

Глютен-ассоциированные заболевания: современные представления о проблеме. Часть 2

И.Г.Бакулин¹, Е.Б.Авалуева¹, А.И.Хавкин^{2,3}, С.И.Ситкин¹, М.Ю.Серкова¹, Л.С.Орешко¹, И.В.Лапинский¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация;

³Белгородский государственный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

Во второй части обзора, посвященного современным представлениям о патогенезе глютен-ассоциированных заболеваний, освещены состояния, в основе которых лежит IgE-опосредованная и не-IgE-опосредованная аллергия к глютену, а также вопросы диетотерапии.

Ключевые слова: глютен-ассоциированные заболевания, IgE-опосредованная и не-IgE-опосредованная аллергия к глютену, безглютеновая диета, аллергия на пшеницу

Для цитирования: Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Хавкин А.И., Ситкин С.И., Серкова М.Ю., Орешко Л.С., Лапинский И.В. Глютен-ассоциированные заболевания: современные представления о проблеме. Часть 2. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(1): 190–195. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-190-195

Gluten-related disorders: current concept. Part 2

I.G.Bakulin¹, E.B.Avalueva¹, A.I.Khavkin^{2,3}, S.I.Sitkin¹, M.Yu.Serkova¹, L.S.Oreshko¹, I.V.Lapinsky¹

¹I.I.Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation;

²Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation;

³Belgorod State Research University, Belgorod, Russian Federation

The second part of this review focuses on the current concepts of pathogenesis of gluten-related disorders, in particular, IgE-mediated and non-IgE-mediated gluten allergy, as well as different aspects of diet therapy.

Key words: gluten-related disorders, IgE-mediated and non-IgE-mediated gluten allergy, gluten-free diet, wheat allergy

For citation: Bakulin I.G., Avalueva E.B., Khavkin A.I., Sitkin S.I., Serkova M.Yu., Oreshko L.S., Lapinsky I.V. Gluten-related disorders: current concept. Part 2. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(1): 190–195. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-190-195

Глютен-ассоциированные заболевания (ГАЗ), вызванные приемом глютена у генетически предрасположенных лиц, неоднородны, что отражается в их аутоиммунной, аллергической и неаутоиммунно-аллергической этиологии. Согласно данным Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), в Европе 150 млн (20% населения) страдает аллергическими заболеваниями и значимое место среди аллергических заболеваний занимает пищевая аллергия (ПА) [1, 2]. Развитию ПА способствуют

целый ряд факторов:отягощенная наследственность, заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением кишечного биоценоза, неблагоприятные факторы окружающей среды (раннее воздействие аллергенов у детей). Постоянный рост ПА связан, в том числе, с изменением системы производства продовольственных товаров и появлением новых технологий переработки пищевых продуктов.

Пищевая аллергия на пшеницу – распространенная клиническая проблема, от которой страдают примерно 15%

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62
E-mail: gastropedclin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 11.11.2021 г., принята к печати 28.02.2022 г.

For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery of the Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region

Address: 62 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation
E-mail: gastropedclin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 11.11.2021, accepted for publication 28.02.2022

детей в мире. Возникающие при пищевой аллергии реакции гиперчувствительности имеют тенденцию быть «немедленными» (обычно в течение нескольких минут после приема пищи), а клинические проявления могут варьироваться от легких до опасных для жизни (анафилаксия).

Основные патологические состояния, ассоциированные с приемом глютена, представлены в таблице.

