

И. И. Саванович¹, Л. В. Шалькевич², Г. В. Леус³, А. В. Савчук¹

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ГЛЮТЕНОВОЙ ЭНТЕРОПАТИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»²,
УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г. Минска³*

В настоящее время целиакию рассматривают как мультисистемное мультифакториальное заболевание, индуцируемое глютенom у генетически предрасположенных лиц. Хроническая аутоиммунная энтеропатия является типичным, но не единственным признаком патологии. К числу внекишечных проявлений относят целый ряд неврологических нарушений, включая эпилепсию, атаксию и нейропатию. Мы описываем клинический пример манифестации целиакии с неврологическими нарушениями.

Ключевые слова: *целиакия, эпилепсия, атаксия, нейропатия, аглиадиновая диета.*

I. I. Savanovich, L. V. Shalkevich, G. V. Leus, A. V. Savchuk
NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS OF CELIAC
ENTEROPATHY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Celiac disease is a systemic autoimmune disease with diverse manifestations. This disorder is characterized by abnormal immunological responsiveness to ingested gluten in genetically susceptible individuals. Gluten-sensitive enteropathy, is only one aspect of a range of possible manifestations of celiac disease. A variety of neurological disorders have been reported in association with celiac disease including epilepsy, ataxia, and neuropathy. We report about one patient with neurological manifestation related with celiac disease.

Key words: Celiac disease, neurological manifestation, epilepsy, ataxia, neuropathy, gluten-free diet.

Одной из актуальных медико-социальных проблем в Республике Беларусь у детей и подростков является целиакия, что определяется многообразием вариантов клинического течения, создающих определенные трудности для ранней верификации, формированием осложненных форм при несвоевременной диагностике, необходимостью пожизненного соблюдения аглиадиновой диеты, значительным снижением качества жизни и т.д. [1,2].

В настоящее время традиционное представление о целиакии (хронической аутоиммунной энтеропатии, индуцируемой глютеном у генетически предрасположенных лиц с развитием гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, и связанного с ней синдрома мальабсорбции) существенно изменилось. Заболевание рассматривается как мультисистемное и мультифакториальное, а разнообразные клинические проявления обусловлены взаимодействием генетических факторов и окружающей среды, степенью чувствительности к глютену [1,2,3,4].

В литературе используется множество синонимов-глютенная болезнь, интестинальный инфантилизм, болезнь Ги-Гертера-Гейбнера, глютенная энтеропатия, нетропическая спру, глютенчувствительная энтеропатия, идиопатическая стеаторея, в англоязычных источниках-celiac disease, coeliacakia [1,2]. Согласно Международной классификации

болезней Десятого пересмотра (МКБ-10), глютенная болезнь отнесена к классу XI – «болезни органов пищеварения», к блоку K90-K93 – «другие болезни органов пищеварения», к рубрике K90-«нарушения всасывания в кишечнике», при этом целиакия имеет собственный шифр K90.0.

Этиопатогенез

Главный триггер и экологический фактор заболевания-глютен злаковых (от лат. *gluten* — клей), который содержат пшеница, рожь, ячмень, овес, а также все ботанические разновидности и формы пшеницы (спельта, камут, фарро, дурум, семolina, булгур, кускус, тритикаль, айнкорн.

Термин «глютен» обозначает пептиды фракции проламинов и глютелинов. Содержание глютена в пшенице, проламины которой получили название глиадин, доходит до 80 %. Соответственно проламин овса называется авенин, ячменя – гордеин, ржи – секалинин. Пищевая ценность глютена невысокая, однако он определяет эластичность и упругость теста и служит критерием качества муки [1,2, 3,].

