

НАРУШЕНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КАК ОДНО ИЗ ПОСЛЕДСТВИЙ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ «ЦЕЛИАКИЯ»

Агеев Кирилл Владимирович

Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
dr.ageevkirill@yandex.ru

VIOLATION OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AS ONE OF THE CONSEQUENCES OF THE UNDERLYING DISEASE «CELIAC DISEASE»

K. Ageev

Summary: Celiac disease is a complex autoimmune disease characterized by damage not only to the small intestine, but also to the nervous system. Neurological manifestations in celiac disease are quite diverse. An important part of them is vegetative dysfunction, which in turn plays a role in the formation of changes in the functioning of the gastrointestinal tract.

Keywords: celiac disease, autonomic dysfunction, nervous system.

Аннотация. Целиакия является сложным аутоиммунным заболеванием, характеризующимся поражением не только тонкого кишечника, но и нервной системы. Неврологические проявления при целиакии достаточно разнообразны. Важную часть из них составляет вегетативная дисфункция, которая в свою очередь играет роль в формировании изменений работы желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: целиакия, вегетативная дисфункция, нервная система.

Введение

Целиакия или глютеновая энтеропатия (ГЭ) представляет собой аутоиммунное заболевание, вызванное употреблением в пищу глютена, который, при наличии генетической предрасположенности, способствует развитию повреждения стенки тонкого кишечника и последующей мальабсорбции [1]. Распространенность ГЭ составляет 0,3–1,5 % в общей популяции [2,3]. Принято считать, что характерная для ГЭ клиническая картина желудочно-кишечного (ЖК) заболевания представляет собой небольшую часть так называемого «айсберга целиакии». Более чем у 50 % взрослых пациентов наблюдается внекишечное поражение, в т.ч. при отсутствии типичной клиники ГЭ. Ряд авторов рассматривают данное заболевание, как сложное системное с многофакторным патогенезом, возникающее в результате воздействия глютена, поступающего в организм человека из окружающей среды с пищей, на генетически предрасположенных лиц.

Неврологические нарушения при глютеновой энтеропатии

Примерно у 36% взрослых пациентов неврологические симптомы возникают в самом начале ГЭ [4]. В то же время у пациентов с неврологическими проявлениями гастроинтестинальные симптомы ГЭ могут отсутствовать [5]. Наиболее распространенными неврологическими проявлениями при ГЭ являются [6–11]:

- мозжечковая атаксия («глютеновая атаксия», наиболее частое неврологическое нарушение, проявляющееся прогрессирующей атаксией походки, дисфонией, дизартрией, пирамидными симптомами и аномальными движениями глаз);
- периферическая невропатия (второе по частоте неврологическое проявление — до 39 % пациентов);
- эпилепсия (от 3,5 % до 7,2 % пациентов);
- головная боль;
- легкие когнитивные симптомы, часто называемые «мозговым туманом» (трудности с концентрацией внимания, эпизодические дефициты памяти);
- психические расстройства, включая апатию, депрессию, биполярное расстройство, чрезмерную тревогу, раздражительность, шизофрению, синдром дефицита внимания/гиперактивности, аутизм и нарушения сна.

У пациентов с диагностированной ГЭ могут отсутствовать явные симптомы вегетативной дисфункции (ВД) кроме изменений функционирования ЖК тракта [12]. Этиологические факторы и патофизиологические механизмы неврологического поражения при ГЭ требуют изучения. Согласно последним данным, в основе заболевания может лежать глютен-опосредованный патогенез, включая перекрестную реакцию антител (АТ), образование иммунных комплексов, прямую нейротоксичность и, в тяжелых случаях, дефицит витаминов или питательных веществ.

В последние годы у пациентов с ГЭ все чаще обнаруживаются признаки вегетативной нейропатии [13]. Патогенетические факторы, лежащие в основе развития ВД, в данном случае не ясны. Исследователями были выдвинуты гипотезы об аутоиммунном повреждении или нарушении обмена веществ [14].

