

УДК 616-056.11:664.236

## **Клінічні особливості перебігу непереносимості глютену без целиакії у дітей**

Казицька Н.М.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Для кореспонденції: Казицька Наталя Миколаївна, кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії 3 та неонатології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», пр. Пушкіна, 26, м. Дніпро, 49006, Україна; e-mail: [kazytskaya.natalya@gmail.com](mailto:kazytskaya.natalya@gmail.com); контактний тел.: (0562) 31 29 47.

## **Clinical features non-coeliac gluten sensitivity in children**

Kazytska N. M.

State Establishment "Dnipropetrovsk medical Academy" Health Ministry of Ukraine"

For correspondence: Kazytska Natalia Mykolaivna, PhD, Assistente professor, Department pediatrics 3 and neonatology, State Establishment "Dnipropetrovsk medical Academy" Health Ministry of Ukraine", Pushkin Avenue, 26, Dnipro, 49006, Ukraine; e-mail: [kazytskaya.natalya@gmail.com](mailto:kazytskaya.natalya@gmail.com); phone (0562) 31 29 47.

## **Клинические особенности течения непереносимости глютена без целиакии у детей**

Казицкая Н.Н.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

Для корреспонденции: Казицкая Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии 3 и неонатологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», пр. Пушкина, 26, г. Днепр, 49006, Украина; e-mail: [kazytskaya.natalya@gmail.com](mailto:kazytskaya.natalya@gmail.com); контактний тел.: (0562) 31 29 47.

N.M. Kazytska <https://orcid.org/0000-0003-0636-1563>

**Резюме.** У статті наведені результати клініко-лабораторного обстеження 19 дітей у віці від 7 місяців до 7 років, яким був встановлений діагноз Непереносимості глютену без целиакії. Проаналізовані кишкові та позакишкові симптоми при цій нозології. Подана покрокова діагностична стратегія встановлення діагнозу Непереносимості глютену без целиакії.

**Ключові слова:** непереносимість глютену, діти, діагностика.

**Resume.** The article presents the results of a clinical and laboratory examination of 19 children aged 7 months to 7 years who were diagnosed non-coeliac gluten sensitivity. The intestinal and extra-intestinal symptoms in this disease are analyzed. A step-by-step diagnostic strategy for the diagnosis of non-coeliac gluten sensitivity is presented.

**Key words:** gluten intolerance, children, diagnostics.

**Резюме.** В статті приведено результати клініко-лабораторного обстеження 19 дітей в віці від 7 місяців до 7 років, яким було поставлено діагноз Непереносимості глютену без целиакії. Проаналізовані кишечні та внекишечні симптоми при цій нозології. Подано поетапну діагностичну стратегію постановки діагнозу Непереносимості глютену без целиакії.

**Ключові слова:** непереносимість глютену, діти, діагностика.

**Вступ.** Важливу роль у молекулярній структурі та властивостях клейковини пшениці відіграють два основних запасних білків ендосперму зерна: гліадин і глютенін. Алелі генів цих білків використовуються в селекції пшениці, як маркери господарської якості зерна. Так, чим більший вміст цих білків у зерні, тим вища якість його клейковини [1]. За останні два сторіччя змінилися умови харчування людства: пшеничну клейковину активно додають до продуктів з метою покращення якості готових виробів. Клейковина підвищує харчову цінність муки, збільшує вихід готової продукції, підвищує пухкість та формостійкість хлібних виробів, уповільнює черствіння [1, 2]. Тому однією з причин поширення глютензалежних захворювань є підвищене навантаження глютену харчового раціону сучасної людини. Іншою гіпотезою значного росту глютензалежних хвороб стає таке припущення, що трансгенні сорти пшениці, для захисту від шкідників, містять гени інгібіторів протеаз (особливо трипсину) та амілаз [8]. Інгібітори амілаз-протеаз мають високу стійкість до ферментів шлунково-кишкового тракту людини та визначені, як алергени відповідні за астму пекарів. Тому, при попаданні трансгенних злаків до шлунково-кишкового тракту, інгібітори блокують відповідні ферменти людини, що утруднює перетравлювання клейковини та створюються умови для токсичної дії глютену та слизову оболонку тонкого кишечника [8].

