

## ГЛЮТЕНОВАЯ АТАКСИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

*Светлана Васильевна Копишинская, Сергей Николаевич Светозарский,  
Александр Васильевич Густов*

*Нижегородская государственная медицинская академия, кафедра неврологии, психиатрии  
и наркологии ИНМО, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1,  
e-mail: kopishinskaya@gmail.com*

Реферат. Обсуждена возможность использования в качестве биомаркеров глютенной атаксии антител к глиадину, ретикулину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе у пациентов с предположительной идиопатической спорадической мозжечковой атаксией. Представлены основные клинические черты глютенной атаксии, даны критерии ее включения и исключения из алгоритма диагностического поиска. Приведены сведения о клинической эффективности лечения таких больных аглутеновой диетой.

Ключевые слова: целиакия, глютен, глютенная атаксия, мозжечковая атаксия, аглутеновая диета.

GLUTEN ATAXIA: PATHOGENESIS, CLINICAL  
MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Svetlana V. Kopishinskaya., Sergei N. Svetozarskiy.,  
Alexander V. Gustov

Nizhny Novgorod State Medical Academy,  
603950, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky sq., 10/1,  
e-mail: kopishinskaya@gmail.com

The authors discuss the use of antibodies against gliadin, reticuline, endomysium and tissue transglutaminase as a biomarker GA in patients with the supposed idiopathic sporadic cerebellar ataxia. The article presents the main clinical features of the GA, criteria for inclusion and exclusion of the GA in a diagnostic algorithm and data on the clinical efficacy of gluten-free diet are given.

Key words: coeliac disease, gluten, gluten ataxia, cerebellar ataxia, gluten-free diet.

**Ц**елиакия — это синдром мальабсорбции, характеризующийся непереносимостью диетарного глютена и энтеропатией [4, 5, 9, 15], а глютен — основной структурный белковый комплекс пшеницы с токсичными белками, обнаруженными также во ржи и ячмене [19]. Фракции токсичного белка из глютена включают глиадины, содержащие мономерные белки, и глютеины, содержащие агрегированные белки. На данный момент наиболее широко потребляемыми в пище зерновыми культурами являются пшеница, рис и кукуруза. Также известно, что

пшеничная мука входит в состав большинства распространенных продуктов. Прием в пищу глютенсодержащих злаков начался 10 тысяч лет назад. С этого времени экспозиция глютена перед иммунной системой приводит к возникновению целиакии, при которой реакция на глютен медирует активацию Т-клеток в слизистой желудочно-кишечного тракта. Кроме того, целиакия — это аутоиммунное заболевание со специфичными аутоантителами, в основном антителами к тканевой трансглутаминазе (тТГ) и эндомизии [11] и может быть ассоциирована с различными неврологическими синдромами, включающими деменцию, полиневропатию (ПНП) и атаксию [12, 20, 29].

Глютенная атаксия (ГА) — это аутоиммунное аутосомно-рецессивное заболевание, которое возникает в результате употребления глютена у генетически предрасположенных людей [7, 44, 46]. 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 аглутеновой диеты и внутривенных иммуноглобулинов в лечении ГА.

**Патогенез.** Целиакия часто встречается при различных неврологических заболеваниях неясной этиологии. Раньше причиной атаксии при целиакии считалась мальабсорбция нейропротективных или нейротрофических питательных веществ, например витамина Е [38], однако в

последних исследованиях ГА никто из пациентов не имел гиповитаминоз или мальабсорбцию [17, 47]. У генетически предрасположенных людей потребляемый глютен приводит к активации иммунореактивных эпитопов, что инициирует мальадаптивный иммунный ответ. У пациентов с целиакией, подтвержденной данными биопсии тонкой кишки, антитела класса А (IgA) к глиадину (antigliadin antibodies – AGA) имеют чувствительность от 81 до 83% и специфичность от 82 до 89% в диагностике заболевания, в то время как чувствительность AGA класса G варьирует от 82 до 99% и специфичность от 76 до 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 [23, 24, 41]. По данным некоторых прошлых исследований, AGA обнаруживались у пациентов со спорадическими атаксиями в 12–68% случаев [6, 14, 22, 41]. К сожалению, позже было выявлено, что эта ассоциация оказалась достаточно слабой. Многие из исследований проводились на небольших популяциях пациентов со спорадической атаксией [22, 41], другие исследования не подтвердили этой ассоциации [6], так как несмотря на выявление AGA у 19% пациентов со спорадической атаксией не обнаружилось статистически значимой разницы с распространенностью AGA в контрольной популяции.

