DOI: 10.33667/2078-5631-2020-33-39-48

Неврологические синдромы целиакии

С.В. Копишинская

С.С Никитин

С.В. Копишинская, к.м.н., доцент[1,2]
С.С Никитин, д.м.н., проф.[3]

[1]ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Киров; [2]АО «Ферст Генетикс», Инновационный центр Сколково, Москва
[3]Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Медицинский центр «Практическая неврология», Москва

Neurological syndromes of celiac disease

S.V. Kopishinskaia, S.S. Nikitin

Kirov State Medical University, Kirov; First Genetics Laboratory, Skolkovo Innovation Centre, Association of Neuromuscular Disorders Specialists, Medical Centre 'Practical Neurology'; Moscow; Russia

Резюме

Целиакия – это аутоиммунное заболевание у людей с генетической предрасположенностью, возникающее вследствие потребления белков глютена пшеницы, ржи, ячменя и характеризующееся воспалением слизистой тонкой кишки и атрофией ворсинок. Полиневропатия, мигрень, хроническая мозжечковая атаксия и фибромиалгия – это самые частые экстраинтестинальные синдромы целиакии. Исследование тонких нервных волокон необходимо при таких болезненных синдромах целиакии, как глютеновая полиневропатия и фибромиалгия, а также при глютеновой вегетативной полиневропатии. Исследование антинейрональных антиганглиозидных антител необходимо при таких поражениях центральной и периферической нервной системы, как глютеновая полиневропатия и глютеновая мозжечковая атаксия. Аглютеновая диета напрямую влияет на исчезновение приступов головной боли или на уменьшение их частоты и интенсивности. Имеется мало исследований по влиянию аглютеновой диеты на риск развития головной боли.

Ключевые слова: ***целиакия, атаксия, мигрень, полиневропатия, полиневропатия тонких волокон, фибромиалгия, антинейрональные антиганглиозидные антитела, глютен.***

Summary

Celiac disease is an autoimmune disease in people with a genetic predisposition resulting from the consumption of gluten proteins from wheat, rye, barley and characterized by inflammation of the mucous membrane of the small intestine and atrophy of the villi. Neuropathy, migraine, chronic cerebellar ataxia and fibromyalgia are the most common extraintestinal celiac disease syndromes. The study of small nerve fibers is necessary for painful celiac disease syndromes such as gluten neuropathy and fibromyalgia, as well as for gluten autonomic neuropathy. The study of antineuronal antiganglioside antibodies is necessary for such lesions of both the central and peripheral nervous systems as gluten neuropathy and gluten cerebellar ataxia. A gluten-free diet directly affects the disappearance of headache attacks or a decrease in their frequency and intensity. There is little research on the effect of a gluten-free diet on headache risk.

Key words: ***celiac disease, ataxia, migraine, neuropathy, small fiber neuropathy, fibromyalgia, antineuronal antiganglioside antibodies, gluten.***

Целиакия – это аутоиммунное заболевание у людей с генетической предрасположенностью, возникающее вследствие потребления белков глютена пшеницы, ржи, ячменя [1, 2]. Целиакия характеризуется воспалением слизистой тонкой кишки и атрофией ворсинок вследствие потребления глютена, что нивелируется при исключении глютена из диеты. Ранее считалось, что это редкий синдром мальабсорбции у детей [3, 4]. На данный момент известно, что целиакия – это состояние с мультиорганным поражением, которое может быть диагностировано в любом возрасте [5, 6, 7]. Целиакия широко распространена в общей популяции, около 1% [8, 9, 10]. За последние 40 лет появились исследования об ассоциации целиакии и неврологических заболеваний [11, 12]. Известно, что неврологические проявления встречаются у 10–22% пациентов с целиакией, по данным разных авторов [13, 14]. В одном исследовании говорится, что 7% пациентов с целиакией дебютируют неврологическими синдромами [15, 16].

Глютеновая полиневропатия

Считалось, что целиакия чаще осложняется поражением центральной нервной системы, а не периферической [17, 18, 19, 20]. Полиневропатия может быть до, во время и после манифестации гастроинтестинальных проявлений [21, 22]. Однако в последнее время появилась информация о вероятности частой распространенности полиневропатии тонких волокон при целиакии. Общий фенотип глютеновой полиневропатии – это медленно прогрессирующая, обычно немного асимметричная, дистальная болезненная полиневропатия тонких волокон, манифестирующая на шестой декаде, иногда протекающая с клиническими или субклиническими вегетативными проявлениями [13, 23, 24]. Это полиневропатия, избирательно поражающая миелиновые и безмиелиновые нервные волокна малого диаметра. Чаще всего такую полиневропатию, вызывающую вегетативные расстройства и болевой синдром, считали идиопатической [25, 26]. Известно, что более 50% полиневропатии тонких волокон до последнего времени остается идиопатической, то есть этиология остается неизвестной [27]. Фархад и др. в крупном исследовании на 284 пациентах с идиопатической полиневропатией выявили 1,4% пациентов с целиакией. Почти все эти четверо больных были с полиневропатией тонких волокон [28].

Имеются данные, что 5% пациентов с целиакией были выявлены в течение года среди группы пациентов с идиопатической полиневропатией тонких волокон [21]. Процент идиопатической полиневропатии среди полиневропатии толстых волокон меньше, 23–24% [28, 29]. Электронейромиография не информативна в диагностике полиневропатии тонких волокон. Необходимо развитие новых методов диагностики полиневропатии тонких волокон, так как глютеновая полиневропатия может быть очень распространена. Самым объективным методом диагностики С-волокна полиневропатии является иммуногистохимическое исследование С-волокон в кожном биоптате [30–32]. Описаны случаи поражения аксонов толстых сенсорных волокон при целиакии. Также описана инфильтрация воспалительными клетками спинномозговых корешков у пациента с целиакией и полиневропатией [33]. В популяционном исследовании пациентов с сахарным диабетом первого типа доказано, что целиакия, как сопутствующая патология, не отягощает тяжесть клиники полиневропатии [34, 35]. Имеется крупное исследование по глютеновой полиневропатии, где показаны ее аксональный тип, поражение как моторных, так и сенсорных волокон, а также повышенный порог на тепловые болевые раздражители и прикосновение. Важным из этого исследования был вывод, что строгая аглютеновая диета имела положительное действие на жалобы и клинику пациентов с глютеновой полиневропатией, однако сохранялся большой процент пациентов с клинической и субклинической полиневропатией, несмотря на аглютеновую диету [36, 37, 38]. Необходимо проведение более крупного исследования для оценки эффективности аглютеновой диеты.

Подобные противоречивые результаты наблюдаются у больных с целиакией на фоне соблюдения аглютеновой диеты и с антинейрональными антителами [39, 40, 41]. Известно, что их распространенность у взрослых от 22 до 61%, в то время как у детей – 5%. Описано, что антинейрональные антиганглиозидные антитела не исчезают у взрослых пациентов после соблюдения строгой аглютеновой диеты, однако описан случай их исчезновения у ребенка [42]. Вольта и др. описали исчезновение антител в течение года у большинства пациентов, а также регрессию этих антител у детей с целиакией на фоне аглютеновой диеты [43]. Выдвинута гипотеза, что чувствительность к глютену неврологических синдромов, а также возможность их регрессии на фоне аглютеновой диеты есть первый этап неврологических синдромов целиакии. Необходимо информировать неврологов о глютеновых неврологических синдромах, чтобы диагностировать эту патологию и назначать диету как можно раньше. Необходимо создание российских методических рекомендаций по диагностике и ведению подобных пациентов в неврологической практике. Следующий этап развития глютеновых неврологических синдромов может оказаться глютен-нечувствительным. Здесь уже клиника не будет зависеть от соблюдения аглютеновой диеты [44]. Титр антинейрональных антиганглиозидных антител будет сохраняться и, возможно, поддерживать хронизацию этих синдромов, в частности глютеновой полиневропатии. Отмечено, что высокий средний возраст пациентов с глютеновой полиневропатией объясняет риск развития аутоиммунных реакций при длительном воздействии глютена на периферическую нервную систему [45].

Поражение периферической нервной системы у детей с целиакией встречается редко [46, 47, 48]. Описан случай выявления сенсорно-моторной демиелинизирующей полиневропатии у девочки 15 лет, нивелирующейся на фоне строгой безглютеновой диеты [49]. Известно о случае мультифокальной мононевропатии у ребенка без положительного эффекта аглютеновой диеты [50]. Есть также описание двух случаев прогрессирующей аксональной полиневропатии без улучшения на фоне аглютеновой диеты у детей. Также известно о выявлении двух пациентов с аксональной полиневропатией среди 27 детей с целиакией. Известно о девочке с целиакией и острой демиелинизирующей полиневропатией без положительных антител. Однако произошло быстрое исчезновение клиники полиневропатии на фоне аглютеновой диеты. Имеется два описания синдрома Гийена-Баре у детей с целиакией. Примечательно, что в обоих случаях клиника нивелировала на фоне аглютеновой диеты в течение нескольких месяцев. Также показательно, что оба случая целиакии были диагностированы только при диагностике этой острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии [51, 52]. Необходимо помнить о возможности глютеновой острой полиневропатии у детей, которая может исчезнуть на аглютеновой диете [33]. Это еще раз подтверждает необходимость как можно ранней диагностики глютеновой неврологической патологии для избегания серьезных и необратимых повреждений периферической и центральной нервной системы при воздействии глютена [53, 54].

