

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ПСИХИАТРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ:

МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными нарушениями здоровья человека, включая неврологические заболевания, продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Особый интерес представляет перспектива использования безглютеновой диеты в комплексной терапии таких заболеваний, как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т.д. В статье представлен обзор результатов исследований в отношении эффективности безглютеновой диеты при различных неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах, а также рассмотрены потенциальные механизмы нейротропного действия глютена.

Ключевые слова: глютен, целиакия, неврологические заболевания, аутизм, шизофрения, безглютеновая диета.

Yu.A. DMITRIEVA, PhD in medicine, I.N. ZAKHAROVA, MD, Prof.

Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow

EFFICACY OF GLUTEN-FREE DIET IN PATIENTS WITH NEUROLOGICAL DISEASES AND PSYCHIATRIC DISORDERS: MYTH OR REALITY?

How eating gluten may be associated with various disorders of human health including neurological diseases remains a topic of discussion in the academic and civil circles. Application of gluten-free diet is of particular interest for the complex management of diseases such as autism, schizophrenia, and borderline neurological disorders including chronic fatigue syndrome, various cognitive impairments, depression, etc. The article presents a review of the studies of efficacy of gluten-free diet in patients with various neurological diseases and psychiatric disorders; the potential mechanisms of the neurotropic action of gluten are also examined.

Keywords: gluten, celiac disease, neurological diseases, autism, schizophrenia, gluten-free diet.

Безглютеновая диета набирает популярность во всем мире. Наряду с больными, страдающими целиакией или другими документированными формами непереносимости глютена, в настоящее время диеты придерживаются люди, не имеющие заболеваний, в отношении которых ее терапевтический эффект четко доказан. Некоторые потребители убеждены, что безглютеновая диета является составной частью здорового питания, остальные исключают глютен из рациона в связи с тем, что это действительно улучшает самочувствие и качество жизни, устраняя различные симптомы, которые не могут найти объяснения при рутинном обследовании. Вопрос о том, каким образом употребление глютена может быть связано с различными нарушениями здоровья человека, в частности с неврологическими расстройствами, продолжает активно обсуждаться в научных и общественных кругах. Особый интерес представляет перспектива ее использования в комплексной терапии таких заболеваний, как аутизм, шизофрения, а также пограничных неврологических расстройств, включая синдром хронической усталости, различные когнитивные нарушения, депрессию и т. д.

Внимание исследователей к потенциальным механизмам развития неврологических расстройств на фоне употребления глютена и терапевтическим возможностям безглютеновой диеты определили работы начала XX в., в которых впервые были описаны неврологические проявления у больных целиакией. Так, в публикации 1908 г. были представлены случаи «периферического неврита» у 2 пациентов, страдающих «спру» [1]. Elders С. в 1925 г. описал клинический случай сочетания синдрома мальабсорбции с атаксией и парестезией в конечностях [2]. Безусловно, представленные данные нельзя воспринимать однозначно ввиду того, что целиакия у больных не была подтверждена морфологически. Первая публикация, в которой охарактеризован спектр неврологических проявлений у взрослых пациентов с целиакией, подтвержденной гистологически, относится к 1966 г. [3]. При обследовании 30 больных авторами было установлено, что преобладающим неврологическим расстройством при целиакии является прогрессирующая нейропатия, сопровождающаяся парестезией, выявленная у 30% пациентов. Спустя 30 лет английские авторы провели эпидемиологическое исследование, целью которого явилось уточнение частоты целиакии среди паци-

ентов с неврологическими нарушениями неуточненного генеза [4]. Результаты работы впервые продемонстрировали, что частота заболевания в группе неврологических пациентов превышает общепопуляционную практически в 16 раз. Эти данные стали веским основанием для дальнейших исследований, направленных как на сбор эпидемиологических данных, так и на глубокое изучение сложных патогенетических механизмов ассоциации.

В соответствии с результатами клинических исследований установлено, что частота неврологических нарушений у пациентов с целиакией варьируется в пределах от 6–10 до 22% [5–7] [7]. К документированным неврологическим проявлениям целиакии можно отнести состояния, представленные в *таблице* [8–12].

Таблица. Документированные неврологические проявления целиакии

<ul style="list-style-type: none"> • Атаксия • Периферическая нейропатия • Эпилепсия 	<ul style="list-style-type: none"> • Депрессия • Головные боли/мигрень • Деменция 	<ul style="list-style-type: none"> • Церебральный васкулит • Энцефалит • Полимиозит
---	--	--

Мозжечковая атаксия и периферическая нейропатия являются доминирующими неврологическими нарушениями у взрослых пациентов [13–15], в то время как эпилепсия является наиболее частым неврологическим расстройством, описываемым у больных целиакией детей [16].