В своей работе Giorgetti и соавт. обследовали пациентов с ГЭ на предмет наличия ВД. Авторы предположили, что нарушение функции вегетативной нервной системы (ВНС) может играть роль в развитии симптомов поражения верхних отделов ЖК тракта. Однако в исследовании пациентов с жалобами на симптомы со стороны ЖК тракта признаков ВД обнаружено не было. Зафиксирована ВД была только у 1/5 пациентов без ЖК симптомов, но авторы исследования считают, что исключать ВД у больных ГЭ нельзя.

Патогенетические механизмы развития вегетативной дисфункции

Пациенты с ГЭ могут предъявлять жалобы на слабость или хроническую усталость. В большинстве случаев это связано с возникновением мальабсорбции, в остальных — можно заподозрить ВД, соответственно. У больных с ГЭ чаще отмечается ортостатическая гипотензия, которая, наиболее вероятно, связана с латентным нарушением симпато-вагусного баланса, т.е. с относительным преобладанием парасимпатического компонента ВНС. Несмотря на возможную связь ГЭ и ВД, у таких пациентов симптомы нарушений работы ВНС могут сохраняться на фоне соблюдения безглютеновой диеты (БГД), что, вероятно, может быть связано с возрастом, полом и длительностью потребления глютена.

В дальнейшем происходит аутоиммунная аксональная агрессия на вегетативные нервные волокна. Результаты исследования Luostarinen и соавт. показали, что аксональная невропатия при ГЭ также может быть субклинической без каких-либо признаков мальабсорбции и часто сохраняется, несмотря на адекватное и полноценное соблюдение БГД [15]. Эта гипотеза может оправдать сохранение ортостатической гипотензии у пациентов после 6–12 месяцев соблюдения БГД, а также может объяснить, почему у некоторых больных ГЭ сохранялась или рецидивировала хроническая усталость, несмотря на адекватное лечение. Возможно, рецидив системных симптомов связан со случайным попаданием глютена в организм без ведома самого потребителя.

Некоторым авторами предполагается, что молекулярная мимикрия между глиадином, входящим в состав глютена, и структурными белками нервной системы играет важную роль в неврологических проявлениях ГЭ [16]. Кишечный TG2 имеет высокую генетическую и функциональную гомологию с TG6, изоформой головно-

го мозга, которая экспрессируется активированными астроцитами, микроглией и нейронными клетками критических областей, участвующих в регуляции двигательной активности, т.е. базальных ганглиев, ствола мозга, мозжечка, бледного шара, гипоталамуса, области перегородки, некоторых премозжечковых ядер, спинальных мотонейронов, черного вещества и субталамического ядра [17]. У пациентов с болезнью Крона наблюдается реактивность сывороточного иммуноглобулина А к тканевой трансглутаминазе (ATGA) и АГА к глубоким ядрам мозжечка, ствола мозга и кортикальным нейронам, что приводит к перекрестной реакции с клетками Пуркинье и последующем их повреждением [18].

В литературных источниках сообщалось об общих эпитопах для глиадинов, входящих в состав глютена, и клеток Пуркинье [19]. Эти механизмы могут способствовать нарушению барьерной функции в иммуно-привилегированных органах, таких как головной и спинной мозг, хотя на сегодняшний день весь механизм до конца неизвестен [20]. В исследованиях было обнаружено, что у макак-резусов с CD высокая экспрессия miRNA-204 напрямую связана с кишечным белком TJ claudin 1, тем самым способствуя снижению его экспрессии [21]. Активация микроглии может также инициировать механизмы miRNA, которые нацелены на гены, связанные с врожденной иммунной системой, TJ и эрозией гликокаликса на уровне гематоэнцефалического барьера, нарушение которого также может быть вызвано системными воспалительными факторами (например, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли α), такими же как те, что вырабатываются в кишечнике пациентов с болезнью Крона, что, в свою очередь, приводит к стойкому хроническому воспалению, которое, как замыкающая часть порочного круга, способствует повышению чувствительности пациентов с ГЭ к глютену [22].

