

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr90770>

# Целиакия, аллергия к пшенице, нецелиакийная чувствительность к глютену: актуальные вопросы патогенеза и диагностики глютенассоциированных заболеваний

Ю.А. Каминарская

000 «Клиники Чайка», Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Традиционно потребление пшеницы и других глютеносодержащих круп является важной частью диеты большинства людей во всём мире. Однако широкое распространение глютеносодержащих продуктов привело к увеличению случаев побочных реакций, связанных с их потреблением, — целиакии, аллергии на пшеницу, а также распространённой в последние годы нецелиакийной чувствительности к глютену.

Глютенассоциированные заболевания обладают во многом схожими клиническими проявлениями (боль в животе, вздутие, диарея, тошнота, рвота), при этом патогенетические механизмы, лежащие в основе целиакии и аллергии на пшеницу, достаточно хорошо изучены (в обоих случаях возникает иммунный ответ при употреблении белков пшеницы), и разработаны эффективные методы их лечения. В то же время нецелиакийная чувствительность к глютену является предметом дискуссий, нет полного понимания процессов, лежащих в основе этого заболевания, и, соответственно, единого подхода к диагностике и лечению. На сегодняшний день нецелиакийная чувствительность к глютену является диагнозом исключения, который устанавливается при отсутствии маркеров целиакии или аллергии на пшеницу и улучшении самочувствия на фоне безглютеновой диеты.

Безглютеновая диета является наиболее эффективным методом лечения глютенассоциированных заболеваний, но, как и любые строгие ограничения в питании, полный отказ от потребления глютена может приводить к снижению поступления таких важных питательных веществ, как пищевые волокна, белок, микронутриенты. В последние годы многие люди, не консультируясь с врачом, сами устанавливают себе диагноз нецелиакийной чувствительности к глютену и отказываются от его потребления по собственному желанию, что связано с распространённым, но не обоснованным научно предположением о токсичности глютена для человека.

Согласно существующим рекомендациям, только подтверждённый диагноз целиакии и аллергии на пшеницу является основанием для соблюдения строгой безглютеновой диеты.

Обзор посвящён современной концепции иммунологических реакций, лежащих в основе глютенассоциированных заболеваний, и предполагаемых перспектив в развитии методов лечения.

**Ключевые слова:** аллергия; целиакия; глютен; глютеносодержащие продукты; пшеница.

## Как цитировать

Каминарская Ю.А. Целиакия, аллергия к пшенице, нецелиакийная чувствительность к глютену: актуальные вопросы патогенеза и диагностики глютенассоциированных заболеваний // Клиническое питание и метаболизм. 2021. Т. 2, № 3. С. 113–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr90770>

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr90770>

# Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac sensitivity to gluten: topical issues of the pathogenesis and diagnosis of gluten-associated diseases

Yuliya A. Kaminarskaya

Chaika Health, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Historically, wheat and other gluten-containing grains have been an essential part of the diet of many people worldwide. However, the widespread use of gluten-containing products has led to an increased incidence of adverse reactions associated with their consumption, such as celiac disease and wheat allergy, as well as nonceliac gluten sensitivity, which has become common in recent years.

Gluten-associated diseases have similar clinical manifestations (abdominal pain, bloating, diarrhea, nausea, and vomiting). The pathogenetic mechanisms underlying celiac disease and wheat allergy are quite well understood; in both cases, an immune response occurs when wheat proteins are consumed, both with effective treatment. Nonceliac gluten sensitivity is the subject of discussion; however, the processes underlying this disease are not fully understood; thus, its diagnosis and treatment have no unified approach. To date, nonceliac gluten sensitivity is a diagnosis of exclusion, which is established in the absence of markers of celiac disease or wheat allergy and improved following a gluten-free diet.

A gluten-free diet is the most effective treatment for gluten-related diseases. However, like any other strict dietary restriction, gluten avoidance can result in reduced intakes of important nutrients, such as dietary fiber, protein, and micronutrients. In recent years, an increasing trend is found in the general population without confirmed gluten-related disorders that gluten-free product consumption or gluten-free diet adherence since gluten avoidance can improve well-being or gluten can be toxic for all human beings

According to current guidelines, only patients diagnosed with celiac disease or wheat allergy are advised to follow a strict gluten-free diet.

Herein, the modern conception of the immunopathology of gluten-related diseases and an overview of new potential therapies are presented.

**Keywords:** allergy; celiac disease; gluten; gluten-free; gluten sensitivity; wheat.

## To cite this article

Kaminarskaya YuA. Celiac disease, wheat allergy, and nonceliac sensitivity to gluten: topical issues of the pathogenesis and diagnosis of gluten-associated diseases. *Clinical nutrition and metabolism*. 2021;2(3):113–124. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr90770>

Received: 21.12.2021

Accepted: 29.12.2021

Published: 03.02.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Почти 10 000 лет назад глютенсодержащие зерновые культуры стали важным компонентом рациона большинства людей во всём мире. Глютен и глютенподобные пептиды — это основные запасные белки пшеницы и других круп, например ржи и ячменя, которые также могут быть обнаружены в солоде, тритикале, туранской пшенице. Высокое потребление глютенсодержащих зерновых культур, помимо всего прочего, связано с адсорбционной способностью зерна, что позволяет достигать стабильной упругоэластичной структуры при приготовлении разнообразных продуктов в сочетании с отличными органолептическими свойствами.

Однако широкое распространение глютенсодержащих продуктов привело к увеличению случаев побочных реакций, связанных с их потреблением, — целиакии, аллергии на пшеницу, а также распространённой в последние годы нецелиакичной чувствительности к глютену [1]. Такие заболевания обозначают термином «глютен-ассоциированные».

Наиболее эффективным методом лечения глютен-ассоциированных заболеваний является безглютеновая диета. Как и любые строгие ограничения в питании, полный отказ от потребления глютена может приводить к снижению поступления таких важных питательных веществ, как пищевые волокна, белок, микронутриенты [2]. Несмотря на это, безглютеновая диета становится всё более распространённой среди общей популяции, поскольку данный тип питания позиционируется как здоровый выбор, способный помочь в уменьшении массы тела [3]. Многие люди отказываются от потребления глютена по собственному желанию и, не консультируясь с врачом, сами устанавливают себе диагноз нецелиакичной чувствительности к глютену, поскольку не все доктора признают существование такого заболевания и не всегда знают, что можно предложить пациентам [4, 5]. И если в целом есть чёткое представление о патогенезе таких заболеваний, как целиакия и аллергия на пшеницу, то исследования нецелиакичной чувствительности к глютену только начались.

Выявление механизмов развития глютенассоциированных заболеваний даст ключ к пониманию побочных реакций на глютен у разных групп пациентов, позволит разработать как новые лекарственные препараты, так и более чёткие рекомендации по подбору лечения.

## ЦЕЛИАКИЯ

Целиакия является аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется развитием атрофии слизистой оболочки тонкого кишечника при употреблении глютена у пациентов с генетической предрасположенностью. Распространённость заболевания — около 0,5–1% в общей популяции [4, 6].