Безглютеновая диета является единственным эффективным способом лечения целиакии, однако ее эффективность в отношении уже сформировавшихся ассоциированных с целиакией неврологических расстройств остается предметом дискуссии с учетом имеющихся в литературе данных о возможности прогрессирования неврологической симптоматики, несмотря на строгое исключение глютена из рациона [17, 18]. Однако даже среди таких пациентов авторы указывают на случаи ухудшения состояния на фоне нарушения диеты и уменьшения степени выраженности неврологических проявлений при повторном исключении глютена из рациона [14, 15]. Дискуссия в отношении возможности полного исчезновения ассоциированных с целиакией неврологических расстройств на фоне безглютеновой диеты, безусловно, не ставит под сомнение ее терапевтическое значение при целиакии, но определяют необходимость ранней диагностики заболевания до формирования структурных изменений в центральной и периферической нервной системе.

О роли безглютеновой диеты в предотвращении прогрессирования неврологических расстройств при своевременной диагностике целиакии убедительно свидетельствуют результаты исследований, целью которых явилось выявление различных субклинических неврологических нарушений. Так, в исследование Parisi P. et al. были включены 19 детей, которым на момент постановки диагноза целиакии было проведено стандартное неврологическое обследование с выполнением ЭЭГ. Анализ результатов электроэнцефалограмм в 47,4% случаев продемонстрировал наличие изменений в виде фокальных или генерализованных острых волн и спаек с преимущественной локализацией в затылочной доле. При повторном обследовании через 6 мес. соблюдения строгой безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у 77,1% пациентов [19]. Аналогичная работа была проведена турецкими авторами. В исследование Isikay S. et al. было включено 274 ребенка (175 пациентов с целиакией и 99 детей соответствующего возраста в группе контроля). В группу больных целиакией 43 ребенка были включены на этапе первичной диагностики заболевания. При анализе результатов ЭЭГ эпилептиформная активность была выявлена у 4 вновь диагностированных пациентов (9,3%), при этом она достоверно коррелировала с исходным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе. На фоне соблюдения безглютеновой диеты изменения на ЭЭГ исчезли у всех 4 детей с первично установленным диагнозом целиакии [20].

Одной из форм неврологических расстройств, часто описываемых больными целиакией, являются различные когнитивные нарушения, которые сами пациенты часто характеризуют как «туман в голове», жалуясь при этом на отсутствие внимательности, невозможность подобрать нужное слово в разговоре, провалы в памяти и трудности при ориентировании в пространстве [21]. Пациенты часто описывают подобные нарушения как на этапе диагностики заболевания, так и как вновь возникшую жалобу, сопровождающую эпизоды непреднамеренного нарушения диеты. В 2014 г. были опубликованы результаты небольшого клинического исследования, включившего 11 пациентов с недавно диагностированной целиакией, которым было предложено пройти 8 различных тестов для оценки степени восприятия информации, зрительно-пространственной ориентации, памяти, внимания и моторных навыков. В ходе динамического наблюдения за пациентами тесты были проведены трижды – на этапе диагностики целиакии, через 12 и 52 недели. Все больные, включенные в исследование, находились на строгой безглютеновой диете с момента установления диагноза. При оценке динамики когнитивных функций пациентов на фоне соблюдения диеты авторами было установлено улучшение показателей по 4 из 8 тестов (касающихся преимущественно внимания, вербальной функции и моторных навыков). При этом параметры тестирования четко коррелировали с результатами гистологического и серологического исследований [21].

Относительно новой нозологической единицей в спектре глютензависимых состояний является непереносимость глютена (не ассоциированная с целиакией чувствительность к глютену, non-celiac gluten sensitivity). Появление данной нозологии было обусловлено растущим количеством пациентов, у которых присутствуют разнообразные клинические симптомы, исчезающие на фоне исключения глютена из рациона. При этом стандартное диагностическое обследование, проводимое данным пациентам, позволяет исключить целиакию и аллергию к пшенице в качестве возможных причин предъявляемых жалоб [22]. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили продемонстрировать разнообразный спектр глютензависимых симптомов, выявляемых у пациентов с не ассоциированной с целиакией чувствительностью к

глютену, при этом существенный удельный вес в клинической симптоматике занимают внекишечные проявления, которые включают в себя в том числе повышенную утомляемость, ощущение «тумана в голове», головные боли, тревожные настроения, депрессию и др. [23, 24]. Учитывая, что при отсутствии однозначных лабораторных критериев диагностики ответ на безглютеновую диету и результаты провокационных тестов составляют основу диагностики не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену, все неврологические нарушения, описываемые в рамках данного состояния, демонстрируют четкую регрессию на фоне исключения глютена из рациона.

