

“Глютеновая” эпилепсия у детей: сочетание синдрома мальабсорбции с пароксизмальными нарушениями церебральных функций

👁 С.Ш. Турсунхужаева, В.М. Студеникин

Научный центр здоровья детей РАМН

В обзоре рассматривается проблема эпилепсии при целиакии в детском возрасте. Представлены генетические и патогенетические аспекты целиакии. Из внекишечных проявлений болезни в качестве кардинальных рассматриваются эпилептические приступы. Обсуждается распространенность эпилепсии среди пациентов с глютеновой непереносимостью. Описан синдром СЕС – сочетание целиакии/эпилепсии с церебральными кальцификатами. Подчеркивается возможность манифестации эпилепсии как при типичной, так и при атипичной и латентной формах целиакии. Приводятся данные об эффективности диетотерапии при “глютеновой” эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия, целиакия, глютен, синдром СЕС, безглютеновая диета.

Эпилепсия — одно из наиболее частых и серьезных неврологических проявлений целиакии. Применительно к детям и подросткам проблема эпилепсии при целиакии имеет особое значение, поскольку в данной клинической ситуации болезнь нередко не поддается стандартному лечению антиэпилептическими препаратами, а зависимость детского организма в целом и нервной системы от нутритивных факторов значительно выше, чем у взрослых.

Хотя целиакия была описана Gee S. еще в 1888 г., лишь в 1950 г. была выяснена ее причина. В соответствии с современными представлениями целиакия является генетически детерминированной аутоиммунной (Т-клеточноопосредованной) болезнью, обусловленной врожденной непереносимостью глютена (специфических белков некоторых злаков). Целиакия проявляется поражением центральной нервной систе-

мы, желудочно-кишечного тракта и других систем организма.

Патогенез

В развитии болезни задействованы генетические и иммунологические механизмы. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование болезни с неполной пенетрантностью. У 95% пациентов, страдающих целиакией, отмечается экспрессия гетеродимера HLA-DQ ($\alpha 1^*501$, $\beta 1^*02$). Рестрикция генетических локусов DQ2 и DQ8 (связывающих эпитопы глютена, деамидированные тканевой трансглутаминазой) и наличие глютен-реактивных CD4⁺-клеток приводят к токсическому действию глютена. Вследствие этого происходит индукция аутоиммунного процесса с выработкой аутоантител.

Считается, что эпилептогенез при целиакии не зависит от локальной депозиции кальция в центральной нервной системе, что подтверждается возможностью манифестации эпилептических пароксизмов до

Контактная информация: Турсунхужаева Сурайё Шухратовна, st9007@mail.ru

появления кальцификатов в головном мозге. Сами церебральные кальцификаты формируются вследствие отложения кальция, которое обусловлено хроническим воспалением с участием иммунных комплексов. В патогенезе эпилепсии при целиакии не исключается роль хронической недостаточности фолиевой кислоты.

При целиакии отмечаются аутоиммунные и трофические нарушения со стороны нервной системы, также развиваются поражения эндокринных желез. Считается, что существует прямая ассоциация целиакии с эпилепсией и церебральной атрофией.

Клиническая картина

Существуют следующие **основные формы целиакии**: типичная (манифестная), атипичная (малосимптомная) и скрытая (латентная). Классическими проявлениями типичной формы болезни считаются гастроинтестинальные симптомы: диарея, полифекалия, стеаторея, тошнота, рвота, диспепсия, нарушение аппетита, метеоризм, боли в животе и т.д. Однако существует немало внекишечных проявлений целиакии, среди которых зачастую доминирует неврологическая симптоматика. Для детских неврологов первоочередной интерес представляет эпилепсия, сопряженная с непереносимостью глютена.

В конце XX века было обнаружено, что при целиакии глютен (проламины: глиадин, авенин, секалин, хордеин) оказывает токсическое действие на нервную систему, причем спектр неврологических нарушений довольно широк. Высказывается мнение, что неврологические проявления могут предшествовать гастроинтестинальным симптомам болезни, при этом судороги нередко оказываются одним из первых признаков целиакии. По-видимому, условный термин “глютеновая эпилепсия” столь же правомочен, как, например, “глютеновая атаксия”.