## Факторы риска

К наиболее изученным генетическим факторам риска заболевания относят экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) класса II — HLA-DQ2 и HLA-DQ8. У большинства пациентов с целиакией выявляется галотип HLA-DQ2.5, в остальных случаях определяется DR-4-DQ8 [7]. Данные специфические изменения белков МНС играют основную роль в развитии аутоиммунного процесса при целиакии и являются важнейшими факторами риска. Помимо этого, были выявлены полиморфизмы генов ИЛ-2 и ИЛ-21 — цитокинов, вносящих основной вклад в воспалительный процесс при целиакии, которые также могут обуславливать предрасположенность к данному заболеванию [8]. Дополнительными факторами риска являются низкое разнообразие микробиоты, вирусные инфекции [9, 10]. Согласно результатам исследований, вирусы, вызывающие кишечные инфекции, такие как реовирусы и другие виды, могут нарушать иммунный гомеостаз кишечника и провоцировать развитие аутоиммунных реакций [10].

Основным фактором внешней среды, влияющим на развитие целиакии, является потребление глютена и глютенподобных белков [7]. После потребления глютен частично гидролизуется в пищеварительной системе с образованием нативных пептидов, которые в свою очередь не подвергаются дальнейшему протеолизу и проникают в подслизистую оболочку тонкого кишечника. К таким пептидам относятся  $\alpha$ -,  $\omega$ -,  $\gamma$ -глиадины, производные глютена из различных сортов пшеницы, а также глютеины других круп, как, например, гордеин, содержащийся в ячмене, и секалин из ржи, каждый из которых подвергается дезаминированию трансклутаминой 2 (также называемой тканевой трансклутаминой, ТГ2) [11, 12]. Дезаминированные пептиды обладают большим сродством к связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 антигенпрезентирующих клеток [13]. Выраженность данного процесса, по результатам исследований, более высокая для современных сортов пшеницы, чем у ранее используемых [14].

## Иммунологические реакции в основе целиакии

В результате взаимодействия дезаминированных пептидов с HLA DQ2 и DQ8 рецепторами антигенпрезентирующих клеток происходит активация Т-лимфоцитов. Это приводит к высвобождению таких провоспалительных факторов, как гамма-интерферон, фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-2 (ИЛ-2). Возникает воспалительный процесс в кишечнике, что вызывает атрофию ворсинок тонкого кишечника, глубокое повреждение тканей [15]. Важный вклад в развитие данного состояния вносят интраэпителиальные лимфоциты кишечника. Возникновение глютенспецифической генерации CD4+ Т-лимфоцитов приводит к формированию стойкого местного иммунного ответа. При контакте с глютенем CD4+ Т-лимфоциты производят большое количество ФНО- $\gamma$ ,

ИЛ-2 и ИЛ-21, чем способствуют развитию воспалительного процесса [16]. Немаловажным звеном патогенеза целиакии является также нарушение ограничения воспаления. Несмотря на то, что количество Т-регуляторных клеток не изменяется при целиакии, исследования *in vitro* показали снижение их функциональной активности [17]. Патогенез целиакии представлен на рис. 1.

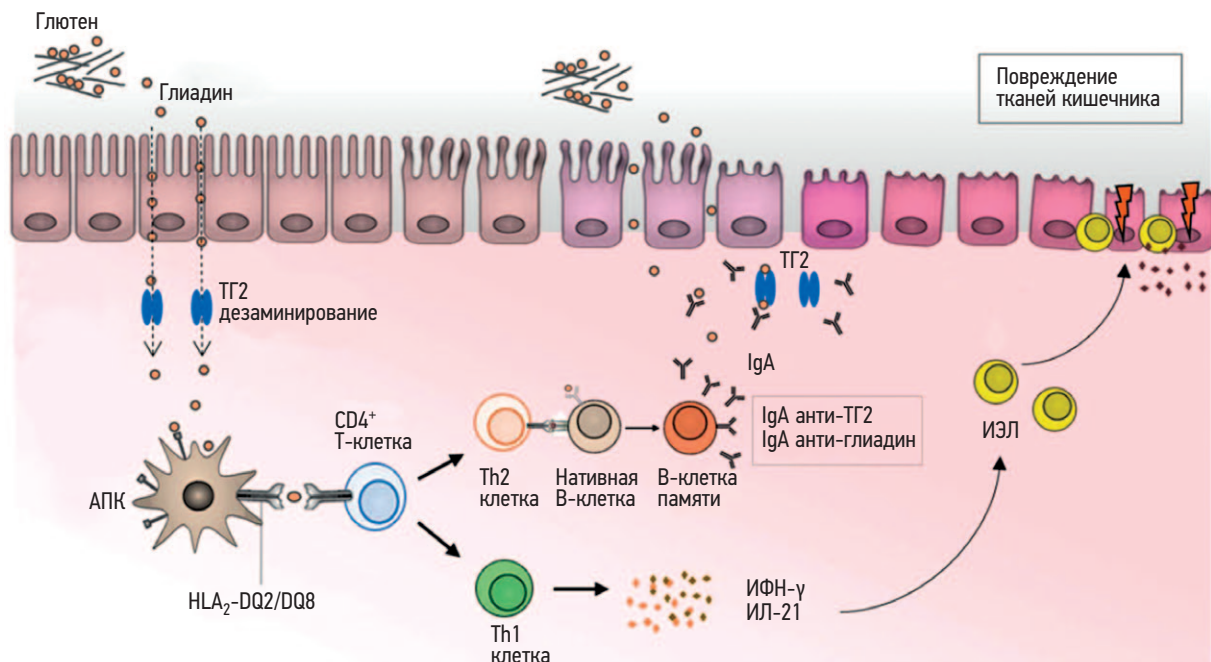
Вклад ТГ2 в развитии целиакии заключается не только в дезаминировании глютенподобных пептидов, но и в том, что данный фермент является мишенью для продукции антител [18]. В норме антитела против ТГ2 не вырабатываются, однако специфичные В-лимфоциты против ТГ2 присутствуют. Производство антител возможно при содействии глиадинспецифических CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в том случае, если глиадин и ТГ2 связаны в слизистой оболочке тонкого кишечника [19]. Антитела к ТГ2 в основном представлены IgA и в меньшей степени IgM и IgG. Несмотря на высокую аффинность антител к ТГ2, уровень антител не снижает активность фермента [20]. На самом деле, имеются данные о том, что антитела способствуют мобилизации Ca<sup>2+</sup>, что приводит к внутриклеточной активации ТГ2 [21]. Несмотря на то, что окончательная роль антител к ТГ2 в развитии целиакии не до конца ясна, выявлена прямая зависимость между уровнем аутоантител и выраженностью воспалительного процесса в кишечнике [22].

Более того, IgA к ТГ2 являются специфичным и чувствительным маркером целиакии и выявляются практически у всех пациентов [23].

### Клиническая картина, диагностика и лечение целиакии

Целиакия может проявляться у людей любого возраста. Наиболее распространёнными симптомами являются боль в животе и диарея, которая может носить как транзиторный, так и постоянный характер. Помимо этого, могут беспокоить тошнота, вздутие живота и потеря веса [7, 24]. К частым внекишечным проявлениям относят усталость, дефицит железа, герпетический дерматит [24–26]. Низкая минеральная плотность костей вследствие развития синдрома мальабсорбции часто обнаруживается у детей при постановке диагноза целиакии, а в тяжёлых случаях может быть причиной развития переломов и остеопороза у взрослых [27]. Существует предположение, что свойственные целиакии частые неврологические осложнения взаимосвязаны с уровнем аутоантител к ТГ2 [28, 29]. Для пациентов с целиакией характерно более частое развитие других аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет 1-го типа; болезнь Аддисона и др.) [30, 31].