Безглютеновая диета часто обсуждается в настоящее время в качестве перспективного дополнения к стандартной терапии при аутизме. Интересно, что первые попытки назначения диеты больным аутизмом были обусловлены высокой частотой выявления у них различных расстройств со стороны желудочно-кишечного тракта [25]. Сопутствующие положительные изменения в поведении больных и улучшение коммуникативных способностей по субъективной оценке родителей определили дальнейший интерес к использованию диеты в качестве терапевтического мероприятия, в том числе у пациентов без сопутствующего поражения ЖКТ. К сожалению, результаты современных клинических исследований в отношении безглютеновой диеты при аутизме довольно противоречивые. В систематический обзор, опубликованный в 2017 г. группой польских исследователей, были включены 6 рандомизированных контролируемых исследований (214 участников), в рамках которых проводилась оценка безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме у детей [26]. Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что в целом диета с исключением глютена и казеина не оказывала достоверного влияния на характер симптомов при аутизме, оцениваемых по стандартным шкалам. Однако в одном исследовании диетотерапия продемонстрировала достоверную эффективность в отношении коммуникативных способностей детей в соответствии со Шкалой наблюдения и диагностики аутизма (Autism Diagnostic Observation Scale), а также в отношении социального взаимодействия в соответствии со шкалой Гиллиам (Gilliam Autism Rating Scale). Достоверные различия по аналогичным параметрам были отмечены еще в одном исследовании, использовавшем Датскую оценочную шкалу. Аналогичные работы последних лет, целью которых явилась попытка систематизировать данные в отношении эффективности диетотерапии при расстройствах аутистического спектра, также указывают на недостаточную доказательную базу и необходимость проведения дополнительных, хорошо организованных клинических исследований. При этом авторы вовсе не отрицают возможную эффективность безглютеновой диеты, принимая во внимание субъективное мнение родителей пациентов и положительные результаты отдельных работ [27, 28].

Еще одним заболеванием, в терапии которого обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, является шизофрения. Интерес к роли глютена в патогенезе психиатрических расстройств возник в середине XX в., когда Bender L. впервые указал на ассоциацию целиакии и

ювенильной шизофрении [29]. Несколькими годами позже Dohan F. представил собственную «злаковую» теорию шизофрении, основываясь на результатах эпидемиологического исследования, касающегося оценки риска заболеваемости в зависимости от характера питания. Автором было отмечено, что во время Второй мировой войны в странах, испытывавших нехватку зерновых продуктов, частота госпитализации по поводу шизофрении существенно снижалась [30]. Этим же исследователем была впервые продемонстрирована эффективность безглютеновой безказеиновой диеты в лечении пациентов [31]. Аналогичные данные были получены в работах Singh M.M. и Kay S.R., которые показали, что нарушение безглютеновой безказеиновой диеты больными шизофренией негативно влияло на эффективность медикаментозной терапии, в то время как возвращение к строгому соблюдению диеты вновь приводило к улучшению состояния пациентов [32]. В 1984 г. в рамках крупного эпидемиологического исследования была проанализирована заболеваемость шизофренией среди взрослых жителей тихоокеанских островов. Авторы показали, что на фоне традиционного для региона питания с низким содержанием злаковых продуктов в рационе хроническая форма шизофрении была выявлена лишь у 2 из 65 000 обследованных. Последующее приобщение к западной диете, включающей пшеничные продукты и пиво, способствовало росту заболеваемости шизофренией до уровня, соответствующего европейским показателям [33]. Несмотря на первичные обнадеживающие результаты, дальнейшие клинические исследования, аналогично таковым при аутизме, продемонстрировали довольно противоречивые результаты в отношении эффективности безглютеновой диеты при шизофрении, указывая в том числе на то, что, вероятно, существует отдельная группа больных, для которых диетотерапия является эффективной [34–36]. Несмотря на существующую необходимость дополнительных исследований в отношении диетотерапии, безглютеновая диета в настоящее время все же рассматривается как возможное эффективное дополнение к стандартной терапии при шизофрении согласно современным рекомендациям [37].

