# REVIEWS

# ОБЗОРЫ

УДК 616.323-007.61+664.236+616.39-008.6-092.6-085+57.083.32+615.874.2+616-056.25-053.2

## АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКУ ПШЕНИЦЫ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮТЕНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© *Маргарита Михайловна Гурова*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Маргарита Михайловна Гурова — ведущий научный сотрудник, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ. E-mail: itely@mail.ru

**Резюме.** В статье представлен обзор данных на основе Российских и международных рекомендаций по особенностям патогенеза, клинических проявлений, диагностики и терапии глютензависимых заболеваний — аллергии к белку пшеницы и непереносимости глютена.

**Ключевые слова:** дети, аллергия к белку пшеницы, непереносимость глютена, целиакия, диагностика, подходы к терапии.

## WHEAT PROTEIN ALLERGY AND GLUTEN INTOLERANCE (LITERATURE REVIEW).

© *Margarita M. Gurova*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Margarita M. Gurova — Leading Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, NIC. E-mail: itely@mail.ru

**Summary.** The article provides a review of data on the characteristics of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy of gluten-dependent diseases — allergies to wheat protein and gluten intolerance based on Russian and international recommendations.

**Key words:** children, allergy to wheat protein, gluten intolerance, celiac disease, diagnosis, treatment approaches.

В течение последних 50 лет отмечается значительное увеличение числа пациентов с глютен-зависимыми/ассоциированными заболеваниями (ГЗЗ), приобретающее характер эпидемиологически значимого явления [1, 2, 3, 4, 5]. Несмотря на это, ряд авторов сравнивает распространенность данной патологии с айсбергом, где количество пациентов с диагностированными заболеваниями составляет верхушку, тогда как число нераспознанных случаев — основание айсберга [6]. Спектр патологических состояний, ассоциированных с употреблением в пищу глютена, согласно последним рекомендациям по целиакии и другим глютен-зависимыми заболеваниям Европейского общества по изучению целиакии, включает [7]:

1) целиакию;
2) герпетиформный дерматит;
3) глютеновую атаксию;
4) чувствительность к глютену, не связанную с целиакией (ЧГНЦ);
5) аллергию к белку пшеницы (АБП).

Своевременное выявление ГЗЗ имеет важное прогностическое значение не только в связи с необходимостью придерживаться специа-

Таблица 1

Определение глютен-зависимых заболеваний

| Аллергия к белку пшеницы | Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией | Целиакия |
|---|---|---|
| Относится к реакции гиперчувствительности к белку пшеницы с участием иммунных механизмов и активацией тучных клеток. Иммунный ответ может быть IgE опосредованным, IgE-неопосредованным или комбинацией обоих механизмов. Аллергия к белку пшеницы относится преимущественно к пищевой аллергии | Синдром, включающий комбинацию СРК-подобных кишечных симптомов и внекишечных проявлений, возникающих вскоре после употребления в пищу глютен-содержащих продуктов при исключении целиакии и аллергии к белку пшеницы. | Иммуно-опосредованное системное заболевание, провоцирующееся приемом глютена и соответствующих проламинов, присутствующих в пшенице, ржи, ячмене у генетически предрасположенных лиц, имеющих DQ2 и/или DQ8 гаплотип. Характеризуется наличием специфических антител, развитием воспалительной энтеропатии различной степени тяжести с различными гастроинтестинальными и/или системными проявлениями |

лизированной диеты, но и с отдаленными перспективами для здоровья.

Принимая во внимание неспецифическую клиническую картину ГЗЗ, диагностический поиск таких состояний как чувствительность к глютену, не связанная с целиакией и аллергия к белку пшеницы, проводится с обязательным исключением целиакии [2, 8, 9, 10].

Определение ГЗЗ представлено в таблице 1 [5, 7].

## ГЛЮТЕН. ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА

Глютен — представляет собой комплекс взаимосвязанных белков запаса, содержащихся в семенах злаков, в основном проламинов и глютелинов, с высоким содержанием аминокислот пролина и глютамина (рис. 1). Подобная комбинация аминокислот делает белок нерастворимым в воде и затрудняет его переваривание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [11].

Причины высокой встречаемости ГЗЗ во многом обусловлены особенностями состава пшеницы и других злаковых (рис. 2).

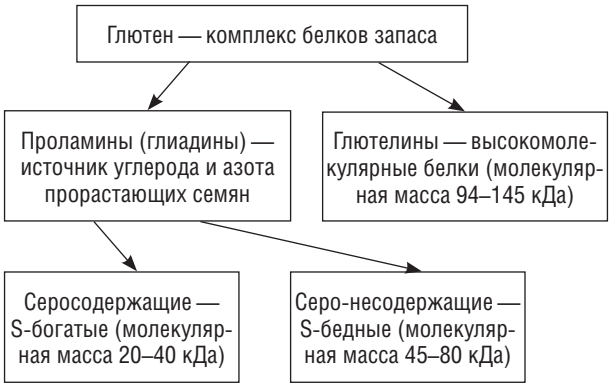


Рис. 1. Особенности состава глютена

Проламины нашли широкое применение в пищевой промышленности в качестве продукта, определяющего реологические характеристики теста [7, 11], являются основными запасными белками пшеницы (глиадин), ячменя (гордеин), ржи (секалин), кукурузы (зеин), сорго (кафирин) и второстепенного белка в овсе (авенин) и рисе (орзеин) [11]. Количественное содержание проламинов зависит от вида злаков: у видов овса самая низкая вариабельность содержания проламинов (10–15% по массе), тогда как у пшеницы — самое высокое содержание (40–50% по массе) [10].

Комплекс белков-ингибиторов относится к низкомолекулярным белкам, приводящим к активации Толл-подобных рецепторов 4 типа, инициирующих Т-клеточные реакции иммунного ответа. Агглютенины — белки семейства лектинов способствуют повышению кишечной проницаемости и активации иммунного ответа у предрасположенных людей. Помимо белков,

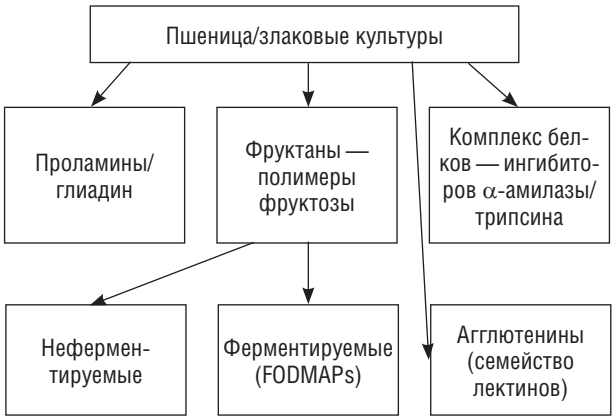


Рис. 2. Особенности состава пшеницы и других злаков. Примечание: FODMAPs — ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы.

