

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

КЛАССИФИКАЦИЯ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С ГЛЮТЕНОМ. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Введение

В статье описаны все три раздела классификации расстройств, связанных с глютенем. С самого начала нашего изложения акцент сделан на разделе, менее освещенном в медицинской литературе, речь идет о нецелиакийной чувствительности к глютену (НЦЧГ). Как отмечают международные эксперты, распространенность этого состояния в мире больше, чем целиакии и аллергии к пшенице. Триггерами развития НЦЧГ кроме глютена могут быть неглютеновые белки АТІ — ингибиторы трипсина и амилазы. АТІ — это группа из нескольких низкомолекулярных белков, высокоустойчивых к протеолизу в кишечнике. В зернах пшеницы АТІ находятся в сети глютеиновых белков. Продукты, не содержащие глютен, не содержат и АТІ. Даны детали клинической картины, как со стороны кишечника, так и внекишечные симптомы. НЦЧГ называют «глютен-чувствительным синдромом раздраженного кишечника». Приведены критерии Солерно — диагностический алгоритм НЦЧГ. В двух последующих частях представлена информация о целиакии, иммуноопосредованном системном заболевании, и современные возможности ее диагностики, а также описаны варианты аллергии на пшеницу. В состав пшеницы входят более трехсот белков, три десятка из них признаны аллергенными. В каждом разделе представлена клиническая картина, методы диагностики и лечение.

Для постановки диагноза НЦЧГ необходимо установить связь симптомов с приемом глютена, доказать отсутствие серологических маркеров целиакии и исключить аллергию на пшеницу. Все эти этапы изложены в статье.

Определение, классификация. В феврале 2011 г. результатом рабочей встречи европейских экспертов в Лондоне стала классификация расстройств, связанных с глютенем, основанная на их патогенезе:

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

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

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

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

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. 16 ведущих экспертов из разных стран предложили название НЦЧГ, 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 % [1, 2].

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 [8, 20]. 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 [2].

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 представляют 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 глютенных белков. Продукты, не содержащие глютен, не содержат и АТІ. Роль АТІ в развитии НЦЧГ продолжает изучаться [1].

Время от приема глютеносодержащих продуктов до развития симптомов при НЦЧГ колеблется от нескольких часов до нескольких дней.

Клиническая картина НЦЧГ. Клиника 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 опитаты и систему нейротрансмиссии. Все чаще НЦЧГ диагностируется у пациентов с СРК с преобладанием диарей или при смешанной форме. НЦЧГ даже называют «глютен-чувствительным синдромом раздраженного кишечника» [4].

Диагностика НЦЧГ. В сентябре 2014 г. в Солерно (Италия) 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 недель наблюдения. Прирост интенсивности симптомов на 30 % и более, на фоне приема содержащих глютен продуктов, считается положительным диагностическим критерием для НЦЧГ [5].

Глютен-ассоциированные заболевания

Целиакия. Мы подчеркнули, что НЦЧГ — диагноз исключения, поэтому далее рассмотрим пути диагностики других глютен-ассоциированных заболеваний. Начнем с целиакии, представляющей 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, эндомицину, дезаминированным пептидам глиадина), наличием гаплотипов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 и энтеропатии [1, 6].

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 [6].

Глиадины пшеницы распределяются при электрофорезе на 4 основные фракции: α , β , γ и ω . 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 глиадина 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 α_2 -фракции рекомбинантного глиадина L. Shan и соавт. в 2002 г. [6].

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 [6].

В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонулин — белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и внутреннем 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 [2, 6].

Структурные элементы глиадина 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 α - и β -глиадинам и низкомолекулярным субъединицам пшеничного белка, у 55 % обследованных — к γ -глиадину, у 48 % — к ω -глиадинам, у 26 % — к высокомолекулярным субъединицам пшеничного белка. Таким образом, структурные особенности глютена, высокий иммуногенный и аллергенный потенциал глютеносодержащих злаков определяет широкий спектр состояний, объединенных в группу глютен-ассоциированных [6].

Употребление глютенсодержащих 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 (α и β). Эти молекулы участвуют в презентации пептидов глиадина CD4-лимфоцитам. Активированные CD4-лимфоциты продуцируют провоспалительные цитокины (интерферон γ , 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 [6].

Тканевая трансглутаминаза (тТГ, tTG) относится к группе ферментов, которые катализируют образование связей между аминокислотами и карбоксиамидными группами глутамин. 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- β (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, предрасположенных 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 [1, 6].

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. Ча-

стота изолированного дефицита IgA при глютеновой энтеропатии выше, чем в обычной популяции, и составляет 2,6–3 % (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 [7].