Глиадины являются чрезвычайно гетерогенной группой пептидов, обладающих токсическими и иммуногенными свойствами. Токсичной считается белковая фракция А α-глиадина из-за высокого содержания пролина и резистентности пептида к действию интестинальных и панкреати-

Таблица 1. Клинические проявления целиакии по A.Fasano, C.Catassi

Типичные симптомы	Атипичные симптомы	Ассоциированные заболевания
Хроническая диарея Задержка физического развития Дряблый увеличенный в объеме живот	<u>Вызываемые мальабсорбцией</u> Сидеропения Низкорослость Остеопения Бесплодие Стеаторея Хроническая абдоминальная боль Метеоризм <u>Независимые от мальабсорбции</u> Герпетический дерматит Дефекты зубной эмали Атаксия Алопеция Первичный билиарный цирроз Изолированная гипертрансглутаминаземия Рецидивирующий афтозный стоматит Миастения Псориаз Полинейропатия Эпилепсия (без или с интракраниальными кальцификатами) Васкулиты Дилатационная кардиомиопатия Гипо-/гипертироз	<u>Зависимые от глютена</u> Сахарный диабет первого типа Аутоиммунный тиреоидит Аутоиммунный гепатит Аутоиммунный атрофический гастрит Аддисонова болезнь Синдром Шегрена Аутоиммунные гемоцитопении <u>Независимые от глютена:</u> Синдром Дауна Синдром Шерешевского-Тернера Синдром Вильмса ВПС Селективный дефицит IgA

Клинический обзор

ческих ферментов. Также идентифицировано около 40 глиадиновых пептидов с иммуногенными свойствами.

Генетическая предрасположенность к глютеновой болезни общепризнана в связи с высокой конкордантностью между монозиготными близнецами (до 70%) и ассоциацией с определенным типом генов главного комплекса гистосовместимости второго класса. Доказано, что наследственную предрасположенность к целиакии определяют, в основном, аллели молекулы DQ2 (DQA1*0501, B1*0201), реже аллели молекулы DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302). Гомозиготные носители аллелей молекулы DQ имеют в шесть раз выше риск развития целиакии, чем гетерозиготные. Среди ближайших родственников больных частота заболевания варьирует от 2 до 12%. В среднем 14% родителей пациентов сами страдают целиакией в скрытой форме. Конкордантность по глютенковой болезни у HLA-идентичных лиц составляет до 30%. Это самое высокое соответствие, известное пока для мультифакториального заболевания. Гораздо чаще выявляется гаплотип HLA-DQ2 (65-95% пациентов) [5,6,7,8].

Для инициации иммунного ответа при целиакии, который связан взаимодействием глиадинов с тканевой трансглутаминазой, необходимо, чтобы глиадиновые олигопептиды, обладающие как токсическими свойствами, так и несущие антигенные детерминанты, достигли Lamina propria тонкого кишечника. Транслокация глиадиновых пептидов повышает экспрессию интерлейкина-15 (IL-15) мононуклеарными клетками собственной пластинки, эпителиальными клетками и возможно энтероцитами. В ЖКТ тканевая трансглутаминаза экспримируется фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами. Предполагается, что у лиц с целиакией образуются модифицированные пептидные фрагменты, отличающиеся наличием нео-остатков глютаминовой кислоты с дальнейшим представлением их как новых антигенных эпитопов. С другой стороны сама тканевая трансглутаминаза у пациентов становится аутоантигеном. Они активируют далее цитотоксические Т-лимфоциты, стромальные элементы, В-лимфоциты с секрецией паттерна цитокинов, антител, матриксных металлопротеиназ.

Аутореактивные клоны Т-лимфоцитов, аутоантитела, цитокины, интерфероны оказывают повреждающее действие на эпителий тонкого кишечника, что ведет к гибели энтероцитов ворсинок, атрофии ворсинок и гиперплазии генеративного отдела, то есть крипт.

Неврологические нарушения при целиакии

Одной из первых публикаций, посвященных неврологическим проявлениям при целиакии, была работа W. Cooke и W. Thomas-Smith (1966), в которой авторы анализировали 16 случаев заболевания у взрослых. Клинически все пациенты страдали выраженными проявлениями мальабсорбции, атаксией, а десять из них тяжелой прогрессирующей нейропатией [9]. В дальнейшем на аутопсии в девяти летально закончившихся случаях выявлены дегенеративные изменения в коре, базальных ганглиях, гипоталамусе, а главной осо-

бенностью была атрофия и глиоз мозжечка, отсутствие клеток Пуркинью.