В 1966 г. Cooke W.T. и Smith W.T. обнаружили у части пациентов, страдающих глютеновой энтеропатией, “приступы необъяснимой потери сознания”. В 1970 г. Morris M.S. et al. описали “эпилептиформные судороги” у нескольких больных целиакией. Впоследствии Chapman R.W.G. et al. (1978) обратили внимание на повышенную частоту встречаемости эпилепсии среди пациентов с целиакией. Хотя некоторые исследователи считают, что распространенность неврологических и психических нарушений среди детей с непереносимостью глютена сравнительно невысока, на этот счет существует и другое мнение. По данным исследований, выполненных в Турции, Греции и Италии, сообщается о достоверно повышенной частоте встречаемости эпилепсии среди детей с целиакией, и наоборот, выявляемость целиакии среди эпилептиков значительно превышала таковую среди здоровых детей, варьируя от 1,17 до 1,96%.

Molteni N. et al. в 1988 г. впервые описали два случая сочетания целиакии с эпилепсией и внутричерепными кальцификатами. Это сравнительно редкое состояние впоследствии получило название **синдрома CEC** (от англ. coeliac disease, epilepsy, cerebral calcifications), или синдрома Гобби. Выделяют полную и неполную формы синдрома CEC: при полной форме обязательно отмечаются эпилептические приступы, а при неполной присутствуют только признаки целиакии и двусторонние кальцификаты в затылочных долях головного мозга. По современным представлениям, эпилептические приступы при синдроме CEC обычно исходят из затылочной доли мозга и носят фокальный или сложный парциальный характер (пароксизмальные нарушения зрения или фокусировки, короткие стереотипные сложные зрительные галлюцинации и т.д.).

На протяжении последних 20 лет появился целый каскад публикаций, в которых сообщалось о случаях сочетания цели-

акии с эпилепсией и наличием церебральных кальцификатов в затылочной доле. Все авторы подчеркивают рефрактерность эпилепсии при наличии церебральных кальцификатов. Описан случай затылочной эпилепсии у пациента с клинически латентной целиакией, а также нарушения зрения у больных с церебральными кальцификатами и целиакией, которые стали проявлениями эпилепсии затылочной доли.

До недавнего времени публикации по обсуждаемой проблеме касались в основном взрослых пациентов, но сейчас ситуация изменилась. Fois A. et al. в 1994 г. впервые представили подробные данные об эпилепсии при целиакии в детском возрасте. По их наблюдениям, у детей чаще отмечались парциальные (фокальные) приступы, значительно реже — генерализованные тонико-клонические приступы. Высказывается мнение о взаимосвязях между целиакией, фебрильными судорогами и железодефицитной анемией.

Упоминается о “молчаливой” (латентной) целиакии у детей с локализационно-обусловленными (парциальными) эпилепсиями. Описан случай латентной целиакии у ребенка с эпилепсией, церебральными кальцификатами, кишечной мальабсорбцией фолиевой кислоты и системной красной волчанкой, индуцированной приемом лекарственных препаратов (вальпроат в сочетании с этилбарбитуратом и этосуксимидом).

Однако не следует делать вывод, что варианты эпилепсии при целиакии ограничиваются исключительно затылочной формой болезни. Например, сообщается о случае склероза гиппокампа, который развился у пациента с рефрактерной эпилепсией височной доли, ассоциированной с непереносимостью глютена. Недавно была описана миоклонус-эпилепсия с церебеллярным синдромом, связанная с непереносимостью глютена.

Следует отметить, что церебральные кальцификаты отмечаются далеко не у всех

пациентов с целиакией и эпилепсией и, возможно, являются этнически или географически ограниченным феноменом.

