

Е.Ю. Губская, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Современная классификация и номенклатура глютензависимых заболеваний

Пшеница, рис и кукуруза являются наиболее употребляемыми зерновыми культурами во всем мире. Пшеница, самая распространенная из них, необычайно разнообразна и насчитывает более 25 тыс. различных сортов, выведенных благодаря вековым достижениям селекционеров. Львиная доля производимой в мире пшеницы употребляется населением в виде хлеба и хлебобулочных, макаронных изделий и лапши, а на Ближнем Востоке и в Северной Африке – в виде булгура и кус-куса. Повсеместная доступность пшеничной муки и функциональные свойства глютенных белков обусловили их широкое использование в качестве незаменимых ингредиентов пищевой промышленности. Глютен – основной структурный белковый компонент пшеницы, который вместе с эквивалентными токсичными белками выявляется и в других зерновых культурах, в том числе ржи и ячмене. Токсичные фракции глютена пшеницы включают глиадины и глютеины. Аналогично рожь содержит гордеины, овес – авенины.

Предполагается, что употребление зерновых продуктов, содержащих глютен, началось около 10 тыс. лет назад параллельно появлению сельского хозяйства, бросив эволюционный вызов человеку и создав новые и своеобразные условия для возникновения глютензависимых заболеваний (ГЗЗ). Наиболее изученные из них на сегодняшний день – аллергия на пшеницу и злаки, целиакия (глютенная энтеропатия) и новая форма глютензависимой патологии – непереносимость глютена без целиакии (НГБЦ).

В силу большей изученности особенностей патогенеза и механизмов развития целиакии и ПА до недавнего времени считались основными формами пищевой непереносимости глютена (НГ). При этом наряду с ними продолжал использоваться устаревший и малоприменимый термин «непереносимость глютена». Понятие НГ достаточно долго использовалось в качестве синонима целиакии, в особенности для того, чтобы показать, что у пациента действительно отмечаются неблагоприятные побочные реакции, связанные

Позднее понятие НГ стало применяться для обозначения малосимптомных состояний, ассоциированных с употреблением глютенсодержащих продуктов при отсутствии в крови антител к ТТГ, ЭМА и структурных изменений слизистой оболочки тонкой кишки, характерных для глютенной энтеропатии у лиц с переменным HLA-статусом (носителями и неносителями генов HLA DQ2/DQ8) и преимущественным присутствием в крови антител к глиадину. Последнее состояние, обозначающее такую НГ, недавно



Е.Ю. Губская

Целиакия является классическим примером аутоиммунного заболевания, возникающего в ответ на контакт с абсолютно непереносимым генетически предрасположенными лицами глютеном. Целиакия считается наиболее частым заболеванием тонкой кишки в странах, где преимущественно проживают европеоиды (Европа, Северная и Южная Америка и Австралия), поражая около 1% от общего населения. Повышение уровня доходов и урбанизация являются важными движущими силами в увеличении потребления пшеницы во всем мире. В то время как пшеница является обычной пищей в западном обществе, в традиционных «рисовых» странах Азии в последние десятилетия пшеница становится также все более популярной. Благодаря описанным пищевым тенденциям в ближайшем будущем прогнозируется рост заболеваемости целиакией и в азиатских странах.

Генетическая предрасположенность играет ключевую, но не единственную роль в развитии целиакии. За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в идентификации генов, ответственных за развитие заболевания. Ими являются лейкоцитарные антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA) II класса, известные как HLA DQ2/DQ8. Они расположены на хромосоме 6р21. У 95% больных целиакией экспрессируются гены, кодируемые белком HLA-DQ2 главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II. Другая часть больных целиакией HLA-DQ8 – позитивна. HLA-DQ2 гаплотип широко распространен в европеоидной популяции. Это свидетельствует о том, что присутствие генов HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8 является необходимым для развития болезни фактором, однако не является достаточным, так как ожидаемый риск эффектов составляет только 36-53%. Не-HLA-гены также вносят свою лепту в создание дополнительного генетического фона, но их роль в развитии болезни продолжает изучаться.