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 структурам выяснилось, что первые тест-системы, направленные на выявление аутоантител различных классов к глиадину (IgG и IgM) оказались недостаточно 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 глютеновой энтеропатии и не рекомендуется для клинического применения [1, 8].

Антитела к эндомилию при целиакии. Эндомилий 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 эндомилий. В 1983 г. было обнаружено, что при целиакии в крови пациентов выявляются аутоантитела к структурным компонентам внеклеточного матрикса, главным образом к эндомилию и ретикулину. Разработанные тест-системы для обнаружения таких антител были названы «Антитела к эндомилию/Anti-Endomysial Antibodies, EMA» и IgA-антиретикулиновые антитела (R1-ARA). В настоящее время считается, что выявление антител к эндомилию 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 ком-

понентов гладкомышечных волокон [3]. 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) [7, 8].

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

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 [5].

До настоящего времени целиакия остается малоизученным аутоиммунным заболеванием, основным проявлением которого является синдром мальабсорбции, нарушаются все виды обмена, формируется клинический полиморфизм, затрудняя диагностику заболевания. Многие случаи целиакии остаются не диагностированными и не лечены. Отсутствие лечения при целиакии приводит к снижению качества жизни, дефициту железа, остеопорозу, повышенному риску кишечных лимфом, высокой смертности [5]. Целиакия связана с рядом аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1 типа, тиреоидит, атаксия глютена, псориаз, витилиго, аутоиммунный гепатит, герпетиформный дерматит, первичный склерозирующий холангит и др. [2, 4].

Патологические изменения, характерные для целиакии тонкой кишки, оцениваются согласно классификации, предложенной M. N. Marsh в 1992 г. Приводим ее 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 еще 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 [5].

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 [1, 4].

В соответствии с рекомендациями WGO (World Gastroenterology Organisation) выделены группы риска по целиакии с указанием процента частоты развития болезни [2, 5]:

– 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.

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) [5, 7, 8]. При типичных для целиакии иммунологических и морфологических данных, при наличии явного клинического ответа на аглютеновую диету от проведения повторной биопсии можно воздержаться [5].

В случае сомнительных результатов гистологического исследования и при отрицательных результатах серологических тестов, необходимо проведение типирования 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 [5, 9, 10].

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 [5, 9, 10].

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 (A. Fasano et al. *Gastroenterology*, 2001) [5].

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) [1, 4].

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» [1, 6]. Нетоксичными злаками при глютен-ассоциированных заболеваниях являются рис, гречиха, кукуруза, пшено (крупя 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 [1, 6].

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 [6]. 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 исследовании 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 [2, 6, 9].

Изначально **глютеновая атаксия** 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 [6]. Патогенез данного состояния, вероятнее всего, связан с перекрестной реакцией антител к глиадину с антигенными эпитопами клеток Пуркинье. 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 [6]. Антитела к tTG-6 являются маркером нейровоспаления. У людей с атаксией глютена аномальная походка, несогласованность и тремор верхних конечностей. Нистагм и другие глазные общие признаки дисфункции мозжечка [6]. Эффективность безглютеновой диеты зависит от длительности заболевания. При длительной аутоиммунной реакции, ассоциированной с употреблением глютена, потеря клеток Пуркинье является необратимой. Но при своевременной диагностике и диете с исключением глютенодержущих продуктов, прогноз заболевания благоприятный и неврологические проявления купируются [4, 6, 9].

Аллергия на пшеницу — расстройство, связанное с глютеном. 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 аллергенами, их разделяют на три группы:

- альбумины, растворимые в воде и похожие на альбумины молока или яиц;
- глобулины, растворяются в разбавленных солях;
- глютенны, которые состоят из глиадинов и глютелинов (42–62,5 %), нерастворимых в воде и растворах солей и восьми белков, отвечающих за развитие целиакии и аллергические реакции.

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

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 развиться 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 кожном 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, 4, 6, 11].

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, атопический 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 [1, 4, 6].

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 [1, 6, 11].

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 ω_5 -фракции глиаина [6]. Глиаин 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 [6, 11].

Анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (EIA — Exercise-induced anaphylaxis), является редким заболеванием. Считается, что 5–15 % всех случаев анафилаксии вызваны физической нагрузкой [11].

Одной из подкатегорий анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, является анафилаксия с приемом пищевого аллергена, предшествующим 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 ω_5 -глиадин является критическим аллергеном в развитии WDEIA. Специфический IgE к ω_5 -глиадину обнаруживается в сыворотке крови пациента [11].