в отдельных случаях, патологические симптомы могут быть связаны с углеводным компонентом — фруктанами, представляющими собой полимеры фруктозы. Ферментируемые полимеры фруктозы с короткой цепью (фруктоолигосахариды) являются компонентами FODMAPs (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols — ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы). К зерновым культурам с наибольшим содержанием FODMAPs относятся пшеница и рожь [10].

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ГЛЮТЕН-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Было показано, что существует ряд факторов, способствующих развитию ГЗЗ у детей. К ним относятся: способ родовспоможения [12, 13], инфекции, перенесенные в раннем детстве [14], прием антибиотиков [15], характер вскармливания ребенка [16] и социоэкономический статус семьи [17]. Однако, последние крупные клинические исследования не подтвердили значение таких факторов как способ родоразрешения и применение антибиотиков в развитии ГЗЗ [18]. На основании имеющихся доказательств, наибольшее значение придается предшествующим инфекциям, перенесенным в раннем детстве, независимо от локализации процесса. Кроме того, получены данные (исследование на животных, мыши) о роли кишечной микробиоты в инициации иммунопатологических реакций при ГЗЗ [19, 20]. Одним из факторов, провоцирующих развитие ГЗЗ может быть микробная трансглутаминаза (mТГ), фермент, использующийся в производстве продуктов питания, который обладает функциональными и антигенными свойствами тканевой трансглутаминазы (ТГ2) [21]. Было показано, что приблизительно от 6% до 9% внутриклеточной mТГ и глиадина транспортировалось в эндоплазматический ретикулум энтероцитов с последующим обнаружением на базолатеральной мембране и в собственной пластинке слизистой оболочки, что предполагает возможность перекрестной презентации экзогенных антигенов [21]. Имеющиеся данные подчеркивают необходимость новых направлений исследований, уточняющих значение микробиоты в патогенезе ГЗЗ, поскольку mТГ может не только передаваться с продуктами питания, но и высвобождаться бактериями кишечной микробиоты.

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

В настоящее время можно говорить о значительной эволюции клинических проявлений ГЗЗ в сторону преобладания легких и стертых форм заболевания (таблица 2), что затрудняет проведение дифференциальной диагностики только на основании клинических симптомов [5, 9, 22, 23, 24].

Для клинической картины ГЗЗ характерно отсутствие специфических клинических маркеров (таблица 3) [7, 25].

Диагностические особенности ГЗЗ представлены в таблице 4 [7, 10].

*Подходы к терапии.* Основным направлением в лечении ЧГНЦ и АБП является элиминационная диета. Необходимо подчеркнуть, что строгая безглютеновая диета показана только в случае целиакии. Это связано с тем, что обычно, безглютеновая пища является дефицитной по следующим компонентам:

1) Пищевым волокнам,
2) Тиамину,
3) Фолатам,
4) Витамину А,
5) Магнезии,
6) кальцию,
7) Железу [14].

В связи с этим, строгое соблюдение БГД при отсутствии показаний связано с повышен-

Таблица 2

Эволюция клинических проявлений глютен-зависимых состояний

| XX век | XXI век |
|---|---|
| Преобладание тяжелых гастроинтестинальных симптомов.<br>Характерна триада симптомов: боли в животе, вздутие (увеличение в объеме живота), диарея со стеатореей.<br>Тяжелые нарушения питания с развитием белково-энергетической недостаточности.<br>Развитие экссудативной энтеропатии | — Тяжелые формы заболевания не характерны.<br>— Преобладание легких форм.<br>— Нарушения питания могут отсутствовать.<br>— Появились манифестные формы заболевания с тяжелыми запорами.<br>— Часто отсутствует белково-энергетическая недостаточность, возможен избыток массы тела и ожирение.<br>— Рецидивирующие эпизоды кишечной непроходимости |

Таблица 3

Клинические особенности глютен-зависимых заболеваний

| Симптомы | Целиакия | Аллергия к белку пшеницы | Чувствительность к глютену без целиакии |
|---|---|---|---|
| Гастроэнтерологические симптомы | | | |
| Диарея | + | + | + |
| Боли в животе | + | + | + |
| Запоры | + | + | + |
| Повышенное газообразование/вздутие живота | + | + | + |
| Плохая прибавка массы тела | + | + | + |
| «Жирный» стул с неприятным запахом | + | - | - |
| Рвота | + | + | + |
| Внекишечные симптомы | | | |
| Задержка полового развития /пубертата | + | - | - |
| Необъяснимая потеря массы тела | + | + | + |
| Отставание в росте | + | - | - |
| Боли в костях/суставах | + | + | + |
| Герпетиформный дерматит | + | - | - |
| Экзема | - | + | + |
| Крапивница/атопический дерматит | - | - | + |
| Повышенная утомляемость | + | + | + |
| Головная боль/мигрень | + | + | + |
| Ангионевротические отеки | - | - | + |
| Анафилаксия | - | - | + |
| Респираторные симптомы | | | |
| Астма | - | - | + |
| Кашель | - | - | + |
| Потсназальный затёк, риниты | - | - | + |

Таблица 4

Диагностические особенности глютен-зависимых заболеваний

| Признаки | Целиакия | Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией | Аллергия к белку пшеницы |
|---|---|---|---|
| Время от момента поступления глютена до возникновения симптомов | Недели-годы | Часы-дни | Минуты-часы |
| Патогенез | Активация врожденного и адаптивного иммунного ответа | Активация врожденного иммунного ответа | Преимущественно IgE-опосредованный иммунный ответ |
| HLA-маркеры | HLA-DQ2/8 (97% положительных случаев) | HLA-DQ2/8 (50% положительных случаев) | HLA-DQ2/8 (35–40% положительных случаев в общей популяции) |
| АутоАТ | + | – | – |
| Энтеропатия (по данным гистологии) | + | – / возможно увеличение ИЭЛ | – / возможна инфильтрация собственной пластинки СО эозинофилами |
| Симптомы | Неспецифичны | Неспецифичны | Неспецифичны |
| Осложнения/коморбидные состояния | + | – | Возможно развитие анафилаксии |
| Примечание: ИЭЛ — интраэпителиальные лимфоциты, СО — слизистая оболочка. | | | |