Дополнительный этиологический фактор неврологического поражения при ГЭ могут представлять собой антинейрональные (АН) АТ. В своем исследовании Volta и соавт. выявили наличие АН АТ у 61 % больных ГЭ с неврологической симптоматикой, в большинстве случаев, принадлежащих к классу IgG, с титрами от 1:50 до 1:200 [23]. Более чем у 50% больных АТ исчезали через год соблюдения БГД, что сопровождалось уменьшением или исчезновением неврологической симптоматики. Авторы также обнаружили АН АТ против энтеральных нервных волокон без какой-либо существенной разницы в распространенности среди пациентов с ГЭ и контрольной группы. Также Cervio и соавт. продемонстрировали *in vitro*, что воздействие на нейрональные клетки сыворотки с АН АТ, полученными от пациентов с ГЭ, индуцирует митохондриально-зависимый апоптоз посредством активации фактора-1, активирующего апоптозную протеазу, через связанный с Bcl-2 X-белок и транслокацию цитохрома C [24]. В дальнейшем Volta и соавт. [25] про-

демонстрировали наличие антиганглиозидных (АГ) АТ у 64 % пациентов с ГЭ и неврологическими симптомами, из которых у 50 % после одного года соблюдения БГД АТ не определялись. Анализ индивидуальных реактивных типов АТ показал, что подтипы анти-GM1 и анти-GD1b значительно чаще встречались у пациентов с ГЭ и ВД, чем у пациентов с ГЭ без неврологической симптоматики. Авторы не обнаружили корреляции между титром АГ АТ и выраженностью атрофии ворсин кишечника. На сегодняшний день пусковой фактор, определяющий образование АГ АТ, остается неизвестным [26]. Молекулярная мимикрия между микробными антигенами, такими как липоолигосахариды *Campylobacter jejuni* и ганглиозиды, была выдвинута как возможный механизм образования АГ АТ, что отражает аномальный иммунный ответ на кишечные микробные антигены [27].

В основном ГЭ диагностируется путем обнаружения АТГА-IgA в сыворотке (чувствительность 93 %, специфичность 95 %) и с помощью биопсии двенадцатиперстной кишки [28]. Циркулирующие АГА и АТГА могут присутствовать у больных с неврологическими проявлениями и при отсутствии объективного поражения кишечника. Экспрессируемый в центральной нервной системе активированными астроцитами, микроглией и нейронами, TG6 считается аутоантигеном и начальным маркером неврологического поражения при заболеваниях, связанных с глютеном, особенно при глютеновой атакии. По этой причине АТГА был предложен в качестве чувствительного и специфического биомаркера для диагностики неврологической патологии у больных с ГЭ [17].

Неврологические изменения, которые часто встречаются у пациентов с ГЭ, также были обнаружены и без данного заболевания, но с положительной серологией АГА, что предполагает альтернативные причины воздействия глютена на ВНС среди большинства АГА-положительных пациентов без ГЭ [29]. При изучении АГА от больных шизофренией не выявлено реактивности к дезамидированным пептидам глиадина. Также сообщается об ассоциации между иммунным ответом АГА и АТГА или человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-DQ2/DQ8 у пациентов с ГЭ, но не у пациентов с шизофренией, предполагая, что иммунный ответ АГА при шизофрении не зависит от действия фермента трансглутаминазы и HLA-DQ2/DQ8. Эти результаты указывают на то, что генетическую основу разницы между антигенной специфичностью АГА у лиц с болезнью Крона и шизофренией.