Активно обсуждался и возможный нейротоксический потенциал AGA. Pelecchia M.T. et al. обнаружили высокий уровень AGA у 18,7% пациентов с мультисистемной атрофией, а Bushara K.O. et al. – у 37% больных с наследственными атаксиями [14, 41]. Однако оба эти исследования имели небольшую выборку и статистически не подтвердили разницы между группами. Также ни в одном из этих исследований не было группы контроля. Позже в процессе исследования, имевшем группу контроля, Abele M. et al. установили, 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 [6]. Вместе с тем Hadjivassiliou M. et al. сообщили о распространенности AGA в 32–41% случаев в группе пациентов со спорадической атаксией и только в 14% в группе с наследственной атаксией, показав статистически значимую разницу в этих группах, однако наслед-

ственные атаксии не подразделялись по молекулярному признаку [22]. 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) [24]. AGA обнаружены в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) пациентов с целиакией и патологией нервной системы. У пациентов с ГА выявлена лимфоцитарная инфильтрация периваскулярного пространства и нейропилей CD4 и CD8 Т-клетками, вследствие этого нарушается гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и AGA получают доступ в ЦНС [39]. В норме IgG проходят ГЭБ и проникают из сыворотки крови в ЦСЖ в 1/500 доле путем пассивной фильтрации. Более высокий уровень антител в сыворотке приводит к более высокому их содержанию 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 [13]. Определена ассоциация между уровнем AGA в сыворотке и спиноцеребеллярной атаксией (СЦА) 2-го типа, отсюда представляет интерес изучение роли аглютенной диеты как модификатора СЦА 2-го типа. Эти находки позволяют предположить существование возможного механизма 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% [30]. 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 глютенной атаксии ввиду их высокой распространенности в «здоровой» популяции, однако то же самое можно отметить и в отношении ревматоидного фактора при диагностике ревматоидного артрита [28]. При отсутствии более специфичных маркеров AGA остаются самым чувствительным тестом в диагностике ГА в группе идиопатических спорадических атаксий.

По данным обследования Lock R.J. et al. 7 пациентов с наследственными атаксиями, 20 с идио-

патическими атаками и 32 с ПНП ни в одной из трех групп не было выявлено ни одного случая целиакии [36]. Ни у кого не было положительного результата на наличие IgA антитела к тТГ, которые также являются чувствительным маркером ГА. Это отличается от результатов других работ, свидетельствовавших о 12,5–28% случаев целиакии при идиопатической атаке [22, 37, 41]. Lock R.J. не согласен, что серопозитивность по AGA служит синонимом целиакии как в группе пациентов с неврологическими заболеваниями, так и в других группах. По данным его исследования, в группах пациентов с наследственными атаками, идиопатическими атаками и с ПНП AGA составляли в среднем 40%, а в группе здоровой популяции – от 10 до 15%. Даже в случае целиакии AGA не являются специфичными, и уже довольно давно используются антитела класса А к тТГ и антитела к эндомизии. Аналогичная ситуация наблюдается у лиц без аллергических симптомов и с IgE антителами: со временем эти антитела исчезают из крови.

Combarros Q. et al. обследовали пациентов с идиопатической мозжечковой атакой (32 чел.) из Северной Испании на IgA и IgG к глиадину, IgG, IgA, IgM антитела к ретикулину и эндомизии и IgG и IgA антитела к тТГ. Ни у одного из них эти антитела не были обнаружены, что свидетельствовало об отсутствии связи между целиакией и идиопатической мозжечковой атакой [15].

Существует 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, состоявшие в основном из Т-лимфоцитов. Имело место 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 отмечались редкие лимфоцитарные инфильтраты [22]. Таким образом, основными патоморфологическими признаками ГА служат потеря клеток Пуркинье и/или дегенерация задних столбов спинного мозга с лимфоцитарной инфильтрацией мозжечка, задних столбов спинного мозга и периферических нервов [8, 26, 32, 39].