Среди пациентов, наблюдаемых в клинике НЦЗД РАМН, описан случай лейкоареоза у ребенка 6 лет, страдающего нейрофиброматозом типа I в сочетании с симптоматической эпилепсией (парциальная, со вторичной генерализацией) и целиакией. Данный радиологический феномен был зарегистрирован после серьезных погрешностей в аглиадиновой диете.

Итак, большинство экспертов склонны считать, что у детей с фармакорезистентными формами эпилепсии или с церебральными кальцификатами необходимо исключать целиакию. Подчеркивается, что непереносимость глютена следует включить в список потенциальных механизмов, приводящих к рефрактерной эпилепсии.

Лечение

Диетотерапия — единственный эффективный метод лечения целиакии. Для коррекции гастроинтестинальных и психоневрологических проявлений болезни с момента установления диагноза используется строгая безглютеновая (аглиадиновая) диета. Необходимо полностью исключить все злаковые культуры, содержащие проламины (пшеница, рожь, ячмень, овес), а разрешается употреблять кукурузу, гречку, рис и пшено. Соблюдение безглютеновой диеты приводит к восстановлению поврежденных слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и исчезновению гастроинтестинальных признаков болезни. Предполагается, что психоневрологическая симптоматика (включая эпилептические приступы) также может регрессировать (полностью или частично).

Всё чаще сообщается об эффективности безглютеновых диет в лечении эпилепсии у детей и взрослых. Начиная с 1990-х годов различные авторы отмечали значительное снижение частоты эпилептических присту-

пов при продолжительном применении аглиадиновой диеты у пациентов с латентной и активной целиакией. Позднее положительные результаты диетотерапии были подтверждены в репрезентативных группах больных, в том числе данными магнитно-резонансной томографии головного мозга. Ответ на безглютеновую диету заключался не только в контроле эпилептических приступов, но и в объективном уменьшении объема и выраженности кальцификатов по данным нейровизуализации.

Бразильскими исследователями представлен случай успешного использования аглиадиновой диеты у ребенка с эпилептическими приступами, плохо поддающимися медикаментозному контролю (синдром Леннокса—Гасто), у которого была выявлена целиакия. Результатом применения безглютеновой диеты у этого пациента стал контроль приступов, а также существенное снижение дозы антиэпилептических препаратов. Подобные клинические примеры благоприятного исхода на фоне аглиадиновой диеты у пациентов с эпилепсией, ранее рефрактерной к фармакотерапии, регулярно стали появляться в литературе.

Заключение

Эпилепсия у детей с манифестной и латентной целиакией служит лишь одним из грозных проявлений непереносимости глютена, но она заслуживает особого внимания ввиду серьезности прогноза. Ниже подытожена **основная информация о “глютеновой” эпилепсии:**

- эпилепсия отмечается при целиакии с большей частотой, чем в общей популяции (а целиакия чаще встречается у пациентов с эпилепсией);
- эпилепсия при типичной, атипичной и латентной формах целиакии может развиться у пациента любого возраста;
- синдром СЕС характеризуется наличием у пациентов целиакии, эпилепсии и церебральных кальцификатов;

- церебральные кальцификаты различной локализации являются специфическим, но не обязательным признаком “глютеновой” эпилепсии;
- можно выделить следующие категории неврологических расстройств у пациентов с целиакией: синдром СЕС (типичная форма); эпилепсия и целиакия без церебральных кальцификатов (атипичная форма); целиакия с церебральными кальцификатами, но без эпилептических приступов (атипичная форма); эпилепсия с церебральными кальцификатами без признаков манифестной целиакии;
- средний возраст дебюта эпилепсии при целиакии у детей может различаться, но чаще составляет 6—7 лет;
- для глютеновой эпилепсии в большей степени характерны парциальные (фокальные), чем генерализованные приступы;
- эпилепсия в сочетании с целиакией нередко характеризуется резистентностью к стандартной терапии антиэпилептическими препаратами;
- аглиадиновые диеты при эпилепсии на фоне целиакии (и при синдроме СЕС) обладают умеренной или высокой эффективностью.

