

А.М. МЕСОВА, Д.М. САНБАЕВ

*Государственный медицинский университет г. Семей,
г. Семей, Казахстан*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ГЛЮТЕНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

УДК 616.345-008.6-092

В данной статье будут представлены 3 основные формы глютенной непереносимости: аллергическая энтеропатия (аллергия на глютен), аутоиммунная (целиакия, герпетиформный дерматит, глютенная атаксия), иммуноопосредованная (неаутоиммунная неаллергическая непереносимость глютена). При аллергической энтеропатии отмечается повышение иммуноглобулина Е. При целиакии определяются специфические антитела к тканевой трансглутаминазе, антиэндомизимальные антитела, при биопсии выявляется атрофия слизистой оболочки тонкой кишки. При неаутоиммунной неаллергической непереносимости глютена больные с клинической картиной целиакии, однако при биопсии морфологические изменения не выявляются, также не изменяются специфичные для целиакии антитела. Чувствительность к глютену встречается не только при целиакии, а в ряде заболеваний, которые требуют мультидисциплинарного подхода и тщательного анализа анамнеза, клинических и лабораторных данных.

Ключевые слова: целиакия, глютен, аглютенная диета, герпетиформный дерматит, глютенная атаксия

По данным экспертов ВОЗ целиакия – аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, протекающее с поражением слизистой оболочки тонкой кишки (Т - клеточно-опосредованная энтеропатия) при воздействии глютена (белок, содержащийся в пшенице, ржи, ячмене) [1]. Целиакия поражает 1 североамериканца из 133, аналогичная ситуация отмечается в странах Европы, Южной Америки, Африке и некоторых частях Азии [2]. Следует отметить, что численность населения соблюдающих безглютеновую диету немного превышает количество больных целиакией. Распространенность глютенной непереносимости составляет около 5 % [3].

При аллергической энтеропатии и целиакии происходит активация Т-клеток слизистой оболочки желудка. Однако при аллергической энтеропатии происходит повышение иммуноглобулина Е, глютеносвязывающие пептиды высвобождают химический медиатор гистамин из базофилов и тучных клеток [4]. Следует отметить, что целиакия это аутоиммунное заболевание, при котором определяются специфические антитела к тканевой трансглутаминазе и антиэндомизимальные антитела. Кроме того, имеются случаи в которых не участвуют ни аллергические, ни аутоиммунные механизмы. К данной категории относятся неаутоиммунная неаллергическая непереносимость глютена [5].

Группа ученых в Лондоне создали классификацию глютенной непереносимости:

- Аутоиммунные (целиакия, глютенная атаксия, герпетиформный дерматит)
- Аллергические - аллергия на пшеницу (респираторная аллергия, пищевая аллергия, глютензависимая анафилаксия вызванная физическими упражнениями, контактная крапивница)
- Неаутоиммунная неаллергическая непереносимость глютена [6].

Аллергическая непереносимость глютена

Аллергическая энтеропатия развивается в результате иммунологической реакции на белки пшеницы [7]. В зависимости от способа воздействия аллергена и основных иммунологических механизмов, классифицируется как пищевая аллергия, поражающая кожу, желудочно-кишечный тракт или дыхательные пути; глютензависимая анафилаксия вызванная физическими упражнениями; профессиональная астма (астма пекаря) и ринит; а также контактная крапивница. IgE антитела играют центральную роль в патогенезе этих заболеваний. Эпидемиология

В Стокгольме, распространенность сенсибилизации к пшенице обнаружена у 2336 четырех-летних детей, что составляет 4% [8]. Исследование 273 детей в возрасте от двух до десяти лет, показало, что распространенность повышения IgE на пшеницу постепенно увеличивается с возрастом, от 2% до 9% [9].

Клинические проявления

Большая часть исследований посвящена респираторной аллергии (бронхиальная астма пекаря), которая является одним из самых распространенных профессиональных аллергий во многих странах. Пищевая аллергия на пшеницу, которая в своей крайней форме может привести к анафилаксии, менее распространены среди населения.

Астма пекаря.