В эксперименте доказано перекрестное образование антител к антигенным эпитопам клеток Пуркинье и пептидов глютена. Сыворотка пациентов с ГА демонстрирует кросс-реактивность с эпитопами клеток Пуркинье мозжечка как человека, так и крысы [27]. Этими находками можно объяснить, почему у некоторых пациентов с наследственными дегенеративными атаками 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 имело место отложение антител к тТГ вокруг сосудов головного и спинного мозга, большей частью в мозжечке, стволе и спинном мозге. Также были найдены антитела к тТГ<sup>6</sup>, широко распространенной в головном мозге [34]. В исследовании на мышах было показано возникновение атаки после интравентрикулярной инъекции как сыворотки больных с ГА, так и моноклональных анти-тТГ иммуноглобулинов, полученных при помощи фагов [10]. 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 есть и другие антитела к эпитопам клеток Пуркинье, так как даже после удаления из сыворотки антител к глиадину продолжают иммуннологические 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, фермента тканевая трансглутаминаза и их субстрата глиадин. Деамидация глиадина вызывает формирование HLA-DQ гетеродимеров, работающих как антиген-представляющие молекулы. Повреждение кишки связано с оральной дозой глиадина [1, 2, 42], однако у большинства пациентов с ГА не имеется тяжелой кишечной патологии: отмечается легкое поражение тонкой кишки, несмотря на потерю массы тела и хроническую диарею. В последнее время стало известно, что при ГА гуморальные иммунные механизмы базируются на наличии антинейрональных антител (IgG и IgA антитела к трансглутаминазе 6) против нейронов мозжечка, однако эти антитела могут выявляться и у пациентов без неврологической патологии. В периваскулярном

пространстве в мозжечке и стволе мозга у пациентов с ГА была также обнаружена ко-локализация IgA и тканевой трансглутаминазы. Этот феномен указывает на наличие специфических IgA антител к тканевой трансглутаминазе при ГА [33,34]. Другие исследователи не смогли найти каких-либо антител против нейрональной ткани у пациентов с ГА [50].

Недавно было продемонстрировано, что циркумвентрикулярные органы могут быть входными воротами для активированных иммунных клеток в ЦНС [43]. 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 неизменной слизистой двенадцатиперстной кишки. На основании этого были взяты биоптаты у 9 пациентов с ГА со слизистой тощей кишки и у 7 с другими видами атаксии. Эти биоптаты были проверены на наличие депозитов тТГ-обусловленных иммуноглобулинов с использованием двойной цветной иммуофлюоресценции. Также была изучена ткань мозга у 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 выявлены 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 [26]. Данная работа показала, что IgA антитела к тТГ находятся в кишечнике и в мозге пациентов с ГА с энтеропатией или без нее 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.

**Клиническая картина.** ГА не имеет каких-либо особых признаков, которые помогли бы отличить ее от спорадической атаксии, а также от целиакии и атаксии. ГА характеризуется неза-

метным 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, редко имеет быстро прогрессирующее течение, схожее с паранеопластической мозжечковой дегенерацией [47]. Чаше атаксия более выражена в нижних конечностях, чем в верхних. Установочный нистагм и другие глазодвигательные симптомы мозжечковой дисфункции выявляются более чем в 80% случаев [21]. Также при ГА могут быть такие гиперкинезы, как миоклонус, хорей, тремор неба, опсоклонус-миоклонус [18], однако эти симптомы наблюдаются достаточно редко. Более чем у 60% пациентов имеется сенсорно-моторная аксональная ПНП по данным электронейромиографии. Обычно эти проявления достаточно легкие и не ведут к развитию атаксии. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, более чем у 60% пациентов с ГА имеются признаки атрофии мозжечка, в случае отсутствия атрофии выявляется иная патология мозжечка [28].

ГА часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, среди которых наиболее часто встречается гипотиреоз (у пациентов с ГА часто определяются тиреоидные АТ даже при эутиреозе), сахарный диабет 1-го типа, пернициозная анемия. Дефицит витамина E 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 наблюдаются антитела к глиадину, эндомиозии, тТГ, а также HLA типа DQ2.

Кюрри С. et al. обнаружили неврологические симптомы у 11 из 30 вновь выявленных больных с целиакией: 10 с легкой атаксией при ходьбе и один 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 с сенсорной ПНП. У больных этой группы, по данным протонной МР-спектроскопии, имеет место отчетливое снижение содержания N-ацетиласпартата к креатину по сравнению с таковым в группе больных с вновь выявленной целиакией и у здоровых добровольцев. По данным МРТ головного мозга, у пациентов из группы целиакии с дебютом в виде

неврологической симптоматики определялись множественные участки 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 [16].