Gasbarrini G. et al. (2008) считают особенно важным признание внекишечных проявлений целиакии и своевременное распознавание этой болезни у бессимптомных пациентов, что позволит своевременно назначить специфическую диету и избежать многих неврологических осложнений.

Рекомендуемая литература

- Bernasconi A., Bernasconi N., Andermann F. et al. Celiac disease, bilateral occipital calcifications and intractable epilepsy: mechanisms of seizure origin // *Epilepsia*. 1998. V. 39. № 3. P. 300—306.
- Chapman R.W.G., Laidlow J.M., Colin-Jones D. et al. Increased prevalence of epilepsy in celiac disease // *BMJ*. 1978. V. 22. P. 250—251.
- Cooke W.T., Smith W.T. Neurological disorders associated with adult celiac disease // *Brain*. 1966. V. 89. P. 683—718.

- Fois A., Vascotto M., Bartolo R.M. et al.* Celiac disease and epilepsy in pediatric patients // *Childs Nerv. Syst.* 1994. V. 10. P. 450–454.
- Hagen E.M., Gjerde I.O., Vedeler C. et al.* Neurological diseases associated with celiac disease // *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2000. V. 120. P. 439–442.
- Luostarinen L., Dastidar P., Collin P. et al.* Association between celiac disease, epilepsy and brain atrophy // *Eur. Neurol.* 2001. V. 46. P. 187–191.
- Molteni N., Bardella M.T., Baldassarri A.R. et al.* Celiac disease associated with epilepsy and intracranial calcifications: report of two patients // *Am. J. Gastroenterol.* 1988. V. 83. P. 992–994.
- Morris M.S., Adjukienicz A.B., Read A.E.* Neurological disorders and adult coeliac disease // *Gut.* 1970. V. 11. P. 549–554.
- Peltola M., Kaukinen K., Dastidar P. et al.* Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009. V. 80. P. 626–630.
- Pfaender M., D'Souza W.J., Trost N. et al.* Visual disturbances representing occipital lobe epilepsy in patients with cerebral calcifications and celiac disease: a case series // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004. V. 75. P. 1623–1625.
- Ruggieri M., Incorpora G., Polizzi A. et al.* Low prevalence of neurologic and psychiatric manifestations in children with gluten sensitivity // *J. Pediatr.* 2008. V. 152. P. 244–249.
- Sallem F.S., Castro L.M., Jorge C. et al.* Gluten sensitivity presenting as myoclonic epilepsy with cerebellar syndrome // *Mov. Disord.* 2009. V. 24. P. 2162–2163.
- Sunnikutty A.P., Harding J., Nelson J.C.* CEC syndrome: a rare manifestation of coeliac disease // *Ulster Med. J.* 2008. V. 77. P. 205–206.
- Ventura A., Bouquet F., Sartorelli C. et al.* Coeliac disease, folic acid deficiency and epilepsy with cerebral calcifications // *Acta Paediatr. Scand.* 1991. V. 80. P. 559–562.
- Zelnik N., Pacht A., Obeid R. et al.* Range of neurologic disorders in patients with celiac disease // *Pediatrics.* 2004. V. 113. P. 1672–1676.

“Gluten” Epilepsy in Children: Malabsorption Combined with Paroxysmal Cerebral Dysfunctions

S.Sh. Tursunkhuzhaeva and V.M. Studenikin

Review is dedicated to problem of epilepsy, accompanying coeliac disease in childhood. Genetic and pathogenetic aspects of coeliac disease are mentioned. Epileptic seizures are considered the main extra-intestinal manifestation of the disease. Prevalence of epilepsy among gluten intolerance patients is discussed. CEC syndrome (coeliac disease + epilepsy with cerebral calcifications) is described. Authors underline the possibility of epileptic manifestations in typical, atypical and latent coeliac disease. Data on gluten-free diet efficacy in coeliac disease-induced epilepsy are provided.

Key words: epilepsy, coeliac disease, gluten, CEC syndrome, gluten-free diet.



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” — периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832.