Признанные со времен Римской империи, астма и ринит пекаря являются аллергической реакцией на вдыхание муки и пыли пшеницы и зерновых [10]. Польские исследователи обнаружили, что симптомы астмы пекаря наблюдались у 4,2% учеников хлебопекарей после всего лишь одного года, и в 8,6% после двух лет обучения [11]. Соответствующие значения для аллергического ринита были 8,4% и 12,5%, соответственно. Диагноз, как правило ставится, на основе кожного прик - теста и выявления специфических антител IgE (например, IgE против

муки пшеницы, ячменя и ржи, а также IgE анти- α -амилазы в сыворотке).

Пищевая аллергия.

Аллергические реакции на прием пшеницы можно разделить на два типа. Немедленная аллергия на прием пшеницы, в основном, наблюдается у детей, которые со временем перерастают этот вид аллергии в школьном возрасте [12,13]. Большинство детей с аллергией на пшеницу страдают умеренным или тяжелым атопическим дерматитом и при приеме пшеницы могут возникать типичные IgE опосредованные реакции, в том числе крапивница, отек Квинке, бронхиальная обструкция, тошнота и боли в животе, или в тяжелых случаях системная анафилаксия [12]. У взрослых самый распространенный вариант непереносимости глютена возникает при комбинации приема пищи и физических упражнений (а также нестероидных противовоспалительных препаратов или алкоголя). У взрослых, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта менее выражены, отмечается диарея и вздутие живота.

Диагностика

Для постановки диагноза пищевой аллергии проводятся кожные прик - тесты и определение IgE. Тем не менее, положительная прогностическая ценность этих тестов составляет менее 75%, в частности, у взрослых из-за перекрестной реактивности с травой пыльцы. Кроме того, многие коммерческие реагенты для проведения прик теста имеют низкую чувствительность, так как они представляют собой смеси с водой и солевых растворимых белков пшеницы, которые не имеют аллерген из нерастворимой глиадиновой фракции. Во многих случаях необходимо проведение провокационных проб с пероральным введением глютена для окончательного диагноза пищевой аллергии. Вышеперечисленные методы являются золотым стандартом в постановке диагноза пищевой аллергии. Однако имеется риск развития тяжелых осложнений. В последние годы был введен тест активации базофилов (ТАБ) методом проточной цитометрии в качестве функционального теста в пробирке для диагностики аллергии немедленного типа. Данный метод является хорошей альтернативой для пациентов с риском развития анафилактических реакций или с противоречивыми результатами исследований. Хотя тест активации базофилов является более дорогим и технически сложным методом, его использование постепенно увеличивается в клинической практике.

Целиакия - иммуноопосредованная энтеропатия, вызванная употреблением в пищу глютена у предрасположенных лиц.

Эпидемиология

Целиакия является одним из самых распространенных заболеваний в странах, европейского происхождения (например, Европы, Северной и Южной Америки и Австралии) страдает около 1% населения в целом. В связи с прогрессирующей "вестернизацией" диеты отмечается увеличение частоты целиакии в развивающихся странах. Эпидемиологические исследования показывают, всемирную

распространенность целиакии приблизительно 1:100 человек [14,15].

Патогенез

Прием глютена у генетически предрасположенных лиц, типа HLA II DQ2/DQ8 аллелей может вызвать Т-клеточно-опосредованный иммунный ответ против ткани трансглутаминазы, что приводит к повреждению слизистой оболочки и в конечном итоге атрофии кишечных ворсинок [16,17]. Глиадины - активные фракции глютена, содержат иммуногенные пептиды и способны оказывать непосредственное цитотоксическое действие на клетки [18,19]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. В литературе отмечают две теории развития болезни- иммунная и токсическая.

По данным J.Gas ферментативная недостаточность глутаминспецифической цистеин эндопротеазы и пропил эндопептидазы приводит к нарушению метаболизма. В результате в просвете кишки накапливается глютен, который токсически воздействует на энтероциты и развивается атрофия слизистой оболочки тонкой кишки [20]. Эта теория подтверждается постепенным восстановлением слизистой оболочки кишечника на фоне безглютеновой диеты [21].