Для постановки диагноза целиакии используют серологические тесты и биопсию залуковичного отдела



**Рис. 1.** Патогенез целиакии: после дезаминирования глютенных пептидов происходит процесс антигенной презентации. HLA<sub>2</sub>-DQ2/DQ8 антигенпрезентирующие клетки (АПК) представляют данные пептиды CD4<sup>+</sup> Т-клеткам, которые в свою очередь запускают иммунный ответ. С одной стороны, происходит активация Th1-клеток с продукцией большого количества цитокинов (ИФН-γ, ИЛ-21), что способствует повреждению тканей за счёт стимуляции интраэпителиальных лимфоцитов (ИЭЛ). Помимо этого, CD4<sup>+</sup> Т-клетки также индуцируют ответ Th2 и способствуют клональной экспансии В-клеток и продукции антител IgA против ТГ2 и глиадин.

**Fig. 1.** Pathogenesis of celiac disease. After deamination of gluten peptides process of antigen-presentation begins. HLA<sub>2</sub>-DQ2/DQ8 antigen presenting cells (APC) present this peptides to CD4<sup>+</sup> T-cells which are key in the initiation of the inflammatory response. On one hand, they promote a Th1 response in which large amounts of IFN-γ and IL-21 are produced contributing to the activation of Intestinal intraepithelial lymphocytes (IELs). CD4<sup>+</sup> T-cells also induce a Th2 response and promote the clonal expansion of B-cells and production of IgA antibodies against TG2 and gliadin.



двенадцатиперстной кишки. Скрининг крови на IgA к ТГ2 с учётом высокой специфичности и чувствительности анализа признан методом выбора [24, 31]. Однако важно помнить, что у пациентов с дефицитом IgA такой анализ может быть неинформативным, поэтому возможно использование альтернативных вариантов: определение IgG к TG2, IgG к EMA и IgG к деамидированным пептидам глиадина. При выявлении положительного результата серологического теста у взрослых рекомендуется подтверждать диагноз проведением биопсии. В случае получения однозначных результатов гистологии дополнительное определение HLA-генотипа не требуется. У детей с типичной клинической картиной заболевания при высоком титре IgA к ТГ2 (более чем в 10 раз превышающем норму), наличии антител к эндомизию и HLA-генотипе, предрасполагающем к развитию целиакии, проведение биопсии двенадцатиперстной кишки не является обязательным [31].

Общепризнанным методом лечения целиакии является соблюдение строгой безглютеновой диеты в течение всей жизни. Учитывая новые данные о патогенетических механизмах целиакии, разрабатываются альтернативные варианты терапии: например, в ходе III фазы исследования препарат ацетат ларазотида, предотвращающий транслокацию глютена через слизистый барьер, показал свою эффективность в уменьшении выраженности гастроинтестинальных симптомов при целиакии по сравнению с плацебо [32]. Изучается также новое лекарственное средство латиглутеназа — протеаза, расщепляющая глютен на небольшие пептиды, которые в свою очередь не обладают иммуногенностью [33]. Помимо этого, рассматривается вариант создания вакцин, которые позволят моделировать работу глютенспецифических Т-лимфоцитов [34] и моноклональных антител для блокирования провоспалительных цитокинов, участвующих в повреждении кишечника при целиакии [35].

## АЛЛЕРГИЯ НА ПШЕНИЦУ

### Иммунологические реакции в основе аллергической реакции на пшеницу

Сходство между целиакией и аллергической реакцией на пшеницу (АНП) заключается в том, что в обоих случаях возникает иммунный ответ при употреблении белков пшеницы. Однако в основе АНП лежит IgE-опосредованная реакция, которая не всегда возникает на белки похожих злаков, как, например, ячменя или ржи [36]. Начальным этапом формирования АНП является взаимодействие белков пшеницы в качестве антигена с антигенпрезентирующими клетками. После презентации происходит формирование Th2-клеток, выделение провоспалительных факторов ИЛ-3 и ИЛ-13, в результате чего активируется процесс пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, стимулируется выработка IgE. При повторном взаимодействии с аллергеном IgE связываются со своим рецептором FcεR1, расположенным на базофилах

и плазматических клетках, после чего происходят активация воспалительных и вазоактивных медиаторов и развитие воспаления, распространение которого может ограничиваться как местной реакцией, так и приводить к тяжёлому системному ответу. Данный механизм развития АНП представлен на рис. 2.

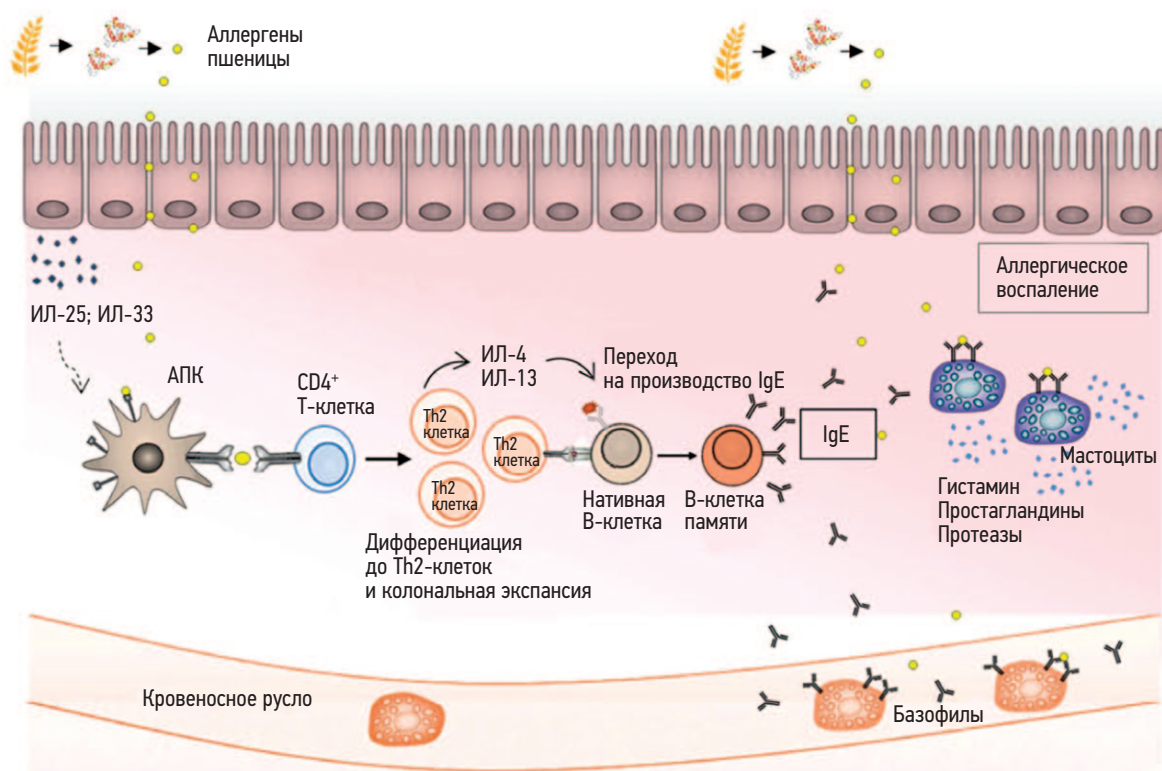
### Клиническая картина, диагностика и лечение аллергической реакции на пшеницу

Наиболее часто АНП диагностируется у детей, поскольку у большинства пациентов данная аллергическая реакция проходит в школьном возрасте [37, 38]. Распространённость АНП, по данным разных авторов, варьирует от 0,33 до 1,17% [4, 5]. Для АНП характерна разная клиническая картина, зависящая в основном от возрастной группы. К наиболее распространённым проявлениям можно отнести рвоту, боли в животе, крапивницу, ангионевротический отёк, анафилаксию, кожные высыпания, респираторные симптомы («астма пекаря»). У взрослых, несмотря на низкую распространённость АНП, наиболее часто наблюдается анафилаксия, возникающая на фоне физической активности (иногда на приём аспирина) после употребления пшеницы (анафилаксия на пшеницу, индуцированная физической нагрузкой). Механизм развития анафилаксии на пшеницу, индуцированной физической нагрузкой, связывают с усилением проницаемости и абсорбции аллергенов в кишечнике на фоне интенсивных нагрузок [39].