Аллергические реакции на пшеницу (ПАП) могут проявляться по-разному, в зависимости от пути воздействия: при приеме внутрь (пищевая аллергия, опосредованная и не опосредованная IgE), вдыхании (респираторная аллергия – ринит и астма пекаря) и контакте с кожей человека кожа (контактная крапивница) и зависящая от употребления пшеницы анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (WDEIA) [3] ПАП, классически опосредованная IgE, встречается чаще, поражает примерно 0,5% детей и в основном проходит к зрелому возрасту [4]. ПАП развивается по той же схеме толерантности, что и аллергия на яйца у детей, с разрешением у 29% к 4 годам, у 56% – к 8 годам и у 65% – к 12 годам. При этом средний возраст выздоровления составляет около 6,5 года, но у некоторых детей аллергия на пшеницу сохраняется и подростковым возрасте [5]. В небольшом финском исследовании 2010 г. сообщалось о более положительных результатах выздоровления детей, подверженных ПАП, с частотой разрешения 84% у детей в возрасте 10 лет и 96% – у детей в возрасте 16 лет [6]. Аллергены, вызывающие симптомы ПАП, часто включают глиадины и глютеины, но могут включать и другие белки, не относящиеся к глютену.

Симптомы ПАП, как правило опосредованной IgE, обычно бывают острыми (в течение нескольких минут после

употребления пшеницы) и несут в себе риск опасной для жизни анафилактической реакции. Механизм IgE-опосредованной аллергии при ПАП включает две фазы. Первой фазой является сенсibilизация к аллергену при первом контакте, за которой следует аллергическая реакция при повторном контакте с аллергеном. Когда аллерген встречается впервые, он интернализуется антигенпрезентирующими клетками (например, дендритными) и представляется наивным CD4⁺ Т-клеткам. В присутствии цитокинов наивные CD4⁺ Т-клетки активируются и дифференцируются в клетки Th2, которые впоследствии продуцируют различные интерлейкины (ИЛ). ИЛ-4 включает IgE-продуцирующие В-клетки и поддерживает развитие Th2-клеток, ИЛ-5 активирует эозинофилы, ИЛ-9 усиливает продукцию IgE, рост тучных клеток и экспрессию высокоаффинного рецептора IgE (FcεRI), ИЛ-13 действует на эпителиальные клетки, стимулируя секрецию слизи. Секретируемые антитела IgE связываются с FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов. Когда тучная клетка, несущая антитела IgE, повторно подвергается действию аллергена, поливалентный аллерген перекрестно связывает два соседних антитела IgE и лежащий в основе FcεRI. Это соединение приводит к дегрануляции тучных клеток с выделением первичных (предварительно сформированных) медиаторов (гистамина, нейтральных пептидаз, кислотных гидролаз и протеогликанов, таких как гепарин и хондроитинсульфат), а также синтез и высвобождение вторичных медиаторов (лейкотриенов, простагландина D2, фактора активации тромбоцитов, цитокинов и хемокинов). Быстрое высвобождение гистамина и лейкотриенов отвечает за интенсивный ранний аллергический ответ, характерный

Таблица. Патологические состояния, ассоциированные с приемом глютена

Table. Pathological conditions associated with gluten intake

Вариант заболевания / Disease	Нозологическая форма / Nosology	Иммунный ответ / Immune response	Аллерген/антиген / Allergen/antigen
Аутоиммунные / Autoimmune	Целиакия / Celiac disease	Ассоциация HLA MHC II HLA DQ2-DQ8, CD4 ⁺ Т-клетки, аутоантитела / Association of HLA MHC II HLA DQ2-DQ8, CD4 ⁺ T-cells, autoantibodies	Пептиды глиадина и глютеины / Gliadin peptides and glutenins
	Герпетиформный дерматит / Dermatitis herpetiformis	Антитела к TG3 / Anti-TG3 antibodies	Пептиды глиадина и глютеины / Gliadin peptides and glutenins
	Глютенная атаксия / Gluten ataxia	Антитела к TG6 / Anti-TG6 antibodies	Пептиды глиадина и глютеины / Gliadin peptides and glutenins
Аллергические / Allergic	Пищевая аллергия / Food allergy	Не-IgE-опосредованная / Non-IgE-mediated	Глиадины, глютеины, LTPs / Gliadins, glutenins, LTPs
	Аллергия на пшеницу, опосредованная иммуноглобулином E (IgE) / Immunoglobulin E (IgE)-mediated wheat allergy	IgE-опосредованная / IgE-mediated	ω-5-глиадины, HMW-глютеины / ω-5-gliadins, HMW glutenins
	Зависимая от употребления пшеницы анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (WDEIA) / Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA)	IgE-опосредованная / IgE-mediated	HMW-глютеины / HMW glutenins
	Контактный дерматит / Contact dermatitis	IgE-опосредованная / IgE-mediated	HMW-глютеины / HMW glutenins
Механизм не уточнен / Mechanism is unknown	Астма пекаря, ринит / Baker's asthma, rhinitis	IgE	LTPs, ATI и непроламинные аллергены / LTPs, ATI, non-prolamin allergen
	Чувствительность к пшенице, не связанная с целиакией / Non-celiac wheat sensitivity	Неизвестен / Unknown	Фруктаны, галактополисахариды пшеничной муки, ATI, FODMAPS / Fructans, galactopolysaccharides of wheat flour, ATI, FODMAPS
	Диарейный синдром, индуцированный приемом глютена / Gluten-induced diarrhea	Неизвестен / Unknown	Неизвестен / Unknown
	Эозинофильный эзофагит / Eosinophilic esophagitis	В данной связи неясен / Unknown	Неизвестен / Unknown