В настоящее время появление неврологических симптомов при целиакии рассматриваются как результат непосредственно мальабсорбции, развития иммунных нарушений, а также их сочетания [10,11].

Например, нарушение всасывания витамина D приводит к развитию остеопении и остеопороза, мышечной слабости, спонтанным падениям. Дефицит витамина Е аксональной нейропатии, церебральной атаксии, мышечной слабости. Однако объяснить только дефицитом микронутриентов неврологические расстройства невозможно. В этой связи примечательна работа M.Hadjivassiliou и соавт., которые у 12 из 13 больных с глютенковой атаксией выявили в крови антитела к клеткам Пуркинью. Причину их развития авторы объяснили наличием на клетках Пуркинью общих эпитопов с глиадином, что вызывает перекрестно реагирующие реакции [12,13,14].

Глютенковая атаксия – это аутоиммунный процесс, одно из экстраинтестинальных проявлений целиакии. Характеризуется подострым развитием кортикального атрофического процесса и более характерно для взрослых больных [15]. Клинически проявляется подострым развитием прогрессирующего мозжечкового синдрома со статиколокомоторной и динамической атаксией, речевыми и зрительными нарушениями, периферической полинейропатией. При этом желудочно-кишечные симптомы наблюдаются лишь у 13% больных. Реже описаны сопутствующие когнитивные нарушения, патология пирамидной системы, миоклонус, тремор, паркинсонизм или хореические гиперкинезы, миопатические симптомы. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ) выявляется мозжечковая атрофия. Описано также поражение белого вещества. Безглютенковая диета имеет решающее терапевтическое значение как в отношении обратимости мозжечковых симптомов, так и в отношении нейрофизиологических проявлений сопутствующей периферической полинейропатии. Это одна

из немногих курабельных форм спорадической атаксии [11,13,14].

Периферическая нейропатия является вторым по распространенности проявлением глютенковой чувствительности. Среди самых распространенных типов периферической нейропатии отмечены сенсомоторная аксональная нейропатия, мультиплексная мононейропатия, моторная нейропатия, при этом поражение может носить смешанный (аксональный и демиелинизирующий) характер. Нейропатия, как правило, хроническая и постепенно прогрессирующая. У пациентов с первоначально моторной нейропатией могут в дальнейшем присоединяться чувствительные нарушения.

Не является казустикой и сочетание эпилепсии и целиакии. Например, выявлена более высокая распространенность эпилепсии (3,5 – 5,5%) у пациентов с глютенковой болезнью по сравнению с общей популяцией, а у больных эпилепсией в свою очередь распространенность

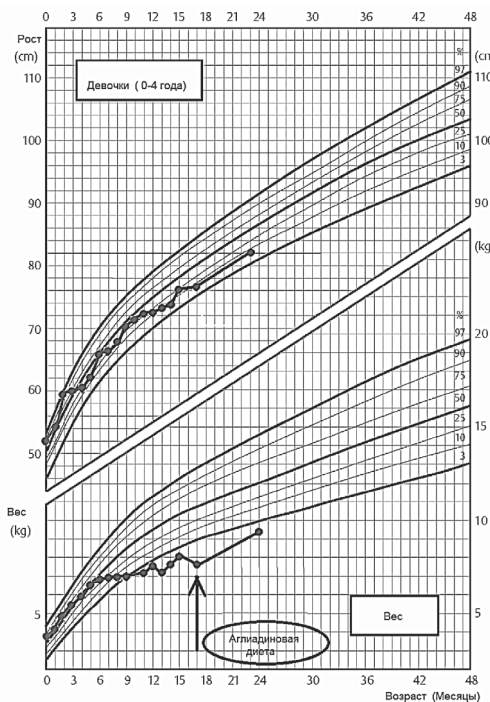


Рис. 1. Динамика весо-ростовых показателей до и после аглиадиновой диеты

целиакии составляет 0,8 – 2,5% [16]. Особенно часто встречалась глютенная болезнь среди больных с двусторонними затылочными кальцификатами [17,18,19,20]. Влияние аглиадиновой диеты (АГД) на эффективность лечения больных, страдающих целиакией и эпилепсией, в большинстве случаев оказывается благоприятным, так как уменьшаются частота и выраженность приступов.

