

## ГЛЮТЕН-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ. ОБЗОР

© Гурова М.М.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>2</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород

**Резюме.** Спектр глютен-зависимых состояний включает целиакию, аллергию к белку пшеницы (АБП) и непереносимость глютена, не связанную с целиакией (НГНЦ). Своевременная диагностика и дифференциальная диагностика заболеваний внутри группы перечисленных состояний важна в связи с необходимостью адекватного выбора диетических и терапевтических воздействий. Трудность работы с данной категорией пациентов состоит в невозможности клинического разграничения глютен-ассоциированных заболеваний. Целью нашего обзора было представить современные данные о группе глютен-ассоциированных заболеваний и подходах к диагностике.

**Ключевые слова:** глютен-зависимые состояния, целиакия, аллергия к белку пшеницы (АБП), непереносимость глютена, не связанную с целиакией (НГНЦ), диагностика

## GLUTEN-ASSOCIATED DISEASES: FEATURES OF THE CLINICAL PRESENTATION AND LABORATORY DIAGNOSTICS. OVERVIEW

© Gurova M.M.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

<sup>2</sup> Belgorod State national research university, Belgorod

**Resume.** The spectrum of gluten-dependent conditions includes celiac disease, allergy to wheat protein and nonceliac gluten sensitivity. Timely diagnosis and differential diagnosis of diseases within the group of these conditions is important in connection with the need for an adequate choice of dietary and therapeutic interventions. The difficulty of working with this category of patients is the impossibility of a clinical differentiation of gluten-associated diseases. The aim of our review was to present modern data on the group of gluten-associated diseases and approaches to diagnosis.

**Key words:** gluten-dependent conditions, celiac disease, allergy to wheat protein, nonceliac gluten sensitivity, diagnosis

К глютен-ассоциированным заболеваниям помимо целиакии относится аллергия на белки пшеницы и непереносимость глютена, не связанная с целиакией. Как и в случае с целиакией, пациенты с АБП и НГНЦ отмечают улучшение клинической симптоматики при исключении из питания злаков, содержащих глютен. Необходимость дифференциального диагноза целиакии с другими глютен-ассоциированными заболеваниями вызвано различным прогнозом для пациентов. Определенные сложности в диагностику вносит факт значительной популярности безглютенового питания во всем мире — все больше населения исключает пшеницу из питания самостоятельно, при отсутствии медицинских рекомендаций. Между тем строгая безглютеновая диета может приводить к следующим неблагоприят-

ным последствиям: 1) дефициту ряда нутриентов (тиамина, фолатов, магния, кальция и железа) и пищевых волокон [36], 2) избыточной прибавке массы тела в связи с тем, что многие коммерческие безглютеновые продукты являются гиперкалорийными [2], 3) повышенным денежным тратам в связи с более высокой стоимостью безглютеновых продуктов [16]. В связи с этим, строгая безглютеновая диета должна быть рекомендована строго по показаниям пациентам с глютен-ассоциированными заболеваниями после тщательной оценки потенциальных рисков.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГЛЮТЕН-ЗАВИСИМЫХ СОСТОЯНИЙ

Несмотря на большое количество имеющихся определений, в основе лежат общие принципы. Целиакия — иммуно-опосредо-

ванное системное заболевание, вызванное глютен (клейковиной) и родственными проламинами, присутствующими в пшенице, ячмене и ржи, развивающееся у генетически-предрасположенных лиц, имеющих (HLA)-DQ2 и/или (HLA)-DQ8 гаплотипы. Характеризуется наличием воспалительной энтеропатии различной степени тяжести с разнообразными гастроинтестинальными и /или системными проявлениями и присутствием целиак-специфических аутоантител [25].

Аллергия к белку пшеницы (АБП) — реакция гиперчувствительности к белку пшеницы, опосредованная иммунными механизмами с активацией тучных клеток. Иммунный ответ может протекать с вовлечением иммуноглобулина Е (ИГЕ опосредованный механизм), без вовлечения или в результате комбинации обоих механизмов. Аллергия к белку пшеницы является наиболее распространенным видом пищевой аллергии, сенсибилизация может возникнуть в результате взаимодействия антигена (АГ) с кожей или дыхательными путями.