ризирующийся хрипом, чиханием, крапивницей и секрецией слизи [7].

Не-IgE-зависимая аллергия на пшеницу характеризуется постепенным началом и продолжительными симптомами, преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта. Особенности развития не-IgE-обусловленных пищевых реакций предрасполагают к их разнотипному течению, сходному с гиперчувствительностью немедленного типа [8]. Предполагается, что в этих процессах имеет значение стимуляция Т-клеток слизистой оболочки кишечника, дисбаланс фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и TNF- β с гиперпродукцией последнего и выработка ИЛ-5, приводящего к миграции эозинофилов. Не-IgE-зависимый иммунный ответ также может приводить к активации мастоцитов. Патомеханизм в настоящее время малоизвестен, но эти состояния характеризуются высокими уровнями ИЛ-13 и TNF- α как движущих сил повреждения эпителия кишечника и инфильтрации эозинофилов. Развитию иммунного ответа, как и в случае формирования IgE-опосредованной аллергии, сопутствует срыв механизмов пищевой толерантности [8]. Не-IgE-опосредованная ПА хорошо известна у детей в возрасте до трех лет и подразделяется на три основных клинических состояния: синдром энтероколита, индуцированного пищевым белком (FPI), проктоколит FPI и энтеропатии FPI. Хотя наиболее частым триггером для всех трех состояний является коровье молоко, но также сообщалось о сое, рисе и пшенице [9], и появляется все больше свидетельств того, что их нельзя недооценивать. Сообщалось также о нескольких необычных не-IgE-опосредованных желудочно-кишечных состояниях, связанных с гиперчувствительностью к употребляемой в пищу пшенице, включая эозинофильный эзофагит и диарейный синдром, вызванный приемом в пищу пшеницы. Однако триггеры пшеницы и ключевые драйверы, связанные с этими заболеваниями в свете ГАЗ, четко не определены. Лечение ПАП часто включает в себя исключение из рациона пшеницы и других пищевых белков.

Зависимая от пшеницы анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis/WDEIA). Пищевая анафилаксия, вызванная физической нагрузкой (FDEIA), представляет собой особый тип ПА, вызываемый физическими упражнениями после приема определенной пищи [10, 11]. Это состояние, которое вызвано не только упражнениями или едой, а их сочетанием. Maulitz R.M. et al. сообщили о первом случае FDEIA в 1979 г. [12]. Пациенты с FDEIA обычно жалуются на зуд, генерализованную крапивницу, ангионевротический отек, одышку, повторяющийся кашель, хрипы, желудочно-кишечные симптомы или гипотензию. Хотя любая пища может быть аллергеном, в случаях FDEIA распространенным аллергеном является пшеница, за ней следуют креветки и фрукты [13]. Симптомы обычно возникают при физических нагрузках, таких как бег, аэробика или игры с мячом [14]. Большинство пациентов обнаруживают развитие FDEIA в подростковом или двадцатилетнем возрасте [15]. Исследования показали, что заболеваемость, связанная с FDEIA, составляла 0,02% среди учащихся младших классов средней школы в Японии в 1998

и 2012 гг. [16]. Однако некоторые случаи FDEIA могут быть недооценены.