У детей глютенная атаксия достаточно редкое явление. Чаще отмечается изменение мышечного тонуса, эпилептический синдром, гиперактивность с нарушением внимания, импульсивность, агрессия, головные боли. При типичном течении заболевания после введения в питание глютенсодержащего прикорма у детей раннего возраста следует обращать внимание на утрату ранее приобретенных навыков на фоне поносов, увеличения в объеме живота. Даже без видимых нарушений со стороны нервной системы у части больных выявляются изменения, что продемонстрировала работа Kieslich и соавт., когда среди 75 детей с целиакией без явной неврологической симптоматики у 15 по данным МРТ головного мозга в T2-режиме перивентрикулярно выявлялись гиперинтенсивные очаги [10].

Базисом для диагностики целиакии у детей являются критерии Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN-критерии), включающие клинические особенности, характерную серологическую картину (уровни антител к глиадину и тканевой трансглутаминазе) и морфологические изменения слизистой тонкой кишки, а также нормализацию перечисленной симптоматики на фоне аглиадиновой диеты [14]. Морфологический диагноз устанавливают в соответствии с классификацией M. Marsh (1995), согласно которой выделяют 4 типа изменений слизистой оболочки тонкой кишки. I стадия – инфильтративная, выраженная лимфоцитарная инфильтрация эпителия слизистой, ее структура сохранена. II стадия – гиперпластическая, характеризуется субтотальной атрофией – ворсинки не утрачены, однако крипты значительно увеличены. III стадия – деструктивная – тотальная атрофия ворсинок с уплощением слизистой оболочки. Классическая картина целиакии. IV стадия – гипопластическая или атрофическая [21].

Аглиадиновая диета

Лечение целиакии должно начинаться только после верификации диагноза, включающего серологию и биопсию. На сегодняшний день детям с установленным диагнозом единственным методом патогенетической терапии и профилактики осложнений является пожизненная строгая безглютеновая (аглиадиновая) диета. Из питания следует исключить все злаки, содержащие глютен, а также продукты, которые могут их содержать. В главный перечень запрещенных зерновых входят: пшеница, рожь, ячмень и овес.

Несмотря на кажущуюся простоту, организовать питание ребенка, полностью лишенное глютена, бывает достаточно трудно, так как кроме «явного» глютена присутствует в «скрытом виде» во многих ежедневно потребляемых семьей продуктах: мясных, колбасных, кисломолочных, кондитерских изделиях, овощных, рыбных, фруктовых консервах, приправах, лекарствах, косметических изделиях и т.д.

Залог положительного результата терапии – не только пожизненное соблюдение АГД, но диагностика и коррекция недостатка питания, сопутствующих заболеваний и состояний, образование пациентов и окружающих в отношении болезни, создание групп поддержки.

Приводим клинический пример сочетания целиакии и эпилептического синдрома.

Девочка в возрасте 1 года 6 месяцев была направлена

на обследование в Республиканский центр целиакии на базе УЗ «3-я городская детская клиническая больница» г.Минска.

Из анамнеза жизни и заболевания:

Родилась от 3 беременности, протекавшей с угрозой прерывания; акушерский анамнез отягощен, в течение шести лет мама лечилась от бесплодия. Роды первые в срок, масса тела при рождении 3450 г, длина 52 см, оценка по шкале Апгар 9/10 баллов.

Ребенок находился на грудном вскармливании с рождения, грудное молоко получала и на момент первого обращения в центр целиакии.

С первых месяцев жизни появились признаки атопического дерматита, неустойчивый стул. Обследовалась на дисбактериоз, выявлен рост условно патогенной флоры, в копрограмме отмечалось незначительное увеличение количества лейкоцитов, йодофильная флора, pH кала периодически 5,5. Получала лечение пробиотиками.