«Астма пекаря» — распространённое профессиональное заболевание, провоцирующим фактором которого является вдыхание сырой пшеничной муки [40]. Проявляется данный вид аллергии в виде ринита, астматических симптомов, иногда конъюнктивита и кожных высыпаний. Потребление продуктов, прошедших термическую обработку, не вызывает развитие симптомов [41, 42].

Диагностика АНП базируется на подробном сборе анамнеза заболевания, оценке клинических проявлений и лабораторном подтверждении. В качестве первоначального обследования применяют анализ крови на специфические IgE к пшенице и кожные скарификационные пробы. При подозрении на АНП, связанной с потреблением в пищу пшеницы, золотым стандартом подтверждения аллергии является двойная слепая плацебоконтролируемая пероральная провокационная проба. Несмотря на то, что этот тест считается безопасным, рекомендуется его проведение при участии медицинского персонала, поскольку не исключены анафилактические реакции [43].

Постановка диагноза анафилаксии на пшеницу, индуцированной физической нагрузкой, более сложная, но также включает сбор подробного анамнеза и анализ на IgE к пшенице, в ряде случаев проводится провокационный тест с физической нагрузкой после потребления пшеницы [44, 45]. В то же время диагноз «астмы пекаря» основывается на истории заболевания, наличии специфических IgE и/или положительных результатов скарификационных тестов, положительном бронхопровокационном



**Рис. 2.** Патогенез аллергии на пшеницу. Развитие аллергии может быть обусловлено различными белками, входящими в состав пшеницы (чаще всего для их обозначения используется термин «аллергены пшеницы»). Наибольшую роль в развитии аллергической реакции играют Th2-клетки, которые запускают продукцию IgE В-клетками. После повторного потребления аллергена IgE-антитела взаимодействуют со своими рецепторами на поверхности мастоцитов и базофилов, в результате чего происходит распознавание аллергенов, высвобождение воспалительных и вазоактивных медиаторов и развитие аллергического воспаления.

**Fig. 2.** Pathogenesis of wheat allergy. Wheat allergy can be triggered by several wheat proteins, named as allergens. Th2 cells play an essential role in the induction of IgE by B-cells in the initial phase of the allergic response. After a new consumption of allergen, IgE antibodies bound to their receptors on mast cells and basophils, recognize specific, which leads to consequent cell activation and release of inflammatory and vasoactive mediators. As a result, allergic inflammation is elicited.

тесте, признанным золотым стандартом [45]. Лечение АНП в большинстве случаев предусматривает отказ от потребления аллергена; в случае анафилаксии на пшеницу, индуцированной физической нагрузкой, — отказ от физической нагрузки в течение 6 ч после потребления продуктов, содержащих пшеницу [45].

Другим возможным методом является применение различных вариантов иммунотерапии, наиболее изученным из которых является оральная иммунотерапия. Так, по данным исследования, проведённого в Японии с участием 18 детей с анафилаксией на пшеницу, за 2 года применения оральной иммунотерапии было достигнуто значительное снижение выраженности клинических проявлений. Часть детей смогла потреблять большее количество пшеницы без развития симптомов, снизился уровень специфических IgE, а у 60% участников достигнута толерантность к аллергену [46]. Продемонстрированная в исследовании эффективность оральной иммунотерапии согласуется с результатами работ других авторов, но метод не является общепризнанным, поскольку все проведённые исследования имели ограничения по размеру выборки и отсутствию группы контроля [47, 48].

## НЕЦЕЛИАКИЙНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГЛЮТЕНУ

Определение нецелиакийной чувствительности к глютену (НЧГ) — предмет споров в научном сообществе, поскольку не существует понимания патогенеза синдрома, более того, не исключается роль других компонентов пшеницы, помимо глютена, в развитии заболевания [49–51]. Так, например, рассматривается роль ингибиторов амилазы и трипсина, ферментируемых олиго-, моно-, дисахаридов, полиолов (fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols, FODMAP) как факторов, способствующих появлению клинических симптомов [52, 53] или даже выступающих триггером для развития НЧГ у ряда пациентов [49, 54].

Помимо этого, достаточно часто НЧГ сочетается с таким заболеванием, как синдром раздражённого кишечника, что также затрудняет диагностику. Именно поэтому определить точную распространённость заболевания сложно: по разным данным, она варьирует от 0,16 до 13% [4, 5]. Чаще всего под НЧГ понимают синдром, включающий в себя различные кишечные и внекишечные

**Таблица.** Симптомы нецелиакийной непереносимости глютена

**Table.** Symptoms of nonceliac gluten sensitivity

Группы проявлений	Симптомы
Кишечные симптомы	Боль/дискомфорт в животе, метеоризм, диарея, чередование запоров и диареи
Внекишечные симптомы	Слабость, головная боль, боль в мышцах и суставах, кожные высыпания, депрессия, нарушения сна и др.

симптомы (таблица) после приёма глютеносодержащих продуктов у лиц без целиакии или АНП [55].

Несмотря на схожесть клинической картины с АНП и целиакией, при обследовании лиц с НЧГ не выявляются ни специфические IgE, ни IgA к ТГ2, ни характерные для целиакии морфологические изменения тонкого кишечника [50].

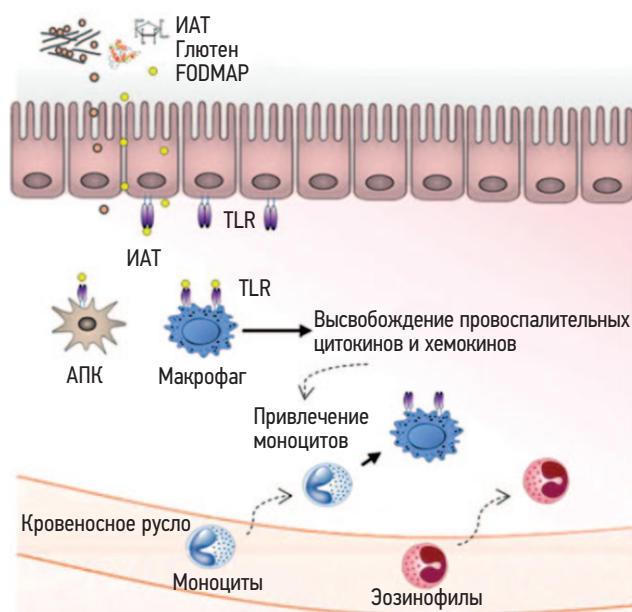
Специфических маркеров НЧГ не определено, критериями диагностики являются исключение целиакии и АНП, объективное улучшение самочувствия после отказа или уменьшения потребления глютена. В 2014 г. на международной встрече экспертов по НЧГ в Салерно было предложено использовать в качестве золотого стандарта диагностики двойную слепую плацебоконтролируемую перекрёстную пробу с глютенем [55], когда пациент получает два одинаковых продукта, в один из которых добавлен глютен. Однако на сегодняшний день существует проблема стандартизации метода, поскольку необходимо добиться полной идентичности вкуса обоих продуктов, что, возможно, будет достигнуто в ближайшие годы [56, 57].