При анализе структуры заболеваний, в отношении которых в настоящее время обсуждается потенциальная эффективность безглютеновой диеты, особый интерес вызывают возможные механизмы ассоциации употребления глютена с поражением центральной и периферической нервной системы. Первые исследования в этом направлении были проведены преимущественно среди больных целиакией. В середине XX в. ученые предполагали возможную роль дефицита витаминов и микроэлементов, возникающего на фоне синдрома мальабсорбции, в формировании неврологических нарушений [3]. Хорошо известно, что витамины D, E, B12, а также фолиевая кислота, железо обладают нейропротекторным свойством, при этом в литературе имеются данные, свидетельствующие о четкой ассоциации дефицита данных нутриентов с различными неврологическими заболеваниями [38–40]. Сомнения в отношении исключительной значимости микроэлементов в патогенезе неврологических нарушений при целиакии внесли результаты последующих исследований, про-

демонстрировавших возможность развития неврологической симптоматики еще до формирования атрофической энтеропатии или при отсутствии дефицита определенных микроэлементов в сыворотке крови [21, 41]. Кроме того, уже в публикациях Cooke W. et al. (1966) [3] при анализе гистологического материала, взятого посмертно у пациентов, были отмечены специфические изменения, соответствующие иммунному воспалительному процессу, в тканях центральной (преимущественно в мозжечке) и периферической нервной системы, что определяло необходимость рассматривать возможные иммунные механизмы нейротропного воздействия при целиакии. Ряд исследователей указывают на частое выявление лимфоцитарной инфильтрации тканей центральной и периферической нервной систем, а также на появление в сыворотке антинейрональных антител и антител к ганглиозидам у пациентов с целиакией и сопутствующими неврологическими проявлениями. Эти данные, наряду с указаниями на улучшение состояния пациентов по мере исчезновения специфических антител из сыворотки, подтверждают возможность аутоиммунного характера поражения нервной системы и соответствуют современному пониманию целиакии как системного иммуно-опосредованного заболевания [21, 42].

Однако объяснить аналогичным образом нейротропное воздействие глютена при не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену или таких заболеваниях, как аутизм и шизофрения, довольно затруднительно, поскольку в их патогенезе отсутствует патологическая иммунная реакция в слизистой кишечника, приводящая к выработке аутоантител, попадающих в системную циркуляцию. Современные представления о потенциальных механизмах поражения центральной нервной системы на фоне употребления глютена основаны на понимании функционирования структуры, которая в научной литературе обозначена как «Gut-Brain Axis» – ось взаимодействия кишечника и ЦНС.

Первые предположения о существовании данной системы можно найти еще в трудах античных ученых, однако ее четкое анатомическое описание впервые представили Auerbach и Meissner, определившие наличие энтеральной нервной системы в структуре кишечной стенки [43]. Взаимодействие между структурами ЖКТ и ЦНС осуществляется в обоих направлениях и опосредуется комплексом нейрональных, эндокринных, метаболических и иммунологических механизмов [44]. Имеющиеся результаты клинических и лабораторных исследований позволяют предполагать возможные нарушения оси взаимодействия между ЖКТ и ЦНС у пациентов, страдающих не ассоциированной с целиакией непереносимостью глютена, аутизмом и шизофренией, при этом роль глютена в формировании подобных нарушений высоко вероятна.

Определенную роль в патогенезе обсуждаемых заболеваний отводят повышенной проницаемости слизистой кишечника для различных антигенов [45, 46]. В регуляции проницаемости кишечника важную роль играет зонулин – белок группы гаптоглобинов, вырабатываемый в печени и тканях внутреннего эпителия, являющийся главным модулятором тесных белковых соединений в межклеточном пространстве. Активатором экспрессии зонулина в том

числе является глютен. Нарушение тесных связей между энтероцитами на фоне активации продукции зонулина приводит к избыточному проникновению различных антигенов во внутреннюю среду организма и, как следствие, к активации иммунной системы и продукции комплекса провоспалительных цитокинов, способных в том числе оказывать нейротропное действие [47]. Существует предположение, что зонулин может способствовать повышению проницаемости и гематоэнцефалического барьера, что облегчает проникновение антигенов и продуктов иммунного ответа в центральную нервную систему [47].