Эпизод судорог тонико-клонического характера впервые развился в возрасте 4,5 месяцев без видимой причины. Девочка была госпитализирована и проведено полное клиническое обследование, в том числе на возможность симптоматического характера судорог вследствие инфекционного процесса. Исследование крови и ликвора на герпес, цитомегаловирус (ЦМВ), токсоплазмоз методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА) показало отсутствие патологических изменений; клеточный состав ликвора – без патологии; ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга – без структурных изменений, отмечалось незначительное ускорение скоростного потока в передней мозговой артерии (ПМА); рентгеновская компьютерная томография (РКТ) головного мозга – минимальное расширение переднего субарахноидального пространства, признаки незрелости (открыта полость прозрачной перегородки); на электроэнцефалографии (ЭЭГ) – вариант возрастной нормы в виде умеренной дизритмии без эпилептиформной активности. Вследствие нормального психоневрологического статуса, отсутствия эпилептиформных изменений на ЭЭГ, судорожного приступа впервые в жизни – от приема противосудорожной терапии было решено воздержаться. Ребенку был выставлен диагноз: острая респираторная инфекция (ОРИ): ринофарингит, нейротоксический, судорожный синдром с наличием генерализованных тонико-клонических припадков; атопический дерматит, младенческая форма, распространенный, неполная ремиссия. Были рекомендованы прием фенибута, гипоаллергенная диета и быт, наблюдение педиатра, невролога, аллерголога.

Через 2 дня судороги повторились, в этот раз тонического характера с нарушением дыхания. Ребенок был вновь экстренно госпитализирован, находился в отделении интенсивной терапии и реанимации на ИВЛ. Проводились контрольные клинико-лабораторно-инструментальные обследования. В общем анализе крови выявлена нормохромная, нормоцитарная анемия первой степени (Hb-95г/л, Eг-3,3 $\times 10^{12}$ /л); снижение уровня сывороточного железа (3,3 ммоль/л); ликвор был бесцветным, прозрачным, цитоз 6×10^6 , преимущественно лимфоциты, белок 0,495 г/л; обследование биологических жидкостей (ликвор, кровь, слюна) иммуноферментным анализом и ПЦР признаков инфекции вирусов простого герпеса 1,2 типа, ЦМВ, токсоплазмоза, Эпштейн-Барра, ВИЧ не выявили; копрологические исследования кала не идентифицировали патогенную кишечную флору, ротавирус. На ЭЭГ были зарегистрированы диффузные изменения с домини-

нированием медленно-волновой активности дельта-диапазона средней и высокой амплитуды, на этом фоне пароксизмальная активность отсутствовала; при проведении МРТ головного мозга патологических образований вещества головного мозга выявлено не было, отмечалось умеренное расширение субарахноидального пространства. Ребенку выставлен клинический диагноз – эпилептический синдром с наличием тонических и тонико-клонических судорог; дисбиоз кишечника; малые аномалии развития сердца (дополнительная хорда левого желудочка, функционирующее овальное окно). Девочке был назначен прием вальпроата натрия в дозе 40 мг/кг в сутки.

На протяжении следующего года, с 6 месяцев до полутора лет, ребенок наблюдался неврологом (отмечалась умеренная задержка моторного развития, при этом на фоне приема депакина в вышеуказанной дозе (с учетом коррекции при изменении веса) была достигнута медикаментозная ремиссия эпилептического синдрома); гематологом (железодефицитная анемия I степени, получала мальтофер), гастроэнтерологом (лактазная недостаточность, получала креон, Лактазу-Беби); проводился селективный генетический скрининг (патологии не выявлено, в том числе исключен муковисцидоз). В течение всего периода наблюдения крайне низкая прибавка в весе (рис 1), снижение аппетита, неустойчивый стул. Прикормы вводились согласно возрастным рекомендациям, в том числе каши с 6 месяцев, сухари с 6,5 месяцев.