Versino M. et al. проводилось неврологическое обследование 42 больных с целиакией [48]. Ни у кого из них не было жалоб на нарушение координации, походки. При клиническом обследовании у 8 (19%) пациентов были выявлены симптомы мозжечкового дефицита: у одного – пальценосовая проба с мимопопаданием, у 5 – установочный нистагм и у 2 – 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 fastigii*). Возникновение субклинических мозжечковых симптомов не зависело от возраста пациента, длительности болезни, комплайенса к диете и не ассоциировалось с наличием антинейрональных антител в сыворотке крови.

**Диагностика.** Критерии включения ГА в дальнейший алгоритм диагностического поиска:

1. Прогрессирующая мозжечковая атаксия без симптоматического происхождения болезни как с очагами, так и без них.

2. Отсутствие каких-либо нейродегенеративных заболеваний у родственников и отсутствие родства между родителями.

3. Отрицательные результаты молекулярных генетических анализов на атаксию Фридрайха и СЦА 1-3, 6-7.

К критериям исключения диагноза ГА относятся хронический алкоголизм, длительный анамнез приема антиконвульсанта фенитоина, рассеянный склероз, паранеопластическая мозжечковая дегенерация и вирусный церебеллит.

У всех больных с предположительной ГА должен быть проведен скрининг на мальабсорбцию, патологию печени и сахарный диабет, а также анализы на витамин В12, Е, аспартат-аминотрансферазу, гамма-глутамилтрансферазу, эритроциты, глюкозу крови. Более чем у 60% пациентов с ГА на МРТ выявляется атрофия мозжечка. У некоторых больных обнаруживается патология белого вещества, часто достаточно обширная, со сливными очагами. Данные очаги

также описаны у пациентов с синдромом мигрени с аурой как в сочетании, так и без ГА [23]. Может быть выявлена патология мозжечка, по данным протонной МР-спектроскопии. В исследованиях метаболического статуса мозжечка при помощи протонной МР-спектроскопии была определена отчетливая разница между средними уровнями N-ацетиласпартата на коротком эхо-времени и соотношения N-ацетиласпартат/холин на длинном эхо-времени у 15 пациентов с ГА и у 10 из группы контроля [50].

**Лечение.** Ответ на лечение аглютеновой диетой зависит от продолжительности течения атаксии до постановки диагноза целиакии [3]. Конечный результат пролонгированной экспозиции глютена у пациентов с ГА – необратимая потеря клеток Пуркинью 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 [31].

Было опубликовано только одно систематическое исследование эффекта аглютеновой диеты у больных с неврологической симптоматикой с энтеропатией и без нее [25]. В исследовании принимали участие 43 пациента с ГА и 36 на строгой аглютеновой диете с последующей элиминацией антиглиадиновых антител, которые составляли группу лечения. В группе сравнения было 40 больных, которые не соблюдали диету. В начале исследования между двумя группами не было большой разницы по результатам 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 сохранялось даже после исключения из групп пациентов с энтеропатией. Данное исследование показало, что аглютеновая диета является эффективным лечением ГА.

Лечение ГА иммуносупрессантами и внутривенными иммуноглобулинами должно быть рассмотрено при неэффективности строгой аглютеновой диеты (с элиминацией антител), соблюдаемой более года, либо в случае быстро прогрессирующего течения атаксии [40]. 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 небольшое количество глютена достаточно для того, чтобы поддерживался иммунный процесс, приводящий к повреждению нервной ткани. Иммуносупрессивная терапия, состоящая из внутривенного введения иммуноглобулинов, циклоспорина, циклофосамида, микофенолата, назначается и в случаях «резистентных» неврологических синдромов [45]. Однако эти случаи редки, и в большинстве своем плохой ответ на аглютенную диету обусловлен ее нарушением. Назначение диеты пациентам с атрофией мозжечка по МРТ приводит к стабилизации процесса и небольшому улучшению атаксии.