### Предполагаемый патогенез нецелиакийной чувствительности к глютену

Изначально участие иммунной системы в развитии НЧГ подвергалось сомнению, тем не менее всё больше исследований указывают на преимущественное участие врождённого иммунитета, не отрицая при этом роли приобретённого иммунитета. Так, при изучении образцов биопсии кишечника выявлено, что у пациентов с НЧГ более выражена экспрессия Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR), участвующих в реакциях врождённого иммунитета 1-го и 2-го типа, по сравнению со здоровыми участниками исследования. При НЧГ, в отличие от целиакии, наблюдаются лишь небольшое увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов, меньшая экспрессия цитокинов, характерных для реакций приобретённого иммунитета [50]. Характерные для целиакии гаплотипы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 при НЧГ встречаются чуть чаще, чем в популяции [50]. Учитывая все эти данные, возникло предположение о преимущественном влиянии врождённого иммунитета на развитие НЧГ. Предполагаемый механизм развития НЧГ представлен на рис. 3.

Как уже говорилось ранее, помимо глютена также рассматривается влияние других компонентов круп, которые могут быть причастны к активации иммунного ответа. Так, было показано, что содержащиеся в пшенице ингибиторы амилазы и трипсина могут активировать дендритные клетки путём взаимодействия с TLR 4-го типа

наряду с макрофагами и моноцитами [52, 58], потенциально приводить к стимуляции реакций врождённого иммунитета [52, 58]. Производное глиадина, 33-мерный пептид, также способен взаимодействовать с TLR 2-го и 4-го типов, стимулируя выработку провоспалительных цитокинов и развитие воспалительного процесса [59]. Однако выраженность воспаления и возможное повреждение тканей намного ниже, чем при целиакии и АНП,



**Рис. 3.** Предполагаемый механизм развития нецелиакийной чувствительности к глютену. В основе патогенеза, наиболее вероятно, лежат реакции врождённого иммунитета за счёт активации TLR-рецепторов иммунных клеток. Помимо влияния глютена, также предположительную роль в развитии нецелиакийной чувствительности к глютену играют ингибиторы амилазы и трипсина (ИАТ), ферментируемые олиго-, моно-, дисахариды, полиолы (FODMAP), которые также могут активировать дендритные клетки и макрофаги через TLR4. Данное взаимодействие приводит к выбросу провоспалительных цитокинов и хемокинов, инфильтрации тканей эозинофилами, однако не приводит к повреждению слизистой оболочки кишечника. АПК — антигенпрезентирующая клетка.

**Fig. 3.** Possible mechanism of nonceliac gluten sensitivity. The pathogenesis is expected to be based on innate immune responses due to the activation of TLR receptors of immune cells. In addition to the influence of gluten, amylase and trypsin inhibitors (ATIs), fermentable oligo-, mono-, disaccharides, polyols (FODMAPs) can also activate dendritic cells and macrophages through TLR4 and play a potential role in the development of non-celiac gluten sensitivity. This interaction results in the release of pro-inflammatory cytokines and chemokines, infiltration of tissues by eosinophils, but does not lead to damage to the intestinal mucosa. АПК — antigen presenting cells.



что приводит к развитию менее выраженной клинической картины [60].

Лечение НЧГ подразумевает снижение или отказ от продуктов, содержащих глютен. Имеются данные, что это заболевание может носить транзиторный характер [49, 51, 55], в связи с чем после периода ограничения потребления глютена возможна попытка постепенного возвращения этих продуктов в рацион [61]. Некоторые пациенты с НЧГ отмечают улучшение самочувствия на фоне соблюдения диеты с ограничением FODMAP [53, 62]. Помимо этого, было выявлено, что более старые сорта пшеницы обладают меньшей иммуногенностью при глютенассоциированных заболеваниях [63]. Для пациентов с целиакией потребление даже таких вариантов пшеницы невозможно, однако предполагается, что это может стать альтернативой отказу от глютена при НЧГ [64].

Соблюдение безглютеновой диеты приводит к ограничению поступления многих важных макро- и микронутриентов и не является вариантом здорового питания, поэтому рекомендуется только после тщательного обследования и в случае выявления глютенассоциированного заболевания [3, 49, 65, 66]. Отрицание существования проблемы НЧГ приводит к неконтрольному самолечению и безосновательному соблюдению безглютеновой диеты. Возможность постановки точного диагноза врачом и правильный подбор диетотерапии помогут в решении данной проблемы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глютенассоциированные заболевания обладают во многом схожими клиническими проявлениями, развитие которых во всех случаях происходит после потребления глютенсодержащих продуктов. Патогенетические механизмы, лежащие в основе целиакии и АНП, достаточно хорошо изучены, разработаны их эффективные методы лечения, в то время как НЧГ является предметом дискуссий, нет полного понимания процессов, лежащих в основе этого заболевания, и, соответственно, единого подхода

к диагностике и лечению. Несмотря на возникшее предположение о роли врождённого иммунитета в патогенезе НЧГ, пока не определены специфические биомаркеры. Таким образом, НЧГ является диагнозом исключения, который устанавливается при отсутствии маркеров целиакии или АНП и улучшении самочувствия на фоне безглютеновой диеты. Немаловажно подтверждение НЧГ при помощи двойной слепой плацебоконтролируемой перекрёстной пробы с глютенем, которая признана золотым стандартом диагностики. Стоит отметить, что в случае НЧГ не исключается роль не только непосредственно глютена, но и других компонентов круп, как, например, ингибиторов амилазы и трипсина, FODMAP.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования патогенеза НЧГ, выявление специфических маркеров заболевания для более точной установки диагноза и правильного подбора лечения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при подготовке данной статьи.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад автора.** Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The author declare no competing interests.

**Author's contribution.** The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lebowhl B., Sanders D.S., Green P.H. Coeliac disease // *Lancet*. 2018. Vol. 391, N 10115. P. 70–81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8
2. Rai S., Kaur A., Chopra C.S. Gluten-Free products for celiac susceptible people // *Front Nutr*. 2018. Vol. 5. P. 116. doi: 10.3389/fnut.2018.00116
3. Reilly N.R. The gluten-free diet: recognizing fact, fiction, and fad // *J Pediatr*. 2016. Vol. 175. P. 206–210. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.014
4. Cabrera-Chávez F., Dezar G.V., Islas-Zamorano A.P., et al. Prevalence of self-reported gluten sensitivity and adherence to a gluten-free diet in argentinian adult population // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 1. P. 81. doi: 10.3390/nu9010081
5. Ontiveros N., Rodríguez-Bellegarrigue C.I., Galicia-Rodríguez G., et al. Prevalence of self-reported gluten-related disorders and adherence to a gluten-free diet in salvadoran adult population // *Int J Environ Res Public Health*. 2018. Vol. 15, N 4. P. 786. doi: 10.3390/ijerph15040786
6. Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project // *Ann Med*. 2010. Vol. 42, N 8. P. 587–595. doi: 10.3109/07853890.2010.505931
7. Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потапов А.С., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. Москва, 2015. 22 с.
8. Guo C.C., Huang W.H., Zhang N., et al. Association between IL2/IL21 and SH2B3 polymorphisms and risk of celiac disease: a meta-analysis // *Genet Mol Res*. 2015. Vol. 14, N 4. P. 13221–13235. doi: 10.4238/2015
9. Wacklin P., Kaukinen K., Tuovinen E., et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease // *Inflamm Bowel Dis*. 2013. Vol. 19, N 5. P. 934–941. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828029a9