Диагностика целиакии базируется в первую очередь на серологическом анализе крови. Для инициального скрининга рекомендуется определять уровень антител IgA к ТТГ. Антитела IgA к эндомизиуму (анти-ЭМА) считаются

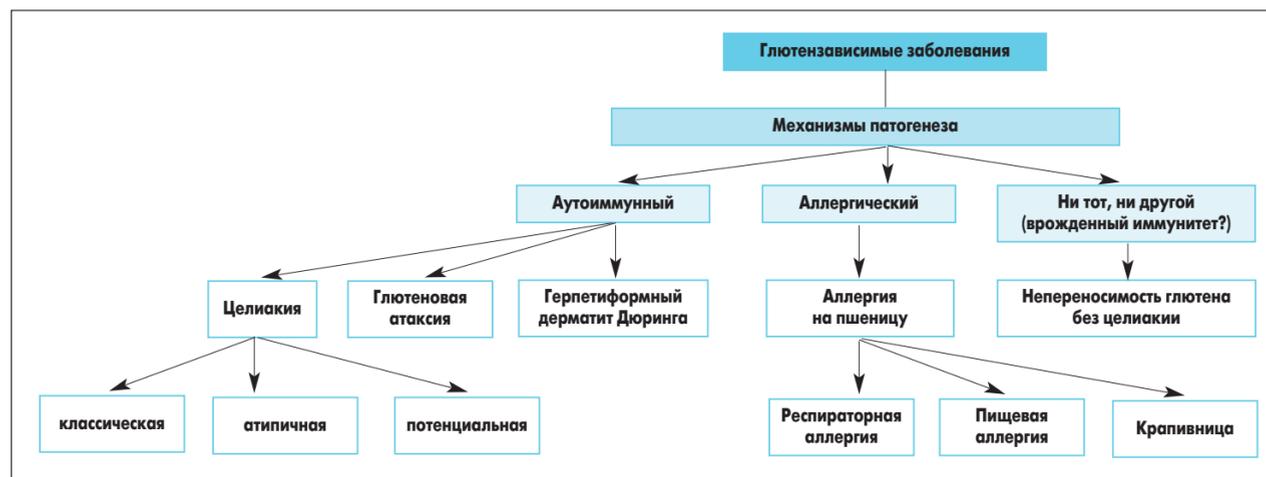


Рис. 1. Классификация глютензависимых заболеваний

Эти три формы протекают по разным механизмам, имеют свои особенности патогенеза, сходства и существенные отличия, позволяющие дифференцировать их классификационно и определять выбор тактики лечения (рис. 1).

Как видно из рисунка, в основе возникновения ГЗЗ лежат различные особенности их патогенеза, связанные с употреблением в пищу глютенсодержащих продуктов.

Целиакия и связанные с нею глютенная атаксия и герпетиформный дерматит Дюринга протекают по аутоиммунным механизмам с продукцией специфических для данной патологии антител, а именно антител к эндомизию (ЭМА), тканевой трансглутаминазе (ТТГ) и дезаминированным пептидам глиадина (ДПГ). Пищевая аллергия (ПА) на пшеницу протекает по классическим механизмам IgE-опосредованных аллергических реакций. НГБЦ – новая для врачей патология – имеющая свои, отличные от целиакии и ПА механизмы развития. Четкого понимания патогенеза последней до сегодняшнего дня нет. Одной из «рабочих» гипотез возникновения НГБЦ являются врожденные особенности иммунитета предрасположенных ко глютензависимым реакциям индивидов.

с употреблением глютенсодержащих продуктов, и наблюдается клиническое улучшение после назначения безглютеновой диеты, даже если доказанной целиакии нет. Вокруг подобных пациентов и связанных с ними клинических случаев велись горячие споры, связанные с возникновением или усугублением жалоб в ответ на употребление в пищу глютена, положительным ответом на исключение или резкое снижение потребления глютена в рационе питания. При этом оставалось непонятным само заболевание, не отвечавшее диагностическим критериям целиакии (отсутствие классического серологического ответа, носительства соответствующих генов и морфологических изменений слизистой оболочки тонкой кишки, присущих глютенной энтеропатии). Вскоре возникло предположение о том, что термин НГ является лишь ширмой, скрывающей различные понятия. К таковым относится целиакия, связанные с нею ГЗЗ – герпетиформный дерматит Дюринга и глютенная атаксия, а также аллергия на злаки. Однако и кроме них, по всей видимости, существовало еще какое-то недифференцированное патологическое состояние, связанное с употреблением глютена.