Непереносимость глютена, не связанная с целиакией (НГНЦ)<sup>1</sup> — относится к синдромам без четкого определения, характеризуется переменным сочетанием кишечных и внекишечных симптомов, которые возникают вскоре после употребления в пищу глютен-содержащих продуктов и исчезают после исключения данных продуктов. Данный диагноз может быть установлен только при исключении целиакии и АБП [35].

### ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГЛЮТЕН-АССОЦИИРОВАННЫХ СОСТОЯНИЙ

Клинические проявления являются разнообразными и характеризуются вовлечением различных органов и систем. Существует значительный перекрест симптомов при данных состояниях (табл. 1).

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ

Среди клинических проявлений наиболее часто выявляются гастроинтестинальные симптомы, особенно у детей раннего возраста. Именно в этом возрасте чаще всего отмечаются тяжелые клинические проявления, приводящие к белково-энергетической недостаточности, задержке физического развития.

Визитной карточкой целиакии являются вздутие, боли в животе, диарея со стеатореей. Однако, тяжелые клинические проявления в настоящее время встречаются достаточно

Таблица 1  
Характерные клинические проявления глютен-ассоциированных заболеваний

| Симптомы                                                  | Целиакия    | НГНЦ     | Аллергия к белку пшеницы |
|-----------------------------------------------------------|-------------|----------|--------------------------|
| Время от момента воздействия до появления симптомов       | Часы-месяцы | Часы-дни | Минуты-часы              |
| Гастроинтестинальные симптомы                             |             |          |                          |
| Диарея                                                    | +           | +        | +                        |
| Боли в животе                                             | +           | +        | +                        |
| Запоры                                                    | +           | +        | +                        |
| Повышенное газообразование, метеоризм                     | +           | +        | +                        |
| Плохая прибавка массы тела                                | +           | +        | +                        |
| Неприятно пахнущий жирный стул                            | +           |          |                          |
| Рвота                                                     | +           | +        | +                        |
| Внекишечные симптомы                                      |             |          |                          |
| Задержка пубертата                                        | +           |          |                          |
| Необъяснимая потеря массы тела                            | +           | +        | +                        |
| Задержка роста                                            | +           |          |                          |
| Боли в костях/суставах                                    | +           | +        | +                        |
| Дерматит Дюринга                                          | +           |          |                          |
| Экзема                                                    |             | +        | +                        |
| Крапивница/атопический дерматит                           |             |          | +                        |
| Утомляемость                                              | +           | +        | +                        |
| Головная боль/мигрень                                     | +           | +        | +                        |
| Заторможенность                                           | +           | +        |                          |
| Ангioneвротические отеки                                  |             |          | +                        |
| Анафилактические реакции                                  |             |          | +                        |
| Респираторные проявления                                  |             |          |                          |
| Астма                                                     |             |          | +                        |
| Кашель                                                    |             |          | +                        |
| Постназальный затек, ринит                                |             |          | +                        |
| НГНЦ — непереносимость глютена, не связанная с целиакией. |             |          |                          |

<sup>1</sup> Исключены состояния, характеризующиеся повышенной чувствительностью к компонентам FUDMAPs.

редко, уступая место незначительно выраженным симптомам. В последнее время все чаще выявляются пациенты с тяжелыми запорами, вызванными замедлением времени ороевального транзита [34] и сопровождающиеся нарушением моторной функции верхних от-

делов ЖКТ [13]. Более того, для детей с целиакией характерна плохая прибавка в массе тела, задержка физического развития, в некоторых случаях может выявляться избыточная прибавка массы тела и ожирение [15]. К другим менее характерным симптомам, встречающимся при целиакии, относятся острые электролитные нарушения, гипотензия, летаргия, рецидивирующая инвагинация кишечника [29]. У детей старшего возраста в клинической картине могут преобладать внекишечные симптомы целиакии [3, 4, 6, 30]. В связи с многообразием клинических проявлений ранее используемые термины «типичная» и «атипичная» целиакия для описания гастроинтестинальных и внегастроинтестинальных симптомов соответственно считаются устаревшими и не рекомендуются к употреблению [32]. Целиакия может протекать бессимптомно, поэтому у ряда людей это заболевание остается недиагностированным.