Точная причина полиневропатии при целиакии не известна, однако существует три гипотезы. К этим гипотезам относятся действие антител к экстраинтестинальной тканевой трансглутаминазе [55, 56, 57], патогенное вовлечение антиганглиозидных антител [58, 59], прямое токсическое действие глиадина [60] и дефицит витаминов B_6, B_{12} и Е [61, 62]. Однако не всегда обнаруживается дефицит витаминов у пациентов с полиневропатией и целиакией. В одном исследовании из 18 пациентов с полиневропатией и биопсия-верифицированной целиакией все 18 пациентов имели нормальный уровень витамина B_{12} и меди или легкую гиперкупремию [63, 64]. В другом исследовании все 20 пациентов с полиневропатией и целиакией имели нормальный уровень витамина B_{12} и 16 пациентов, которые были протестированы, имели нормальные уровни витаминов B_1, B_6 и Е [65, 66]. Имеется информация, что у пациентов с биопсия-верифицированной целиакией в несколько раз чаще выявляются положитель-

ные антитела к деамидированным пептидам IgA и IgG, тканевой трансглютаминазе IgA, антиэндомизиальным антителам IgA по сравнению с группой контроля без энтеропатии [67]. Интересной попыткой изучить патогенез вегетативной полиневропатии у 34 пациентов с целиакией по сравнению с группой контроля в 34 человека без целиакии. Были обнаружены высокие уровни антител GM1, интерлейкина-10 и их корреляции с данными вариабельности ритма сердца у пациентов с целиакией [68]. Было также выявлено, что активация симпатической нервной системы индуцирует выброс интерлейкина-10, при этом блокирование парасимпатической нервной системы усиливает воспаление в кишечнике. У пациентов с целиакией преобладает симпатическая нервная система [68, 69]. Описаны нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта, сопровождающие целиакию, но патомеханизмы, вызывающие нарушения, полностью не изучены [70, 71]. Одна из гипотез включает патологию вегетативной нервной системы. Корреляции между изменениями миоэлектрической активности желудка и наличием антиганглиозидных антител и интерлейкина-10 до сих пор не изучены [72].

Ответ целиакия-ассоциированной полиневропатии на аглютеновую диету противоречивый [73]. Одни авторы подтверждают положительный эффект диеты на электронейромиографические данные, другие сообщают об отсутствии эффекта от аглютеновой диеты [74]. Как сказано выше, Луостаринен и др., по данным своего крупного исследования 32 пациентов с глютеновой полиневропатией, и Бриани и др., на основании четырех наблюдений, сообщили об отсутствии положительного действия диеты [38, 42, 75]. Вольта и др. описали семь случаев улучшения и даже полного исчезновения клиники полиневропатии на фоне аглютеновой диеты [43].

Известно, что в общей популяции распространенность полиневропатии составляет от 2 до 7 % [76]. Основным подтипом является дистальная симметричная полиневропатия. Согласно одному из исследований, в США в 2012 году выявлено 39 % пациентов с симптомами полиневропатии среди 401 пациентов с подтвержденной биопсией целиакией [77]. До этого в 2003 году финские исследователи обнаружили полиневропатию у 23 % пациентов с целиакией посредством электронейромиографии [38]. Первое популяционное исследование было проведено в Швеции, где среди 14 тысяч пациентов с подтвержденной биопсией целиакией было выявлено случаев поздней полиневропатии в три раза больше, чем в группе контроля без целиакии [78]. Однако данное исследование было ограничено только амбулаторными больными, поэтому риск полиневропатии, возможно, был переоценен. Следующим крупным шведским популяционным исследованием с целью изучения риска развития полиневропатии у 28 232 пациентов с подтвержденной биопсией целиакией было исследование Тавани и др. [79]. Группа контроля без целиакии составляла 139 473 человек. Был выявлен 2,5-кратный риск развития поздней полиневропатии у пациентов с целиакией. Также отмечен повышенный риск развития хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, вегетативной полиневропатии и мультифокальной мононевропатии [80]. Повышенного риска развития острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии обнаружено не было. Необходимо ввести скрининг всех полиневропатий на целиакию. Также в скрининг пациентов с биопсия-верифицированной целиакией на полиневропатию тонких волокон необходимо ввести биопсию кожи с подсчетом С-волокон. Имеется вероятность, что процент пациентов с поражением периферической нервной системы будет в несколько раз выше. В нашей клинике впервые в стране проводится подсчет С-волокон с помощью гистохимического исследования биоптата кожи. Также необходимо, кроме опросника на полиневропатию, при скрининге ввести электронейрофизиологическое обследование пациентов с целиакией. Оба инструментальных метода необходимо использовать в диагностике глютеновой полиневропатии, так как это курабельное состояние, если скрининг и инициация аглютеновой диеты проводятся в более раннем возрасте.

Глютеновая атаксия

Глютеновая атаксия (ГА) – это аутоиммунное аутосомно-рецессивное заболевание, которое возникает в результате употребления глютена у генетически предрасположенных людей [81]. ГА является наиболее распространенной мозжечковой атаксией среди пациентов с предположительной идиопатической спорадической атаксией. Нервная система может быть единственным органом-мишенью этого аутоиммунного заболевания, возникающего при употреблении глютена. Доказательством иммунологической природы заболевания служат реактивность между антителами и клетками Пуркинье, воспалительные явления в ткани мозжечка, более высокий риск других аутоиммунных заболеваний у пациентов с ГА. Более того, имеются сообщения о клинической эффективности строгой аглютеновой диеты и внутривенных иммуноглобулинов в лечении ГА.

Целиакия часто встречается при различных неврологических заболеваниях неясной этиологии. Раньше причиной атаксии при целиакии считалась мальабсорбция нейропротективных или нейротрофических питательных веществ, например витамина Е [82], однако в последних исследованиях ГА никто из пациентов не имел гиповитаминоз или мальабсорбцию [83]. У генетически предрасположенных людей потребляемый глютен приводит к активации иммунореактивных эпитопов, что инициирует мальадаптивный иммунный ответ. У пациентов с диагнозом «целиакия», подтвержденным данными биопсии тонкой кишки, антитела класса А (IgA) к глиадину (antigliadin antibodies, AGA) имеют чувствительность 81–83 % и специфичность 82–89 % в диагностике заболевания, в то время как чувствительность AGA класса G – 82–99 %

и специфичность – 76–92 %. В связи с тем, что ГА – одна из наиболее распространенных причин идиопатической спорадической атаксии, тест на AGA ранее был рекомендован к проведению всем пациентам со спорадической атаксией [84]. По данным некоторых прошлых исследований, AGA обнаруживались у пациентов со спорадическими атаксиями в 12–68 % случаев [9]. К сожалению, позже было выявлено, что эта ассоциация оказалась слабой. Многие из исследований проводились на небольших популяциях пациентов со спорадической атаксией, другие исследования не подтвердили этой ассоциации, так как, несмотря на выявление AGA у19 % пациентов со спорадической атаксией, не было обнаружено статистически значимой разницы с распространенностью AGA в контрольной популяции.

Также активно обсуждался возможный нейротоксический потенциал AGA. Было установлено, что распространенность AGA составляет 8 % в группе контроля, 19 % в группе больных спорадической атаксией, 8 % в группе больных с рецессивными атаксиями, 15 % в группе доминантных атаксий. Статистически значимой разницы в этих группах выявлено не было. С другой стороны, Хадживасилиу и соавт. сообщили о распространенности AGA в 32–41 % в группе пациентов со спорадической атаксией и только 14 % в группе наследственных атаксий, показав статистически значимую разницу в этих группах, однако наследственные атаксии не делились по молекулярному признаку [61]. В то же время была выявлена высокая (44 %) распространенность AGA среди пациентов с болезнью Гентингтона, что было значительно выше, чем в популяции США.

Нейротоксичность AGA обусловлена возможностью доступа антител к структурам центральной нервной системы (ЦНС). AGA обнаружены в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с целиакией и патологией нервной системы. У пациентов с ГА обнаружена лимфоцитарная инфильтрация периваскулярного пространства и нейропилей CD 4 и CD 8 Т-клетками, вследствие чего нарушается гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), и AGA получают доступ в ЦНС [85]. В норме IgG проходят ГЭБ и проникают из сыворотки крови в ЦСЖ в 1/500 доле путем пассивной фильтрации. Более высокая концентрация антител в сыворотке приводит к более высокому уровню антител в ЦСЖ. Теория о локальной продукции антител к глиадину в ЦСЖ не подтверждается тем, что в одном из исследований не было обнаружено AGA у 12 пациентов с ГА [86]. Обнаружена ассоциация между уровнем AGA в сыворотке и спиноцеребеллярной атаксией (СЦА) второго типа, в связи с чем представляет интерес изучение роли аглютеновой диеты как модификатора СЦА второго типа. Эти находки позволяют говорить о возможном механизме развития наследственной атаксии и других нейродегенеративных процессов, в котором основным звеном является продукция антител к глютену. Распространенность AGA в здоровой популяции варьирует от 5 до 12 % и зависит от типа теста на AGA и распространенности целиакии в той или иной стране.

Распространенность целиакии в большинстве европейских стран составляет как минимум 1 % [87]. Географические вариации распространенности целиакии также могут влиять на встречаемость AGA у пациентов со спорадической атаксией в разных странах. Существует мнение, что AGA не могут быть использованы как маркер глютеновой атаксии ввиду их высокой распространенности в здоровой популяции, однако то же самое можно сказать и о ревматоидном факторе при диагностике ревматоидного артрита [88]. В отсутствие более специфичных маркеров AGA остаются самым чувствительным тестом в диагностике ГА в группе идиопатических спорадических атаксий.

По данным работы Лока и соавт., включавшей 7 пациентов с наследственными атаксиями, 20 больных идиопатическими атаксиями и 32 пациента с ПНП, ни в одной из трех групп не было выявлено ни одного случая целиакии [89]. Ни у кого не было положительного результата на IgA-антитела к тТГ, которые также являются чувствительным маркером ГА. Это отличается от результатов других работ, сообщающих о 12,5–28,0 % целиакии при идиопатической атаксии [90]. Профессор Лок не согласен, что серопозитивность по AGA является синонимом целиакии как в группе пациентов с неврологическими заболеваниями, так и в других группах. По данным его исследования, в группах пациентов с наследственными атаксиями, идиопатическими атаксиями и ПНП AGA в среднем составляли 40 %, а в группе здоровой популяции – 10–15 %. Даже в случае целиакии AGA не являются специфичными, и уже довольно давно используются антитела класса А к тканевой трансглютаминазе (тТГ) и антитела к эндомизию. Аналогичная ситуация наблюдается у людей без аллергических симптомов и с IgE-антителами: со временем эти антитела исчезают из крови [91].