Таким образом, ГА относится к частой форме хронической прогрессирующей мозжечковой атаксии и представляет собой типичный синдром поражения мозжечка с атаксией при стоянии и ходьбе, дизартрией и мозжечковыми глазодвигательными симптомами. При ГА часто поражены задние столбы и периферические нервы с вовлечением в процесс сенсорных волокон. Так как ГА является одной из немногих курабельных мозжечковых атаксий, всем больным с ГА должна быть рекомендована пожизненная аглютенная диета. Ее необходимо начинать как можно раньше после постановки диагноза целиакии, так как регенерация в ЦНС очень ограничена.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вохмянина Н.В. Генетические аспекты целиакии // Медицинская генетика. 2010. Т. 9. № 10. С. 3–8.
2. Вохмянина Н.В. Опыт HLA-генотипирования больных целиакией. Диагностическая значимость HLA-DQ2 и HLA-DQ8 // Медицинская генетика. 2010. Т. 9. № 7. С. 33–41.
3. Крумс Л.М., Парфенов А.И., Сабельникова Е.А. и др. Лечение и профилактика глютенчувствительной целиакии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011, №2. С. 86–92.
4. Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И., Козлова И.С. Целиакия: болезнь и образ жизни // Земский врач. 2012. №4. С. 35–38.
5. Пухликова Т.В., Лебедева Л.Л., Потапова Т.Н. и др. Значение генетических факторов в развитии целиакии // Вопросы современной педиатрии. 2010. Т. 9, № 4. С. 40–43.
6. Abele M., Schöls L., Schwartz S., Klockgether T. Prevalence of antigliadin antibodies in ataxia patients // Neurology. 2003. № 60. P. 1674–1675.
7. Anheim M., Degos B., Echaniz-Laguna A., Grucker M. Ataxia with gluten sensitivity: myth or reality // Neurology. 2006. №66. P. 163–169.
8. Bhatia K., Brown P. Progressive myoclonic ataxia associated with celiac disease // Brain. 1995. № 118. P. 1087–1093.
9. Bhutani J., Bhutani S., Kumar J. Patient-centric care: Managing celiac disease // Indian J. Endocrinol. Metab. 2013. № 17. P.177–183.
10. Boscolo S., Sarich A., Lorenzon A., Passoni M. Gluten ataxia: passive transfer in a mouse model // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. № 1107. P. 319–328.
11. Briani C., Zara G., Alaedini A., Grassivaro F. Neurological complications of celiac disease and autoimmune mechanisms: A prospective study // J. Neuroimmun. № 1. 2008. P. 171–175.
12. Burk K., Bosh S., Muller C. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity // Brain. 2003. №5. P. 126–132.
13. Burk K., Farecki M.L., Lamprecht G., Roth G. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease // Mov. Disord. 2009. № 16. P. 2358–2362.
14. Bushara K., Goebel S., Shill H., Goldfarb L. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia // Ann. Neurol. 2001. №49. P. 540–543.
15. Combarros Q., Infante J., Lopez-Hoyos M., Bartolome M.J. Celiac disease and idiopathic cerebellar ataxia // American Academy of Neurology. 2000. № 13. P. 2346–2352.
16. 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.
17. Fancellu R., Pareyson D., Corsini E., Salsano E. Immunological reactivity against neuronal and non-neuronal antigens in sporadic adult-onset cerebellar ataxia // Eur. Neurol. 2009. № 62 (6). P. 356–361.
18. Fung V.S., Duggins A., Morris J.G., Lorentz I.T. Progressive myoclonic ataxia associated with celiac disease presenting as unilateral cortical tremor and dystonia // Mov. Disord. 2000. № 15. P. 732–734.
19. Ghosh S. Advances in our understanding of the pathogenesis of celiac disease // Can. J. Gastroenterol. 2011. № 25 (4). P. 186–192.
20. Gordon N. Cerebellar ataxia and gluten sensitivity: a rare but possible cause of ataxia, even in childhood // Dev. Med. Child Neurol. 2000. № 42. P. 283–286.
21. Habek M., Hojsak I., Barun B., Brinar V.V. Downbeat nystagmus, ataxia and spastic tetraparesis due to coeliac disease // Neurol. Sci. 2011. № 32 (5). P. 911–914.
22. Hadjivassiliou M., Grünewald R., Davies-Jones G., Pelleccia M. Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1999. №67. P. 257–261.
23. Hadjivassiliou M., Grunewald R., Sharrack B., Sanders D. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics // Brain. 2003. №126. P. 685–691.
24. Hadjivassiliou M., Williamson C., Wodroffe M. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia // Neurology. 2003. №60. P. 1397–1398.
25. Hadjivassiliou M., Davies-Jones G., Sanders D., Grunewald R. Dietary treatment of gluten ataxia // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2003. №9. P.1221–1224.
26. Hadjivassiliou M., Mäki M., Sanders D.S., Williamson C.A. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia // Neurology. 2006. № 66 (3). P. 373–377.
27. Hadjivassiliou M., Aeschlimann P., Strigun A., Sanders D.S. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase // Ann. Neurol. 2008. № 64 (3). P.332–343.