К внекишечным проявлениям целиакии у детей может относиться вовлечение печени с умеренным повышением уровня печеночных ферментов АЛТ и АСТ не более чем в 2–3 раза, что объясняет до 12% случаев умеренно выраженной необъяснимой гипертрансаминаземии [39]. После назначения безглютеновой диеты в течение 4–8 мес. отмечается нормализация уровня трансаминаз [39]. В то же время у небольшого числа пациентов повышенный уровень трансаминаз может сохраняться, несмотря на строгое соблюдение диеты. В этом случае необходимо исключить другие заболевания печени, в первую очередь, аутоиммунный гепатит, ассоциированный с целиакией.

Анемия вследствие дефицита железа выявляется у 12–69% вновь диагностированных детей с целиакией [22] с явлениями атрофии слизистой оболочки (СО). Изолированная задержка роста может выявляться у 10% детей с жалобами на плохую прибавку ростовых показателей [38]. Герпетиформный дерматит наиболее часто выявляется в подростковом возрасте и у взрослых. Характеризуется появлением симметрично расположенных зудящих пузырей с последующим образованием эрозий, эскориаций и гиперпигментаций, локализующихся в области локтевых суставов (90%), коленных суставов (30%), плечей, ягодиц, крестцовой области и лице [9]. Диагноз герпетиформного дерматита подтверждается при обнаружении депозитов ИГА в кожных биоптатах [10].

Среди других проявлений отмечается гипоплазия эмали [8], рецидивирующий афтозный стоматит, снижение плотности минерали-

зации костной ткани, артриты/артралгии [20]. У некоторых детей на фоне безглютеновой диеты улучшается минерализация костной ткани, тогда как у других (особенно в период полового созревания) она может не восстановиться [26].

Кроме того, в последнее время показано некоторое повышение частоты выявляемости неврологических симптомов: головные боли, периферические нейропатии и судороги [17]. В случае сочетания целиакии и эпилепсии, рефрактерной к назначению противосудорожных препаратов, улучшение достигается при соблюдении аглиадиновой диеты [11]. У подростков с целиакией могут выявляться психиатрические жалобы, включая тревожные расстройства, рецидивирующие панические атаки, галлюцинации, депрессии и повышение случаев суицидального поведения. Есть данные, что аглиадиновая диета может уменьшать проявления депрессии у подростков с целиакией [28, 31].

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛКИ ПШЕНИЦЫ**

Проявления пищевой аллергии включают помимо гастроинтестинальных симптомов, вовлечение кожи и респираторного тракта. Клинические проявления АБП варьируют от отека губ, рта, атопического дерматита, крапивницы, аллергического ринита и астмы до ангионевротического отека и анафилаксии. Интестинальные симптомы включают боли в животе, вздутие, диарею, тошноту, рвоту и запоры. Внеинтестинальные симптомы характеризуются слабостью, потерей массы тела, болями в суставах, головными болями [18, 24]. Эозинофильный эзофагит рассматривается как возможное клиническое проявление АБП. В этом случае, различные белки пищевых продуктов, включая белки пшеницы, могут быть триггером, нарушающим состояние иммунной системы на уровне пищевода с последующей инфильтрацией СО и глубоких слоев эозинофилами. В результате воспалительного ответа возникают повреждения, приводящие к отеку, спазму и развитию стриктур. Клинически симптомы эозинофильного эзофагита сходны с симптомами ГЭР, характеризуются дисфагией, страхом перед приемом пищи и чувством застревания пищи при прохождении пищевого комка по пищеводу.

#### **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА, НЕ СВЯЗАННОЙ С ЦЕЛИАКИЕЙ**

Клинические проявления НГНЦ являются мультисистемными и характеризуются различной комбинацией кишечных и внекишеч-

ных симптомов [19]. Как и при целиакии могут поражаться различные органы и системы, симптомы могут быть различной степени тяжести. Латентный период между потреблением глютена и появлением клинических симптомов относительно короткий и составляет от нескольких часов до дней, в отличие от АБП с коротким латентным периодом (от нескольких минут до часов) и целиакии при которой латентный период может быть более длительным и варьировать от нескольких дней до недель. Для НГНЦ клинические симптомы имеют сходство с СРК (вздутие живота, абдоминальная боль, изменение консистенции и частоты стула). От других глютен-зависимых состояний НГНЦ отличает более частое выявление дополнительных внекишечных симптомов, включающих головную боль, мигрень, заторможенность, хроническую слабость, боли в суставах и мышцах, чувство покалывания в конечностях, онемение в руках и ногах, экзему, анемию и поведенческие изменения [41]. Данные симптомы чаще выявляются у взрослых, клинические симптомы у детей изучены хуже. Во многом это связано с высокой частотой применения населением безглютенового питания, что затрудняет постановку диагноза и дифференциальную диагностику между глютен-ассоциированными заболеваниями.