Комбаррос с соавт. обследовал 32 пациента с идиопатической мозжечковой атаксией из Северной Испании на IgA и IgG к глиадину, IgG-, IgA-, IgM-антитела к ретикулину и эндомизию и IgG- и IgA-антитела к тТГ. Ни у одного из пациентов эти антитела не были обнаружены, что говорит в этом исследовании об отсутствии связи между целиакией и идиопатической мозжечковой атаксией [92].

Имеется много доказательств, что поражение нервной системы при целиакии имеет иммунную природу. Морфологические исследования мозжечка у пациентов с ГА выявили потерю клеток Пуркинье в виде пятен по всей площади коры мозжечка, в белом веществе мозжечка были обнаружены астроцитарный глиоз, вакуолизация нейропилей и диффузные клеточные инфильтраты, состоящие в основном из Т-лимфоцитов. Также обнаружено скопление Т-лимфоцитов вокруг кровеносных сосудов с небольшим количеством В-лимфоцитов и макрофагов в белом веществе мозжечка и задних столбах спинного мозга, в периферической нервной системе отмечаются редкие лимфоцитарные инфильтраты [93]. Таким образом, основными патоморфологическими признаками ГА являются

потеря клеток Пуркинье и (или) дегенерация задних столбов спинного мозга с лимфоцитарной инфильтрацией мозжечка, задних столбов спинного мозга и периферических нервов [94].

В эксперименте доказано перекрестное образование антител к антигенным эпитопам клеток Пуркинье и пептидов глютена. Сыворотка пациентов с ГА демонстрирует кроссреактивность с эпитопами клеток Пуркинье как мозжечка человека, так и мозжечка крысы [95, 96, 97, 98]. Этими находками можно объяснить, почему у некоторых пациентов с наследственными дегенеративными атаксиями обнаруживаются антитела к глиадину: антитела к белкам дегенерирующих клеток Пуркинье (как к эпифеномену) перекрестно связываются с пептидами глиадина, и затем начинается генерация антиглиадиновых антител. У пациентов с ГА было обнаружено отложение антител к тТГ вокруг сосудов головного и спинного мозга большей частью в мозжечке, стволе и спинном мозге. Также были найдены антитела к тТГ6, широко распространенной в головном мозге [99]. В исследовании на мышах было показано возникновение атаксии после интравентрикулярной инъекции как сыворотки больных с ГА, так и моноклональных анти-тТГ иммуноглобулинов, полученных при помощи фагов. Эти данные доказали, что именно полученные от пациентов с ГА анти-тТГ иммуноглобулины нарушают функцию нейронов в определенных участках головного мозга. Имеются данные, что в сыворотке пациентов с ГА имеются и другие антитела к эпитопам клеток Пуркинье, так как даже после удаления из сыворотки антител к глиадину продолжаются иммунологические реакции с клетками Пуркинье. Обнаружение этих дополнительных антител позволит выявить более специфичный маркер ГА.

Известно, что целиакия возникает в результате взаимоотношений генетических и средовых риск-факторов, таких как HLA-DQ2/8 гаплотипы, аутоантигены, ферментно-тканевая трансглютаминаза и их субстрата глиадина. Деамидация глиадина вызывает формирование HLA-DQ гетеродимеров, работающих как антиген-представляющие молекулы. Интересно, что повреждение кишки связано с оральной дозой глиадина [67], однако большинство пациентов с ГА не имеют тяжелой кишечной патологии: отмечается легкое поражение тонкой кишки, несмотря на потерю веса и хроническую диарею. В последнее время стало известно, что при ГА гуморальные иммунные механизмы базируются на наличии антинейрональных антител (IgG- и IgA-антитела к трансглютаминазе 6) против нейронов мозжечка. Однако эти антитела могут выявляться и у пациентов без неврологической патологии. Также в периваскулярном пространстве в мозжечке и стволе мозга у пациентов с ГА была обнаружена колокализация IgA и тканевой трансглютаминазы. Этот феномен указывает на наличие специфических IgA-антител к тканевой трансглютаминазе при ГА [9, 96]. Другие исследователи не смогли найти каких-либо антител против нейрональной ткани у пациентов с ГА [100].

Недавно было продемонстрировано, что циркумвентрикулярные органы могут быть входными воротами для активированных иммунных клеток в ЦНС [101]. Возможно, нейрональное повреждение обусловлено специфической мимикрией между антигенами, обнаруженными как в кишке, так и в специфических клетках ЦНС, либо повреждение структур ЦНС является результатом специфической локализации по соседству с циркумвентрикулярными органами.

В последних работах авторы предположили возможность обнаружения антител к тТГ даже в случаях неизмененной слизистой двенадцатиперстной кишки. На основании этого были взяты биоптаты у девяти пациентов с ГА со слизистой тощей кишки и у семи с другими видами атаксии. Эти биоптаты были проверены на наличие депозитов тТГ-обусловленных иммуноглобулинов с использованием двойной цветной иммунофлюоресценции. Также была изучена ткань мозга пациента с ГА и пациента без неврологической симптоматики. Депозиты IgA-антител к тТГ были обнаружены в ткани тощей кишки у всех пациентов с ГА и ни у одного из группы контроля. Распространенные IgA-депозиты вокруг сосудов были обнаружены в мозге пациента с ГА и отсутствовали в мозге у пациента без неврологической симптоматики. Эти депозиты не были резко выраженными в мозжечке, стволе и спинном мозге [97]. Эта работа показала, что IgA-антитела к тТГ находятся в кишечнике и в мозге пациентов с ГА с или без энтеропатии и отсутствуют у пациентов с другими видами атаксии.

Перечисленные находки подтверждают, что ГА является иммунным заболеванием. Также имеются предположения, что тТГ играет ведущую роль в патогенезе неврологических синдромов при ГА. Идентификация специфической мозговой тТГ может дать нам более специфический маркер ГА.

ГА не имеет каких-либо особых признаков, которые помогли бы отличить ее от спорадической атаксии, а также от пациентов с целиакией и с атаксией. ГА характеризуется незаметным началом, преимущественно с нарушения походки. Примечательно, что данная медленно развивающаяся атактическая походка сопровождается появлением симптомов ПНП. ГА обычно начинается незаметно, средний возраст дебюта болезни – 53 года, гендерных различий нет. ГА редко имеет быстропрогрессирующее течение, схожее с паранеопластической мозжечковой дегенерацией [83]. Чаще атаксия более выражена в нижних конечностях, чем в верхних. Установочный нистагм и другие глазодвигательные симптомы мозжечковой дисфункции выявляются более чем в 80% случаев [95]. Однако эти симптомы наблюдаются редко. Более 60% пациентов имеют сенсорно-моторную аксональную ПНП, по данным электронейромиографии. Обычно эти проявления весьма легкие и не способствуют развитию атаксии. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, более 60% пациентов с ГА имеют признаки атрофии мозжечка, в случае отсутствия атрофии выявляется иная патология мозжечка [102].

ГА часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, среди которых наиболее часто встречаются гипотиреоз (у пациентов с ГА часто выявляются тиреоидные АТ даже при эутиреозе), сахарный диабет первого типа, пернициозная анемия. Дефицит витамина Е выявляется редко. Желудочно-кишечные симптомы также редки и не являются индикатором наличия или отсутствия энтеропатии. Выявленная при биопсии двенадцатиперстной кишки энтеропатия встречается только у трети пациентов с ГА. При ГА часто обнаруживаются антитела к глиадину, эндомизию, тТГ, а также HLA типа DQ2 [103, 104].

С. Кюрри с соавт. обнаружили неврологические симптомы у 11 из 30 вновь выявленных больных с целиакией: 10 пациентов с легкой атаксией при ходьбе и один больной с ПНП. Также в группе из 20 пациентов с целиакией, первыми симптомами которой были неврологические, выявлено 16 (80%) больных с атаксией при ходьбе и 4 (20%) больных с сенсорной ПНП. В этой группе больных, по данным протонной МР-спектроскопии, выявлено отчетливое снижение N-ацетиласпартата к креатину по сравнению с группой больных с вновь выявленной целиакией и группой здоровых добровольцев. По данным МРТ головного мозга, у пациентов из группы целиакии с дебютом в виде неврологической симптоматики выявлены множественные регионы сниженной плотности серого вещества головного мозга, особенно в мозжечке, а также в супратенториальной области. У пациентов с вновь выявленной целиакией отмечалось лишь умеренное снижение серого вещества в цингулярной извилине [105].

В одном из исследований 42 пациентам с целиакией было проведено неврологическое обследование [106]. Ни у кого из пациентов не было жалоб на нарушение координации, походки. При клиническом обследовании у 8 (19%) пациентов выявлены симптомы мозжечкового дефицита: у одного – пальценосовая проба с мимопопаданием, у пяти – установочный нистагм, и у двоих пациентов был позиционный нистагм при взгляде в стороны. По данным электронистагмографии, в группе пациентов с целиакией чаще выявляются дисметрия (26,2%) и гиперметрия саккад, чем в группе контроля. Дисметрия саккад, часто сочетающаяся с гиперметрией, является симптомом дисфункции ядра шатра (*nucleus fasfigii*). Возникновение субклинических мозжечковых симптомов не зависело от возраста пациента, длительности болезни, комплайнса к диете и не ассоциировалось с наличием антинейрональных антител в сыворотке крови.

Более чем у 60% пациентов с ГА выявляется атрофия мозжечка на МРТ. У некоторых больных обнаруживается патология белого вещества, часто обширная, со сливными очагами. Данные очаги также описаны у пациентов с синдромом мигрени с аурой как в сочетании, так и без ГА [96]. Может быть выявлена патология мозжечка, по данным протонной МР-спектроскопии. В исследованиях метаболического статуса мозжечка при помощи протонной МР-спектроскопии была выявлена отчетливая разница среднего уровня N-ацетиласпартата на коротком эхо-времени и соотношения N-ацетиласпартат/холин на длинном эхо-времени между 15 пациентами с ГА и 10 из группы контроля [100].