Предпочтительное связывание HLA-DQ2 (90–95 %) и HLA-DQ8 (5–10 %) с пептидами, полученными из глютена, объясняет генетическую основу ГЭ [30]. Однако лишь 0,4 % случаев пациентов с ГЭ не являются носителями HLA-DQ2/DQ8. Дополнительная генетическая предрас-

положенность связана с неизвестным количеством не-HLA генов, которые кодируют белки с иммунологической функцией, такие как CTLA-4, ИЛ-2, ИЛ-21, ИЛ-12A, ИЛ-18R1, ИЛ-18RAP, RGS1 и RGS1 [31].

По данным литературы частота ВД у пациентов с ГЭ сходна с таковой при других функциональных ЖК расстройствах, но ниже, чем у пациентов, например с сахарным диабетом [32]. Патогенетические факторы, участвующие в формировании ВД у пациентов с ГЭ, на сегодняшний день точно не установлены. Для изучения вегетативной функции предпочтительны кардинальные тесты, ввиду доступности, относительной дешевизны и воспроизводимости. Хотя некоторые авторы считают, что абдоминальные вагусные пробы должны быть специфичнее кардиовагальных ввиду того, что на последние могут оказывать влияние измененный психологический профиль или другие внекишечные расстройства, предполагается, что эти методы взаимозаменяемы.

Результаты оценки проявления ВД значительно коррелируют с возрастом пациента, что позволяет предположить, что лица с длительно текущим заболеванием более склонны к развитию невропатии. Слабая, но значимая связь была также обнаружена между результатом проб с вегетативной оценкой и наличием двухпиковых волн пищевода. Интересно, что такие волны (также определяемые как сокращения «кроличьего уха») были описаны при сахарном диабете, осложненном симптоматической вегетативной нейропатией [32].

Вегетативная невропатия у больных с ГЭ (даже без выраженных клинических проявлений) может, по крайней мере частично, осложняться возникновением нарушений моторной функции верхних отделов кишечника. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что при других ЖК расстройствах, характеризующихся нарушением моторики, часто имеет место ВД: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, псевдонепроходимость кишечника и язвенный колит. Тем не менее, статистическая связь между оценками вегетативной функции и параметрами моторики наблюдалась нечасто [33].

Двигательные нарушения ЖК при ГЭ наблюдаются чаще, чем ВД. Например, наиболее частой аномалией моторики пищевода является «пищевод-щелкунчик» — расстройство моторики, иногда связанное с психологическими изменениями. Интенсивное повреждение слизистой оболочки, наблюдаемое при ГЭ, может провоцировать изменения сократительной деятельности верхних отделов кишечника за счет нарушений сложной гормональной и нейроиммунотулирующей регуляции слизистой оболочки кишечника [33].

Заклучение

Неврологические изменения при ГЭ достаточно разнообразны. Диагностические критерии и алгоритмы диагностики ВД у пациентов с данным заболеванием