### КОГО НЕОБХОДИМО ОБСЛЕДОВАТЬ НА ГЛЮТЕН-ЗАВИСИМЫЕ СОСТОЯНИЯ?

#### Пациенты с наличием клинических симптомов

Поскольку проявления расстройств, связанных с глютеном, очень разнообразны, для дальнейшего обследования пациентов требуется сначала заподозрить их наличие (в англоязычной литературе существует особый термин — высокий индекс клинического подозрения). Даже в случае наличия типичных симптомов очень сложно провести дифференциальную диагностику внутри группы глютен-ассоциированных состояний, основываясь только на клинических проявлениях в связи с частым перекрестом симптомов (табл. 1).

Дети с симптомами, характерными для состояний, связанных с глютеном, должны пройти обследование на целиакию, АБП до полного перехода на безглютеновую диету. В первую очередь, при наличии типичных гастроинтестинальных симптомов (хроническая диарея, абдоминальная боль, вздутие, потеря массы тела) необходимо исключить целиакию [5, 23]. Также необходимо обследовать детей с менее типичными симптомами (н-

запоры, задержка линейного роста, анемия, слабость, боли в суставах и повышение печеночных ферментов) если не удалось выяснить причину их возникновения (табл. 2).

Обследование на АБП должно проводиться при появлении жалоб сразу или в течение нескольких часов после употребления в пищу продуктов, содержащих пшеницу. Аллерготестирование не всегда дает положительный результат, особенно в случае подозрения на эозинофильный эзофагит (рекомендуется эндоскопическое исследование).

В настоящее время отсутствуют тесты для выявления НГНЦ. Данный диагноз можно подозревать при исключении целиакии и АБП.

#### Пациенты без клинических симптомов

Дети, относящиеся к группе повышенного риска по развитию целиакии (табл. 2), первоначально могут не иметь клинических симптомов или они могут быть минимальными, несмотря на наличие характерных для целиакии гистологических изменений. В настоящее время продолжают споры, действительно ли необходимо обследовать детей, находящихся в группе риска по целиакии, если у них отсутствуют симптомы. В действующих рекомендациях педиатрических обществ предложено тестировать всех пациентов из группы повышенного риска, начиная с 3 лет или при наличии ассоциированных состояний [23, 25, 33].

Потенциальной пользой ранней диагностики целиакии у детей группы риска является снижение риска возникновения коморбидной патологии, возможное предотвращение

Таблица 2

#### Показания для обследования пациентов на целиакию

| Симптомы                         | Ассоциированные состояния                            |
|----------------------------------|------------------------------------------------------|
| Абдоминальная боль               | Родственники 1-й линии родства пациентов с целиакией |
| Увеличение размеров живота       | Диабет 1 типа                                        |
| Диарея                           | Аутоиммунный тиреоидит                               |
| Запоры                           | Аутоиммунный гепатит                                 |
| Нарушение роста                  | Трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна)           |
| Задержка развития                | Синдром Вильямса                                     |
| Снижение массы тела              | Синдром                                              |
| Артралгии                        | Шерешевского–Тёрнера                                 |
| Повышение печеночных трансаминаз | Дефицит ИГА                                          |
| Железодефицитная анемия          | Хронический ювенильный артрит                        |
| Необъяснимая остеопения          |                                                      |
| Множественные дефекты эмали      |                                                      |
| Рецидивирующий афтозный стоматит |                                                      |
| Герпетиформный дерматит          |                                                      |



развития других аутоиммунных заболеваний и улучшение качества жизни [40]. Кроме того, есть множество данных, что приверженность к диете у пациентов тем лучше, чем в более раннем детстве она была назначена [12, 27]. Ряд исследований подчеркивают, что подростки воспринимают диагноз целиакии и необходимость придерживаться безглютеновой диеты как событие, имеющие негативное влияние на их качество жизни и социальные функции [Rosen A, 49], что приводит к снижению комплаенса у этой группы пациентов.