В возрасте одного года была экстренная госпитализация по поводу ротавирусной инфекции в форме острого гастроэнтерита средней тяжести, синдрома мальабсорбции, в качестве сопутствующих патологических состояний верифицирована гипотрофия 2 степени, острая миокардиодистрофия инфекционно-токсического генеза, обострение атопического дерматита.

В Центр целиакии направлена в 1 год 6 месяцев с жалобами на снижение аппетита, отсутствие прибавки в весе, неустойчивый стул, снижение двигательной активности, постепенную потерю ранее приобретенных навыков, анемию, несмотря на ферротерапию мальтофером.

При осмотре-капризная. Самостоятельно не ходит. Подкожно-жировой слой и тургор мягких тканей снижен. Кожные покровы сухие, очаги гиперемии и шелушения на лице, ягодицах, туловище. Живот увеличен в объеме, доступен глубокой пальпации, печень +1,0 см, селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, 2-3 раза в сутки, иногда слизь. Вес 7750 г (ниже 3 перцентили, рост 77 см (3-10 перцентили), индекс массы тела 12,35 (ниже 3 перцентили).

Девочке был проведен скрининг на целиакию (методом ИФА антитела к глиадину IgA – в норме, к глиадину IgG – 38 МЕ/мкл (норма до 10 МЕ/мкл, антитела к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG – уровень в пределах нормы), эзофагогастродуоденоскопия с биопсией постбульбарного отдела (глутеновая энтеропатия, Марш III в).

На основании проведенного обследования выставлен диагноз «целиакия, типичная форма, активная стадия, Марш III. Селективный дефицит IgA. Сопутствующая патология – эпилептический синдром с наличием тонических и тонико-клонических судорог в стадии медикаментозной ремиссии. Железодефицитная анемия 1 степени, Атопический дерматит, младенческая форма, локализованный, стадия неполной ремиссии. Назначена строгая аглиадиновая диета.

На фоне проводимой терапии состояние девочки значительно улучшилось: она начала самостоятельно ходить, в общении стала контактна, активна. Значительно расширился словарный запас. В настоящее время психомоторное развитие соответствует возрасту, эпизодов судорог не было. Следует отметить, что более значительный прогресс в развитии стал отмечаться после назначения диеты, а не противосудорожной терапии. Прибавка в весе за 6 месяцев аглиадиновой диеты составила 1,5 кг.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сочетание эпилептического синдрома и целиакии, которая в значительной степени ухудшала его течение и прогноз из-за синдрома взаимного отягощения вследствие мальабсорбции и обменных нарушений, а также аутоиммунного воспаления. Аглиадиновая диета в значительной степени способствовала эффекту терапии противосудорожными препаратами. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение позволили улучшить прогноз, качество жизни, снизить риск развития ассоциированных с целиакией заболеваний.