Согласно иммунологической теории после всасывания в слизистую тонкой кишки глиадины подвергаются дезамидированию с участием фермента тканевой трансглутаминазы. Мутация в гене HLA-1 приводит к активации иммунного ответа организма в ответ на дезамидированный глиадин. Запускается каскад антителобразования: образуются антитела к глиадину, к тканевой трансглутаминазе, эндомизию. Антитела к трансглутаминазе имеют сродство к Tol-like рецепторам 4 типа на поверхности межэпителиальных энтероцитов. Комплексы антиген-антитело вызывают повреждение энтероцитов и генерализируются местная воспалительная реакция [22]. Таким образом, развивается иммунный ответ против глиадинов, его дезамидированных фрагментов (пептидов), тканевой трансглутаминазы, а также ряда белков соединительной ткани, входящих в состав эндомизия и ретикулина. Проявлением аутоиммунной реакции является разрушение слизистой тонкого кишечника и нарушения всасывания питательных веществ.

Клинические проявления целиакии неоднородны и колеблются от так называемой "классического" синдрома с диареей, потерей веса и гипотрофией, до селективного нарушения всасывания микроэлементов (железа, витамина B12, кальция). Неклассические особенности включают симптомы раздраженного кишечника, гипертрансаминаземии, мозжечковой атаксии и периферической нейропатии [23]. Целиакия может быть в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями у 25% пациентов (диабет первого типа- в 3% случаев, аутоиммунный тиреоидит в 10%, аутоиммунного гепатита в менее чем 1% и т.д.), реже бесплодие и герпетиформный дерматит [24]. Одним из грозных осложнений целиакии является развитие злокачественных лимфопролиферативных нарушений в том числе и рака тонкой кишки [25-29].

На сегодняшний день, в лечении целиакии назначается пожизненное соблюдение аглютеновой диеты [30]. Соблюдение аглютеновой диеты приводит к разрешению симптомов и постепенной нормализации гистологической картины [31], хотя полное восстановление слизистой оболочки кишечника является редким и воспаление слизистой оболочки легкой степени сохраняется у многих пациентов с целиакией.

Согласно руководству Европейского общества детской гастроэнтерологии и питания (2012) обследование на целиакию необходимо проводить у детей с необъяснимыми желудочно-кишечными симптомами, а также с внекишечными проявлениями, такими как задержка роста, железодефицитная анемия, потеря веса, хроническая усталость, задержка полового созревания, аменорея, повторяющиеся переломы костей или при изменении функциональных тестов печени. Дети и подростки с синдромом Дауна, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Вильямса, дефицит IgA, аутоиммунный тиреоидитом, сахарным диабетом 1 типа, или аутоиммунными расстройствами печени, родственников первой степени родства больных целиакией также должны быть обследованы на целиакию [32].

У детей старше 2 лет из-за низкой стоимости и высокой воспроизводимости для диагностики целиакии используют серологический тест определение антител к тканевой трансглутаминазе (ТТГ) класса IgA, который показывает специфичность и чувствительность около 95% [33]. Антитела к эндомиозию класса IgA (ЕМА-IgA) имеет более высокую специфичность (около 99%) и может быть использован в качестве подтверждающего теста в случаях неопределенного диагноза в группах высокого риска [34]. ЕМА-IgA выявляют методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием в качестве тканевого субстрата пищевод обезьяны или человеческой пуповины. Несмотря на некоторую долю субъективизма в оценке результатов иммунофлуоресцентных исследований, именно данный тест считают «золотым стандартом» серологической диагностики целиакии. У детей до двух лет определяют антитела к дезамидированным пептидам глиадина класса IgA и IgG, в сочетании с антителами к tTG IgA [35].

В случае положительного результата серологического обследования, руководство предлагает 2 пути подтверждения диагноза. При наличии клинических симптомов целиакии, повышенном уровне антител к тканевой трансглутаминазе (tTG IgA), по крайней мере в 10 раз выше нормы и положительного теста ЕМА-IgA, совместимости HLA и клинической ремиссии после 6 месяцев на безглютеновой диете выставляется диагноз целиакии. Если эти критерии не выполняются, аналогично тому, как у взрослых пациентов, выполняется биопсия, чтобы подтвердить наличие гистологических признаков энтеропатии [34]. При проведении серологической диагностики особого внимания требуют пациенты, страдающие селективным дефицитом IgA. У них даже в случае целиакии маркеры класса IgA могут не определяться, в связи с чем больным, имеющим

низкий уровень общего IgA, рекомендуется проводить тестирование на anti-tTG, ЕМА- или АГА-IgG.