Таблица 5

Источники FODMAP

| Компонент пищи | Диетическая форма | Источники |
|---|---|---|
| Фруктоза | Свободная моносахаридная составляющая (фруктоза в избытке глюкозы) | Яблоки, груши, арбуз, мед, аспарагус, артишок, кукурузный сироп |
| Лактоза | Свободный дисахарид | Молоко, йогурт, мороженное, мягкие сыры |
| Фруктаны | Фрукто-олигосахариды (ФОС) и инулин | Пшеница, рожь, ячмень, чеснок, лук-порей, лук, артишок, аспарагус, персик, хурма, арбуз, инулин, фисташки |
| Полиолы | Сорбитол, маннитол, ксилитол, малтитол, изомальтоза | Яблоки, груши, сливы, абрикосы, нектарины, грибы, цветная капуста, заменители сахара |
| Галакто-олигосахариды | Раффиноза, стахиоза | Нут, чечевица, бобовые культуры |

ными затратами и возможным риском как дефицита питательных веществ, так и чрезмерного увеличения веса у некоторых пациентов из-за гиперкалорийного содержания коммерческих продуктов без глютена [10].

При ЧГНЦ назначается диета с исключением пшеницы на 6 мес. с последующей оценкой реакции организма на возвращение в питание пшеницы [26].

Назначаются продукты с пониженным содержанием FODMAP (таблица 5) [4].

**Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией** (Non-coeliac gluten sensitivity).

Заболевание может встречаться в русскоязычных публикациях со следующим переводом — синдром непереносимости пшеницы (Wheat intolerance syndrome), нецелиакийная чувствительность к глютену.

Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (ЧГНЦ) была впервые описана в 1978 г. Ellis и Linaker [27] как клиническое наблюдение 43 летней женщины с гастроинтестинальными симптомами, которые исчезли после отмены продуктов, содержащих глютен, и возобновлялись при их повторном введении, при отсутствии серологических и гистологических признаков целиакии.

Распространенность ЧГНЦ точно не изучена, составляет в среднем от 0,5 до 6% в различных странах (от 13% в Великобритании [28] до 7,3% в Австралии [29] и 0,6% в Соединенных Штатах [30]). Данные о частоте выявляемости в детской популяции практически отсутствуют, рандомизированные контролируемые исследования не проводились. Нарушение, по-видимому, чаще встречается у девочек и лиц молодого / среднего возраста [31, 32]. По данным центра, специализирующегося на помощи пациентам с целиакией и ГЗЗ, показано, что из 500 детей в возрасте от 0 до 18 лет, поступавших за период с 2013–2018 гг., число пациентов с ЧГНЦ составило 5,2% (26 детей) [33]. Среди клинических проявлений у этой группы пациентов отмечались как желудочно-кишечные, так и внекишечные симптомы, связанные с приемом глютена: боли в животе (57,7%), вздутие живота (53,9%), сыпи (53,9%), диарея / жидкий стул (42,3%) и эмоциональные / поведенческие проблемы (42,3%) [33]. Обращало на себя внимание, что в отличие от пациентов с целиакией, в этой группе наиболее часто выявлялся отягощенный личный (61,5%) и семейный анамнез (61,5%) по сопутствующим аллергическим/атопическим заболеваниям. Таким образом, можно заключить, что даже в специализированном центре ЧГНЦ выявляется относительно редко, по сравнению с другими формами ГЗЗ.

Подозрение на данное состояние должно возникнуть при исключении целиакии и аллергии на белок пшеницы у пациентов, находящихся на глютен-содержащем питании [34, 35]. Помимо глютена, в качестве потенциальных виновников ЧГНЦ рассматриваются белки ингибиторы трипсина и фруктаны [1, 4, 36].

Патогенез заболевания недостаточно изучен. Ранее предполагалось, что при ЧГНЦ отсутствует активация Толл-подобных рецепторов и развитие симптомов опосредовано преимущественной активацией врожденного иммунитета. По результатам последних исследований показано, что Толл-подобные рецепторы 4 (ТПР) могут участвовать в преобразовании эффектов глиадина через адаптерный белок фактора миелоидной дифференцировки 88 (MYD88) [6, 37]. Циркулирующие компоненты бактерий, такие как липополисахариды и флагеллин связываются с ТПР4 на макрофагах и дендритных клетках с активацией MYD88 опосредованного пути с повышением выработки провоспалительных цитокинов, вызывающих системные проявления и внекишечные симптомы [38]. Предполагается, что изменения в микробиоме

кишечника, вызванные потреблением глютена, также могут влиять на формирование ЧГНЦ [38]. В отличие от целиакии, при которой вырабатываются АТ к тканевым ферментам и структурам стенки тонкой кишки (аутоиммунная реакция), при ЧГНЦ АТ вырабатываются на экзогенно поступивший глиадин [38].

К характерным клиническим симптомам относят дискомфорт в животе, вздутие живота, повышенное газообразование, диарею, усталость, головную боль, боль в суставах [39]. Среди внегастроинтестинальных симптомов наиболее часто встречаются головная боль, боли в мышцах, суставах, снижение массы тела, явления дерматита, анемии, повышенная утомляемость и поведенческие нарушения [31, 39]. В отличие от взрослых, для детей характерна манифестация с гастроинтестинальных симптомов, тогда как системные проявления встречаются значительно реже. К наиболее часто выявляемым системным проявлениям относится повышенная утомляемость [40].

В клинической картине отмечается значительный перекрест симптомов между целиакией и ЧГНЦ. В тоже время показано, что для ЧГНЦ в клинической картине не характерно развитие тяжелой мальабсорбции, отдаленных осложнений (например, дефицитных состояний), злокачественных новообразований, но значительно чаще, чем при целиакии, выявляются симптомы аллергии [31, 32]. Кроме того, реже выявляется аутоиммунная патология, хотя показана высокая распространенность аутоиммунного тиреоидита и положительные тесты на антитела (АТ) к ДНК. Предполагается взаимосвязь между ЧГНЦ и нервно-психическими заболеваниями, такими как расстройства аутистического спектра и шизофрения [19, 31], ощущением общего плохого самочувствия [41].