Литература

1. Green, P. R., Jabri B. Coeliac disease // *Lancet*. 2003, Vol.362, P. 383 – 391
2. Fasano, A, Catassi S. Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum // *Gastroenterology*. 2001, Vol.120, P.636 – 651
3. Walker-Smith, JA, Guandalini S, Schmitz J et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of the Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition // *Arch Dis Child*. 1990, Vol. 65, P. 909 – 911
4. Рабочий протокол диагностики и лечения целиакии у детей // *Детская гастроэнтерология*. 2005. № 1. С. 38-46.
5. Christine R Curley, Alienke J Monsuur, Martin C Wapenaar. A functional candidate screen for coeliac disease genes // *European Journal of Human Genetics*. 2006, Vol. 14, P. 1215 – 1222
6. Holtmeier, W. Henker J. Definitionen der Zoelakie *Monatsschrift.// Kinderheilkunde*. 2005, 153: 969-973.
7. Oberhuber, G.; Caspary, W.; Kirchner, T.; Borchard, F. Empfehlungen zur Zoliakie-/Sprue-diagnostik // *Pathologie*. 2001, Vol. 22. P. 72 – 81
8. Захарова, И. Н., Боровик Т. Э., Рославцева Е. А., Андрихина Е. Н., Дмитриева Ю. А., Дзебисова Ф. С. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза. Вопросы современной педиатрии, 2011. – N 4. – С. 30 – 34
9. Cooke WT. Neurological disorders associated with adult celiac disease // *Cooke WT, Thomas-Smith W.//Brain*. 1966. Vol.89. P.683 – 722.
10. Kieslich, M. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients // *Kieslich M., Errazuriz G., Posselt HG., et al.// Pediatrics*. 2001. Vol. 108: E21
11. Wills, AJ. The neurology and neuropathology of coeliac disease // *Wills AJ// Neuropathol Appl Neurobiol*. 2000. Vol.26. P. 493 – 496
12. Hadjivassiliou, M. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? // *Hadjivassiliou M, Gibson A, J, Milford-Ward A// Lancet*. 1996.Vol. 347. P. 369 – 371
13. Hadjivassiliou, M. Neuromuscular disorder as a presenting feature of coeliac disease // *Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB et al.// Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997. Vol. 63. P. 770 – 775
14. Pellicchia, MT. Cerebellar ataxia associated with subclinical celiac disease responding to gluten-free diet // *Pellicchia MT, Scala R, Perretti A et al.// Neurology*. 1999. Vol.53. P.1606 – 1608.
15. Hadjivassiliou, M. Gluten ataxia: insights into the pathophysiology // *Hadjivassiliou M., Grunewald RA., Davies-Jones A. et al.// J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999. Vol. 67. P. 262 – 269
16. Luostarinen, L. Coeliac disease presenting with neurological disorders. // *Luostarinen L, Pirttila T, Collin P// Eur Neurol*. 1999. Vol.42. P.132 – 135
17. Gobbi, G. Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications // *Gobbi G, Bouquet F, Greco L. et al. // Lancet*. 1992. Vol. 340. P. 439 – 443
18. Mantia, L. Meningo-cortical calcifying angiomas and celiac disease // *Mantia L., Pollo B, Savoirdo M. et al.// Clin. Neurol. Neurosurg*. 1998. Vol. 100. P. 209 – 215
19. Magaouda, A. Bilateral occipital calcification, epilepsy and coeliac disease: clinical and neuroimaging features of a new syndrome // *Magaouda*

A., Bernardina B., Marco P. et al. // J Neurol Neurosurg Psy chiatry. 1993. Vol.56. P.885 – 889

20. Arroyo HA. Epilepsy, occipital calcifications and oligosymptomatic celiac disease in childhood / Arroyo HA, De Rosa S, Ruggieri V et al. // J Child

Neurol. 2002. Vol.17. №11. P. 800 – 806

21. Marsh MN. The natural history of gluten sensitivity: defining, refining, and re-defining / Marsh MN // Q J Med. 1995. Vol.85. P. 9 – 13.

Поступила 16.02.2012 г.

□ Оригинальные научные публикации

Т. Н. Войтович, Е. Н. Альферович

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Девочки, в семьях которых выявлена тиреоидная патология, должны быть отнесены в группу высокого риска по развитию заболеваний щитовидной железы. Индивидуальную чувствительность к фенилтиокарбамиду рекомендовано использовать как скрининг-тест по выявлению тиреоидной патологии.

Ключевые слова: наследственные факторы, диффузный зоб, аутоиммунный тиреоидит, карцинома щитовидной железы, вкусовая чувствительность к фенилтиокарбамиду.

T. N. Voitovich, E. N. Alferovich

THE ROLE OF HEREDITY FACTOR IN THE FORMATION OF THYROID PATHOLOGY

The girls, in families where thyroid pathology identified, shall be classified at high risk for developing thyroid disease. Individual sensitivity to feniltiokarbamidu recommended for use as a screening test to identify thyroid pathology.

Key words: hereditary factors, diffuse goiter, Hashimoto's thyroiditis, thyroid carcinoma, taste sensitivity to feniltiokarbamidu.