Ответ на лечение аглютеновой диетой зависит от продолжительности течения атаксии до постановки диагноза целиакии [107]. Конечный результат пролонгированной экспозиции глютена у пациентов с ГА – необратимая потеря клеток Пуркинье в мозжечке. Быстрое назначение диеты может привести к улучшению или стабилизации атаксии. Стабилизация или даже улучшение течения атаксии обычно возникает через год применения строгой аглютеновой диеты. Во время диеты рекомендуется регулярно выполнять анализ на антитела к тТГ, чтобы контролировать элиминацию этих антител [108].

Было опубликовано только одно систематическое исследование эффекта аглютеновой диеты на когорту пациентов с неврологической симптоматикой с энтеропатией или без нее [13]. В исследовании принимали участие 43 пациента с ГА, на строгой аглютеновой диете с последующей элиминацией антиглиадиновых антител было 36 пациентов. Они составляли группу лечения. Группу сравнения составляли 40 пациентов, которые не соблюдали диету. В начале исследования между двумя группами не было большой разницы по результатами тестов на атаксию. Достоверное улучшение было по всем тестам, а также по субъективной глобальной шкале клинического улучшения в группе лечения по сравнению с группой сравнения. Отчетливое улучшение по тестам на атаксию сохранилось даже после исключения из групп пациентов с энтеропатией. Данное исследование показало, что аглютеновая диета является эффективным лечением ГА [109].

Лечение ГА иммуносупрессантами и внутривенными иммуноглобулинами должно быть рассмотрено при неэффективности строгой аглютеновой диете (с элиминацией антител), соблюдаемой более года, либо в случае быстропрогрессирующего течения атаксии [121]. Если пациент соблюдает строгую аглютеновую диету, но анализ крови по-прежнему показывает положительные антитела к тТГ, необходимо еще раз пересмотреть диету, прежде чем перейти к иммуносупрессивному лечению. Дело в том, что даже небольшого количества глютена достаточно для того, чтобы поддерживался иммунный процесс, приводящий к повреждению нервной ткани [110].

Иммуносупрессивная терапия, состоящая из внутривенного введения иммуноглобулинов, циклоспорина, циклофосфамида, микофенолата, назначается и в случаях резистентных неврологических синдромов [110]. Однако эти случаи редки, и в большинстве своем плохой ответ на аглютеновую диету обусловлен ее нарушением. Назначение диеты пациентам с атрофией мозжечка по МРТ приводит к стабилизации процесса и небольшому улучшению атаксии.

Глютеновая мигрень

Несмотря на то что полиневропатия и атаксия описываются как самые частые неврологические

экстраинтестинальные синдромы целиакии, появляется много статей о головной боли как о частом проявлении целиакии [112, 113]. И все же на данный момент имеется мало работ о распространенности головной боли среди пациентов с целиакией. В исследовании Цельника и др. выявлено 14 пациентов с мигренью из 111 пациентов с целиакией (12,6%). Распространенность мигрени в контроле была намного ниже, только у 12 (5,7%) из 211 человек [114]. В исследовании Димитровой мигрень была выявлена у 40 (21%) из 188 пациентов с целиакией по сравнению с 13 (7%) из 178 человек из группы контроля [115]. В педиатрическом исследовании среди 72 пациентов с мигренью обнаружено 4 (5,5%) случая повышенных антител к трансглутаминазе IgA, что является надежным показателем наличия целиакии. Повышенные антитела к трансглутаминазе IgA были обнаружены только у 1 (0,6%) из 147 детей из группы контроля [116]. Известно об исследовании Цикарелли и др. о 32%-ной распространенности мигрени среди 176 пациентов с целиакией. Бриани и др. обнаружили только 5,6% у 71 пациента. В США среди 188 пациентов с целиакией у 30 % выявлена распространенность хронической головной боли. Также в США в 2016 году проведено 10-летнее популяционное обсервационное исследование более 28 тысяч пациентов с целиакией, показавшее высокий риск развития головной боли. В этой работе были еще две интересные особенности – риск развития головной боли исследовали не только у пациентов с верифицированной целиакией, а также и у пациентов без целиакии, но (1) с воспалением слизистой тонкой кишки, и (2) с неповрежденной слизистой, но с положительными антителами на целиакию. При этих двух состояниях также был отмечен повышенный риск развития головной боли. Среди всех видов головной боли у пациентов с целиакией чаще встречалась мигрень. Мигрень была одинаково распространена у лиц обоего пола. Это исследование показало высокий риск постановки диагноза целиакии у пациентов, пришедших в клинику с мигренозными атаками. Слабым местом этого исследования было малое количество лиц пожилого и старческого возраста. Предположительно, наибольшее количество мигренеподобных атак у лиц с целиакией должно быть именно у них. Также отмечено, что в течение 10 лет наблюдений за пациентами с целиакией имеется выявление головной боли. То есть чем больше стаж целиакии, тем больше вероятность иметь головную боль [117].

Согласно исследованию патогенеза глютеновой мигрени, выдвигается гипотеза о том, что интерферон-гамма (IFN-γ) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) участвуют в развитии и прогрессировании мигрени у пациентов с целиакией [118]. Есть предположение, что TNF-α определяет восприимчивость к мигрени путем увеличения количества кальцитонин ген-связанного пептида (CGRP) через активацию путей митоген-активированного пептида киназы (MAPK). В свою очередь, IFN-γ вызывает мигренозную атаку посредством активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Таким образом, пациенты, страдающие мигренью, должны быть скринированы на целиакию, а также им должна быть предложена безглютеновая диета. Двойной таргетинг MAPK/PI3K может быть эффективной стратегией против целиакии. Необходимы дальнейшие исследования для изучения синергического ингибирования MAPK/PI3K. Это может обеспечить новые взгляды на молекулярные механизмы целиакии и возможности ее лечения [119, 120].

Другим потенциальным механизмом развития головной боли при целиакии является церебральная гипоперфузия, которая чаще встречается при нелеченной целиакии. У пациентов с антиглиадиновыми антителами как с целиакией, так и без нее, на МРТ чаще выявляются мигрень и лейкоареоз, то есть поражение белого вещества головного мозга, [121, 122].

Серотонинергическая система выполняет ингибирующую функцию в головном мозге и играет ключевую роль в патогенезе мигрени. При мигрени изменяется уровень серотонина в крови: в межприступном периоде он ниже, а во время приступа – выше, чем у здоровых лиц. Во время приступа снижается концентрация серотонина в тромбоцитах. При мигрени ускоряется распад серотонина. В связи с этим является перспективно изучение заболеваний с нарушением метаболизма серотонина [123]. Одним из таких заболеваний является целиакия.

Наиболее современной гипотезой патогенеза мигрени при целиакии является влияние микробиоты кишечника на функционирование головного мозга [124]. Во время беременности клетки головного мозга и кишечника развиваются почти одновременно в центральную нервную систему и нервную систему кишечника соответственно. Они остаются связанными через блуждающий нерв пожизненно. Хотя хорошо известно, что мозг посылает сигнал в кишечник, сообщение фактически двунаправленно. Так же, как мозг может модулировать функционирование кишечника, кишечник и, вероятно, то, что мы едим, могут фактически влиять на функционирование нашего мозга. В настоящий момент обсуждается влияние микробиоты кишечника на функционирование мозга и то, как работа кишечника и диета могут влиять на мигрень [125, 126].

Недавние исследования показывают, что мигрень может быть связана с желудочно-кишечной патологией, включая синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит и целиакию. Имеется более высокая распространенность головных болей у пациентов с такими диагнозами. Дети от матерей с мигренью чаще имеют инфантильную колику. А также дети с мигренью чаще жалуются на инфантильную колику по сравнению с контролем. Возможными механизмами мигрени и целиакии могут быть повышенная проницаемость кишечника и воспаление. Поэтому было бы целесообразно дополнительно исследовать эти механизмы у пациентов с мигренью. Эти механизмы также дают обоснование для изучения влияния использования пре- и пробиотиков у пациентов

с мигренью. Пробиотики – это живые микроорганизмы, которые оказывают благотворное влияние на здоровье человека [127]. Одним из возможных механизмов пробиотиков в лечении целиакии является усиление проницаемости кишечного барьера. *In vitro*, а также *in vivo* было доказано улучшение барьерной функции эпителия при лечении пробиотиками [128, 129]. Также имеются исследования по положительному действию пробиотиков на клеточной культуре или животных моделях [130]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у здоровых взрослых пробиотики смогли улучшить эпителиальный барьер путем изменения местоположения плотных соединений белков в эпителиальном слое [131]. Поскольку пробиотики могут играть роль в поддержании или улучшении барьерной функции кишечника у людей, они могут иметь благоприятный эффект у пациентов с мигренью с повышенной кишечной проницаемостью [132]. До сих пор нет клинического рандомизированного контролируемого исследования, где пациенты с мигренью получали нутритивную терапию с пробиотиками. В неконтролируемом исследовании сообщается о сочетании различных пробиотиков (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Enterococcus faecium* и *Bifidobacterium bifidum*) с витаминами, минералами, микроэлементами и травами в терапии 40 пациентов с мигренью. Было показано улучшение показателей качества жизни в два раза после 90 дней лечения вышеуказанными препаратами. О прекращении мигренозных атак сообщили 60% пациентов с мигренью [133].

Имеется мало исследований по влиянию аглютеновой диеты на риск развития головной боли [134]. Цикарелли и др., проведя анкетирование 140 пациентов с целиакией, обнаружили положительную динамику снижения развития приступа головной боли [81]. Также было обнаружено, что 6-месячная аглютеновая диета либо избавляет от мигренозных атак, либо снижает их частоту, продолжительность и интенсивность [44].