не однозначны и требуют дальнейшего изучения и формирования. Необходим диагностический поиск и проведение дифференциальной диагностики между подозрением на ВД и других патологий ЖК тракта у пациентов с ГЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pennisi M. Neurophysiology of the 'celiac brain': Disentangling gut-brain connections / M Pennisi, A Bramanti, M Cantone, G Pennisi, et al.// *Front. Neurosci.* — 2017. — V. 11:498. doi: 10.3389/fnins.2017.00498.
2. Morello F. Migraine, cortical blindness, multiple cerebral infarctions and hypocoagulopathy in celiac disease / F Morello, G Ronzani, F Cappellari// *Neurol. Sci.* — 2003. — V. 24. — P. 85–89. doi: 10.1007/s100720300079.
3. Bingley PJ. Undiagnosed coeliac disease at age seven: Population based prospective birth cohort study / PJ Bingley, AJ Norcross, RJ Lock, et al.// *BMJ.* — 2004. — V. 328. — P. 322–323. doi: 10.1136/bmj.328.7435.322
4. Chaudhry V, Ravich WJ. *Neurology and General Medicine: Expert Consult.* Elsevier Inc.; Amsterdam, The Netherlands: 2008. Other Neurological Disorders Associated With Gastrointestinal, Liver, or Pancreatic Diseases; pp. 281–292.
5. Hadjivassiliou M. Gluten sensitivity: From gut to brain / M Hadjivassiliou, DS Sanders, RA Grünewald, N Woodroffe, et al.// *Lancet Neurol.* — 2010. — V. 9. — P. 318–330. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70290-X
6. Hadjivassiliou M. Gluten-Related Disorders: Gluten Ataxia / M Hadjivassiliou, DD Sanders, DP Aeschlimann// *Dig. Dis.* — 2015. — V. 33. — P. 264–268. doi: 10.1159/000369509
7. Mearns ES. Neurological Manifestations of Neuropathy and Ataxia in Celiac Disease: A Systematic Review / ES Mearns, A Taylor, KJ Thomas Craig, S Puglielli, et al.// *Nutrients.* — 2019. — V. 11:380. doi: 10.3390/nu11020380
8. Parisi P. Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease / P Parisi, N Pietropaoli, A Ferretti, R Nenna, et al.// *Seizure.* — 2015. — V. 25. — P. 181–183. doi: 10.1016/j.seizure.2014.09.016
9. Hadjivassiliou M. Headache and CNS white matter abnormalities associated with gluten sensitivity / M Hadjivassiliou, R Grunewald, M Lawden, G Davies-Jones, et al.// *Neurology.* — 2001. — V. 56. — P. 385–388. doi: 10.1212/WNL.56.3.385
10. Yelland GW. Gluten-induced cognitive impairment («brain fog») in coeliac disease / GW Yelland// *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — V. 32. — P. 90–93. doi: 10.1111/jgh.13706
11. Karwautz A. Eating Pathology in Adolescents With Celiac Disease / A Karwautz, G Wagner, G Berger, U Sinnreich, et al.// *J. Psychosom. Res.* — 2008. — V. 49. — P. 399–406. doi: 10.1176/appi.psy.49.5.399
12. Gibbons CH. Autonomic neuropathy and coeliac disease / CH Gibbons, R Freeman// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2005. — V. 76(4). — P. 579–581. doi: 10.1136/jnnp.2004.047480
13. Usai P. Autonomic dysfunction and upper digestive functional disorders in untreated adult coeliac disease / P Usai, P Usai Satta, M Lai, MG Corda, et al.// *Eur. J. Clin. Invest.* — 1997. — V. 27. — P. 1009–1015.
14. Pengiran Tengah DS. Neurological complications of coeliac disease / DS Pengiran Tengah, AJ Wills, GK Holmes// *Postgrad. Med. J.* — 2002. — V. 78. — P. 393–398.
15. Luostarinen L. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease / L Luostarinen, SL Himanen, M Luostarinen, P Collin, T Pirttilä// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2003. — V. 74. — P. 490–494.
16. Kumar R. Human genome search in celiac disease using gliadin cDNA as probe / R Kumar, A Lumsden, PJ Ciclitira, H Ellis, G Laurie// *J. Mol. Biol.* — 2000. — V. 300. — P. 1155–1167. doi: 10.1006/jmbi.2000.3927
17. Hadjivassiliou M. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia / M Hadjivassiliou, P Aeschlimann, DS Sanders, M Mäki, et al.// *Neurology.* — 2013. — V. 80. — P. 1740–1745. doi: 10.1212/WNL.Ob013e3182919070
18. Hadjivassiliou M. Neurologic Deficits in Patients With Newly Diagnosed Celiac Disease Are Frequent and Linked With Autoimmunity to Transglutaminase 6 / M Hadjivassiliou, ID Croall, P Zis, PG Sarrigiannis, et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2019. — V. 17. — P. 2678–2686.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.03.014
19. Coronel-Rodríguez C. Neurological Manifestations of the Celiac Disease in Children / C Coronel-Rodríguez, A Rodríguez-Martínez// *OBM Neurobiol.* — 2020. — V. 4. — P. 1–15. doi: 10.21926/obm.neurobiol.2003066
20. Kociszewska D. The Association of Inflammatory Gut Diseases with Neuroinflammatory and Auditory Disorders / D Kociszewska, SM Vlajkovic// *Front. Biosci.* — 2022. — V. 14:8. doi: 10.31083/j.fbe1402008
21. Mohan M. Dietary Gluten and Neurodegeneration: A Case for Preclinical Studies / M Mohan, CM Okeoma, K Sestak// *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — V. 21:5407. doi: 10.3390/ijms21155407
22. Porpora M. Inflammation Is Present, Persistent and More Sensitive to Proinflammatory Triggers in Celiac Disease Enterocytes / M Porpora, M Conte, G Lania, C Bellomo, et al. // *Int. J. Mol. Sci.* — 2022. — V. 23:1973. doi: 10.3390/ijms23041973
23. Volta U. Clinical Findings and Anti-Neuronal Antibodies in Coeliac Disease with Neurological Disorders / U Volta, R de Giorgio, N Petrolini, V Stanghellini, et al.// *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — V. 37. — P. 1276–1281. doi: 10.1080/003655202761020542
24. Cervio E. Sera of Patients With Celiac Disease and Neurologic Disorders Evoke a Mitochondrial-Dependent Apoptosis In Vitro / E Cervio, U Volta, M Verri, F Boschi, et al.// *Gastroenterology.* — 2007. — V. 133. — P. 195–206. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.070