«Золотым стандартом» диагностики целиакии является биопсийное исследование. Учитывая, что повреждение слизистой двенадцатиперстной кишки не равномерно распределены, необходимо проведение нескольких биопсий для уменьшения вероятности ложно-отрицательных результатов [36]. Генетическое тестирование для HLA DQ2 / DQ8 предлагается для того, чтобы исключить целиакию в некоторых клинических ситуациях, для пациентов с высоким риском целиакии, но уже соблюдающих аглютеновую диету, при сомнительных гистологических результатах у серонегативных пациентов, или при расхождениях между гистологическими и серологическими результатами. Учитывая, что около 95% пациентов целиакией носители HLA-DQ2 гетеродимер и оставшиеся 5% являются носителями HLA DQ8, отрицательный HLA-генотипирование может эффективно исключить наличие целиакии [37-39].

Кроме того, при отрицательных серологических результатах следует исключить и другие причины атрофии ворсинок, такие как общий иммунодефицит, аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания и неоплазии, лямблиоз [40,41]. Следует отметить, что при проведении серологического обследования и биопсии пациент не должен находиться на аглютеновой диете. Поскольку безглютеновая диета приводит к нормализации гистологической картины и титров антител. Таким пациентам рекомендуется определение наличия HLA DQ2 / DQ8 и при положительном результате рекомендовано введение глютена [42]. В клинических руководствах рекомендуется назначать 10 граммов глютена в сутки продолжительностью 6-8 нед [43] у взрослых. Тем не менее, некоторые недавние исследования показали, что введение низких доз глютена в более короткий срок (3 г в день в течение 2 недель) дает возможность определить диагностические изменения в гистологии и серологических результатах в 90% случаев [44].

Герпетиформный дерматит - является кожным проявлением целиакии и характеризуется отложением иммуноглобулина А на верхушках дермальных сосочков. Заболевание начинается с появления на неизменной коже зуда, жжения и парестезий (покалывания). Затем на этом месте образуются небольшие напряженные, заполненные жидкостью болезненные пузыри диаметром 5-10 мм, которые чаще возникают на разгибательной поверхности локтей, коленей, на ягодицах, нижней части спины и затылке. Сыпь имеет характерное симметричное распределение. Иногда они появляются на лице и шее. Зуд и жжение часто бывают сильными. Затем пузыри лопаются или подсыхают, образуя желтые или кровянистые бурые корки. После заживления на месте повреждения остается пигментация. Диагноз основывается на выявлении отложений IgA и компонента в дермальных сосочках при прямой иммунофлуоресценции. После постановки диагноза герпетиформного дерматита назначается безглютеновая диета [45].

Глютеновая атакия это аутоиммунное заболевание, относящееся к экстраинтестинальным проявлениям целиакии. Поражение мозжечка при глютеновой атаксии вызвано аутоиммунной реакцией против антигенов мозжечковых клеток [46]. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) выявляется мозжечковая атрофия. Описано также поражение белого вещества. Таким пациентам немедленно назначается безглютеновая диета. Реакция на лечение зависит от продолжительности атаксии до диагностики глютеночувствительности. Потеря клеток Пуркинье в мозжечке, в результате длительного воздействия глютена у пациентов, является необратимым и своевременное лечение, скорее всего, приведет к улучшению или стабилизации атаксии.

Неаутоиммунная неаллергическая непереносимость глютена

В настоящее время имеются случаи реакции на глютен без вовлечения аллергических и аутоиммунных реакций. У таких пациентов при соблюдении аглютеновой диеты отмечается улучшение состояния. При глютеночувствительности не отмечается повышение уровня тканевой трансглутаминазы и других показателей аутоиммунного заболевания. Диагноз глютеночувствительности ставится после исключения аллергического и аутоиммунного

механизма, то есть отрицательные тесты аллергии на пшеницу или отрицательные результаты серологического обследования (антитела к тканевой трансглутаминазе и антитела к эндомизию Ig A), при исключении дефицита иммуноглобулина А, при нормальных результатах биопсии двенадцатиперстной кишки, а также при улучшении состояния пациента на безглютеновой диете.