Глютеновая фибромиалгия

Фибромиалгия (ФМ) – это комплексный хронический болевой синдром, поражающий около 2% мировой популяции, в основном женщин, и характеризующийся широко распространенной болью в мягких тканях, генерализованными чувствительными точками, патологической усталостью и нарушением сна [135]. Распространенность ФМ в разных странах составляет от 2% в США и Франции до 4% в Испании [107]. ФМ характерна для всех возрастов, этнических групп и культур. Несмотря на то что половых различий нет в детском возрасте, в возрасте 50–60 лет ФМ встречается в семь раз чаще у женщин [136, 137].

Хотя этиология ФМ по-прежнему не ясна, было выявлено нарушение процессинга боли, зависящего от нейроэндокринных, нейротрансмиттерных и нейросенсорных нарушений. Эти аномалии встречаются чаще у генетически предрасположенных людей [138, 139].

Патогенез этого заболевания остается неясным, и на данный момент нет ни одного метода обследования, подтверждающего ФМ. Ранние исследования патогенеза ФМ были сконцентрированы на возможной роли мышц и соединительной ткани. Однако никаких изменений в мышцах выявить не удалось.

ФМ не считается аутоиммунным заболеванием, хотя часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями. Одним из таких заболеваний является целиакия [140]. Коморбидная триада из синдрома раздраженного кишечника (СРК), синдрома хронической усталости и мышечно-скелетной боли встречается достаточно часто. Известно, что перед тем как появиться болевому синдрому ФМ, у многих больных имеются жалобы на боль в животе, запоры, понос [141, 142].

Целиакия в семь раз чаще встречается при СРК по сравнению с общей популяцией [143]. Тестирование больных с СРК на целиакию считается рентабельным и рекомендовано в зарубежной клинической практике [144, 145, 146]. Л. Родриго в 2013 году было проведено обследование на целиакию 104 пациентов с СРК и ФМ и выявлено 6,7% больных целиакией [147]. В то же время в недавнем исследовании Ф. Товоли обследовал 90 пациентов с ФМ на целиакию и выявил только 1% больных целиакией, как и в общей популяции [148, 149]. Известно, что от 20 до 32% больных СРК имеют ФМ и наоборот, от 32 до 70% больных ФМ страдают СРК [143].

Имеется несколько работ на небольшом количестве пациентов, доказывающих, что полиневропатия тонких волокон коррелирует с возникновением фибромиалгии [150, 151, 152, 153, 154]. Это объясняет тот факт, что боль при фибромиалгии считается невропатической и снимается антиконвульсантами, то есть так же, как и при болезненной полиневропатии [155, 156, 157, 158, 159].

Заключение

По многочисленным исследованиям видно, что у пациентов с целиакией имеются несколько синдромов, поражающих как центральную, так и периферическую нервную систему. Также целиакия является причиной распространенных болевых синдромов. Необходимо в практике невролога выделять глютеновые неврологические синдромы, так как они могут быть курабельными. На данный момент имеется возможность своевременной диагностики целиакии. Соблюдение строгой пожизненной аглютеновой диеты может значительно улучшить состояние пациентов с целиакией.

Список литературы

1. *Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. Gastroenterology. 2020 Sep 17: S0016–5085 (20) 35165–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.06.098.*
2. *Lebwohl B., Sanders D. S. Coeliac disease. Green Lancet. 2018; 391: 70–81. http://dx.doi.org/10.1016/ S0140–6736(17)31796–8*
3. *Hugh J. Freeman. Celiac disease: a disorder from antiquity, its evolving classification and risk, and potential new treatment. Gut Liver. 2015; 9: 28–37. http://dx.doi.org/10.5009/gnl14288*
4. *Murray J. A., Frey M. R., Oliva-Hemker M. Celiac Disease. Gastroenterology. 2018. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.026*
5. *Парфенов А. И., Маев И. В., Баранов А. А., Бакулин И. Г., Сабельникова Е. А., Крумс Л. М., Бельмер С. В., Боровик Т. Э., Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Рославцева Е. А., Корниенко Е. А., Хавкин А. И., Потапов А. С., Ревнова М. О., Мухина Ю. Г., Щербаков П. Л., Федоров Е. Д., Белоусова Е. А., Халиф И. Л., Хомерики С. Г., Ротин Д. Л., Воробьева Н. Г., Пивник А. В., Гудкова Р. Б., Быкова С. В., Чернин В. В., Вохмянина Н. В., Пухликова Т. В., Дегтярев Д. А., Дамулин И. В., Мкртумян А. М., Джулай Г. С., Тетруашвили Н. К., Барановский А. Ю., Назаренко Л. И., Харитонов А. Г., Лоранская И. Д., Яковенко Э. П., Сайфутдинов Р. Г., Ливзан М. А., Абрамов Д. А., Осипенко М. Ф., Орешко Л. С., Ткаченко Е. И., Ситкин С. И., Ефремов Л. И. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Клинические рекомендации. http://dx.doi.org/10.17116/terarkh201789394–107.*
6. *Gasbarrini G. B., Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. United European Gastroenterol. J. 2014; 2 (4): 254–262. http://dx.doi.org/10.1177/2050640614535929*