Нова класифікація глютеніндукованих захворювань за патогенезом їх розвитку була запропонована у 2011 році та вперше був виділений ні автоімунний ні алергійний тип: непереносимість глютену без целиакії (НГБЦ) [8, 9]. Частота цієї патології в дорослій популяції США складає 0,55% [5], а серед пацієнтів з діагнозом синдром подразненого кишечника (за Римськими критеріями II) до 28% випадків [3]. Дослідження анамнезу життя пацієнтів з НГБЦ виявило наявність таких захворювань, як алергія у дитинстві, супутні atopічні захворювання, множинна харчова непереносимість, втрата ваги та анемія [4, 10].

На відміну від целиакії, яка супроводжується автоімунними ураженнями тонкого кишечника й інших органів (щитовидної та підшлункової залоз, печінки, головного мозку тощо), утворенням автоімунних антитіл до тканевої транглутаминази та розвитком атрофії слизової оболонки тонкого кишечника, НГБЦ супроводжується

тільки клінічними симптомами без ушкодження структури слизової тонкої кишки [6]. За літературними даними у клінічній картині НГБЦ серед дорослих спостерігаються кишкові та позакишкові симптоми [9, 10] (табл. 1).

Таблиця 1

**Частота окремих клінічних симптомів, які спостерігаються при непереносимості глютену без целиакії у дорослих**

Клінічний симптом	Частота виявлення
Біль у животі	68%
Шкіряний висип	40%
Головний біль	35%
«Туманний розум»	34 - 42%
Втома	33 - 36%
Діарея	33%
Депресія	22%
Анемія	20%
Онїміння в ногах, руках, пальцях	20%
Біль в суглобах	11%

Супутні автоімунні ураження у пацієнтів з НГБЦ спостерігаються нечасто (1,3%) [9], тоді як при целиакії їх частота сягає 5 - 19%. Також залишається на обговоренні питання ролі НГБЦ у розвитку шизофренії та розладів аутистичного спектру. Було визначено, що хворі з НГБЦ на провокацією глютену реагують більш виразними кишковими або позакишковими симптомами та більш швидше (від декількох годин до декількох діб) на відміну від пацієнтів з целиакією, у яких розвиток симптомів спостерігається більш повільно протягом тижнів або місяців [9].

Для НГБЦ притаманні тільки антигліадинові антитіла класу IgG, які визначалися у 56,4% пацієнтів [10]. Антитіла класу IgA до тканевої транглутамінази та ендомізію, антитіла до дезамінованих пептидів гліадину класу IgG не були виявлені у жодного хворого з НГБЦ [9, 10]. Специфічні антитіла у дітей до 2-х років треба визначати при нормальному рівні загального IgA у сироватці крові дитини для запобігання отримання хибнонегативного результату.

Генетичні маркери целиакії (DQ2/DQ8) [7, 8] при НГБЦ зустрічаються у 50% випадків, що лише незначно частіше ніж в загальній популяції (30%) [8].

Гістологічні дослідження слизової оболонки тонкої кишки у пацієнтів з НГБЦ показало нормальну архітектуру ворсин або незначні запальні зміни відповідно Marsh 0-1, переважно за рахунок еозинофільної інфільтрації дванадцятипалої та тонкої кишки [4, 8].

Ще одним діагностичним тестом для НГБЦ може стати провокуюча дієта глютенвмісними продуктами (наприклад, 1-2 скибочки білого хліба на добу) протягом

2 тижнів, яку призначають після проведення 4-8 тижневого курсу безглютенової дієти [9]. Однак, такий підхід не припустимий в педіатрії через значний ризик виразних клінічних ефектів від впливу глютену. Для дітей мінімальний термін безглютенової дієти при НГБЦ становить 6-12 місяців. Після цього часу можливе введення глютену в раціон дитини при умові відсутності клінічних симптомів захворювання та негативному результаті дослідження сироватки крові хворого на наявність антигліадинових антитіл класу IgG.

Підсумуємо діагностичні кроки для встановлення діагнозу *Непереносимість глютену без целиакії*:

1. виключити в родинному анамнезі целиакію або інші автоімунні нозології;
2. виключити наявність у пацієнта ендомізіальних автоантитіл, автоантитіл до тканевої транслугтамінази та дезамінованим пептидам гліадина, які визначаються на фоні глютенвмісної дієти;
3. виключити дефіцит IgA загального у дітей раннього віку;
4. виключити наявність специфічних IgE до пшениці;
5. визначити у сироватці крові пацієнта антигліадинові антитіла класу IgG;
6. отримати клінічний ефект після призначення безглютенової дієти;  
До рекомендованих діагностичних кроків відносяться:
7. визначити гаплотип генів другого класу гістосумісності DQ2/DQ8;
8. отримати нормальні біоптати слизової оболонки тонкого кишечника;
9. отримати повернення симптомів захворювання після вживання глютену (для дорослих).