Заключение.

Становится очевидным, что реакция на глютен не ограничивается целиакией, а имеется ряд заболеваний связанных с непереносимостью глютена. Высокая частота и широкий спектр побочных эффектов на глютен развился в результате селекции за последние десять тысяч лет по выведению новых сортов злаковых культур. Люди стремились вырастить пшеницу с более высоким содержанием глютена, это привело к повышению содержания токсического компонента глютена в пшенице. Учитывая широкое применение глютеносодержащих продуктов во всем мире возможно возникновение «эпидемии» непереносимости глютена в будущем. Следует отметить о необходимости тщательного сбора анамнеза, проведение серологического и гистологического, генетического обследования для постановки точного диагноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó 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. - P. 136–160.
- 2 Fasano A., Berti I., Gerarduzzi T., et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study // Arch Intern Med. - 2003. - 163. - P. 286–92.
- 3 Catassi C., Bai J.C., Bonaz B., Bouma G., Calabrò A., Carroccio A., Castillejo G., Ciacci C., Cristofori F., Dolinsek J. et al. Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders // Nutrients. - 2013. - 5. - P. 3839–3853.
- 4 Brandtzaeg P., Halstensen T.S., Kett K., Krajci P., Kvale D., Rognum T.O., Scott H., Sollid L.M.: Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial lymphocytes // Gastroenterology. - 1989. - 97. - P. 1562-1584.
- 5 Catassi C., Fasano A. Celiac disease // Curr Opin Gastroenterol. - 2008. - 24. - P. 687-691.
- 6 Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., Dolinsek J., Green P.H.R., Hadjivasiliou M. Spectrum of gluten-related disorders: consensus of new nomenclature and classification // BMC Medicine. - 2012. - 10. - P. 13-18.
- 7 Рославцева Е. А., Лысиков Ю.А., Боровик Т.Э. К вопросу о дифференциальной диагностике целиакии и аллергической энтеропатии у детей // Вопросы современной педиатрии. - 2004. - 5. - P. 24-29.
- 8 Ostblom E., Wickman M., van Hage M., Lilja G. Reported symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year-old children // Acta Paediatr. - 2008. - 97. - P. 85-90. .
- 9 Matricardi P.M., Bockelbrink A., Beyer K., Keil T., Niggemann B., Grüber C., Wahn U., Lau S. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort // Clin Exp Allergy . - 2008. - 38. - P. 493-500.
- 10 Tatham A.S., Shewry P.R.: Allergens in wheat and related cereals // Clin Experiment Allergy. - 2008. - 38. - P. 1712-1726. .
- 11 Walusiak J., Hanke W., Górski P., Pałczyński C.: Respiratory allergy in apprentice bakers: do occupational allergies follow the allergic march? // Allergy. - 2004. - 59. - P. 442-450. .
- 12 Ramesh S. Food allergy overview in children // Clin Rev Allergy Immunol. - 2008. - 34. - P. 217–230.
- 13 Keet C.A., Matsui E.C., Dhillon G., Lenahan P., Paterakis M, Wood R.A. The natural history of wheat allergy // Ann Allergy Asthma Immunol. - 2009. - 102. - P. 410–415.
- 14 Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, et al. // Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study // Arch Intern Med. - 2003. - 163. - P. 286–292.
- 15 Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, Brandi G, De Franceschi L, Miglioli L, Granito A, Balli F, Tiribelli C. High prevalence of celiac disease in Italian general population // Dig Dis Sci. - 2001. - 46. - P. 1500–1505.