WDEIA – это редкий тип FDEIA, возникающий по типу анафилаксии, когда употребление пшеницы сопровождается физической нагрузкой. Основные исследования анафилаксии WDEIA проводились в Азии [17]. Было описано, что в некоторых случаях может потребоваться употребление двух продуктов, чтобы вызвать WDEIA [18]: симптомы у чувствительных лиц возникали только тогда, когда они употребляли комбинацию таких продуктов, как, например, пшеница и умэбоши (разновидность сливы), и использовали при этом физические упражнения [19]. Аллергены пшеницы, связанные с WDEIA, в основном связаны с ω -5-глиадами или высокомолекулярными глютеинами (HMW-глютеины). Пациенты с WDEIA переносят употребление продуктов из пшеницы, но испытывают тяжелую аллергическую реакцию I типа, когда прием пищи пшеницы сочетается с физическими нагрузками и/или дополнительными кофакторами [13]. Было высказано предположение, что у 40% пациентов, страдающих FDEIA, для развития симптомов требуется участие кофактора, например приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а Poziomkowska-Gesicka I. et al. продемонстрировали, что физические упражнения, алкоголь и наличие бронхиальной астмы в анамнезе могут быть кофакторами анафилаксии у пациентов с доказанными ранее аллергическими реакциями на ω -5-глиадин [20]. На данный момент наиболее распространенными кофакторами, способствующими развитию WDEIA, являются упражнения (80%), алкоголь (25%) и НПВП (9%), например ацетилсалициловая кислота, но описаны и другие, в т.ч. инфекции, стресс, менструация и сезонные или неблагоприятные климатические условия [21]. Механизм, с помощью которого кофакторы обеспечивают клиническую реактивность при WDEIA, неясен. Wölbing et al. было высказано предположение, что влияние физических упражнений как кофактора при WDEIA объясняется активацией TG2, что приводит к образованию больших комплексов ω -5-глиадин и TG2.

Типичными симптомами WDEIA являются зуд, ангионевротический отек и крапивница, которые появляются в течение нескольких минут после упражнений и могут прогрессировать до одышки, гипотонии, рвоты и потенциально опасного для жизни анафилактического шока [13, 22].

Пациентам с WDEIA не следует употреблять пшеницу перед физической нагрузкой: следует запретить физические нагрузки как минимум в течение 4 ч после употребления пшеницы [13]. Лечение ПАП в основном заключается в предотвращении контакта с аллергенами, будь то мука и мучная пыль, или исключении пшеничных продуктов из рациона. Некоторые авторы сообщают, что кромогликат натрия [23], антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, омализумаб и бикарбонат натрия являются эффективным средством лечения WDEIA [24], а для лечения острых случаев можно использовать антигистаминные препараты или кортикостероиды. Однако пока не было разработано ни одного препарата, который мог бы предотвратить WDEIA, и нет достаточных данных для строгих рекомендаций использования других препаратов [18].

Респираторная аллергия на пшеницу (РАП) включает астму пекаря и аллергический ринит, которые представляют собой аллергические реакции на вдыхание муки и пыли пшеницы и других злаков (рожь, ячмень). РАП – одна из наиболее распространенных профессиональных аллергий, поражаются 1–10% (астма пекарей) и 18–29% (аллергический ринит) пекарей, мукомолов и кондитеров [25]. Заболевание проявляется респираторными симптомами после вдыхания мучной пыли / муки пшеницы и является IgE-опосредованной гиперчувствительностью на белки-переносчики липидов (LTPs), АТ1 и непроламиновые аллергены. Белки LTPs очень термостабильны и устойчивы к действию пищеварительных ферментов: аллергические реакции вызывают любые блюда из продуктов, содержащих LTPs, в том числе термически обработанные. Хотя показано, что LTPs связывают липиды, их функция *in vivo* остается неясной. Полагают, что в природе данная группа белков может играть роль в защите растений [26]. Реакции на LTPs, по-видимому, более распространены в районе Средиземного моря, при этом описана клиническая перекрестная реактивность между продуктами питания и пылью [27]. Считается, что аллергенность белков LTPs может быть снижена только путем жесткой термической обработки. Контактная крапивница – это аллергическая реакция на коже после контакта с вызывающим аллергеном. Наиболее часто также страдают работники на предприятиях, связанных с контактами с мукой (чаще пшеничной).