10. Brown J.J., Jabri B., Dermody T.S. A viral trigger for celiac disease // *PLoS Pathog.* 2018. Vol. 14, N 9. P. e1007181. doi: 10.1371/journal.ppat.1007181
11. Tye-Din J.A., Stewart J.A., Dromey J.A., et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease // *Sci Transl Med.* 2010. Vol. 2, N 41. P. 41ra51. doi: 10.1126/scitranslmed.3001012
12. Camarca A., Anderson R.P., Mamone G., et al. Intestinal T cell responses to gluten peptides are largely heterogeneous: implications for a peptide-based therapy in celiac disease // *J Immunol.* 2009. Vol. 182, N 7. P. 4158–4166. doi: 10.4049/jimmunol.0803181
13. Hausch F., Shan L., Santiago N.A., et al. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002. Vol. 283, N 4. P. G996–1003. doi: 10.1152/ajpgi.00136.2002
14. Ribeiro M., Rodriguez-Quijano M., Nunes F.M., et al. New insights into wheat toxicity: Breeding did not seem to contribute to a prevalence of potential celiac disease's immunostimulatory epitopes // *Food Chem.* 2016. Vol. 213. P. 8–18. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.06.043
15. Risnes L.F., Christophersen A., Dahal-Koirala S., et al. Disease-driving CD4+ T cell clonotypes persist for decades in celiac disease // *J Clin Invest.* 2018. Vol. 128, N 6. P. 2642–2650. doi: 10.1172/JCI98819
16. Kooy-Winkelaar Y.M., Bouwer D., Janssen G.M., et al. CD4 T-cell cytokines synergize to induce proliferation of malignant and nonmalignant innate intraepithelial lymphocytes // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017. Vol. 114, N 6. P. E980–989. doi: 10.1073/pnas.1620036114
17. Cook L., Munier C.M., Seddiki N., et al. Circulating gluten-specific FOXP3(+)/CD39(+) regulatory T cells have impaired suppressive function in patients with celiac disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 140, N 6. P. 1592–1603.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.015
18. Di Sabatino A., Vanoli A., Giuffrida P., et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease // *Autoimmun Rev.* 2012. Vol. 11, N 10. P. 746–753. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.007
19. Sollid L.M., Molberg O., McAdam S., Lundin K.E. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? // *Gut.* 1997. Vol. 41, N 6. P. 851–852. doi: 10.1136/gut.41.6.851
20. Di Niro R., Mesin L., Zheng N.Y., et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions // *Nat Med.* 2012. Vol. 18, N 3. P. 441–445. doi: 10.1038/nm.2656
21. Caputo I., Lepretti M., Secondo A., et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies activate intracellular tissue transglutaminase by modulating cytosolic Ca<sup>2+</sup> homeostasis // *Amino Acids.* 2013. Vol. 44, N 1. P. 251–260. doi: 10.1007/s00726-011-1120-y
22. Alessio M.G., Tonutti E., Brusca I., et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012. Vol. 55, N 1. P. 44–49. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182470249
23. Verma A.K., Gatti S., Lionetti E., et al. Comparison of diagnostic performance of the IgA anti-tTG test vs IgA anti-native gliadin antibodies test in detection of celiac disease in the general population // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 16, N 12. P. 1997–1998. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.028
24. Guandalini S., Assiri A. Celiac disease: a review // *JAMA Pediatr.* 2014. Vol. 168, N 3. P. 272–278. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3858
25. Repo M., Lindfors K., Mäki M., et al. Anemia and iron deficiency in children with potential celiac disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017. Vol. 64, N 1. P. 56–62. doi: 10.1097/MPG.0000000000001234
26. Collin P., Salmi T.T., Hervonen K., et al. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease // *Ann Med.* 2017. Vol. 49, N 1. P. 23–31. doi: 10.1080/07853890.2016.1222450
27. Zanchetta M.B., Longobardi V., Bai J.C. Bone and celiac disease // *Curr Osteoporos Rep.* 2016. Vol. 14. P. 43–48. doi: 10.1007/s11914-016-0304-5
28. Jackson J.R., Eaton W.W., Cascella N.G., et al. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity // *Psychiatr Q.* 2012. Vol. 83, N 1. P. 91–102. doi: 10.1007/s11126-011-9186-y
29. Hadjivassiliou M., Croall I.D., Zis P., et al. Neurologic deficits in patients with newly diagnosed celiac disease are frequent and linked with autoimmunity to transglutaminase 6 // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019. Vol. 17, N 13. P. 2678–2686.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.014
30. Craig M.E., Prinz N., Boyle C.T., et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, N 8. P. 1034–1040. doi: 10.2337/dc16-2508
31. Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabelnikova E.A., et al. All-Russian consensus on diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults // *Ter Arkh.* 2017. Vol. 89, N 3. P. 94–107. doi: 10.17116/terarkh201789394-107
32. Leffler D.A., Kelly C.P., Green P.H., et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 148, N 7. P. 1311–1319.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.008
33. Lähdeaho M.L., Kaukinen K., Laurila K., et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease // *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146, N 7. P. 1649–1658. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.031
34. Goel G., King T., Daveson A.J., et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 2, N 7. P. 479–493. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30110-3
35. Castillo N.E., Theethira T.G., Leffler D.A. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease // *Gastroenterol Rep.* 2015. Vol. 3, N 1. P. 3–11. doi: 10.1093/gastro/gou065
36. Pourpak Z., Mesdaghi M., Mansouri M., et al. Which cereal is a suitable substitute for wheat in children with wheat allergy? // *Pediatr Allergy Immunol.* 2005. Vol. 16, N 3. P. 262–266. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00263.x
37. Keet C.A., Matsui E.C., Dhillon G., et al. The natural history of wheat allergy // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009. Vol. 102, N 5. P. 410–415. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60513-3
38. Nilsson N., Nilsson C., Ekoff H., et al. Grass-Allergic children frequently show asymptomatic low-level ige co-sensitization and cross-reactivity to wheat // *Int Arch Allergy Immunol.* 2018. Vol. 177, N 2. P. 135–144. doi: 10.1159/000489610
39. Christensen M.J., Eller E., Mortz C.G., et al. Wheat-Dependent cofactor-augmented anaphylaxis: a prospective study of exercise, aspirin, and alcohol efficacy as cofactors // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, N 1. P. 114–121. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.018
40. Quirce S., Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013. Vol. 5, N 6. P. 348–356. doi: 10.4168/air.2013.5.6.348
41. Brant A. Baker's asthma // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 7, N 2. P. 152–155. doi: 10.1097/ACI.0b013e328042ba77