В связи с тем, что отсутствуют характерные биохимические, иммунологические и гистопатологические маркеры заболевания, диагноз ставится у пациентов с персистирующими кишечными и внекишечными симптомами, находящихся на глютеновой диете, при отсутствии характерных серологических маркеров целиакии и ПА. Диагностику часто затрудняет тот факт, что большинство пациентов при обращении к врачу находятся на безглютеновой диете [7].

Диагностика ЧГНЦ должна быть комплексной, базирующейся на наличии комбинации клинических, серологических и гистопатологических изменений: 1) определение АТ к глиадину (АТ вырабатываются к поступающему с пищей глютену), 2) определение АТ к нативному глиадину — IgA, IgG, 3) выявление гаплотипов HLA-DQ2-HLA-DQ8, 4) биопсия — отсутствуют характерные повреждения слизистой оболочки кишечника [3].

По результатам наблюдения за небольшими по объему выборками было показано, что у взрослых чаще выявлялись АТ (IgG, IgA) к глиадину — 56% IgG и 8% IgA, по сравнению с 80% IgG и 75% IgA у пациентов с целиакией [42], с последующим снижением IgG антиглиадиновых АТ (АГА) у большинства пациентов после отмены глютена. В тоже время, при проведении сравнительных исследований, было выявлено, что АТ к глиадину выявляются достаточно часто в общей популяции. У половины пациентов с ЧГНЦ выявляется наличие HLA-DQ2 /DQ8, что незначительно чаще, чем в целом в популяции (30–40%) [37, 43].

Показанием для проведения биопсии, даже при отрицательных результатах серологического обследования могут быть: 1) хроническая диарея (без выделения крови), 2) диарея с симптомами мальабсорбции и потерей массы тела, 3) железодефицитная анемия при отсутствии других причин, 4) наличие симптомов белково-энергетической недостаточности [7]. У пациентов с ЧГНЦ по данным биопсии возможно выявление незначительных гистологических изменений, соответствующих по шкале оценки гистологической картины слизистой оболочки Marsh 0 или Marsh 1 [39, 42, 43]. Заболевания, имеющие сходную гистологическую картину с ЧГНЦ представлены в таблице 6 [7].

Согласно рекомендациям по целиакии и другим глютен-зависимым заболеваниям Европейского общества по изучению целиакии предлагается следующий последовательный подход для диагностики ЧГНЦ [7].

*Шаг 1.* Провести полное клиническое и лабораторное обследование пациента для исключения целиакии и АБП на фоне обычного питания, содержащего глютен. Если у врача есть серьезные подозрения на целиакию, то рекомендуется провести биопсию двенадцатиперстной кишки. В случае низкой вероятности целиакии по данным биопсии (Marsh 0–1), рекомендуются следующие шаги:

1) определить исходные симптомы у пациента на глютенсодержащей диете;
2) назначить безглютеновую диету не менее чем на 6 недель;
3) повторно оценить симптомы. ЧГНЦ исключается у субъектов, у которых не наблюдается уменьшения имевшихся симптомов.

*Шаг 2 (для детей старше 5 лет)*. У пациентов, отвечающих на применение безглютено-

Таблица 6

Заболевания, характеризующиеся гистологическими изменениями, сходными с ЧГНЦ

| Заболевания, для которых характерна нормальная архитектура ворсинок и повышение количества межклеточных лимфоцитов | Заболевания, для которых характерна атрофия ворсинок и повышение количества межклеточных лимфоцитов |
|---|---|
| — Пищевая аллергия (к белку коровьего молока, сое, рыбе, яйцу и т. д.)<br>— Язвенная болезнь<br>— HP-ассоциированный гастродуоденит<br>— Применение лекарственных препаратов (НПВП, ИПП)<br>— Инфекционные заболевания (вирусные энтериты, лямблиоз, криптоспородиоз)<br>— Заболевания, для которых характерна иммунная дисрегуляция (ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, аутоиммунная энтеропатия)<br>— Вариабельный иммунодефицит (ВИД)<br>— ВЗК<br>— СИБР<br>— микроскопический колит (коллагенозный или лимфоцитарный)<br>— СРК | — Инфекционные заболевания (тропическое спру, лямблиоз, болезнь Уиппла, атипичный туберкулез (Mycobacterium avium), энтеропатия при ВИЧ-инфекции<br>— Коллагенозная спру<br>— Аутоиммунная энтеропатия<br>— ВИД<br>— Реакция трансплантат против хозяина<br>— ВЗК (болезнь Крона)<br>— Применение лекарственных препаратов (микофенолата мофетил, колхицин, олмесартан, лозартан)<br>— Эозинофильный гастроэнтерит<br>— СИБР<br>— Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL)<br>— Нутриционная недостаточность<br>— Амилоидоз |
| Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные средства, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, СРК — синдром раздраженного кишечника. | |

вой диеты, и у тех, кто уже находился на безглютеновой диете (БГД) до обследования и желает установить диагноз, проводится провокационная проба с глютеном. В качестве провокации возможно применение обычного хлеба или других глютен-содержащих продуктов, желательно с минимальным содержанием ферментируемых олигосахаридов (FODMAP).

Помимо целиакии и АБП, необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с диареей и СРК с запорами.

Рекомендации по диагностике ЧГНЦ суммированы ниже [7]:

1. ЧГНЦ может быть диагностирована у пациента, находящегося на глютен-содержащем питании, при наличии кишечных и внекишечных симптомов и при отсутствии маркеров целиакии и АБП (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).
2. Необходимо проведение серологической диагностики, гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки тонкой кишки и HLA-DQ2 типирование у пациента, находящегося на глютен-содержащем питании, для исключения целиакии (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).
3. Диагноз ЧГНЦ может быть исключен у пациентов при отсутствии улучшения со стороны клинической картины после 6 недель безглютеновой диеты (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).
4. Для пациентов с ЧГНЦ возможно применение мене строгой безглютеновой диеты по сравнению с пациентами с целиакией (условная рекомендация, слабый уровень доказательности).
5. У пациентов с отрицательной реакцией на провокацию глютеном необходимо проводить обследование для выявления другой причины появления СРК-подобных симптомов (условная рекомендация, слабый уровень доказательности).