**Лабораторное обследование пациентов с глютен-ассоциированными заболеваниями.**

### ЦЕЛИАКИЯ

В настоящее время для диагностики целиакии имеется широкий спектр коммерческих серологических исследований: АТ к глиадину (иммуноглобулины А, G), АТ к эндомизию (ЕМА), АТ к тканевой трансглутаминазе тТГ) и АТ к деамидированным пептидам глиадина (ДПП) (табл. 3).

Эффективность перечисленных тестов во многом зависит от количества потребляемого глютена и, в случае применения ограничительной диеты, возможен ложно-отрицательный результат. Несмотря на то, что отсутствуют точные данные о необходимой длительности употребления глютена в пищу, для исключения ложноотрицательных результатов, эксперты согласились, что употребление 10 и более грамм глютена в день (эквивалентно 2 ломтикам хлеба из цельной пшеницы) в течение 8 и более недель достаточно для уверенной интерпретации результата теста на антитела тТГ [24].

Современные руководства по целиакии рекомендуют применение теста на определение АТ к тканевой трансглутаминазе (тТГ-IgA) в качестве надежного, эффективного и наиболее рентабельного теста с одновременным определением уровня общего ИГА для исключения пациентов с селективным дефицитом ИГА [23, 25]. Определение АТ тТГ-IgA является высокочувствительным и специфическим исследованием, проводится с помощью иммуноферментного анализа или методом радиоиммунного анализа (РИА) (табл. 3). Чувствительность метода определения АТ к эндомизию (ЕМА-IgA) меньше, чем у предыдущего теста, а специфичность несколько выше. Определение ЕМА-IgA является иммунофлюоресцентной методикой и требует в качестве субстрата ткани пищевода зеленых мартышек или пуповины человека, что значительно повышает ее стоимость. Кроме того, есть данные о значитель-

Таблица 3

### Чувствительность и специфичность серологических

#### тестов для диагностики целиакии

| Тесты                            | Чувствительность, % | Специфичность, % |
|----------------------------------|---------------------|------------------|
| Антиглиадиновые АТ IgG (АГА-IgG) | 83–100              | 47–94            |
| Антиглиадиновые АТ IgA (АГА-IgA) | 52–100              | 72–100           |
| АТ tTG IgA (тТГ-IgA)             | 90–100              | 95–100           |
| ЕМА АТ IgA (ЕМА-IgA)             | 93–100              | 98–100           |
| DGP; DGP IgA (ДПП-IgA)           | 80–91               | 91–95            |
| DGP; DGP IgG (ДПП-IgG)           | 88–95               | 86–98            |

тТГ — тканевая трансглутаминаза, ЕМА — эндомизий, ДПП — деамидированный пептид глиадина.

ном разбросе результатов в зависимости от лаборатории и частом возникновении ложноотрицательных результатов при низких титрах АТ [24].

АТ к глиадину (АГА-IgG, А) — оба теста обладают низкой чувствительностью и специфичностью в сравнении с тестами к тканевой трансглутаминазе и эндомизию. Также отмечается широкий разброс результатов между лабораториями. Поэтому в настоящее время АТ к глиадину не рекомендуются в качестве первой линии тестов для постановки диагноза [1, 16, 23].

Тест на определение ДПП выявляет АТ к синтетически полученным пептидам и является более чувствительным, чем тест на выявление АТ к глиадину (АГА). Выявление АТ к ДПП-IgG имеет сопоставимую специфичность, но более низкую чувствительность по сравнению с АТ к тТГ-IgA и ЕМА-IgA, тогда как АТ к ДПП-IgA имеют меньшую чувствительность и специфичность (табл. 3).