**Мета:** визначити особливості клінічного перебігу непереносимості глютену без целиакії у дітей.

**Матеріали та методи досліджень.** Під нашим наглядом була група з 19 дітей у яких були виявлені антигліадинові антитіла класу IgG. Визначалася наявність кишкових (біль у животі, метеоризм, синдром діареї, синдром закрепу, порушення апетиту) та позакишкових (порушення фізичного розвитку, порушення функції нервової системи, шкіряний висип, анемія, порушення сну) симптомів. Додатково всі діти були обстежені на поліморфізм 13910 C/T гену лактази.

**Результати та їх обговорення.** За період 2016 – 2018 років нами була відібрана група з 19 дітей, віком від 7 місяців до 7 років, у яких були виявлені антигліадинові антитіла класу IgG у величинах від 13,49 МО/мл до 102 МО/мл (середнє значення 53,9МО/л) при негативних результатах показників інших глютензалежних захворювань. Переважна більшість (17 дітей) були діти раннього віку. За гендерним розподілом: 5 дівчинок та 14 хлопців. У родинному анамнезі тільки однієї дитини був

присутній цукровий діабет 1 типу, інша автоімунна патологія не виявлена, що підтверджує «не автоімунний» механізм розвитку даної патології [9].

Всі діти звернулись з приводу гастроінтестинальних скарг. Так, на закрепи скаржились 8 хворих (42% випадків), діарейний синдром спостерігався у 10 дітей (53% випадків), метеоризм – у 15 випадках (79% випадків), біль в животі – 10 дітей (53% випадків). Зниження апетиту спостерігалось у 10 дітей (53% випадків), тоді як у 5 дітей (26% випадків) апетит був значно підвищений. Літературні данні дорослих пацієнтів з НГБЦ найчастіше (68%) спостерігався абдомінальний біль та діарейний синдром (33%) [9, 10].

Враховуючи літературні дані щодо превалювання позакишкових симптомів у дорослих пацієнтів, хворих на НГБЦ [9, 10] (табл. 1), нами було оцінено фізичний та нервово-психічний розвиток дітей, стан нервової системи (за даними консультативного висновку лікаря невролога), стан шкіри, наявність анемії, алергічних захворювань тощо. Затримка фізичного розвитку спостерігалася у 10 дітей (53% випадків), з яких у 4-х хворих спостерігався підвищений апетит та діти гарно харчувались. Синдром гіперактивності та дефіциту уваги визначався у 7 хворих (37% випадків), розлади аутичного спектру демонстрували три дитини (16% випадків), а на порушення нічного сну скаржилися батьки 7 дітей (37% випадків). Переважна більшість хворих (68% випадків) мали шкірний висип, з приводу якого вони були обстежені у алерголога, але тільки у трьох випадках (16%) серологічно була підтверджена алергічна природа шкірних симптомів. У 4-х дітей (21% випадків) був присутній виразний свербіж шкіри. Дефіцитна анемія, при рівні гемоглобіну, який вимагав призначення препаратів заліза, спостерігалася у 26% випадках (5 дітей).

Враховуючи тривалий анамнез патологічного стану: затримка зростання, шкірний висип, неврологічну симптоматику, анемію ці діти спостерігалися у багатьох лікарів та проходили поглиблене біохімічне та, навіть, генетичне обстеження. Так, у 4-х пацієнтів була виявлена гіпергомоцистеїнемія (21% випадків), у двох дітей діагностовано мітохондріальні дисфункції, підтверджені генетичним дослідженням. При обстеженні дітей методом ПЛР поліморфізм 13910 С/Т гену лактази, гомозиготний варіант С/С спостерігався у 10 хворих (53% випадків), у інших дітей виявлений був гетерозиготний варіант поліморфізму гену С/Т. Тобто гомозиготних носіїв мутантного варіанту гена Т/Т (із збереженням високої лактазної активності) не було виявлено у жодного обстеженого пацієнта.

Всі діти були переведені на безглютенову дієту мінімум на 12 місяців та у всіх була отримана позитивна динаміка як кишкових так й позакишкових симптомів.