Подходы к терапии включают в себя, прежде всего, элиминационную (безглютеновую диету — БГД). На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что у пациентов с диагнозом ЧГНЦ следует избегать применения ржи или ячменя.

В последующем, при стойкой нормализации состояния, может быть рассмотрен вопрос расширения диеты. Однако конкретные рекомендации по этому вопросу отсутствуют. Любое рассмотрение вопроса о расширении диеты требует полной уверенности в исключении целиакии. Клинический опыт показывает, что ряд пациентов с ЧГНЦ могут переносить определенное количество глютена без клинических последствий.

Отсутствуют точные данные, касающиеся возможности пациентов «перерасти» ЧГНЦ. По-прежнему недостаточно данных, чтобы определить, является ли это пожизненным состоянием (как, например, целиакия) или временным (например, ПА) [28].

## АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКУ ПШЕНИЦЫ

Белок пшеницы является частой причиной развития пищевой аллергии, ИГЕ-опосредованной, у предрасположенных субъектов [44, 45]. Вызывается, как правило, ИГЕ- опосредованной реакцией на нерастворимую фракцию глиадина (ω-5 глиадин), являющегося основным аллергеном, вызывающим анафилактическую реакцию на глютен [46, 47]. Чаще всего пациенты с аллергией на пшеницу не реагируют на другие зерновые культуры, содержащие проламины (рожь, ячмень, овес).

По результатам недавно проведенного мета-анализа, оценивающего распространенность аллергии к белку пшеницы на основании опросников, показано, что выявляемость аллергии на пшеницу в различных возрастных группах составляет в среднем 3,6% (95% ДИ 3,0–4,2), уступая по частоте встречаемости аллергии на белок коровьего молока — 6,0% (95% ДИ 5,7–6,4) [48]. Аллергия к белку пшеницы обычно развивается в раннем детстве и значительно реже встречается у подростков и взрослых. Как правило, у детей с аллергией на белок пшеницы выявляется аллергия и на другие пищевые продукты.

При развитии аллергической формы непереносимости белка пшеницы наиболее сильным аллергенам являются: белки, относящиеся к сериновым протеазам (ингибитор α-амилазы/трипсина — Tri и 15-AAI мономер, Tri и 39-ингибитор серинпротеазы), агглютенины, пероксидаза, неспецифические белки переносчики липидов [11, 49]. Идентифицированы IgE связывающие эпитопы проламина (глиадина) с наибольшим количеством эпитопов (семь) у ω5-глиадина. Кроме того, IgE связывающие эпитопы выявлены у α/β-глиадина, γ-глиадина и ω1,2 — глиадина. К основным аллергическим формам непереносимости белков пшеницы относятся: 1) классическая пищевая аллергия (ПА), 2) ПА с кожным синдромом, энтеральным синдромом, респираторным синдромом, 3) анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, 4) астма пекаря [7].

Для АБП, по сравнению с другими формами ГЗЗ, характерно раннее появление симптомов, возникающее в течение от нескольких минут до 2-х часов после употребления в пищу [50]. Проявления АБП наряду с гастроинтестинальными симптомами, такими как рвота, боли в животе и диарея, включают симптомы, характерные для ИГЕ-опосредованных аллергических реакций в целом: наличие кожных симптомов в виде эритемы, зуда, уртикарий и симптомов со стороны дыхательной системы: приступообразный кашель, бронхообструкция и ринорея [51]. Среди других клинических проявлений могут быть повышенная утомляемость, головные, боли в суставах, потерю массы тела [52]. Возможной манифестацией АБП может быть эозинофильный эзофагит. Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, является редкой формой анафилаксии, развивающейся при приеме продуктов, содержащих белок пшеницы (непосредственно ω-глиадин), вскоре после физической нагрузки. Одновременный прием аспирина провоцирует и утяжеляет заболевание за счет повышенного поступления антигена вследствие увеличения проницаемости кишечника.

Астма пекаря не характерна для детского возраста, поскольку сенсибилизация к белкам пшеницы в этом случае должно происходить через вдыхание АГ. К клиническим проявлениям относят хронический кашель, астму, ринит. Клиническое улучшение наступает после прекращения взаимодействия с белком пшеницы. Тригерром, приводящим к развитию клинических симптомов, является повышенное поступление антигена ω-глиадина, тиредоксин hB и амилазы грибкового происхождения, которую добавляют в муку для улучшения качества выпечки [53].

В отличие от целиакии, которая является пожизненным заболеванием, к белку пшеницы с возрастом развивается толерантность [53]. Несмотря на то, что у небольшого числа пациентов АБП может персистировать вплоть до подросткового возраста [54], долговременное поражение СО кишечника не характерно. На аллергию к белку пшеницы должны быть обследованы пациенты, у которых симптомы появляются вскоре после приема продуктов, содержащих глютен. Трудности дифференциальной диагностики имеют местро при серонегативной целиакии [55].

Имеющиеся рекомендации по диагностике аллергии к белку пшеницы включают следующие методы:

1) Определение специфических иммуноглобулинов Е (sIgE). Аллерген-специфические IgE АТ к белку пшеницы, как правило, появляются в первые два года жизни. В настоя-

щее время используются различные тест системы, из которых наиболее признанной является UniCAP Systems на базе анализаторов ImmunoCAP, обладающие высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью результатов [49]. Систематический обзор, исследовавший возможность определения специфических IgE для выявления АБП, продемонстрировал объединенную чувствительность 83% (95% ДИ 69–92) и специфичность 43% (95% ДИ 20–69) [55].

2) Определение IgE-АТ к белкам глиадина. При оценке результатов необходимо учитывать, что повышенный уровень специфических ИГЕ указывает на наличие сенсибилизации, но не обязательно приводит к клиническим симптомам аллергии.
3) Кожные пробы. Обладают низкой чувствительностью, что связано с отсутствием в коммерческих аллергенах нерастворимой фракции глиадина. Другой проблемой является наличие ложно положительных результатов вследствие перекрестных реакций с пыльцой других трав у детей с аллергической патологией. Систематический обзор точности кожных тестов для выявления аллергии к белку пшеницы продемонстрировал объединенную чувствительность 73% (95% ДИ 56–85) и специфичность 73% (95% ДИ 48–89) [56].

В ряде случаев перечисленные тесты могут не иметь диагностической значимости, например, в случае эозинофильного эзофагита. В связи с этим, в процессе диагностики необходимо тщательное изучение истории болезни, лабораторные исследования, направленные на проведение дифференциальной диагностики с другими ГЗЗ и, в первую очередь, исключение целиакии [51].