Заключение

Границы ГАЗ не всегда ясны, а это приводит к значительной путанице понятийного аппарата и отсутствию консенсуса в отношении диагностических критериев и связанных состояний. По причинам этиопатогенетической и клинической неоднородности ГАЗ представляются в виде айсберга: верхушка связана с классическими симптомами мальабсорбции питательных веществ и целиакией, в то время как большая часть айсберга соответствует атипичным проявлениям, а также молчащим и латентным фенотипам [28]. В странах, демонстрирующих высокий уровень осведомленности о клиническом спектре ГАЗ, 50–75% случаев остаются не диагностированными и, следовательно, пациенты подвержены риску долгосрочных осложнений. В некоторых странах, таких как Индия и Китай, видимый айсберг составляет <5% от общей «горы льда» [29–31]. Как повысить частоту диагностики ГАЗ (предлагается, например, с помощью массового скрининга для выявления случаев), все еще остается предметом дискуссий. Ключевым в диагностике ПА является изучение подробного анамнеза заболевания, особенно диетического и аллергологического анамнеза. При наличии клинических симптомов их редукция в результате назначения элиминационной диеты с исключением подозреваемого пищевого аллергена на 2–4 нед. служит дополнительным подтверждением диагноза ПА [32, 33].

Как уже было отмечено в первой части обзора, единственной стратегией в лечении пациентов с непереносимостью глютена является безглютеновая диета, вне зависимости от патогенеза. Диета должна быть сбалансированной для обеспечения оптимального развития ребенка, особенно

раннего возраста, в соответствии с концепцией «1000 дней». При наблюдении детей с аллергией к белку злаковых необходимо применение персонифицированного подхода, включающего обязательную оценку нутритивного статуса, тщательный анализ фактического рациона питания [34, 35]. Группой российских диетологов и технологов специально для детей раннего возраста, которые не переносят глютен, разработана рецептура каш «ФрутоНяня» на основе риса, овса и гречи. При этом ассортимент предусматривает как молочные, так и безмолочные каши. Важно, что эти каши обогащены овощными и фруктовыми пюре, пребиотиком инулином, витаминами (С, РР, пантотеновой кислотой, В₁, В₂, В₆, В₁₂, фолиевой кислотой, А, D₃, Е, биотином), минеральными веществами (железом, цинком, йодом), что позволяет предупредить дефициты и сформировать вкусовые привычки и адекватное пищевое поведение [36].

В заключение еще раз необходимо подчеркнуть, что дальнейшему изучению особенностей патогенеза и клинической картины патологических состояний, входящих в группу ГАЗ, придается большое значение в силу того, что с увеличением распространенности в мире эта группа заболеваний становится серьезной проблемой для общественного здравоохранения [32].