трансформировалось в понятие НГБЦ, с 2012 года выделенное в отдельную нозологию согласно диагностическим критериям, принятым в г. Осло (Норвегия) в том же году.

Кратко остановимся на каждой из форм ГЗЗ.

Аллергия на пшеницу

Аллергические реакции на глютенсодержащие продукты возникают в первые минуты или часы после их употребления. В зависимости от дозы аллергена и состояния иммунной системы при ПА возникают классические, аллергические проявления с поражением кожи (атопические дерматиты, крапивница), желудочно-кишечного тракта и/или дыхательных путей (ринит, астма) вплоть до анафилаксии. Ключевую роль в патогенезе этих заболеваний играют IgE-зависимые иммунные реакции.

Диагностика ПА базируется на традиционных аллергологических тестах. В настоящее время в Украине появилась современная, молекулярная диагностика аллергических заболеваний. В некоторых случаях применяются тесты с пероральным приемом глиадина для определения окончательного прогноза и диагноза ПА.

подтверждающим тестом. По современным данным, антитела к деаминированному пептиду глиадин (анти-ДПП), особенно IgG, повышают чувствительность и специфичность анти-ТТГ и анти-ЭМА с возможностью лучшего выявления целиакии у лиц с IgA-дефицитом и у детей до 3 лет. Высокий уровень антител анти-ТТГ, анти-ДПП и анти-ЭМА (более 10 норм) ассоциирован с типичной глютеновой энтеропатией, что подтверждено большинством исследований. Для лиц с целиакией и IgA-дефицитом рекомендуется использовать IgG-тесты. Следующим важным диагностическим этапом является биопсия слизистой оболочки тонкой кишки. Благодаря ее результатам подтверждается или исключается наличие целиакии у лиц со слабоположительными титрами антител и скудной клинической симптоматикой. Характерные для целиакии гистологические изменения включают увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов (>25 лимфоцитов на 100 энтероцитов), углубление крипт и частичную или полную атрофию ворсин при снижении ворсинково-криптового отношения.

При диагностике целиакии у врачей часто возникает оправданный вопрос: как интерпретировать и сопоставлять многочисленные клинические и лабораторные находки? Именно эта особенность целиакии создает максимальные затруднения для большинства врачей, нечасто сталкивающихся с необходимостью постановки такого диагноза. Для удобства врачей С. Catassi, А. Fasano, (2010) предложили простое «правило четверки», существенно облегчающее постановку диагноза целиакии. Правило состоит в том, что если четыре из пяти перечисленных ниже диагностических пунктов у больного наблюдаются, диагноз целиакии можно считать подтвержденным:

1. Типичная симптоматика (классическая целиакия).
2. Выявление в сыворотке крови высоких титров специфических для целиакии IgA-антител.
3. HLA-DQ2 или HLA-DQ8 – позитивный генотип.
4. Энтеропатия, верифицированная при биопсии слизистой оболочки тонкой кишки.
5. Положительный ответ на введение безглютеновой диеты.

НГБЦ

Как было представлено выше, помимо целиакии и ПА действительно существуют другие реакции, при которых аллергический или аутоиммунный компоненты отсутствуют. На сегодняшний день подобные реакции обозначаются, как НГБЦ. Таким образом, НГБЦ определяется как наличие неблагоприятных реакций на употребление глютена после исключения аллергического или аутоиммунного генеза последних и является диагнозом исключения.