В связи с тем, что кожные пробы и специфические IgE обладают относительно низкой чувствительностью и специфичностью, для подтверждения диагноза может потребоваться провокационная проба с глютеном. В идеале двойной слепой, плацебо-контролируемый тест должен проводиться с соответствующими АГ, приготовленными из экстрактов пшеницы, для наиболее точного подтверждения диагноза предполагаемой АБП. Однако сложность извлечение соответствующих АГ и недоступность готовых аллергенов в практическом здравоохранении, затрудняет ее выполнение.

В связи с особенностью патогенеза заболевания, ограничительная диета у этой группы пациентов, отличается меньшей «строгостью» (исключается только пшеница). Показано, что у детей с преобладанием гастроинтестинальных симптомов АБП, толерантность к пшенице к подростковому возрасту формируется более чем в 75% случаев. Темпы формирования толерантности по данным Czaja-Bulsa и соавт. (2014) были следующими — у 20% пациентов — к возрасту 4 лет, у 52% — к 8 годам, у 66% — к 12 годам и 76% к 18 годам [56]. Время развития толерантности коррелировало с пиковым уровнем специфических титров Ig E.

Перспективы разрешения АБП у детей значительно лучше, чем при других видах пищевой аллергии (на арахис, лесные орехи или кунжут), при которых толерантность формируется только у 10% детей, а непереносимость сохраняется на протяжении всей жизни [56].

## ЛИТЕРАТУРА


1. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(1): 37–41.
2. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Насыров Р.А., Лапин С.В., Холопова И.В., Кликунова К.А. Предиктивная значимость генотипа HLA-DQ2.2 для детей с целиакией. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7 (4): 6–11.
3. Шаповалова Н. С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Лапин С.В., Холопова И.В., Хавкин А.И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 159(11): 19–21.
4. de Roest R.H., Dobbs B.R., Chapman B.A., et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. Int J Clin Pract. 2013; 67: 895–903.
5. Hill I., Dirks M., Colletti R., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 40:.1–19.
6. Hollon J., Puppa E.L., Greenwald B., et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. Nutrients. 2015; 7: 1565–76.
7. Al-Toma1 A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin K.E.A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterology Journal. 2019; 7(5): 583–613.
8. Маталыгина О.А., Воронцов И.М. Клинико-иммунологические параллели при заболеваниях, связан-

ных с пищевой сенсибилизацией у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 1981; 60(4): 48–51.
9. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 136–60.
10. Jericho H., Assiri A., Guandalini S. Celiac disease and wheat intolerance syndrome: a critical update and reappraisal. JPGN. 2017; 64(1): 15–21.
11. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1): 13–24.
12. Decker E., Hornef M., Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. Gut microbes. 2011; 2: 91–8.
13. Marild K., Ludvigsson J., Sanz Y., et al. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study. BMC Gastroenterol. 2014; 14: 75.
14. Myleus A., Hernell O., Gothefors L., et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. BMC Pediatr. 2012; 12: 194.
15. Meijer C.R., Shamir R., Mearin M.L. Coeliac Disease and Noncoeliac Gluten Sensitivity. JPGN. 2015; 60(4): 429–32.
16. Lionetti E., Castellaneta S., Francavilla R., et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. N Engl J Med. 2014; 371: 1295–303.
17. Whyte L.A., Kotecha S., Watkins W.J., et al. Coeliac disease is more common in children with high socioeconomic status. Acta Paediatr. 2014; 103: 289–94.
18. Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. Frontiers in Pediatrics. 2018; 6: 350.
19. Millward C., Ferriter M., Calver S., et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev (2). 2008: CD003498.
20. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., et al. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Front Cell Infect Microbiol. 2012; 2: 104.
21. Stricker S., de Laffolie J., Rudloff S., Komorowski L., Zimmer K.-P. Intracellular localization of microbial transglutaminase and its influence on the transport of gliadin in enterocytes. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2019; 68(3): e43-e50.
22. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Гурина О.П., Дементьева Е.А., Кликунова К.А. Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией. Педиатр. 2019; 10(5): 17–24.
23. Шаповалова Н.С. Новикова В.П., Ревнова М.О., Кликунова К.А., Насыров Р.А. Морфометрические особенности слизистой оболочки фундального отдела желудка у детей с целиакией. Материалы XXVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. Москва, 26–28 марта 2019 г. под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. М.: ИД МеДПрактИка-М; 2019: 172–4.
24. Novikova V., Shapovalova N., Revnova M., Lapin S., Kalinina E. Selective screening for celiac disease in children with abdominal pain. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(3): A288.
25. Novicova V., Shapovalova N., Revnova M., Kalinina E., Lapin S., Gurina O., Dementieva E., Nasyrov R. Anti-parietal cell antibodies in children with celiac disease. Gluten free diet effect. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(3): A288.
26. Reilly N.R. The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad. J. Pediatr. 2016;175: 206–10. DOI: 10.1016/J.jpeds.2016.04.014
27. Ellis A., Linaker B.D. Non-coeliac gluten sensitivity? Lancet. 1978; 1: 1358–9.
28. Aziz I., Lewis N.R., Hadjivassiliou M., et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014; 26: 33–9.
29. Golley S., Corsini N., Topping D., et al. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. Public Health Nutr. 2015; 18: 490–9.
30. Rubio-Tapia A., Ludvigsson J.F., Brantner T.L., et al. The prevalence of celiac disease in the United States. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 1538–44.
31. Catassi C., Bai J.C., Bonaz B., et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013; 5: 3839–53.
32. Volta U., Bardella M.T., Calabro A., et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. BMC Med. 2014; 12: 85.
33. Camhi S.S., Sangal K., Kenyon V., Lima R., Fasano A., Leonard M.M. Pediatric Non-celiac gluten sensitivity. A gluten-related disorders treatment center experience. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2019; 18. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002335.
34. Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Лапин С.В., Калинина Е.Ю., Ревнова М.О., Азанчевская С.В., Дементьева Е.А., Кликунова К.А. Морфологические и иммуннологические особенности хронического гастрита у детей с целиакией. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 157–67.
35. Похлебкина А.А., Тыртова Л.В., Новикова В.П. Скрининг на целиакию у детей с сахарным диабетом 1 типа внелабораторными тестами. В сборнике: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей. 2019: 170–2.
36. Junker Y., Zeissig S., Kim S.J., et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. J Exp Med. 2012; 209: 2395–408.

37. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T., et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. Gastroenterology. 2013; 144: 903–11.
38. Brottveit M., Beitnes A.C., Tollefsen S., et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 842–50.
39. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 508–14.
40. Francavilla R., Cristofori F., Castellaneta S., et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. J Pediatr. 2014; 164: 463–7.
41. Peters S.L., Biesiekierski J.R., Yelland G.W., et al. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity–an exploratory clinical study. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39: 1104–12.
42. Volta U., Tovoli F., Cicola R., et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). J Clin Gastroenterol. 2012; 46: 680–5.
43. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012; 10: 3.
44. Маталыгина О.А. О связи между спектром сенсибилизации и клиническими проявлениями пищевой аллергии. Вопросы охраны материнства и детства. 1978; 23(12): 8–12.
45. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Диагностика и диетотерапия пищевой аллергии у детей. Учебно-методическое пособие для врачей. Санкт-Петербург; 1996.
46. Mulder C.J., van Wanrooij R.L., Bakker S.F., et al. Gluten-free diet in gluten-related disorders. Dig Dis. 2013; 31: 57–62.
47. Маталыгина О.А. Некоторые вопросы клиники и диагностики пищевой сенсибилизации у детей. Автореф. дис… канд. мед. наук. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. Ленинград; 1980.
48. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014; 69: 992–1007.
49. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. 2015: 27. Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa.pdf
50. Новикова В.П., Хавкин А.И., Шаповалова Н.С. Внелабораторная диагностика целиакии. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(5): 62–7.
51. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. J allergy Clin Immunol. 2010; 125(2 suppl 2): 116–25.
52. Dominguez-Ortega G., Borrelli O., Meyer R., et al. Extraintestinal manifestations in children with gastrointestinal food allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59: 210–4.
53. Kotaniemi-Syrjanen A., Palosuo K., Jartti T., et al. The prognosisof wheat hypersensitivity in children. Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21 (2 pt 2): e421–8.
54. Keet C.A., Matsui E.C., Dhillon G., et al. The natural history of wheat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009; 102: 410–5.
55. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Калинина Е.Ю., Бельмер С.В., Хавкин А.И. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (ESsCD) 2019 года. Вопросы детской диетологии. 2019; 17(6): 14–22. DOI: 10.20953/1727–5784–2019–6–14–22
56. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014; 69: 76–86.
57. Czaja-Bulsa G.L., Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014; 10: 12.

## REFERENCES

1. Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Prakticheskiye aspekty differentsial'noy diagnostiki tseliakii i giperchuvstvitel'nosti k glyutenu. [Practical aspects of the differential diagnosis of celiac disease and gluten hypersensitivity]. Voprosy detskoy diyetologii. 2015; 13(1): 37–41. (in Russian).
2. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Nasyrov R.A., Lapin S.V., Kholopova I.V., Klikunova K.A. Prediktivnaya znachimost' genotipa HLA-DQ2.2 dlya detey s tseliakiyey. [Predictive significance of the HLA-DQ2.2 genotype for children with celiac disease]. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2018; 7 (4): 6–11. (in Russian).
3. Shapovalova N. S., Novikova V.P., Revnova M.O., Lapin S.V., Kholopova I.V., Khavkin A.I. Rol' HLA-DQ2.2 genotipa dlya bol'nykh tseliakiyey. [Role of the HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac disease]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018; 159(11): 19–21. (in Russian).
4. de Roest R.H., Dobbs B.R., Chapman B.A., et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. Int J Clin Pract. 2013; 67: 895–903.
5. Hill I., Dirks M., Colletti R., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 40:.1–19.
6. Hollon J., Puppa E.L., Greenwald B., et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from

celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. Nutrients. 2015; 7: 1565–76.
7. Al-Toma1 A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin K.E.A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterology Journal. 2019; 7(5): 583–613.
8. Matalygina O.A., Vorontsov I.M. Kliniko-immunologicheskiye paralleli pri zabolevaniyakh, svyazannykh s pishchevoy sensibilizatsiyey u detey. [Clinical and immunological parallels in diseases associated with food sensitization in children]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 1981; 60(4): 48–51. (in Russian).
9. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 136–60.
10. Jericho H., Assiri A., Guandalini S. Celiac disease and wheat intolerance syndrome: a critical update and reappraisal. JPGN. 2017; 64(1): 15–21.
11. Yankina G.N., Kondrat'yeva Ye.I., Loshkova Ye.V., Terent'yeva A.A. Osobennosti diagnostiki i lecheniya razlichnykh form neperenosimosti belka pshenitsy. [Features of the diagnosis and treatment of various forms of intolerance to wheat protein]. Voprosy detskoy diyetologii. 2017; 15(1): 13–24. (in Russian).
12. Decker E., Hornef M., Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. Gut microbes. 2011; 2: 91–8.
13. Marild K., Ludvigsson J., Sanz Y., et al. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study. BMC Gastroenterol. 2014; 14: 75.
14. Myleus A., Hernell O., Gothefors L., et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. BMC Pediatr. 2012; 12: 194.
15. Meijer C.R., Shamir R., Mearin M.L. Coeliac Disease and Noncoeliac Gluten Sensitivity. JPGN. 2015; 60(4): 429–32.
16. Lionetti E., Castellaneta S., Francavilla R., et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. N Engl J Med. 2014; 371: 1295–303.
17. Whyte L.A., Kotecha S., Watkins W.J., et al. Coeliac disease is more common in children with high socioeconomic status. Acta Paediatr. 2014; 103: 289–94.
18. Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. Frontiers in Pediatrics. 2018; 6: 350.
19. Millward C., Ferriter M., Calver S., et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev (2). 2008: CD003498.
20. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., et al. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? Front Cell Infect Microbiol. 2012; 2: 104.
21. Stricker S., de Laffolie J., Rudloff S., Komorowski L., Zimmer K.-P. Intracellular localization of microbial transglutaminase and its influence on the transport of gliadin in enterocytes. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2019; 68(3): e43-e50.
22. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Klikunova K.A. Gastrointestinal'nyye faktory riska razvitiya anemii u detey s tseliakiyey. [Gastrointestinal risk factors for anemia in children with celiac disease]. Pediatr. 2019; 10(5): 17–24. (in Russian).
23. Shapovalova N.S. Novikova V.P., Revnova M.O., Klikunova K.A., Nasyrov R.A. Morfometricheskiye osobennosti slizistoy obolochki fundal'nogo otdela zheludka u detey s tseliakiyey. [Morphometric features of the mucous membrane of the fundus of the stomach in children with celiac disease]. Materialy XXVI Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. Moskva, 26–28 marta 2019 g. pod obshchey redaktsiyey prof. S.V. Bel'mera i prof. L.I. Il'yenko. M.: ID MeDPraktIka-M; 2019: 172–4. (in Russian).
24. Novikova V., Shapovalova N., Revnova M., Lapin S., Kalinina E. Selective screening for celiac disease in children with abdominal pain. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(3): A288.
25. Novicova V., Shapovalova N., Revnova M., Kalinina E., Lapin S., Gurina O., Dementieva E., Nasyrov R. Anti-parietal cell antibodies in children with celiac disease. Gluten free diet effect. Archives of Disease in Childhood. 2019; 104(3): A288.
26. Reilly N.R. The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad. J. Pediatr. 2016;175: 206–10. DOI: 10.1016/J.jpeds.2016.04.014
27. Ellis A., Linaker B.D. Non-coeliac gluten sensitivity? Lancet. 1978; 1: 1358–9.
28. Aziz I., Lewis N.R., Hadjivassiliou M., et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014; 26: 33–9.
29. Golley S., Corsini N., Topping D., et al. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. Public Health Nutr. 2015; 18: 490–9.
30. Rubio-Tapia A., Ludvigsson J.F., Brantner T.L., et al. The prevalence of celiac disease in the United States. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 1538–44.
31. Catassi C., Bai J.C., Bonaz B., et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013; 5: 3839–53.
32. Volta U., Bardella M.T., Calabro A., et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. BMC Med. 2014; 12: 85.