Диффузный нетоксический зоб – это мультифакториальное заболевание, в развитие которого принимают участие как средовые, так и генетические факторы. Увеличение щитовидной железы может быть обусловлено врожденными или приобретенными дефектами синтеза ее гормонов [8,16,17]. Не исключается роль, иммуноглобулинов, стимулирующих пролиферацию тиреоидных клеток [1,4,16,27,28]. Несмотря на очевидную роль окружающей среды в патогенезе ДНЗ, наиболее важная роль принадлежит семейной предрасположенности. У девочек с ювенильной струмой 80% родственников имели эндокринную патологию, среди которой заболевания ЩЖ составляли 60%. Сочетанная наследственная отягощенность по тиреоидной и гонадной патологии встречалась у 11,7% [18]. Случаи семейного развития зоба в районах с достаточным потреблением йода составили 41%. Легкие или тяжелые нарушения синтеза тиреоидных гормонов чаще всего затрагивают органификацию йода. Эти нарушения наследуются как аутосомно-рецессивный признак с неполной экспрессией, поскольку иногда они клинически проявляются лишь при дополнительном воздействии внешних факторов: лекарственных средств, дефиците или избытке йода и других природных зобогенных веществ [3].

Как и подавляющее число аутоиммунных заболеваний, АИТ является мультифакториальной патологией, при которой определенная наследственная предрасположенность реализуется на фоне действия факторов окружающей среды. К средовым факторам относятся вирусные и бактериальные инфекции, радиация, повышенная тиреоидная стимуляция, нарастающая общая аллергизация и урбанизация населения, неблагоприятные факторы внешней среды [3,6,10,11,14,15,32]. Определенную роль в патогенезе АИТ играют генетические факторы, а именно антигены гистосовместимости (HLA-антигены), принимающие непосредственное участие в нарушениях иммунного гомеостаза. У больных с АИТ чаще встречается фенотипы HLA-B13, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR5. В ряде работ показано, что атрофический тиреоидит ассоции-

рован с HLA-DR3, а гипертрофический – с HLA-DR5-антигенами [7,15]. Однако антигены системы HLA являются маркерами ряда аутоиммунных заболеваний, поэтому рассматривать их в качестве «гена болезни» нельзя. Речь может идти лишь о врожденной предрасположенности к определенному типу аутоиммунных реакций [14,32].

Причинные факторы злокачественного поражения ЩЖ установить трудно. Одним из возможных факторов, влияющих на развитие раковых заболеваний ЩЖ, является наличие зоба, вследствие длительной стимуляции функции ЩЖ тиреотропным гормоном гипофиза. При узловом зобе возникновение рака ЩЖ наблюдается в 20-25% [3]. Доказано, что повышение ТТГ в крови является важным этиологическим и патогенетическим фактором возникновения опухолей ЩЖ [3]. Kerr D.J. с соавторами выявили, что частота папиллярного рака ЩЖ значительно возрастает у людей, перенесших облучение, будь то терапевтическое или случайное [23,24,26,29]. Существуют наследственные формы рака ЩЖ: медуллярный, реж папиллярный и фолликулярный, которые составляют 20-30% случаев всех злокачественных поражений ЩЖ [8]. Опубликовано ряд сообщений о семейных случаях папиллярных карцином, которые часто сочетались с другими заболеваниями ЩЖ (зоб, фолликулярная аденома, АИТ). Авторы [2,24] подчеркивали, что семейные случаи папиллярной карциномы отличались более агрессивным течением, чем спорадически выявленные карциномы. Наследственные формы рака ЩЖ наследуются по аутосомно-доминантному типу [2]. Выявление наследственного медуллярного рака ЩЖ облегчилось благодаря открытию гена, ответственного за его развитие, разработке методов прямого генетического анализа RET-протоонкогена, определения наследственных мутаций RET-протоонкогена [21,24,31]. При обследовании лиц, подвергшихся ионизирующему облучению в детстве, была выявлена генетическая предрасположенность к развитию рака ЩЖ, индуцированному облучением. На основании данных эпидемиологических исследований можно сделать вывод о том, что наследственная предрасположенность к раку ЩЖ