7. Lionetti E., Gatti S., Pulvirenti A., Catassi C. Celiac disease from a global perspective. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2015; 29: 365–379. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.004
8. Rodríguez-Martín L, Vaquero L, Vivas S. New celiac disease biomarkers. Rev. Esp. Enferm. Dig. 2020 Oct; 112(10): 792–796. DOI: 10.17235/reed.2020.7217/2020. Верхневолжский медицинский журнал. 2013, № 11 (2). С. 42–48.
9. Castillo N.E., Theethira T.G., Leffler D.A. The present and the future in the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology Report. 2015; 3 (1): 3–11. http://dx.doi.org/ 10.1093/gastro/gou065
10. Dieli-Crimi R., Carm C.M. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. Journal of Autoimmunity. 2015: 1–16. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.003
11. Losurdo G., Principi M., Iannone A., Amoruso A., Ierardi E., Leo A.D., Barone M. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity: an expanding paradigm. World J. Gastroenterol. 2018; 24 (14): 1521–1530. http://dx-.doi.org/10.3748/wjg.v24.i14.1521
12. Malamut G., Cellier C. Complications of coeliac disease. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2015; 29: 451–458. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.005
13. Hadjivassiliou M., Duker A.P., Sanders D.S. Gluten-related neurologic dysfunction. Handb. Clin. Neurol. 2014; 120: 607–619. http://dx.doi.org/10.1016/B978–0–7020–4087–0.00041–3
14. Leffler D.A., Green P.H., Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 12 (10): 561–571. http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.131
15. Ehsani-Ardakani M.J., RostamiNejad M., Villanacci V., Volta U., Manenti S., Caio G., Giovenali P., Becheanu G., Diculescu M., Pellegrino S., Magazzù G., Casella G., Di Bella C., Decarli N., Biancalani M., Bassotti G., Hogg-Kollars S., Zali M.R., Rostami K. Gastrointestinal and non-gastrointestinal presentation in patients with celiac disease. Arch. Iran. Med. 2013; 16 (2): 78–82. http://dx.doi.org/013162/AIM.006
16. Luostarinen L., Pirttila T., Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. Eur. Neurol. 1999; 42 (3): 132–135. http://dx.doi.org/10.1159/000008086
17. Nunes G., Barosa R., Patita M., Fernandes V., Gonçalves D., Fonseca J. World J. Adult Celiac Disease: The Importance of Extraintestinal Manifestations. Gastroenterol. 2017; 24: 292–295. http://dx.doi.org/10.1159/000461593
18. Aksoy E., Tiraş-Teber S., Kansu A., Deda G., KartalA. Neurological findings spectrum in Celiac disease. The Turkish Journal of Pediatrics. 2016; 58: 233–240. DOI: 10.24953/turkjped.2016.03.001.
19. Anderson B., Pitsinger A. Improvement in Chronic Muscle Fasciculations With Dietary Change: A Suspected Case of Gluten Neuropathy. Journal of Chiropractic Medicine. 2014; 13: 188–191. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcm.2014.01.002
20. Callaghan B.C., Price R.S., Feldman E.L. Distal symmetric polyneuropathy: a review. JAMA. 2015; 314: 2172–2181. http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13611
21. Reda H., Chin–Semin R.L. Peripheral neuropathies of rheumatologic disease and gluten-related disorders. Neurol.2014; 34: 413–424. http://dx.doi.org/10.1055/S-0034–1390390
22. Tarabzouni S., AlKhairallah T. Isolated neurological manifestation in silent celiac disease. J. Mov. Disord. 2017; 10 (2): 105–107. http://dx.doi.org/10.14802/jmd.16063
23. Barbato M., Curione M., Amato S., et al. Autonomic imbalance in celiac children. Minerva. Pediatr. 2010; 62 (4): 333–338.
24. Kaplan J.G., Pack D., Horoupian D., DeSouza T., Brin M., Schaumburg H. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. Neurology. 1988; 38 (4): 642–645. DOI: 10.1212/wnl.38.4.642.
25. Brannagan T.H. 3rd, Hays A.P., Chin S.S., Sander H.W., Chin R.L., Magda P., et al. Small-fiber neuropathy/neuronopathy associated with celiac disease: skin biopsy findings. Arch. Neurol. 2005; 62: 1574–1578. http://dx.doi.org/10.1001/archneur.62.10.1574
26. Gibbons C.H., Freeman R. Autonomic neuropathy and coeliac disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005; 76 (4): 579–581. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2004.047480
27. Lang M., Treister R., Oaklander A.L. Diagnostic value of blood tests for occult causes of initially idiopathic small-fiber polyneuropathy. J. Neurol. 2016; 263 (12): 2515–2527. https://doi.org/10.1007/s00415–016–8270–5
28. Farhad K., Traub R., Ruzhansky K.M., Brannagan T.H. 3rd. Causes of neuropathy in patients referred as «idiopathic neuropathy».Muscle Nerve. 2016; 53 (6): 856–861. http://dx-.doi.org/10.1002/mus.24969
29. Burk K., Farecki M.L., Lamprecht G., et al. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease. Mov Disord 2009; 24 (16): 2358–2362. DOI: 10.1002/mds.22821.
30. Oaklander A.L. Immunotherapy prospects for painful small-fiber sensory neuropathies and ganglionopathies. Neurotherapeutics. 2016; 13 (1): 108–117. http://dx.doi.org/10.1007/s13311–015–0395–1
31. Oaklander A.L., Herzog Z.D., Downs H.M., Klein M.M. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. Pain. 2013; 154 (11): 2310–2316. http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.001
32. Oaklander A.L. What is the meaning of 'small-fiber polyneuropathy' in fibromyalgia? An alternate answer. Pain. 2016; 157 (6): 1366–1367. http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000526
33. Tursi A, Giorgetti GM, Iani C, Arciprete F, Brandimarte G, Capria A, et al. Peripheral neurological disturbances, autonomic dysfunction, and antineuronal antibodies in adult celiac disease before and after a gluten-free diet. Dig. Dis. Sci. 2006; 51: 1869–1874. DOI: 10.1007/s10620–005–9054–4.
34. Elfstrom P., Sundstrom J., Ludvigsson J.F. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. Aliment. Pharmacol. Ther. 2014; 40: 1123–1132. http://dx.doi.org/10.1111/apt.12973
35. Thawani S., Brannagan T.H., Lebwohl B., Mollazadegan K., Green P.H., Ludvigsson J.F. Type 1 diabetes, celiac disease, and neuropathy – a nationwide cohort study. J. Clin. Neuromusc. Dis. 2017; 19: 12–18. DOI: 10.1097/CND.0000000000000174.
36. Dennis M., Lee A.R., McCarthy T. Nutritional Considerations of the Gluten-Free Diet. Gastroenterol. Clin. North. Am. 2019 Mar; 48 (1): 53–72. DOI: 10.1016/j.gtc.2018.09.002.
37. Anandacoomaraswamy D., Ullal J., Vinik A.L. A 70-year-old male with peripheral neuropathy, ataxia and antigliadin antibodies shows improvement in neuropathy, but not ataxia, after intravenous immunoglobulin and gluten-free diet. J. Multidiscip. Healthc. 2008; 1: 93–96. DOI: 10.2147/jmdh.s3018.
38. Luostarinen L., Himanen S.L., Luostarinen M., Collin P., Pirttil T. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003; 74 (4): 490–494. DOI: 10.1136/jnnp.74.4.490.
39. Caio G., De Giorgio R., Venturi A., Giancola F., Latorre R., Boschetti E. Clinical and immunological relevance of anti-neuronal antibodies in celiac disease with neurological manifestations. Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench. 2015; 8 (2): 146–152.
40. Estévez V., Ayala J., Vespa C., Araya M. The gluten-free basic food basket: a problem of availability, cost and nutritional composition. Eur. J. Clin. Nut. 2016; 70 (10): 1215–1217. http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2016.139
41. Hadjivassiliou M., Kandler R.H., Chattopadhyay A.K., et al. Dietary treatment of gluten neuropathy. Muscle.Nerve. 2006; 34 (6): 762–766. http://dx.doi.org/10.1002/mus.20642
42. Briani C., Riggero S., Zara G., et al. Anti-ganglioside antibodies in children with celiac disease: correlation with gluten-free diet and neurological complications. Aliment Pharmacol.Ther.2004; 20: 231–235. DOI: 10.1196/annals.1361.056.
43. Volta U., Caio G., Giancola F., Rhoden K.J., Ruggeri E., Boschetti E., Stanghellini V., De Giorgio R. Features and progression of potential celiac disease in adults. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2016; 14 (5): 686–693. http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.024
44. Freeman H.J. Dietary compliance in celiac disease. World J. Gastroenterol. 2017; 23 (15): 2635–2639. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i15.2635
45. Kaur Bilkhoo H., Ducruet T., Marchand V., Deslandres C., Djemli A., Dal Soglio D., Patey N. Revisiting pathological criteria for earlier diagnosis of coeliac disease. J. Pediatr. Gastroenterol.Nutr. 2016; 62 (5): 734.738. http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000001026