Таким образом, применение панели антител вместо простого определения АТ к тТГ-IgA, в качестве первой линии диагностики не рекомендуется.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Выявление дефицита ИГА. Селективный дефицит ИГА чаще выявляется у пациентов с целиакией, чем в популяции в целом. При выявлении дефицита ИГА для постановки диагноза целиакии необходимо определять АТ класса ИGG к тканевой трансглутаминазе (тТГ-IgG), эндомизию (ЕМА-IgG), и деамидированным пептидам глиадина (ДПП-IgG) [23]. Положительные результаты (на основе ИГ класса G) в перечисленных тестах у пациентов с селективным дефицитом ИГА являются основанием для углубленного обследо-

ния с проведением эндоскопического исследования с биопсией. В то же время тесты на основе ИГ класса G являются менее чувствительными, чем на основе определения ИГА. Поэтому при подозрении на целиакию у пациентов с селективным дефицитом ИГА, даже в случае отрицательных серологических тестов, рекомендуется проведение биопсии тонкой кишки.

Если у пациента нет селективного дефицита ИГА, положительный результат изолированных тестов на основе ИГG при отрицательном результате тестов на основе ИГА вряд ли связан с наличием диагноза целиакия и не требует углубленного обследования [25].

### **ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

В ряде исследований было показано, что определение АТ к тТГ-IgA и ЕМА-IgA может быть недостаточно чувствительным у детей младше 2 лет. Поэтому при подозрении на целиакию и сомнительных результатах АТ к тТГ-IgA у детей младше 2 лет необходимо дополнительно определять ДПП-IgG для более достоверной диагностики [25].

### **ДИАГНОСТИКА АССОЦИИРОВАННЫХ АУТОИММУННЫХ СОСТОЯНИЙ**

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями, ассоциированными с целиакией, такими как сахарный диабет 1 типа (СД) и аутоиммунный тиреоидит, может отмечаться небольшое транзитное повышение уровня АТ тТГ-IgA, которое не является специфичным и не свидетельствует о диагнозе целиакия. Как правило, АТ ЕМА-IgA, в этом случае будут отрицательными. На основании мнения экспертов, в сомнительных случаях (повышение АТ тТГ-IgA менее 3 норм), необходимо определять АТ ЕМА-IgA. В случае отрицательного результата и отсутствии клинических симптомов тесты повторяются через 6–12 мес. При положительном результате АТ ЕМА-IgA проводится эндоскопическое исследование [24].

### **ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ В СЛУЧАЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ**

Транзитное повышение тТГ может отмечаться на фоне острого инфекционного процесса. При разрешении инфекционного процесса уровень АТ возвращается к нормальным значениям [14]. Поэтому оценка положительных тестов на целиакию на высоте инфекционного процесса, протекающего с высокой температурой, должна проводиться с осторожностью.

### **HLA ТЕСТИРОВАНИЕ**

HLA DQ гетеродимеры DQ2 и/или DQ8 выявляются при целиакии, но также присутствуют у 40% людей в популяции в целом. Есть исследования, свидетельствующие, что гомозиготы DQ2 подвержены большему риску развития целиакии. В целом HLA тестирование не рекомендуется использовать в качестве первичных тестов для диагностики целиакии [1, 7, 33]. Тестирование на HLA-DQ2/8 особенно важно у пациентов, для которых существует диагностическая дилемма, например, есть расхождение между серологическими и гистологическими данными или, когда безглютеновая диета была начата до проведения лабораторных исследований. В случае отсутствия HLA-DQ2/8 диагноз целиакия маловероятен, необходим поиск другого заболевания. Было рекомендовано использовать HLA типирование в качестве теста первой линии при скрининге людей с повышенным риском развития целиакии при отсутствии клинических проявлений [25]. В случае отрицательных результатов по обоим аллелям, дальнейшее тестирование на целиакию нецелесообразно. При положительных результатах рекомендуется определение АТ (тТГ/ЕМА) для определения круга пациентов, которым рекомендовано дальнейшее проведение биопсии. Широкому применению данного исследования препятствует его высокая стоимость.

### **ТЕСТЫ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ**

Быстрые тесты для определения тТГ АТ могут применяться для экспресс-диагностики и имеют точность, аналогичную с таковой для традиционных лабораторных тестов определения тТГ [24]. Однако эти тесты не позволяют проводить количественный анализ уровня АТ и поэтому не должны использоваться для замены лабораторных исследований. Если результаты экспресс-теста положительные, то необходимо повторить исследования в стандартных лабораторных условиях. В случае отрицательного результата он может быть игнорирован, если лицо, выполняющее тест, не прошло специального обучения по его проведению [24].