- 16 Marsh M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue') // *Gastroenterology*. - 1992.- 102.- P.330-354.
- 17 Sollid L.M., Markussen G., Ek J., Gjerde H., Vartdal F., Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer // *J Exp Med*.- 1989.- 169. - P. 345-350.
- 18 Elli L., Dolfini E., Bardella M.T. Gliadin cytotoxicity and in vitro cell cultures // *Toxicol Lett*. - 2003. - 146. - P. 1-8.
- 19 Schuppan D., Junker Y., Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies // *Gastroenterology*.-2009.- 137.- P. 1912-1933.
- 20 Gass J., Betune M.T., Siegel M., Spencer A., Khosla C. Combination enzyme therapy for gastric digestion of dietary gluten in celiac sprue patients// *Gastroenterology*. - 2007. - 133(2). - P. 472-480.
- 21 Molberg O., McAdam S., Lun-din K.E., Kristiansen C., Arentz-Hansen H., Kett K., Sollid L.M. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase// *Eur.J.Immunol*.- 2001.- 31(5).- P. 1317-1323.
- 22 Бельмер С.В. Целиакия// *Русский медицинский журнал*. - 1996. - №3. - С. 188-191.
- 23 Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease// *Am J Gastroenterol*. - 2013. - 108. - P. 656-676.
- 24 Rubio-Tapia A, Murray J.A. Celiac disease// *Curr Opin Gastroenterol*. - 2010.- 26. - P. 116-122.
- 25 Freeman H.J. Lymphoproliferative and intestinal malignancies in 214 patients with biopsy-defined celiac disease // *J Clin Gastroenterol*. - 2004. - 38. - P.429-434.
- 26 Catassi C., Bearzi I., Holmes G.K. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers// *Gastroenterology*. - 2005. - 128.- P. 79-86.
- 27 Bardella M.T., Elli L., De Matteis S., Floriani I., Torri V., Piodi L. Autoimmune disorders in patients affected by celiac sprue and inflammatory bowel disease//*Ann Med*.- 2009.- 41.- P. 139-143.
- 28 Elli L., Bonura A., Garavaglia D., Rulli E., Floriani I., Tagliabue G., Contiero P., Bardella M.T. Immunological comorbidity in coeliac disease: associations, risk factors and clinical implications // *J Clin Immunol*.- 2012.- 32.- P. 984-990.
- 29 Elli L., Discepolo V., Bardella M.T., Guandalini S. Does gluten intake influence the development of celiac disease-associated complications?// *J.Clin.Gastroenterol*.- 2014.- 48.-P. 13-20.
- 30 Lee S.K., Lo W., Memeo L., Rotterdam H., Green P.H. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet//*Gastrointest Endosc*.- 2003.- 57.-P.187-191.
- 31 Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Carella G, Malagoli A, Ferrante G, Cesana BM, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet//*Aliment Pharmacol Ther*.- 2009.- 29.- P.1299-1308.
- 32 Bardella MT, Elli L, Velio P, Fredella C, Prampolini L, Cesana B. Silent celiac disease is frequent in the siblings of newly diagnosed celiac patients// *Digestion*.- 2007.- 75.- P.182-187.
- 33 Van der Windt D.A., Jellema P., Mulder C.J., Kneepkens C.M., van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review// *JAMA*. -2010.- 303.-P. 1738-1746.
- 34 Leffler D.A., Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease// *Am J Gastroenterol*.- 2010.- 105.-P. 2520-2524.
- 35 Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R., Giersiepen K, Branski D., Catassi C., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease// *J Pediatr.Gastroenterol Nutr*.- 2012.-54.-P.136-160.
- 36 Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., Troncone R., Giersiepen K, Branski D, Catassi C, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. - 2012. - 54. - P. 136-160.
- 37 Megiorni F., Mora B., Bonamico M., Barbato M., Montuori M., Viola F., Trabace S., Mazzilli M.C. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects // *Am.J Gastroenterol*. - 2008.-103.-P. 997-1003.
- 38 Thomas H.J., Ahmad T., Rajaguru C., Barnardo M., Warren B.F., Jewell D.P. Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. // *Scand J Gastroenterol*. - 2009. - 44.- P. 1076-1083.
- 39 Kaukinen K., Partanen J., Mäki M., Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease // *Am. J Gastroenterol*. - 2002.- 97. - P. 695-699.
- 40 Pallav K., Leffler D.A., Tariq S., Kabbani T., Hansen J., Peer A., Bhansali A., Najarian R., Kelly C.P. Noncoeliac enteropathy: the differential diagnosis of villous atrophy in contemporary clinical practice // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2012.- 35. - P. 380-390.
- 41 Edling L., Rathsman S., Eriksson S., Bohr J. Celiac disease and giardiasis: a case report // *Eur J Gastroenterol Hepatol*.- 2012.- 24.- P. 984-987.
- 42 Leffler D., Schuppan D., Pallav K., Najarian R., Goldsmith J.D., Hansen J., Kabbani T., Dennis M., Kelly C.P. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease // *Gut*.- 2013.- 62.- P. 996-1004.
- 43 Rostom A., Murray J.A., Kagnoff M.F. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease// *Gastroenterology*. - 2006.- 131.- P. 1981-2002.
- 44 Leffler D., Schuppan D., Pallav K., Najarian R., Goldsmith J.D., Hansen J., Kabbani T., Dennis M., Kelly C.P. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease// *Gut*.- 2013.- 62.-P. 996-1004.
- 45 Caproni M., Antiga E., Melani L., Fabbri P., Italian Group for Cutaneous Immunopathology: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis// *J Eur Acad Dermatol Venereol* .-2009.- 23.- P. 633-638.