42. Armentia A., Díaz-Perales A., Castrodeza J., et al. Why can patients with baker's asthma tolerate wheat flour ingestion? Is wheat pollen allergy relevant? // *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009. Vol. 37, N 4. P. 203–204. doi: 10.1016/j.aller.2009.05.001
43. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 1. P. 41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
44. Scherf K.A., Brockow K., Biedermann T., et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Clin Exp Allergy*. 2016. Vol. 46, N 1. P. 10–20. doi: 10.1111/cea.12640
45. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management // *J Asthma Allergy*. 2016. Vol. 9. P. 13–25. doi: 10.2147/JAA.S81550
46. Sato S., Utsunomiya T., Imai T., et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 4. P. 1131–1133.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.019
47. Rodríguez del Río P., Díaz-Perales A., Sanchez-García S., et al. Oral immunotherapy in children with IgE-mediated wheat allergy: outcome and molecular changes // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014. Vol. 24, N 4. P. 240–248.
48. Khayatzadeh A., Gharaghozlou M., Ebisawa M., et al. A safe and effective method for wheat oral immunotherapy // *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 15, N 6. P. 525–535.
49. Reese I., Schäfer C., Kleine-Tebbe J., et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)-a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) // *Allergo J Int*. 2018. Vol. 27, N 5. P. 147–451. doi: 10.1007/s40629-018-0070-2
50. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification // *BMC Med*. 2012. Vol. 10. P. 13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13
51. Talley N., Walker M. Celiac disease and nonceliac gluten or wheat sensitivity: the risks and benefits of diagnosis // *JAMA Intern Med*. 2017. Vol. 177, N 5. P. 615–616. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0695
52. Zevallos V.F., Raker V., Tenzer S., et al. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152, N 5. P. 1100–1113.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.006
53. Biesiekierski J.R., Peters S.L., Newnham E.D., et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates // *Gastroenterology*. 2013. Vol. 145, N 2. P. 320–323. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.051
54. El-Salhy M., Hatlebakk J.G., Gilja O.H., Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome // *Nutr J*. 2015. Vol. 14. P. 92. doi: 10.1186/s12937-015-0080-6
55. Catassi C., Elli L., Bonaz B., et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): the salerno experts' criteria // *Nutrients*. 2015. Vol. 7, N 6. P. 4966–4977. doi: 10.3390/nu7064966
56. Francisco C.C., Gerardo S.F., Noé O. The indistinguishable gluten vehicle and placebo in the diagnosis of NCGS // *Am J Gastroenterol*. 2018. Vol. 113, N 10. P. 1559–1560. doi: 10.1038/s41395-018-0127-3
57. Figueroa-Salcido O.G., Ontiveros N., Cabrera-Chavez F. Gluten vehicle and placebo for non-celiac gluten sensitivity assessment // *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55, N 5. P. 117. doi: 10.3390/medicina55050117
58. 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. Vol. 209, N 13. P. 2395–2408. doi: 10.1084/jem.20102660
59. Herrera M.G., Pizzuto M., Lonz C., et al. Large supramolecular structures of 33-mer gliadin peptide activate toll-like receptors in macrophages // *Nanomedicine*. 2018. Vol. 14, N 4. P. 1417–1427. doi: 10.1016/j.nano.2018.04.014
60. Leonard M.M., Sapone A., Catassi C., Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review // *JAMA*. 2017. Vol. 318, N 7. P. 647–656. doi: 10.1001/jama.2017.9730
61. Roncoroni L., Bascuñán K.A., Vecchi M., et al. Exposure to different amounts of dietary gluten in patients with Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): an exploratory study // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 1. P. 136. doi: 10.3390/nu11010136
62. Dieterich W., Schuppan D., Schink M., et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38, N 2. P. 697–707. doi: 10.1016/j.clnu.2018.03.017
63. Molberg O., Uhlen A.K., Jensen T., et al. Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease // *Gastroenterology*. 2005. Vol. 128, N 2. P. 393–401. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.003
64. Zanini B., Villanacci V., De Leo L., Lanzini A. Triticum monococcum in patients with celiac disease: a phase II open study on safety of prolonged daily administration // *Eur J Nutr*. 2015. Vol. 54, N 6. P. 1027–1029. doi: 10.1007/s00394-015-0892-3
65. Niland B., Cash B.D. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients // *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2018. Vol. 14, N 2. P. 82–91.
66. Wu J.H., Neal B., Trevena H., et al. Are gluten-free foods healthier than non-gluten-free foods? An evaluation of supermarket products in Australia // *Br J Nutr*. 2015. Vol. 114, N 3. P. 448–454. doi: 10.1017/S0007114515002056

## REFERENCES

1. Lebowitz B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391(10115):70–81. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31796-8
2. Rai S, Kaur A, Chopra CS. Gluten-Free products for celiac susceptible people. *Front Nutr*. 2018;5:116. doi: 10.3389/fnut.2018.00116
3. Reilly NR. The gluten-free diet: recognizing fact, fiction, and fad. *J Pediatr*. 2016;175:206–10. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.014
4. Cabrera-Chávez F, Dezar GV, Islas-Zamorano AP, et al. Prevalence of self-reported gluten sensitivity and adherence to a gluten-free diet in argentinian adult population. *Nutrients*. 2017;9(1):81. doi: 10.3390/nu9010081
5. Ontiveros N, Rodríguez-Bellegarrigue CI, Galicia-Rodríguez G, et al. Prevalence of self-reported gluten-related disorders and adherence to a gluten-free diet in salvadoran adult population. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(4):786. doi: 10.3390/ijerph15040786
6. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587–595. doi: 10.3109/07853890.2010.505931
7. Borovik TE, Zakharova IN, Potapov AS, et al. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with celiac disease. Moscow; 2015. 22 p. (In Russ).