Тесты на определение фекальных АТ. Тесты на определение АТ в фекалиях отнесены к ненадежным, не рекомендуется их применение для скрининга пациентов на целиакию [25].

### **АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКУ ПШЕНИЦЫ**

Выявление сенсибилизации к белкам пшеницы проводится при определении уровня циркулирующих ИГЕ-специфических АТ

к белкам пшеницы или при проведении кожных тестов. Тест определения специфических ИГЕ в крови Immuno-CAP (или CAP FIFa) применяется наиболее часто и заменил радио-аллергосорбционный метод как более предпочтительный для количественного определения специфических IgE-антител. Систематический обзор точности определения уровня специфических IgE для идентификации АБП показал объединенную чувствительность 83% (95% ДИ 69–92) и специфичность 43% (95% ДИ 20–69) [37]. Точность кожных методов имеет чувствительность 73% (95% ДИ 56–85) и специфичность 73% (95% ДИ 48–89) [37]. Показано, что внутрикожные тесты обладают большей чувствительностью, чем нанесение аллергена на поверхность кожи, при которых часто встречаются ложноположительные результаты. Еще одной проблемой является отсутствие специфичности сырого экстракта пшеницы, используемого в качестве антигена для нанесения на поверхность кожи. Выявлено, что у большинства детей с экземой определяются положительные кожные тесты на белок пшеницы при отсутствии аллергической реакции при попадании пшеницы внутрь. Исследуется возможность применения и эффективность более специфичных компонентов пшеницы для проведения кожных проб, таких как ингибитор  $\alpha$ -амилазы или высокомолекулярные глюteniны [24].

### НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮТЕНА НЕ СВЯЗАННАЯ С ЦЕЛИАКИЕЙ

В настоящее время отсутствуют скрининговые тесты для выявления пациентов с НГНЦ. Предполагается, что у данной группы пациентов чаще выявляются АГА АТ и встречается HLA DQ 2 и/или DQ8 гаплотипы, чем у здоровых людей [41], однако ни один из этих тестов не может использоваться для скрининга. Для исключения НГНЦ необходимо сначала исключить целиакию и АБП на основании отрицательных серологических тестов, нормальной биопсии и негативных кожных тестов и ИГЕ-опосредованных тестов [21, 41].

В таблице 4 приведено сравнение тестов для скрининга глютен-зависимых заболеваний.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время лабораторные тесты позволяют эффективно проводить скрининговые исследования при подозрении на целиакию, тогда как выявление других глютен-ассоциированных состояний проводится методом исключения целиакии с привлечением всего лабораторно-инструментального комплекса обследований.

Таблица 4

### Сравнение тестов для скрининга глютен-зависимых состояний

| Тесты                                                                                    | Целиакия | НГНЦ | АБП |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------|-----|
| тТГ ИГА                                                                                  | +        | –    | –   |
| HLA-DQ2 / 8                                                                              | +        | +/-  | +/- |
| Биопсия тонкой кишки с атрофией ворсинок                                                 | +        | –    | –   |
| ImmunoCAP специфические ИГЕ                                                              | +/-      | –    | +   |
| Кожные тесты на аллергены                                                                | +/-      | –    | +   |
| НГНЦ — непереносимость глютенa не связанная с целиакией, АБП — аллергия к белку пшеницы. |          |      |     |