Патофизиология при EIA, FDEIA и WDEIA изучается. Зарегистрирован более 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 ω_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 ω_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 [11].

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 ω -глиадин (продукт гена Gli-B₁). 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 [4, 6].

Для постановки диагноза аллергии на пшеницу используются традиционные методики: ведение пищевого дневника; уточнение источника с исключением из рациона продуктов, содержащих пшеницу, 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 сенсibilизации 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 иммунофлюоресцентном 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 [13, 14].

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) [4, 6, 11].

Имеются данные оценки рынка продуктов, не содержащих глютен. В США в 2013 г. он оценивался в 1,77 миллиарда \$, а к 2020 г. 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 B₁), 10–11 % ниацина (витамина B₃), 12 % фолатов (витамина B₉), 15–16 % железа, 15–19 % кальция [5].

Выше указаны группы риска по целиакии. Их можно дополнить следующими сведениями: среди людей с синдромом псевдоэкзофолии хрусталика, приводящего к глаукоме, у 25 % выявляется повышенный уровень антиглиадинового IgA. У 1/4 пациентов с синдромом Шегрена была реакция на глютен. Все они были HLA-DQ₂ и/или DQ₈-положительными [16]. 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 [2, 6].

Клиническая картина болезней тонкой кишки достаточно стереотипна, и главные её проявления — это синдром нарушенного всасывания с его богатой симптоматикой, которую мы постарались описать в 3-й части нашего обзора [15]. Ведущим проявлением мальабсорбции является диарея, обусловленная осмотическим механизмом, связанным с накоплением в просвете кишечника невсосавшихся осмотически активных веществ. Из-за снижения поступления в организм основных питательных веществ важным клиническим признаком является потеря массы тела [1, 9].

Заключение

Необходимо 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, включающего иммунологические, морфологические и генетические методы [8].

В клинической практике серьезных болезней, сопровождающихся энтеропатией, немало, в данном обзоре главное место заняла группа глютен-ассоциированных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. № 6 (30). С. 66–73.
2. Корниенко, Е. А. Нецелиакийная чувствительность к глютену / Е. А. Корниенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 139 (3). С. 89–98.

3. *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification* / A. Sapone [et al.] // BMC Medicine. 2012. Vol. 10. P. 10–13.
4. *Расстройства, связанные с глютеном* [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://en.wikipedia.org/wiki/Gluten-related_dis... Дата доступа : 05.06.2022.
5. *Гроздова, Т. Ю.* Расшифровка целиакии [Электронный ресурс] / Т. Ю. Гроздова // Практическая диетология. № 2 (10). Практикум. Режим доступа : <https://praktik-dietolog.ru/article/rasshifrovka-czeliakii.html>. Дата доступа : 09.06.2022.
6. *Роль и место безглютеновой диеты в питании детей* / Ю. А. Дмитриева [и др.] // Практика педиатра. 2021. № 1. С. 17–25.
7. *Антитела к тканевой трансглутаминазе, IgG* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://helix.ru/kb/item/13-033>. Дата доступа : 04.07.2022.
8. *Лабораторная диагностика целиакии: взгляд врача* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=3697>. Дата доступа : 14.06.22.
9. *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 др.] // Альманах клин. мед. 2016. № 44 (6). С. 661–688.
10. *European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for celiac disease and other gluten-related disorders* / A. Al-Toma [et al.] // United European Gastroenterol J. 2019. Vol. 7 (5). P. 583–613.
11. *Анафилаксия, вызванная физическими упражнениями* [Электронный ресурс]. Режим доступа : https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru. Дата доступа : 09.06.2022.
12. *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.
13. *ALEX2 — самый подробный анализ на все известные аллергены* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <https://synevo.by/patients/articles/1240-alex>. Дата доступа : 06.08.2022.
14. *Аллергоchip IMMUNOCAP, ISAC-тест на 112 аллергокомпонентов* [Электронный ресурс]. Дата доступа : 06.08.2022.
15. *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 // Военная медицина. 2022. № 4. С. 93–106.
16. *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.
17. *Курченкова, В. И.* Цели и принципы лечения болезни Крона / В. И. Курченкова, Н. В. Капралов // Медицинский журнал. 2018. № 4. С. 3–17.
18. *Ягур, В. Е.* Болезнь Уиппла / В. Е. Ягур, Н. Ю. Достанко // Медицинский журнал. 2016. № 1. С. 76–81.
19. *Первичные иммунодефициты с преимущественной недостаточностью синтеза антител : клинические рекомендации ; разработаны Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов и Национальной Ассоциацией Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов. (Одобрены Научно-практическим советом МЗ РФ). 2022. 50 с.*