46. Garnier-Lenglin H., Cerf-Bensussan N., Ruemmele F.M. Celiac disease in children. Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.2015; 39: 544–551. http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14070785
47. Sel Ç.G., Aksoy E., Aksoy A., Yüksel D., Özbay F. Neurological manifestations of atypical celiac disease in childhood. Acta. Neurol. Belg. 2017; 117 (3): 719–727. http://dx.doi.org/10.1007/s13760–017–0781-z
48. Shapiro M., Blanco D.A. The neurological manifestations of gastrointestinal disease. Seminars in Pediatric Neurology. 2017; 24 (1): 43–53. http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2017.02.001
49. Boskovic A., Stankovic I. Axonal and demyelinating polyneuropathy associated with celiac disease. Indian pediatrics. 2014; 51 (4): 311–312. DOI: 10.1007/s13312–014–0385–0.
50. Santos M.O., Ohana, B., de Carvalho M. Celiac disease and a novel association with a multifocal acquired motor axonopathy (MAMA). Clinical Neurophysiology. 2017; 128 (9): 1596–1598. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.038
51. Gupta V., Kohli A. Celiac disease associated with recurrent Guillain Barre Syndrome. Indian Pediatr. 2010; 47: 797–798. DOI: 10.1007/s13312–010–0105–3.
52. Pacitto A., Paglino A., Di Genova L., Leonardi A., Farinelli E., Principi N., di Cara G., Esposito S. Celiac disease presenting with peripheral neuropathy in children: a case report. J. Environ. Res. Public Health 2017; 14: 785.http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14070785
53. Kelly C.P., Bai J.C., Liu E., Leffler D.A. Advances in diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology. 2015; 148 (6): 1175–1186. http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044
54. Keon A., Lennon V.A., Pittock S.J., Kryzer T.J., Murray J. The neurologic significance of celiac disease biomarkers. Neurology 2014; 83 (20): 1789–1795. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000970
55. Klöck C., DiRaimondo T.R., Khosla C. Role of Transglutaminase 2 in Celiac Disease Pathogenesis. Semin. Immunopathol. 2012. N. 34. P. 513–522. DOI: 10.1007/s00281–012–0305–0.
56. Meresse B., Malamut G., Cerf-Bensussan N. Celiac Disease: an immunological jigsaw. Immunity.2012; 29: 907–9119. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.06.006
57. Szondy Z., Korponay-Szabó I., Király R., Sarang Z., Tsay G.J. Transglutaminase 2 in human diseases. Bio Medicine. 2017; 7 (3): 1–13. http://dx.doi.org/10.1051/bmdcn/2017070315
58. Balint B., Vincent A., Meinck H.M., Irani S.R., Bhatia K.P. Movement disorders with neuronal antibodies: syndromic approach, genetic parallels and pathophysiology. Brain. 2018; 141 (1): 13–36. http://dx.doi.org/10.1093/brain/awx189
59. Lytton S, Antiga E, Pfeiffer S, Matthias T, Poplawska AS, Ulaganathan K, et al. Neo-epitope tissue transglutaminase autoantibodies as a biomarker of the glutensensitive skin disease – Dermatitis herpetiformis. Clin. Chim. Acta. 2013; 415: 346–9. DOI: 10.1016/j.cca.2012.10.051.
60. Lerner A, Makhoul B, Eliakim R. Neurological manifestations of celiac disease in children, adults. Eur Neurol J. 2010; 000: 1–6. DOI: 10.1542/peds.113.6.1672.
61. Kochhar G.S., Singh T., Gill A., Kirby D.F. Celiac disease: managing a multisystem disorder. Cleve Clin. J. Med. 2016; 83 (3): 217–227. http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.83a.14158
62. McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ, Kryzer TJ, Murray J. The neurologic significance of celiac disease biomarkers.Neurology. 2014; 83 (20): 1789–1796. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000970.
63. Avila D., Lacomis D. Proximal limb weakness in a patient with celiac disease: copper deficiency, gluten sensitivity, or both as the underlying cause? Neurological Medicine.2016; Article ID 5415949, 4 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2016/5415949
64. Patterson SK, Green PH, Tennyson CA, Lewis SK, Brannagan TH III. Copper levels in patients with celiac neuropathy. J. Clin. Neuromuscul. Dis. 2012; 14 (1): 11–16. DOI: 10.1097/CND.0b013e318260b455.
65. Chin R.L., Sander H.W., Brannagan T.H., Green P.H., Hays A.P., Alaedini A, et al. Celiac neuropathy. Neurology.2003; 60: 1581–1585. DOI: 10.1212/01.wnl.0000063307.84039.c7.
66. Sander H.W., Magda P., Chin R.L., et al. Cerebellar ataxia and coeliac disease. Lancet. 2003; 362 (9395): 1548. DOI: 10.1016/S0140–6736(03)14743–5.
67. Rashtak S., Snyder M.R., Pittock. J., Wu T.-T., Gandhi M.J., Murray J.A. Serology of celiac disease in gluten-sensitive ataxia or neuropathy: role of deamidatedgliadin antibody. J. Neuroimmunol. 2011; 230 (1–2): 130–134. http://dx.doi.org/ 10.1016/j.jneuroim.2010.09.024
68. Przybylska-Felus M., Furgala A., Zwolinska-Wcislo M., Mazur M., Widera A., Thor P., Mach T. Disturbances of autonomic nervous system activity and diminished response to stress in patients with celiac disease. J. Physiol. Pharmacol.2014; 65 (6): 833–41.
69. Usai P., Usai Satta P., Savarino V., Boy M.F. Autonomic neuropathy in adult celiac disease. Am. J. Gastroenterol. 1996; 91 (8): 1676–1677.
70. Anil S, Bhavsar, Verma S., Lamba R., Chandana G. Lall, Koenigsknecht V., Rajesh A. Abdominal manifestations of neurologic disorders. Radio Graphics. 2013; 33: 135–153. https://doi.org/10.1148/rg.331125097
71. Pinto-Sánchez M.I., Bercik P., Verdu E.F., Bai J.C. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. Dig. Dis. 2015; 33: 147–154. http://dx.doi.org/10.1159/000369541
72. Rydzewska G. Markers of autonomic nervous system impairment in celiac disease: we know the questions to ask but we still do not have answers. Pol. Arch. Med. Wewn. 2016; 126 (11): 842–844. http://dx.doi.org/10.20452/pamw.3697
73. Valenti S., Corica D., Ricciardi L., Romano C. Gluten-related disorders: certainties, questions and doubts. Annals of Medicine. 2017. http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2017.1325968
74. Bai J.C., Fried M., Corazza G.R., Schuppan D., Farthing M., Catassi C., Greco L., Cohen H., Ciacci C., Eliakim R., Fasano A., Gonza´lez A., Krabshuis J.H., LeMair A. World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. J. Clin. Gastroenterol. 2013; 47 (2): 121–126. http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827a6f83.
75. Mennini M., Baglivo I., Ferrari F. Neuropathy and celiac disease–when a gluten-free diet is not enough. Neurology. 2015; 72 (10): 1208–1209. http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2069
76. Maiya RP, Messing RO. Peripheral systems: neuropathy. Handb Clin Neurol. 2014; 125: 513–525. DOI: 10.1016/B978–0–444–62619–6.00029-X.
77. Shen T.C., Lebwohl B., Verma H., et al. Peripheral neuropathic symptoms in celiac disease and inflammatory bowel disease. J. Clin. Neuromuscul. Dis. 2012; 13 (3): 137–145. DOI: 10.1097/CND.0b013e31821c55a1.
78. Ludvigsson J.F., Olsson T., Ekbom A., Montgomery S.M. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007; 25 (11): 1317–1327. https://doi.org/10.1111/j.1365–2036.2007.03329.x
79. Thawani S., Brannagan T.H., Lebwohl B., Green P.H., Ludvigsson J.F. Risk of neuropathy among 28232 patients with biopsy-verified celiac disease. Pediatric Neurology Briefs. 2015; 29 (7): 55. http://dx.doi.org/10.15844/pedneurbriefs-29–7–6
80. Chin R.L., Tseng V.G., Green P.H., Sander H.W., Brannagan T.H. III, Latov N. Multifocal axonal polyneuropathy in celiac disease. Neurology. 2006; 66 (12): 1923–1925. http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000208413.40583.6c
81. Cicarelli G., Della Rocca G., Amboni M., et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. Neurol. Sci. 2003; 24 (5): 311–317. http://dx.doi.org/10.1007/s10072–003–0181–4
82. Green P.H., Krishnareddy S., Lebwohl B. Clinical manifestations of celiac disease. Dig. Dis. 2015; 33 (2): 137–140. http://dx.doi.org/10.1159/000370204
83. Stowe R.C., Karkare S., Puri V. Case report of subacute cerebellar ataxia of adolescence with long-term sequelae. J. Child Neurol. 2012. № 28 (12). P. 1653–1660. DOI: 10.1177/0883073812460583.
84. Kowalczyk M.U., Śmigielski J., Gmitrowicz A. Neuropsychiatric symptoms and celiac disease.Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2014; 10: 1961–1964. http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S69039