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

- Ramírez-Sánchez AD, Tan IL, Gonera-de Jong BC, Visschedijk MC, Jonkers I, Withoff S. Molecular Biomarkers for Celiac Disease: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 12;21(22):8528. DOI: 10.3390/ijms21228528
- Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jun;7(5):583-613. DOI: 10.1177/2050640619844125
- Juhász A, Belova T, Florides CG, Maulis C, Fischer I, Gell G, et al; International Wheat Genome Sequencing Consortium, Tye-Din JA, Appels R, Olsen OA. Genome mapping of seed-borne allergens and immunoresponsive proteins in wheat. *Sci Adv.* 2018 Aug 17;4(8):eaar8602. DOI: 10.1126/sciadv.aar8602
- Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet.* 2013 Nov 16;382(9905):1656-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60309-8
- Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, Lenehan P, Paterakis M, Wood RA. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009 May;102(5):410-5. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60513-3
- Kotaniemi-Syrjänen A, Palosuo K, Jartti T, Kuitunen M, Pelkonen AS, Mäkelä MJ. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Mar;21(2 Pt 2):e421-8. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2009.00946.x
- Wieser H, Koehler P, Scherf KA. The Two Faces of Wheat. *Front Nutr.* 2020 Oct 21;7:517313. DOI: 10.3389/fnut.2020.517313

