1. – R. 151–175.

34. *Milito, C.* Double-blind, placebo-controlled, randomized on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies / C. Milito, F. Pulvirenti, F. Cinetto et al. // J. Allergy Clin Immunol. – 2019. – № 7. – P. 584–593.

35. *Sapone, A.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification / A. Sapone, J.C. Bai, C. Ciacci et al. // BMC Medicine. – 2012. – № 10. – P. 10–13.

Поступила 04.10.2022