У кого следует подозревать такую патологию? Это лица, которые отмечают ухудшение своего самочувствия после употребления глютеносодержащих продуктов и имеют существенное облегчение симптоматики после начала следования безглютеновой диете. Ситуация сходна с таковой при целиакии, однако главное отличие этих двух патологических состояний в том, что НГБЦ не сопровождается выявлением повышенных в крови титров ТТГ, ЭМА, ДПП

Группы симптомов по органам и системам	Целиакия	ПА на пшеницу	НГБЦ
Гастроэнтерологические	Боль в животе Диарея Запор	Боль в животе Рвота Диарея	Боль в животе Диарея Запор Тошнота Рвота
Неврологические/психиатрические	Головная боль Боли в мышцах, костях Атаксия Дурнота Покалывание, онемение пальцев рук и ног Повышенная утомляемость	Головокружение Головная боль	Головная боль Боли в мышцах, костях Дурнота Покалывание, онемение пальцев рук и ног Повышенная утомляемость Другие неврологические и психиатрические расстройства
Другие	Герпетиформный дерматит Дюринга Потеря веса Анемия	Экзема Астма Ринит Тошнота Зуд кожи	Тошнота Потеря веса Кожные сыпи

и/или другими коморбидными аутоиммунными заболеваниями.

В таблице представлены некоторые клинические симптомы, ассоциированные с целиакией, НГБЦ и ПА.

Как видно из таблицы, дифференцировать между собой ГЗЗ по одному их клиническому течению возможно, лишь заподозрив среди них типичные аллергические реакции. Существенных клинических различий между НГБЦ и целиакией нет: симптоматика НГБЦ напоминает проявления целиакии, но с большим преобладанием внекишечных симптомов – расстройств поведения, депрессии, анемии, болей в костях и суставах, судорог, мышечной слабости, потери веса, головных болей, экземы и/или кожной сыпи, хронической усталости. Со стороны желудочно-кишечного тракта при НГБЦ чаще отмечается боль в животе, вздутие, диарея или запор.

Именно поэтому одно из опубликованных определений НГБЦ предполагает, что НГБЦ следует подозревать у лиц, имеющих неблагоприятные реакции на употребление глютена при отсутствии аллергического или аутоиммунного механизмов их развития. Такой подход к определению НГБЦ делает его диагнозом исключения. Специфические лабораторные тесты, подтверждающие или исключающие наличие НГБЦ, отсутствуют. Единственным лабораторным маркером могут быть повышенные в крови титры антител к глиадину IgG, выявляемые у большей части пациентов.

Для большей четкости понимания требований к постановке диагноза НГБЦ представим критерии последнего, предложенные U. Volta, R. de Giorgio (2012).

Диагностические критерии НГ без целиакии:

- употребление или введение глютена быстро вызывает возникновение неблагоприятных кишечных или внекишечных реакций;
- симптоматика заболевания исчезает после исключения глютена из рациона;
- повторное введение глютена в рацион питания возвращает симптоматику;
- специфические IgE-антитела к пшенице и глютену, а также кожные прик-тесты отрицательны;
- отрицательны серологические тесты, специфичные для целиакии – анти-ТТГ, анти-ЭМА, анти-ДПП;

огромного количества людей в мире. Одно из возможных объяснений складывающейся ситуации кроется в том, что селекция сортов пшеницы осуществлялась на протяжении всей человеческой эволюции в пользу сортов с повышенным содержанием глютена. Сейчас это очевидно, поскольку производители злаков создают все новые сорта в соответствии с современными, технологическими требованиями. Показательно, что сорта пшеницы, выращенные тысячу и более лет назад, которые использовались в питании людей до Средневековья, в частности *Triticum monosocum* и *T. dicocum*, содержат значительно меньше высокотоксичного 33-мерного пептида. На сегодняшний день доказано, что организм человека очень чувствителен к токсическим эффектам именно этого протеинового комплекса, что приводит к дезадаптации желудочно-