25. Volta U. Anti-ganglioside antibodies in coeliac disease with neurological disorders / U Volta, R De Giorgio, A Granito, V Stanghellini, et al. // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — V. 38. — P. 183–187. doi: 10.1016/j.dld.2005.11.013
26. Perera VN. Molecular mimicry in *Campylobacter jejuni*: Role of the lipo-oligosaccharide core oligosaccharide in inducing anti-ganglioside antibodies / VN Perera, I Nachamkin, H Ung, JH Patterson, et al. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* — 2007. — V. 50. — P. 27–36. doi: 10.1111/j.1574-695X.2007.00225.x
27. Patel SC. Celiac Disease, Beyond the Bowel: A Review of Its Neurological Manifestations / SC Patel, D Shreya, DI Zamora, GS Patel, et al. // *Cureus.* — 2021. — V. 13:e20112. doi: 10.7759/cureus.20112
28. McKeon A. The neurologic significance of celiac disease biomarkers / A McKeon, VA Lennon, SJ Pittock, TJ Kryzer, J Murray // *Neurology.* — 2014. — V. 83. — P. 1789–1796. doi: 10.1212/WNL.0000000000000970
29. Leffler DA. Extraintestinal manifestations of coeliac disease / DA Leffler, PHR Green, A Fasano // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — V. 12. — P. 561–571. doi: 10.1038/nrgastro.2015.131
30. Vives-Pi M. Biomarkers for Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease / M Vives-Pi, S Takasawa, I Pujol-Autonell, R Planas, et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — V. 47. — P. 308–313. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827874e3
31. Bharucha AE. Autonomic dysfunction in gastrointestinal motility disorders / AE Bharucha, M Camilleri, PA Low, et al. // *Gut.* — 1993. — V. 34. — P. 397–401.
32. Loo FD. Multiphased oesophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy / FD Loo, WJ Dodds, KH Soergel, et al. // *Gastroenterology.* — 1985. — V. 88. — P. 485–491.
33. Usai P. Autonomic neuropathy in adult celiac disease / P Usai, P Usai Satta, V Savarino, MF Boy // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — V. 91(8). — P. 1676–1677.

© Агеев Кирилл Владимирович (dr.ageevkirill@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»