8. Guo CC, Huang WH, Zhang N, et al. Association between IL2/IL21 and SH2B3 polymorphisms and risk of celiac disease: a meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14(4):13221–13235. doi: 10.4238/2015.October.26.19
9. Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, et al. The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):934–941. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828029a9
10. Brown JJ, Jabri B, Dermody TS. A viral trigger for celiac disease. *PLoS Pathog*. 2018;14(9):e1007181. doi: 10.1371/journal.ppat.1007181
11. Tye-Din JA, Stewart JA, Dromey JA, et al. Comprehensive, quantitative mapping of T cell epitopes in gluten in celiac disease. *Sci Transl Med*. 2010;2(41):41ra51. doi: 10.1126/scitranslmed.3001012
12. Camarca A, Anderson RP, Mamone G, et al. Intestinal T cell responses to gluten peptides are largely heterogeneous: implications for a peptide-based therapy in celiac disease. *J Immunol*. 2009;182(7):4158–4166. doi: 10.4049/jimmunol.0803181
13. Hausch F, Shan L, Santiago NA, et al. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283(4):G996–1003. doi: 10.1152/ajpgi.00136.2002
14. Ribeiro M, Rodriguez-Quijano M, Nunes FM, et al. New insights into wheat toxicity: Breeding did not seem to contribute to a prevalence of potential celiac disease's immunostimulatory epitopes. *Food Chem*. 2016;213:8–18. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.06.043
15. Risnes LF, Christophersen A, Dahal-Koirala S, et al. Disease-driving CD4+ T cell clonotypes persist for decades in celiac disease. *J Clin Invest*. 2018;128(6):2642–2650. doi: 10.1172/JCI98819
16. Kooy-Winkelaar YM, Bouwer D, Janssen GM, et al. CD4 T-cell cytokines synergize to induce proliferation of malignant and nonmalignant innate intraepithelial lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(6):E980–989. doi: 10.1073/pnas.1620036114
17. Cook L, Munier CM, Seddiki N, et al. Circulating gluten-specific FOXP3(+)/CD39(+) regulatory T cells have impaired suppressive function in patients with celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1592–1603.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.015
18. Di Sabatino A, Vanoli A, Giuffrida P, et al. The function of tissue transglutaminase in celiac disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11(10):746–753. doi: 10.1016/j.autrev.2012.01.007
19. Sollid LM, Molberg O, McAdam S, Lundin KE. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? *Gut*. 1997;41(6):851–852. doi: 10.1136/gut.41.6.851
20. Di Niro R, Mesin L, Zheng NY, et al. High abundance of plasma cells secreting transglutaminase 2-specific IgA autoantibodies with limited somatic hypermutation in celiac disease intestinal lesions. *Nat Med*. 2012;18(3):441–445. doi: 10.1038/nm.2656
21. Caputo I, Lepretti M, Secondo A, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies activate intracellular tissue transglutaminase by modulating cytosolic Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *Amino Acids*. 2013;44(1):251–260. doi: 10.1007/s00726-011-1120-y
22. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(1):44–49. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182470249
23. Verma AK, Gatti S, Lionetti E, et al. Comparison of diagnostic performance of the IgA anti-tTG test vs IgA anti-native gliadin antibodies test in detection of celiac disease in the general population. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(12):1997–1998. doi: 10.1016/j.cgh.2018.03.028
24. Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: a review. *JAMA Pediatr*. 2014;168(3):272–278. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.3858
25. Repo M, Lindfors K, Mäki M, et al. Anemia and iron deficiency in children with potential celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):56–62. doi: 10.1097/MPG.0000000000001234
26. Collin P, Salmi TT, Hervoonen K, et al. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease. *Ann Med*. 2017;49(1):23–31. doi: 10.1080/07853890.2016.1222450
27. Zanchetta MB, Longobardi V, Bai JC. Bone and celiac disease. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14:43–48. doi: 10.1007/s11914-016-0304-5
28. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, et al. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q*. 2012;83(1):91–102. doi: 10.1007/s11126-011-9186-y
29. Hadjivassiliou M, Croall ID, Zis P, et al. Neurologic deficits in patients with newly diagnosed celiac disease are frequent and linked with autoimmunity to transglutaminase 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2678–2686.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.014
30. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care*. 2017;40(8):1034–1040. doi: 10.2337/dc16-2508
31. Parfenov AI, Bykova SV, Sabelnikova EA, et al. All-Russian consensus on diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Ter Arkh*. 2017;89(3):94–107. doi: 10.17116/terarkh201789394-107
32. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1311–1319.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.008
33. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1649–1658. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.031
34. Goel G, King T, Daveson AJ, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):479–493. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30110-3
35. Castillo NE, Theethira TG, Leffler DA. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterol Rep*. 2015;3(1):3–11. doi: 10.1093/gastro/gou065
36. Pourpak Z, Mesdagh M, Mansouri M, et al. Which cereal is a suitable substitute for wheat in children with wheat allergy? *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(3):262–266. doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00263.x
37. Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102(5):410–415. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60513-3
38. Nilsson N, Nilsson C, Ekoff H, et al. Grass-Allergic children frequently show asymptomatic low-level ige co-sensitization and cross-reactivity to wheat. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;177(2):135–144. doi: 10.1159/000489610
39. Christensen MJ, Eller E, Mortz CG, et al. Wheat-dependent cofactor-augmented anaphylaxis: a prospective study of exercise, aspirin, and alcohol efficacy as cofactors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):114–121. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.018
40. Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2013;5(6):348–356. doi: 10.4168/air.2013.5.6.348
41. Brant A. Baker's asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7(2):152–155. doi: 10.1097/ACI.0b013e31828042ba77
42. Armentia A, Díaz-Perales A, Castrodeza J, et al. Why can patients with baker's asthma tolerate wheat flour ingestion? Is wheat pollen allergy relevant? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(4):203–204. doi: 10.1016/j.aller.2009.05.001



- 43.** Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
- 44.** Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(1):10–20. doi: 10.1111/cea.12640
- 45.** Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy.* 2016;9:13–25. doi: 10.2147/JAA.S81550
- 46.** Sato S, Utsunomiya T, Imai T, et al. Wheat oral immunotherapy for wheat-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 136(4):1131–1133.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.07.019
- 47.** Rodríguez del Río P, Díaz-Perales A, Sanchez-García S, et al. Oral immunotherapy in children with IgE-mediated wheat allergy: outcome and molecular changes. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24(4):240–248.
- 48.** Khayat-zadeh A, Gharagholou M, Ebisawa M, et al. A safe and effective method for wheat oral immunotherapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2016;15(6):525–535.
- 49.** Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, et al. Non-celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)-a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: Position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergo J Int.* 2018;27(5):147–151. doi: 10.1007/s40629-018-0070-2
- 50.** Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012;10:13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13
- 51.** Talley NJ, Walker MM. Celiac disease and nonceliac gluten or wheat sensitivity: the risks and benefits of diagnosis. *JAMA Intern Med.* 2017;177:615–616. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.0695
- 52.** Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, et al. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1100–1113.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.006
- 53.** Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology.* 2013;145(2):320–323. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.051
- 54.** El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *Nutr J.* 2015;14:92. doi: 10.1186/s12937-015-0080-6
- 55.** Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): the salerno experts' criteria. *Nutrients.* 2015;7(6):4966–4977. doi: 10.3390/nu7064966
- 56.** Francisco CC, Gerardo SF, Noé O. the indistinguishable gluten vehicle and placebo in the diagnosis of NCGS. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(10):1559–1560. doi: 10.1038/s41395-018-0127-3
- 57.** Figueroa-Salcido OG, Ontiveros N, Cabrera-Chavez F. Gluten vehicle and placebo for non-celiac gluten sensitivity assessment. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(5):117. doi: 10.3390/medicina55050117
- 58.** Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2012;209(13):2395–2408. doi: 10.1084/jem.20102660
- 59.** Herrera MG, Pizzuto M, Loney C, et al. Large supramolecular structures of 33-mer gliadin peptide activate toll-like receptors in macrophages. *Nanomedicine.* 2018;14(4):1417–1427. doi: 10.1016/j.nano.2018.04.014
- 60.** Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA.* 2017;318(7):647–656. doi: 10.1001/jama.2017.9730
- 61.** Roncoroni L, Bascuñán KA, Vecchi M, et al. Exposure to different amounts of dietary gluten in patients with non-celiac gluten sensitivity (NCGS): an exploratory study. *Nutrients.* 2019;11(1):136. doi: 10.3390/nu11010136
- 62.** Dieterich W, Schuppan D, Schink M, et al. Influence of low FODMAP and gluten-free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non-celiac gluten sensitivity. *Clin Nutr.* 2019;38(2):697–707. doi: 10.1016/j.clnu.2018.03.017
- 63.** Molberg O, Uhlen AK, Jensen T, et al. Mapping of gluten T-cell epitopes in the bread wheat ancestors: implications for celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(2):393–401. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.003
- 64.** Zanini B, Villanacci V, De Leo L, Lanzini A. Triticum monococcum in patients with celiac disease: a phase II open study on safety of prolonged daily administration. *Eur J Nutr.* 2015;54(6):1027–1029. doi: 10.1007/s00394-015-0892-3
- 65.** Niland B, Cash BD. Health benefits and adverse effects of a gluten-free diet in non-celiac disease patients. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2018;14(2):82–91.
- 66.** Wu JH, Neal B, Trevena H, et al. Are gluten-free foods healthier than non-gluten-free foods? An evaluation of supermarket products in Australia. *Br J Nutr.* 2015;114(3):448–454. doi: 10.1017/S0007114515002056

## ОБ АВТОРЕ

**Каминарская Юлия Андреевна;**

адрес: Россия, 125008, Москва,

ул. Большая Академическая, д. 49, к. 2;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9893-3292>;

eLibrary SPIN: 1333-6058; e-mail: osipovaulia@gmail.com

## AUTHOR'S INFO

**Yuliya A. Kaminarskaya, MD;**

address: 49-2 Bolshaya Akademicheskaya street,

125008, Moscow; Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9893-3292>;

eLibrary SPIN: 1333-6058; e-mail: osipovaulia@gmail.com