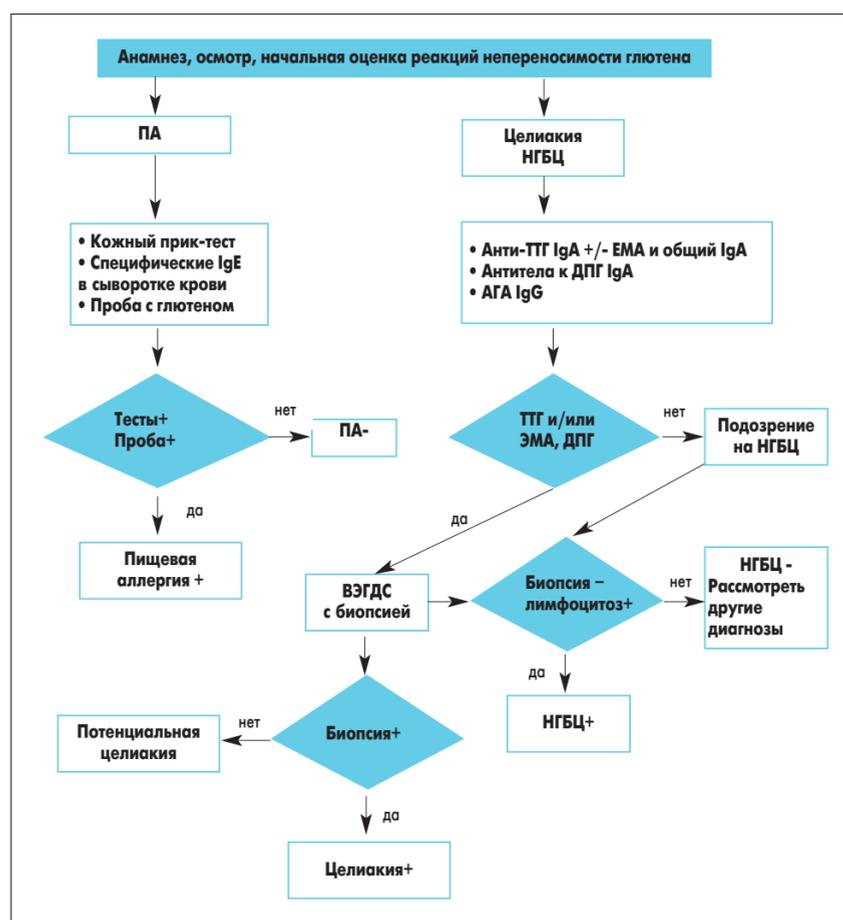


Рис. 2. Тактика ведения лиц с известными видами НГ

- антитела к глиадину (анти-АГА) преимущественно класса IgG позитивны у половины пациентов;
- отсутствие энтеропатии по результатам интестинальной биопсии при выявлении повышенного количества интраэпителиальных лимфоцитов;
- HLA-DQ2/DQ8 позитивны у 40% пациентов.

Подходы к ведению лиц с НГ

Тактика ведения лиц с известными видами НГ представлена ниже в виде алгоритма (рис. 2).

Обсуждение

На сегодняшний день понятно, что патологические реакции, обусловленные употреблением в пищу глютеносодержащих продуктов, не ограничиваются только целиакией, а существует целый спектр ГЗЗ, к которым также относятся ПА и НГБЦ.

Большая частота и широкий спектр патологических реакций на глютен делают актуальным вопрос о том, почему этот белок является токсичным для

кишечного тракта и общего иммунного ответа организма. Кроме того, пшеница с высоким содержанием глютена является одним из наиболее распространенных пищевых компонентов у подавляющего большинства народов, особенно европейцев. В Европе употребление глютена составляет 10-20 г в сутки, а некоторые группы населения потребляют до 50 г и более в сутки, что делает глютенную нагрузку избыточной. Создается впечатление, что люди даже с низкой степенью риска целиакии все же уязвимы к одной из известных реакций на глютен, и это может проявляться на протяжении их жизни в виде различных неблагоприятных реакций. Поэтому становится понятным, почему за последние 50 лет количество лиц, имеющих неблагоприятные пищевые реакции на злаки, так велико, а ученые идентифицируют все новые и новые ГЗЗ, включая ранее не известную для нас НГБЦ, впервые представленную в данном обзоре.

Список литературы находится в редакции. 37