8. Зайцева ЮО, Халева ЕГ, Жданова МВ, Новик ГА. Не-IgE-зависимая пищевая аллергия у детей. Лечащий врач. 2018;4:31-33. / Zaitseva YuO, Khaleva EG, Zhdanova MV, Novik GA. Ne-IgE-zavisimaya pishchevaya allergiya u detei. Lechaschi vrach. 2018;4:31-33. (In Russian).
9. Turnbull JL, Adams HN, Gorard DA. Review article: the diagnosis and management of food allergy and food intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jan;41(1): 3-25. DOI: 10.1111/apt.12984
10. Sheffer AL, Soter NA, McFadden ER Jr, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a distinct form of physical allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1983 Mar;71(3):311-6. DOI: 10.1016/0091-6749(83)90085-4
11. Urisu A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, Ito S, Mayumi M, et al; Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy, Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Food Allergy 2014. *Allergol Int.* 2014;63(3):399-419. DOI: 10.2332/allergolint.14-RAI-0770
12. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic reaction to shellfish. *J Allergy Clin Immunol.* 1979 Jun;63(6):433-4. DOI: 10.1016/0091-6749(79)90218-5
13. Scherf KA, Brockow K, Biedermann T, Koehler P, Wieser H. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2016 Jan;46(1):10-20. DOI: 10.1111/cea.12640
14. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011 Feb; 11(1):45-51. DOI: 10.1007/s11882-010-0150-y
15. Chinuki Y, Morita E. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. *Allergol Int.* 2012 Dec;61(4):529-37. DOI: 10.2332/allergolint.12-RAI-0494
16. Manabe T, Oku N, Aihara Y. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis among junior high school students: a 14-year epidemiological comparison. *Allergol Int.* 2015 Jul;64(3):285-6. DOI: 10.1016/j.alit.2015.01.007
17. De Silva NR, Dasanayake WM, Karunatileke C, Malavige GN. Food dependent exercise induced anaphylaxis a retrospective study from 2 allergy clinics in Colombo, Sri Lanka. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015 Jul 25;11(1):22. DOI: 10.1186/s13223-015-0089-6
18. Asami T, Yanagida N, Sato S, Shukuya A, Nishino M, Ebisawa M. Provocation tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Feb;27(1):44-9. DOI: 10.1111/pai.12489
19. Aihara Y, Kotoyori T, Takahashi Y, Osuna H, Ohnuma S, Ikezawa Z. The necessity for dual food intake to provoke food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FEIAn): a case report of FEIAn with simultaneous intake of wheat and umeboshi. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Jun;107(6):1100-5. DOI: 10.1067/mai.2001.115627
20. Poziomkowska-Gęsicka I, Kostrzewska M, Kurek M. Comorbidities and Cofactors of Anaphylaxis in Patients with Moderate to Severe Anaphylaxis. Analysis of Data from the Anaphylaxis Registry for West Pomerania Province, Poland. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 5;18(1):333. DOI: 10.3390/ijerph18010333
21. Kennard L, Thomas I, Rutkowski K, Azzu V, Yong PFK, Kasternow B, et al. A Multicenter Evaluation of Diagnosis and Management of Omega-5 Gliadin Allergy (Also Known as Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis) in 132 Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Nov-Dec;6(6):1892-1897. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.013
22. Lehto M, Palosuo K, Varjonen E, Majuri ML, Andersson U, Reunala T, et al. Humoral and cellular responses to gliadin in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:90-95. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01568
23. Sugimura T, Tananari Y, Ozaki Y, Maeno Y, Ito S, Yoshimoto Y, et al. Effect of oral sodium cromoglycate in 2 children with food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA). *Clin Pediatr (Phila).* 2009 Nov;48(9):945-50. DOI: 10.1177/0009922809337528
24. Katsunuma T, Iikura Y, Akasawa A, Iwasaki A, Hashimoto K, Akimoto K. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: inhibition by sodium bicarbonate. *Ann Allergy.* 1992 Feb;68(2):184-8.
25. Serena G, D'Avino P, Fasano A. Celiac Disease and Non-celiac Wheat Sensitivity: State of Art of Non-dietary Therapies. *Front Nutr.* 2020 Sep 8;7:152. DOI: 10.3389/fnut.2020.00152
26. de Luis AD, Crespo J, Inglada L, Castrodeza J, Martin-Armentia S. Wheat allergy, in Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases. Watson RR, Preedy VR, Eds. Elsevier Science, 2012.
27. Unsworth DJ, Lock RJ. Food allergy testing. *Adv Clin Chem.* 2014;65:173-98. DOI: 10.1016/b978-0-12-800141-7.00006-1
28. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017 May 15;8(2):27-38. DOI: 10.4291/wjgp.v8.i2.27
29. Catassi C, Lionetti E. Case finding for celiac disease is okay, but is it enough? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Oct;57(4):415-7. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182a45676
30. Hujuel IA, Van Dyke CT, Brantner T, Larson J, King KS, Sharma A, et al. Natural history and clinical detection of undiagnosed coeliac disease in a North American community. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 May;47(10):1358-1366. DOI: 10.1111/apt.14625
31. Scherf KA, Catassi C, Chirido F, Ciclitira PJ, Feighery C, Gianfrani C, et al. Recent Progress and Recommendations on Celiac Disease From the Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity. *Front Nutr.* 2020 Mar 17;7:29. DOI: 10.3389/fnut.2020.00029
32. Нестеренко ЗВ. Пищевая аллергия и бронхиальная астма у детей. Медицина: теория и практика. 2019;1(4):291. / Nesterenko ZV. Food allergies and bronchial asthma in children. *Medicine: theory and practice.* 2019;1(4):291. (In Russian).
33. Бельмер СВ, Разумовский АЮ, Хавкин АИ, Алхасов АБ, Бехтерева МК, Волюнец ГВ, и др. Болезни кишечника у детей. М., 2018. / Bel'mer SV, Razumovskiy AYU, Khavkin AI, Alkhasov AB, Bekhtereva MK, Volynets GV, et al. Intestinal diseases in children. Moscow, 2018. (In Russian).
34. Комарова ОН, Хавкин АИ. Продукты на зерновой основе в питании взрослого и ребенка: что нового? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;6(142):133-140. / Komarova ON, Khavkin AI. Products on cereal-based diet in adult and child: what's new? *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;142(6):133-140. (In Russian).
35. Хавкин АИ, Ковтун ТА, Макаркин ДВ, Федотова ОБ, Комарова ОН. Зерновые и здоровье ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(4):162-169. / Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB, Komarova ON. Cereals and children's health. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics.* 2020;65(4):162-169. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-162-169 (In Russian).
36. Комарова ОН, Хавкин АИ. Особенности фактического питания и нутритивного статуса детей с целиакией. Педиатрия. 2018;97(6):99-103. / Komarova ON, Khavkin AI. Peculiarities of the actual nutrition and nutritional status in children with celiac disease. *Pediatrics.* 2018;97(6):99-103. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-99-103 (In Russian).

Информация о соавторах:

Бакулин Игорь Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
E-mail: igbakulin@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-6151-2021

Авалуева Елена Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М.Рысса Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова
E-mail: avalueva@mail.ru
ORCID: 0000-0001-6011-0998