85. Campagna G., Pesce M., Tatangelo R., Rizzuto A., La Frattal., GrilliA.The progression of coeliac disease: its neurological and psychiatric implications. Nutrition Research Reviews. 2017; 30 (1): 25–35. http://dx.doi.org/10.1017/S0954422416000214
86. Casella G., Bordo B.M., Schalling R., Villanacci V., Salemme M., Di Bella C., Baldini V., BassottiG. Neurological disorders and celiac disease. Minerva. Gastroenterol. Dietol. 2016; 62 (2): 197–206.
87. Kang J.Y., Kang A.H., Green A, Gwee K.A. Systematic review: worldwide variation in the frequency of coeliac disease and changes over time. Aliment Pharmacol Ther. 2013. № 38. P. 26–45. DOI: 10.1111/apt.12373.
88. Hadjivassiliou M., Wallis L.I., Hoggard N., Grünewald R.A. MR spectroscopy and atrophy in Gluten, Friedreich's and SCA6 ataxias. Acta Neurol. Scand. 2011. № 126 (2). P. 138–143. DOI: 10.1016/j.neurad.2012.08.003.
89. Lock R.J., Tengah P., Unsworth D.J., Ward J.J. Ataxia, peripheral neuropathy, and anti-gliadin antibody. Guit by association? J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005. № 76. P. 1601–1603. DOI: 10.1136/jnnp.2004.058487.
90. Jarius S., Wildemann B. 'Medusa head ataxia': the expanding spectrum of Purkinje cell antibodies in autoimmune cerebellar ataxia. Part 1: Anti-mGluR 1, anti-Homer-3, anti-Sj/ITPR 1 and anti-CARP VIII. Journal of Neuroinflammation. 2015; 12: 166. https://doi.org/10.1186/s12974–015–0356-y
91. Zis P, Sarrigianni P.G., Rao D.G., Hoggard N., Sanders D.S., HadjivassiliouM. Cerebellar ataxia with sensory ganglionopathy; does autoimmunity have a role to play. Cerebellum & Ataxias. 2017; 4: 20. http://doi.org/10.1186/s40673–017–0079–1
92. Combarros O., Infante J., Lopez-Hoyos M., Bartolome M.J. Celiac disease and idiopatic cerebellar ataxia. American Academy of Neurology. 2000. № 13. P. 2346–2352. DOI: 10.1212/wnl.54.12.2346.
93. Hernandez L., Green P.H. Extraintestinal manifestations of celiac disease. Curr. Gastroenterol. Rep. 2006; 8 (5): 383–389. DOI: 10.1007/s11894–006–0023–7.
94. Nanri K., Makoto S., Takeshi T., Akira H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-gliadin-antibody-positive autoimmune cerebellar ataxia. Diagn. Pathol. 2011. № 6. P. 14–19. DOI: 10.1186/1746–1596–6–14.
95. Habek M., Hojsak I., Barun B., Brinar V.V. Downbeat nystagmus, ataxia and spastic tetraparesis due to coeliac disease. Neurol. Sci. 2011; 32 (5): 911–914. DOI: 10.1007/s10072–011–0506–7.
96. Hadjivassiliou M., Sanders D.D., Aeschlimann D.P. Gluten-Related Disorders: Gluten Ataxia. Dig Dis. 2015; 33: 264–268. http://doi.org/10.1159/000369509
97. Hadjivassiliou M., Aeschlimann P., Sanders D.S., et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. Neurology. 2013: 80 (19): 1740–1745. http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182919070
98. Hadjivassiliou M., Aeschlimann P., Strigun A., Sanders D.S., Woodroofe N., Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. Ann. Neurol. 2008; 64 (3): 332–343. http://dx.doi.org/10.1002/ana.21450
99. Lindfors K., Koskinen O., Laurila K. et al. IgA-class autoantibodies against neuronal transglutaminase, TG6 in celiac disease: no evidence for gluten dependency. Acta Clin. Chim. 2011. № 412 (13–14). P. 1187–1190. DOI: 10.1016/j.cca.2010.09.042.
100. Wilkinson I.D., Hadjivassiliou M., Dickson J.M., Wallis L. Cerebellar abnormalities on proton MR spectroscopy in gluten ataxia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005. № 76 (7). P. 1011–1013. DOI: 10.1136/jnnp.2004.049809.
101. Kumar J., Kumar M., Pandey R., Chauhan N.S. Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease. Journal of Food Science. 2017; 82 (2): 270–277. http://dx.doi.org/10.1111/1750–3841.13612
102. Hadjivassiliou M., Rao D.G., Grünewald R.A., Aeschlimann D.P., Sarrigiannis P.G., Hoggard N., Aeschlimann P., Mooney P.D., Sanders D.S. Neurological dysfunction in coeliac disease and non-coeliac gluten sensitivity. Am. J. Gastroenterol. 2016; 111: 561–567. http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.434
103. Lau M.S., Sanders D.S. Optimizing the diagnosis of celiac disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 2017; 33 (3): 173–180. http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000343.
104. Pennisi M., Bramanti A., Cantone M., Pennisi G., Bella R., Lanza G. Neurophysiology of the "Celiac Brain": Disentangling Gut-Brain Connections. Front Neurosci. 2017; 11: 498. http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2017.0049
105. Currie S., Hadjivassiliou M., Clark M.J. et al. Alcohol Induces Sensitization to Gluten in Genetically Susceptible Individuals: A Case Control Study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012. № 83 (12). P. 1216–1221. DOI: 10.1371/journal.pone.0077638.
106. Versino M., Franciotta D., Colnaghi S. et al. Cerebellar signs in celiac disease. Neurology. 2009. № 2 (23). P. 2046–2048. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a92c12.
107. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Гудкова Р.Б., Воробьева Н.Н. Лечение и профилактика глютенчувствительной целиакии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 86–92.
108. Kaukinen K., Lindfors K., Mäki M. Advances in the treatment of coeliac disease: an immunopathogenic perspective. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. № 6. P. 38–41. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.141.
109. Kurada S., Yadav A., Leffler D.A. Current and novel therapeutic strategies in celiac disease. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2016; 9 (9): 1211–1223. http://dx.doi.org/10.1080/17512433.2016.12004633
110. Mukherjee R., Kelly C.P., Schuppan D. Nondietary therapies for celiac disease.GastrointestEndosc. Clin. N. Am. 2012. № 22. P. 11–31. DOI: 10.1016/j.giec.2012.09.001.
111. Lahoz C.H., Saez L.R., Villar J.V., Capdevila G.M., Juanes J.M. Familial Gluten Ataxia. Movement Disorders. 2014; 29: 3. http://dx.doi.org/10.1002/mds.25783
112. Le Gal J., Michel J.F., Rinaldi V.E., Spiri D., Moretti R. Association between functional gastrointestinal disorders and migraine in children and adolescents: a case-control study. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2016; 1 (2): 114–21. https://doi.org/10.1016/S2468–1253(16)30038–3
113. Petrarca L., Nenna R. Headache and celiac disease: an increasingly investigated association. American Headache Society. 2016; 56 (9): 1520–1521. http://dx.doi.org/10.1111/head.12958
114. Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurologic disorders in patients with celiac disease. Pediatrics (2004) 113: 1672–6. DOI: 10.1542/peds.113.6.1672
115. Dimitrova A.K., Ungaro R.C., Lebwohl B., Lewis S.K., Tennyson C.A., Green M.W. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. Headache. 2013; 53: 344–55. http://dx.doi.org/10.1111/j.1526–4610.2012.02260.x
116. Alehan F., Ozcay F., Erol I., Canan O., Cemil T. Increased risk for coeliac disease in paediatric patients with migraine. Cephalalgia. 2008; 28: 945–949. http://dx.doi.org/10.1111/j.1468–2982.2008.01630.x
117. Lebwohl B., Roy A., Alaedini A., Green P.H.R. Risk of headache-related healthcare visits in patients with celiac disease: a population-based observational study. DOI: 10.1111/head.127842016.
118. Cámara-Lemarroy C.R., Rodriguez-Gutierrez R., Monreal-Robles R., Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: a comprehensive review. World J. Gastroenterol. 2016; 22 (36): 8149–8160. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i36.8149
119. Mormile R. Celiac disease and migraine: is there a common backstage? J. Colorectal. Dis. 2014; 29: 1571. http://dx.doi.org/10.1007/s00384–014–1923-x
120. Pfeiffer R.F. Gastroenterology and Neurology. Continuum. Continuum (Minneap. Minn.). 2017 Jun; 23 (3, Neurology of Systemic Disease): 744–761. DOI: 10.1212/CON.0000000000000484.
121. Ciaccio E.J., Bhagat G., Lewis S.K., Green P.H. Quantitative image analysis of celiac disease.World J. Gastroenterol. 2015; 21 (9): 2577–2581. http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2577
122. Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G, Valenza V, Domenicali M, Caputo F, Gasbarrini A, Capristo E, Gasbarrini G. Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. Am J Med. 2004 Mar 1; 116 (5): 312–7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.09.037.
123. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. Cephalalgia. 2007. Vol. 27, N 11. P. 1293–1300. DOI: 10.1111/j.1468–2982.2007.01476.x.
124. Tavakkoli A., Green P.H. Probiotic therapy for celiac disease. J. Clin. Gastroenterol. 2013; 47 (2): 101–103. http://dx-.doi.org/10.1097/MCG.0b013e31827b507d
125. Hindiyeh N., Aurora S.K. What the gut can teach us about migraine Curr. Pain. Headache. Rep. 2015; 19 (7): 33. https://doi.org/10.1007/s11916–015–0501–4 PMID:26049770
126. Rahmoune H., Boutrid N. Migraine, celiac disease and intestinal microbiota. Pediatr Neurol Briefs. 2017 Feb; 31 (2): 6. DOI: 10.15844/pedneurbriefs–31–2–3.
127. Chen X., D'Souza R., Hong S.T. The role of gut microbiota in the gut brain axis: current challenges and perspectives. Protein Cell. 2013; 4: 403–414. http://dx.doi.org/10.1007/s13238–013–3017-x
128. Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. Brain Behav Immun (2014) 38. C: 1–12. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.12.01.
129. Waszczuk E., Waszczuk K. Gluten, Dysbiosis, and Genetics in Celiac Disease: All Are Important. Dig. Dis. Sci. 2016; 61: 2761–2762. http://dx.doi.org/10.1007/s10620–016–4264–5
130. Verdu E.F., Galipeau H.J., Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015; 12 (9): 497–506. http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.90
131. Sanders ME, Guarner F, Guerrant R, Holt PR, Quigley EM, Sartor RB, et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. Gut (2013) 62: 787–96. DOI: 10.1136/gutjnl-2012–302504.
132. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. Nat. Rev. Microbiol. 2012; 10: 735–742. http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2876
133. Sensenig J, Johnson M, Staverosky T. Treatment of migraine with targeted nutrition focused on improved assimilation and elimination. Altern Med Rev (2001) 6: 488–94.
134. Mulder C.J., Wierdsma N.J., Berkenpas M., Jacobs J.M., Bouma G. Preventing complications in celiac disease: our experience with managing adult celiac disease. Best Pract. Res. Clin. 2015; 29: 459–468. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2015.05.006
135. Табеева Т.Г. Фибромиалгия: формирование симптомов и принципы терапии. Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика. 2012, № 1. P. 23–27.
136. Bennett R., Friend R., Marcus D., et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary ACR criteria and the development of alternative criteria. Arthritis Care. Res. (Hoboken) 2014; epub ahead of print. http://dx.doi.org/ 10.1002/acr.22301
137. Cristofori F., Fontana C., Magistà A., Capriati T., Indrio F., Castellaneta S. et al. Increased prevalence of celiac disease among pediatric patients with irritable bowel syndrome: a 6-year prospective cohort study. JAMA Pediatr. 2014; 168 (6): 555–60. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4984
138. Smith H.S., Harris R., Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. Pain Physician. 2011, № 14. P. 217–245.
139. Sarzi-Puttini P., Atzeni F., Di Franco M., Buskilla D., Alciati A., Giacomelli C., Rossi A., Bazzichi L. Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: a 2012 critical digest. Clin. Exp. Rheumatol. 2012. № 30. P. 143–151.
140. Rani U., Imdad A., Beg M. Rare neurological manifestation of celiac disease. Case Rep. Gastroenterol. 2015; 9: 200–205. http://dx.doi.org/10.1159/000431170
141. García-Leiva J.M., Carrasco J.L., Slim M., Calandre E.P. Celiac symptoms in patients with fibromyalgia: a crosssectional study. Rheumatol Int. 2015; 35 (3): 561–567. http://dx.doi.org/10.1007/s00296–014–3110–3
142. Yunus M.B. The prevalence of fibromyalgia in other chronic pain conditions. Pain Res. Treat. 2012, № 12. P. 584–573. DOI: 10.1155/2012/584573.
143. Sainsbury A., Sanders D.S., Ford A.C. Prevalence of irritable bowel syndrome-type symptoms in patients with celiac disease: a meta-analysis. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013, № 11. P. 359–365. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.11.033.
144. Isasi C., Colmenero I., Casco F., Tejerina E., Fernandez N., SerranoVela J.I., Castro M.J., Villa L.F. Fibromyalgia and nonceliac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. Rheumatol Int. 2014; 34: 1607–1612. http://dx.doi.org/10.1007/s00296–014–2990–6
145. Slim M., Calandre E.P., Villademoros F.R. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. Rheumatol Int. 2015; 35: 433–444. http://dx.doi.org/10.1007/s00296–014–3109–9
146. Zwolinska-Wcislo M., Galicka-Latala D., Rozpondek P., Rudnicka-Sosin L. et al. Frequency of celiac disease and irritable bowel syndrome coexistence and its influence on the disease course. Przegl. Lek. 2009, № 66. P. 126–129.
147. Rodrigo L., Blanco I., Bobes J., de Serres F.J. Remarkable prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in comparison with those with isolated irritable bowel syndrome: a case-finding study. Arthritis Res. Therapy. 2013. № 15. P. 1–12. DOI: 10.1186/ar4391.
148. Tovoli F., Masi C., Guidetti E., Negrini G., Paterini P., Bolondi L. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. World J. Clin. Cases. 2015; 3 (3): 275–284. http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v3.i3.275
149. Tovoli F., Giampaolo L., Caio G., Monti M. et al. Fibromyalgia and coeliac disease: a media hype or an emerging clinical problem? Clin. Exp. Rheumatol. 2013. № 31. P. 50–52.
150. Giannoccaro M.P., Donadio V., Incensi A., Avoni P., Liguori R. Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia. Muscle. Nerve. 2014; 49 (5): 757–759. http://dx.doi.org/10.1002/mus.24156
151. Lodahl M, Treister R, Oaklander AL. Specific symptoms may discriminate between fibromyalgia patients with vs without objective test evidence of small-fiber polyneuropathy. Pain Rep. 2017; 3 (1): 633. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000633.
152. Nisihara R., Marques A.P., Mei A., Skare T. Celiac disease and fibromyalgia: Is there an association? Rev. Esp. Enferm. Dig. 2016; 108 (2) 6. 107–108. http://dx.doi.org/10.17235/reed.2015.3992/2015
153. Oqeyler N, Sommer C. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. Pain 2013; 154 (11): 2569. DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.037.
154. Oqeyler N., Zeller D., Kahn A.K., et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. Brain. 2013; 136 (6): 1857–1867. http://dx.doi.org/ 10.1093/brain/awt053
155. Gill D., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane. Database. Syst. Rev. 2011; (10): 83–91. DOI: 10.1002/14651858.CD009183.pub2.
156. Hearn L, Derry S, Moore RA. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane. Database. Syst. Rev. 2012; 15(2): CD009318. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009318.pub2
157. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011; (3): CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.
158. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012; 12: CD008242. DOI: 10.1002/14651858.CD008242.pub3.
159. Wright A., Luedtke K.E., Vandenberg C. Duloxetine in the treatment of chronic pain due to fibromyalgia and diabetic neuropathy. J. Pain. Res. 2011; 4: 1–10. http://dx.doi.org/ 10.2147/JPR.S12866

Для цитирования: Копишинская С.В., Никитин С.С. Неврологические синдромы целиакии. Медицинский алфавит. 2020; (33):39–48. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-39-48.

For citation: Kopishinskaia S.V., Nikitin S.S. Neurological syndromes of celiac disease. Medical alphabet. 2020; (33): 39–48. https:// doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-39-48.