**Висновки.** Превалювання злакової дієти сучасної людини: хлібні та макаронні вироби, злакові каші, харчові напівфабрикати на основі тіста або з паніровкою, продукти промислового виробництва (ковбаси, соуси, морозиво, йогурт, вершкове масло, розчинна кава, жувальна гумка тощо) та ліки, які містять прихований глютен, збільшує схильність людей до розвитку негативних реакцій на клейковину злаків. Наявність здуття та болів у животі, періодів діарейного синдрому (особливо рецидивуючого), хронічних закрепів, які спостерігаються у дітей із шкірним висипом, анемією, зниженим апетитом, порушенням зростання, патологією нервової системи (розлади аутистичного спектру, синдром гіперактивності та дефіциту уваги) має спонукати лікаря до подальшого діагностичного пошуку. Виявлений щільний зв'язок нозології НГБЦ та дефіциту ферменту лактази (гомозиготний варіант гену лактази 13910 - C/C спостерігався у переважній більшості дітей) дозволить лікарю обізнано та своєчасно надати консультативну допомогу щодо особливостей харчування дітей.

Отже, токсична дія злакової клейковини не обмежується розвитком патології кишечника, а впливає й на фізичне зростання дитини, нервову систему, гемопоез тощо та значно погіршує якість життя дитини та його родини. Тому лікарі повинні мати настороженість з приводу виявлення глютеніндукованих захворювань особливо серед дитячого населення.

### **Література:**

1. Селекція і генетика окремих культур / М. М. Чекалін, В. М. Тищенко, М. Є. Баташова. - Полтава: ФОП Говоров С.В., 2008. – 368 с.
2. Тарасюк О. І., Починок В. М., Моргун В. В. Генетичний поліморфізм за складом алелей GLI-/GLU локусів високоякісних ліній озимої м'якої пшениці // Вісник Харківського національного аграрного університету, Серія Біологія. – 2015. - №2 (35). – с. 72 – 79.
3. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial // Am. J. Gastroenterol. – 2011 – Vol. 106. – P. 508-514.
4. Carroccio A., Mansueto P., Iacono G. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: Exploring a new clinical entity // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol.107. – P. 1898-1906.
5. Digiacoimo D.V., Tennyson C.A., Green P.H. et al: Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010 // Scand. J. Gastroenterol. – 2013. - Vol. 48. – P. 921-925.

6. Mansueto P., Seidita A., D'Alcamo A. Non-celiac gluten sensitivity: Literature Review // J. Am. Coll. Nutr. – 2014. – Vol.33 – P. 39-54.
7. Monsuur A.J., Wijmenga C. Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal // Ann. Med. – 2006. – Vol. 38. – P. 578-591.
8. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., et al: Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification // BMC Med. – 2012. – P. 10 - 13.
9. Sapone A., Leffler D.A., Mukherjee R. Non-Celiac Gluten Sensitivity – Where are We Now in 2015? // Practical Gastroenterology. – 2015. – Vol.143. – P. 40 – 48.
10. Volta U., Tovoli F., Cicola R. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance) // J. Clin. Gastroenterol. – 2012 – Vol. 46. – P. 680-685.

### References:

1. Chekalin MM, Tishchenko VM, Batashova ME. [Breeding and genetics of certain crops]. Poltava: FOP Govorov S.V. 2008; 368 p. Ukrainian.
2. Tarasjuk OI, Pochinok VM, Morgun VV. [Genetic polymorphism by the composition of GLI- / GLU alleles of high-quality winter wheat lines]. Visnik Harkiv'skogo nacional'nogo agrarnogo universitetu, Serija Biologija. 2015; 2 (35): 72 - 79. Ukrainian.
3. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: A double-blind randomized placebo-controlled trial. Am. J. Gastroenterol. – 2011; 106: 508-514.
4. Carroccio A, Mansueto P, Iacono G et al. Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: Exploring a new clinical entity. Am. J. Gastroenterol. 2012; 107: 1898-1906.
5. DiGiacomo DV, Tennyson CA, Green PH et al. Prevalence of gluten-free diet adherence among individuals without celiac disease in the USA: results from the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010. Scand. J. Gastroenterol. 2013; 48: 921-5.
6. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A et al. Non-celiac gluten sensitivity: Literature Review. J. Am Coll. Nutr. 2014; 33: 39-54.
7. Monsuur AJ, Wijmenga C. Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal. Ann. Med. 2006; 38: 578-591.
8. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al: Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med 2012;10:13.
9. Sapone A, Leffler DA, Mukherjee R. Non-Celiac Gluten Sensitivity – Where are We Now in 2015?. Practical Gastroenterology. 2015; 143: 40 – 8.
10. Volta U, Tovoli F, Cicola R et al: Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). J Clin Gastroenterol 2012;46:680-685.