33. Camhi S.S., Sangal K., Kenyon V., Lima R., Fasano A., Leonard M.M. Pediatric Non-celiac gluten sensitivity. A gluten-related disorders treatment center experience. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2019; 18. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002335.
34. Novikova V.P., Shapovalova N.S., Lapin S.V., Kalinina Ye.YU., Revnova M.O., Azanchevskaya S.V., Dement'yeva Ye.A., Klikunova K.A. Morfologicheskiye i immunnologicheskiye osobennosti khronicheskogo gastrita u detey s tseliakiyey. [Morphological and immunological features of chronic gastritis in children with celiac disease]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(3): 157–67. (in Russian).
35. Pokhlebkina A.A., Tyrtova L.V., Novikova V.P. Skrining na tseliakiyu u detey s sakharnym diabetom 1 tipa vnelaboratornymi testami. [Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus by off-laboratory tests]. V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. 2019: 170–2. (in Russian).
36. Junker Y., Zeissig S., Kim S.J., et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. J Exp Med. 2012; 209: 2395–408.
37. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T., et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. Gastroenterology. 2013; 144: 903–11.
38. Brottveit M., Beitnes A.C., Tollefsen S., et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. Am J Gastroenterol. 2013; 108: 842–50.
39. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 508–14.
40. Francavilla R., Cristofori F., Castellaneta S., et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. J Pediatr. 2014; 164: 463–7.
41. Peters S.L., Biesiekierski J.R., Yelland G.W., et al. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity–an exploratory clinical study. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39: 1104–12.
42. Volta U., Tovoli F., Cicola R., et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). J Clin Gastroenterol. 2012; 46: 680–5.
43. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012; 10: 3.
44. Matalygina O.A. O svyazi mezhdu spektrom sensibilizatsii i klinicheskimi proyavleniyami pishchevoy allergii. [On the relationship between the spectrum of sensitization and the clinical manifestations of food allergies]. Voprosy okhrany materinstva i detstva. 1978; 23(12): 8–12. (in Russian).
45. Vorontsov I.M., Matalygina O.A. Diagnostika i diyetoterapiya pishchevoy allergii u detey. [Diagnosis and diet therapy of food allergies in children]. Uchebno-metodicheskoye posobiye dlya vrachey. Sankt-Peterburg; 1996. (in Russian).
46. Mulder C.J., van Wanrooij R.L., Bakker S.F., et al. Gluten-free diet in gluten-related disorders. Dig Dis. 2013; 31: 57–62.
47. Matalygina O.A. Nekotoryye voprosy kliniki i diagnostiki pishchevoy sensibilizatsii u detey. [Some issues of the clinic and the diagnosis of food sensitization in children]. Avtoref. dis… kand… med… nauk. Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet. Leningrad; 1980. (in Russian).
48. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014; 69: 992–1007.
49. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s pishchevoy allergiyey. [Federal Clinical Guidelines for Providing Medical Assistance to Children with Food Allergies]. 2015: 27. Dostupno po: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa.pdf (in Russian).
50. Novikova V.P., Khavkin A.I., Shapovalova N.S. Vnelaboratornaya diagnostika tseliakii. [Extra-laboratory diagnosis of celiac disease]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2018; 13(5): 62–7. (in Russian).
51. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. J allergy Clin Immunol. 2010; 125(2 suppl 2): 116–25.
52. Dominguez-Ortega G., Borrelli O., Meyer R., et al. Extraintestinal manifestations in children with gastrointestinal food allergy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59: 210–4.
53. Kotaniemi-Syrjanen A., Palosuo K., Jartti T., et al. The prognosisof wheat hypersensitivity in children. Pediatr Allergy Immunol. 2010; 21 (2 pt 2): e421–8.
54. Keet C.A., Matsui E.C., Dhillon G., et al. The natural history of wheat allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009; 102: 410–5.
55. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Kalinina Ye.YU., Bel'mer S.V., Khavkin A.I. Seronegativnaya tseliakiya v svete rekomendatsiy Yevropeyskogo obshchestva izucheniya tseliakii (ESsCD) 2019 goda. [Seronegative celiac disease in the light of the recommendations of the European Society for the Study of Celiac Disease (ESsCD) 2019]. Voprosy detskoy diyetologii. 2019; 17(6): 14–22. DOI: 10.20953/1727–5784–2019–6–14–22 (in Russian).
56. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2014; 69: 76–86.
57. Czaja-Bulsa G.L., Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. Allergy Asthma Clin Immunol. 2014; 10: 12.