### ЛИТЕРАТУРА

1. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Альманах клинической медицины. 2016. 44(6):661–688.
2. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену. Вопросы детской диетологии. 2015. Т. 13, № 1. С.37–41.
3. Новикова В.П., Абдулзаде И.Э., Гуркин Ю.А., Орешко Л.С., Калинина Е.Ю. К вопросу об аутоиммунном оофорите при целиакии у подростков и взрослых. Российский иммунологический журнал. 2008; Т. 2. № 2–3(11). С.236–237.
4. Новикова В.П. Целиакия и мужское репродуктивное здоровье. В сборнике: Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. 2017. С. 32–40.
5. Ревнова М.О., Шаповалова Н.С. Целиакия как аутоиммунное заболевание. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(3):33–39.
6. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Гусева В.И. Распространенность аутоиммунного гастрита у детей с целиакией по данным ИФА и реакций непрямой иммунофлюоресценции. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(2):55–56.
7. Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Холопова И.В. Генетические варианты HLA II класса DQ locus при высоких и низких уровнях антител к тканевой трансглутаминазе у детей с целиакией. Медицинская иммунология. 2015;17(5):140.
8. Aine L., Maki M., Collin P. et al. Dental enamel defects in celiac disease. J Oral Pathol Med 1990;19:241–5.
9. Bolotin D., Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation. J Am Acad Dermatol 2011;64:1017–24.
10. Bolotin D., Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. J Am Acad Dermatol 2011;64:1027–33.
11. Canales P., Mery V.P., Larrondo F.J., et al. Epilepsy and celiac disease: favorable outcome with a gluten-free diet in a patient refractory to antiepileptic drugs. Neurologist 2006;12:318–21.
12. Charalampopoulos D., Panayiotou J., Chouliaras G. et al. Determinants of adherence to gluten-free diet in Greek children with coeliac disease: a cross-sectional study. Eur J Clin Nutr 2013;67:615–9.

13. Cucchiara S., Bassotti G., Castellucci G. et al. Upper gastrointestinal motor abnormalities in children with active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:435–42.
14. De Leo L., Quaglia S., Ziberna F. et al. Serum anti-tissue transglutaminase antibodies detected during febrile illness may not be produced by the intestinal mucosa. *J Pediatr* 2015;166:761–3.
15. Diamanti A., Capriati T., Basso M.S. et al. Celiac disease and overweight in children: an update. *Nutrients* 2014;6:207–20.
16. Dickey W., Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics and effect of a gluten free diet. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2356–9.
17. Dimitrova A.K., Ungaro R.C., Lebwohl B. et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache* 2013;53:344–55.
18. 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.
19. Fasano A., Sapone A., Zavallos V. et al. Non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195–204.
20. Ghozzi M., Sakly W., Mankai A. et al. Screening for celiac disease, by endomysial antibodies, in patients with unexplained articular manifestations. *Rheumatol Int* 2013;34:637–42.
21. Guandalini S., Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015;166:805–11.
22. Harper J.W., Holleran S.F., Ramakrishnan R. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;82:996–1000.
23. 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.
24. Hill I., Fasano A., Guandalini S., Hoffenberg E., Levy J., Reilly N., Verma R. NASPGHAN Clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *JPGN* 2016;63(1):156–65.
25. 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.
26. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition* 2014;30:16–24.
27. Nordyke K., Norstrom F., Lindholm L. et al. Health-related quality-of-life in children with coeliac disease, measured prior to receiving their diagnosis through screening. *J Med Screen* 2011;18:187–92.
28. Pynnonen P., Isometsa E., Verkasalo M. et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatr* 2005;5:14.
29. Reilly N.R., Aguilar K.M., Green P.H. Should intussusception in children prompt screening for celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:56–9.
30. Roma E., Panayiotou J., Karantana H. et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. *Digestion* 2009;80:185–91.
31. Rosen A., Ivarsson A., Nordyke K. et al. Balancing health benefits and social sacrifices: a qualitative study of how screening-detected celiac disease impacts adolescents' quality of life. *BMC Pediatr* 2011;11:32.
32. Rostami Nejad M., Rostami K., Pourhoseingholi M.A. et al. Atypical presentation is dominant and typical for coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18:285–91.
33. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P. et al. American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656–76.
34. Sadik R., Abrahamsson H., Kilander A. et al. Gut transit in celiac disease: delay of small bowel transit and acceleration after dietary treatment. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2429–36.
35. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C. et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
36. Shepherd S.J., Gibson P.R. Nutritional inadequacies of the gluten free diet in both recently diagnosed and long-term patients with coeliac disease. *J Hum Nutr Diet* 2013;4:349–58.
37. 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.
38. Troncone R., Kosova R. Short stature and catch-up growth in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:S137–8.
39. Vajro P., Paolella G., Maggiore G. et al. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:663–70.
40. van Koppen E.J., Schweizer J.J., Csizmadia C.G. et al. Long-term health and quality-of-life consequences of mass screening for childhood celiac disease: a 10-year follow-up study. *Pediatrics* 2009;123:e582–8.
41. Volta U., Caio G., Tovoli F. et al. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol* 2013;10:383–92.