46 Abele M., Sch Is L., Schwartz S., and Klockgether T. Prevalence of antigliadin antibodies in ataxia patients // Neurology.- 2003.- 60.-P. 1674-1675.

А.М. МЕСОВА, Д.М. САНБАЕВ

ГЛЮТЕНДІ КӨТЕРЕ АЛМАУШЫЛЫҚҚА БАЙЛАНЫСТЫ АУРУЛАРДЫҢ АЖЫРАТУ ДИАНОСТИКАСЫ
(ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)

Түйін: Осы мақалада глютенді көтере алмаушылықтың 3 негізгі түрі: аллергиялық энтеропатия (глютенге аллергия), аутоиммундық (целиакия, герпетиформды дерматит, глютенді атаксия), иммундық жанамалық (аутоиммунды емес аллергиялық емес глютенді көтере алмаушылық) талданады. Аллергиялық энтеропатия кезінде иммуноглобулин Е жоғарлайды. Целиакия кезінде тіндік транслутаминазаға қарсы арнайы антиденелер, антиэндомизиалды антиденелер, биопсия кезінде жіңішке ішектің шырышты қабатының атрофиясы анықталады. Аутоиммундық емес аллергиялық емес глютенді көтере алмаушылық кезінде целиакияның белгілері болғанымен, биопсияда морфологиялық өзгерістер анықталмайды, целиакияға тән арнайы антиденелер өзгермейді. Глютенге сезімталдық тек целиакияда ғана емес, басқа да ауруларда кездеседі, бұл анамнез, клиникалық және лабораторлы мәліметтерді толықтай талдап, мультидисциплинарлы көзқарас танытуды қажет етеді.

Түйінді сөздер: целиакия, глютен, аглютенді емдәм, герпетиформды дерматит, глютенді атаксия

A.M. MESSOVA, D.M. SANBAYEV

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF GLUTEN-RELATED DISORDERS
(REVIEW)

Resume: This article will present three main forms of gluten-related disorders: allergic enteropathy (allergy to gluten), autoimmune (celiac disease, dermatitis herpetiformis, gluten ataxia), immune-mediated (nonautoimmune non-allergic gluten sensitivity). There is an increase immunoglobulin E at allergic enteropathy. In celiac disease defined specific antibodies to tissue transglutaminase and antiendomysial, at biopsy revealed atrophy of the small intestinal mucosa. At nonautoimmune non-allergic gluten sensitivity, patients with a clinical picture of celiac disease, but in biopsy morphological changes are not detected, and do not change specific to celiac disease antibodies. Sensitivity to gluten is found not only in celiac disease, and in a number of diseases that require a multidisciplinary approach and a careful analysis of the history, clinical and laboratory data.

Keywords: celiac disease, gluten, gluten-free diet, dermatitis herpetiformis, gluten ataxia