28. 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.
29. Ihara M., Makino F., Sawada H., Mezaki T. Gluten sensitivity in Japanese patients with adult-onset cerebellar ataxia // *Intern. Med.* 2006. № 45 (3). P. 135–140.
30. 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.
31. 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.
32. Kazunori N., 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.
33. Klöck C., DiRaimondo T.R., Khosla C. Role of Transglutaminase 2 in Celiac Disease Pathogenesis // *Semin. Immunopathol.* 2012. № 34. P.513–522.
34. 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.
35. Lindfors K., Mäki M., Kaukinen K. Transglutaminase 2-targeted autoantibodies in celiac disease: Pathogenetic players in addition to diagnostic tools? // *Autoimmun. Rev.* 2010. № 9. P. 744–749.
36. 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.
37. Luostarinen L.K., Collin P., Peraaho M., Maki M. Celiac disease in patients with cerebellar ataxia of unknown origin // *Ann. Med.* 2001. №33. P. 444–449.
38. Mauro A., Orsi L., Mortara P. et al. Cerebellar syndrome in adult celiac disease with vitamin E deficiency // *Acta Neurol. Scand.* 1991. №84 (2). P.167–170.
39. Mittelbronn M., Schittenhelm J., Bakos G. et al. CD8(+)/perforin/granzyme B(+) effector cells infiltrating cerebellum and inferior olives in gluten ataxia // *Neuropathology.* 2010. № 30 (1). P. 92–96.
40. Mukherjee R., Kelly C.P., Schuppan D. Nondietary therapies for celiac disease // *Gastrointest Endosc. Clin. N. Am.* 2012. №22. P. 11–31.
41. Pellecchia M.T., Scala R., Perretti A., de Michele G. Cerebellar ataxia associated with subclinical celiac disease responding to gluten-free diet // *Neurology.* 1999. №53. P. 1606–1607.
42. Rashtak S., Rashtak S., Snyder M.R., Pittock S.J. Serology of celiac disease in gluten-sensitive ataxia or neuropathy: role of deamidated gliadin antibody // *J. Neuroimmunol.* 2011. № 230(1-2). P. 130–134.
43. Sander H.W., Magda P., Chin R.L., Wu A. Cerebellar ataxia and coeliac disease // *Lancet.* 2003. №8. P. 1548–1553.
44. Shams P.N., Waldman A., Dogan A., MacKenzie J.M. Ataxia in the setting of complicated enteropathy: double jeopardy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002. №72. P. 527–529.
45. Sollid L.M., Khosla C. Novel therapies for celiac disease. // *J. Intern. Med.* 2011. № 269 (6). P. 604–613.
46. Stiefelhagen P. Ataxia in occipital calcinosis: who thinks of the intestines? // *MMW Fortschr. Med.* 2007. №149. P. 9–15.
47. 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.
48. Versino M., Franciotta D., Colnaghi S. et al. Cerebellar signs in celiac disease // *Neurology.* 2009. №2 (23). P. 2046–2048.
49. Wiendl H., Mehling M., Dichgans J., Melms A. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia // *Neurology.* 2003. №60. P. 1397–1399.
50. 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.

REFERENCES

1. Vokhmyanina N.V. *Meditinskaya genetika.* 2010. Vol. 9, № 10. pp. 3–8. (in Russian)
2. Vokhmyanina N.V. *Meditinskaya genetika.* 2010. Vol 9, № 7. pp. 33–41. (in Russian)
3. Krums L.M., Parfenov A.I., Sabel'nikova E.A. et al. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2011, №2. pp. 86–92. (in Russian)
4. Mikhailik D.S., Zhukov G.V., Nikolaenkova L.I., Kozlova I.S. *Zemskii vrach.* 2012. №4. pp. 35–38. (in Russian)
5. Pukhlikova T.V., Lebedeva L.L., Potapova T.N. et al. *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2010. Vol. 9, № 4. pp. 40–43. (in Russian)

Поступила 12.11.14.