Интересно, что глютен путем активации экспрессии зонулина облегчает проникновение во внутреннюю среду организма и для самого себя. При этом одним из продуктов частичного расщепления глютена в желудочно-кишечном тракте является глиадорфин (глутеоморфин) – пептид, обладающий опиоидной активностью, который способен проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться со специфичными рецепторами [48]. В норме данные пептиды подвержены дальнейшему расщеплению до аминокислот и не оказывают нейротропного действия, однако в условиях повышенной проницаемости кишечника и активном употреблении глютеносодержащих продуктов опиоидное действие может активно реализоваться. Аналогичной опиоидной активностью обладают продукты метаболизма казеина коровьего молока – казоморфины, что лежит в основе частых рекомендаций соблюдения безглютеновой безказеиновой диеты при аутизме [49]. Кроме того, имеются данные, что употребление глютена может уменьшать концентрацию триптофана в центральной нервной системе. Поскольку последний является предшественником серотонина, высказывалось мнение о том, что глютен может приводить к когнитивным и поведенческим нарушениям путем уменьшения концентрации серотонина в веществе головного мозга [50].

Результаты современных исследований свидетельствуют в пользу того, что употребление глютена у определенных пациентов может приводить к формированию патологической иммунной реакции в слизистой кишечника, отличной от специфического иммунного ответа, характерного для целиакии. Исследования Schuppan D. et al. указывают на значимую роль в развитии системной иммунной реакции на фоне употребления глютена белков семейства ингибиторов амилазы и трипсина, являющихся составной частью белковой фракции пшеницы. Данные белки характеризуются устойчивостью к воздействию протеолитических ферментов и способны связываться с Toll-подобными рецепторами на поверхности моноцитов, макрофагов и дендритных клеток в слизистой кишечника, активируя продукцию провоспалительных цитокинов, рецепторы к которым выявлены в том числе в центральной нервной системе [51–53]. Воздействие ингибиторов амилазы-трипсина в настоящее время рассматривается в качестве ключевого патогенетического механизма развития системных проявлений, включая различные неврологические расстройства, при не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену [51].

Еще один патогенетический механизм ассоциации между употреблением глютена и формированием невро-

логических и психиатрических нарушений может быть опосредован через состав кишечной микробиоты, который подвержен изменениям в зависимости от характера питания. Короткоцепочечные жирные кислоты, являющиеся продуктом метаболизма представителей кишечной микробиоты, опосредуют метаболический путь взаимодействия между структурами ЖКТ и ЦНС [54]. Существуют данные, указывающие на то, что профиль КЖК в кале больных аутизмом отличается от здоровых детей [55]. При этом лабораторные исследования свидетельствуют о том, что, например, инфузия пропионовой кислоты в структуры головного мозга крыс может приводить к формированию у животных аутистического поведения и агрессии [56]. В пользу потенциального влияния продуктов метаболизма кишечной микробиоты на функционирование центральной нервной системы указывают также результаты исследования Sandler R.H. et al., которые продемонстрировали, что введение больным аутизмом ванкомицина – антибактериального препарата широкого спектра действия – может уменьшать проявления агрессии у пациентов [57]. Представители кишечного микробиоценоза способны синтезировать различные нейротрансмиттеры, включая серотонин, мелатонин, катехоламины, гистамин, которые могут также оказывать определенное влияние на функционирование оси взаимодействия кишечника и ЦНС [58]. Исследования Desbonnet L. et al. продемонстрировали, что состав микробиоты может определенным образом влиять на профиль цитокинов, вырабатываемых иммунными клетками в подслизистом слое кишечника. Авторы указывают на то, что представители микробиоценоза способны снижать

концентрацию провоспалительных (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6) и модулировать уровень противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов [59]. При этом цитокины могут оказывать как прямое повреждающее воздействие на структуры центральной нервной системы, проникая через гематоэнцефалический барьер с помощью специфических переносчиков, так и опосредованный эффект путем активации афферентных волокон блуждающего нерва [60].

Понимание роли диеты в формировании определенно-го состава кишечной микробиоты легло в основу ряда лабораторных и клинических исследований, целью которых явилась попытка модуляции функционирования центральной нервной системы с помощью диетотерапии. В частности, исследования на животных продемонстрировали, что изменения диеты и сопутствующие изменения микробиоты оказывают существенное влияние на поведение крыс [61, 62]. Tillisch K. et al. показали, что употребление здоровыми женщинами молочного напитка, обогащенного пробиотиками, способствовало изменению активности определенных участков головного мозга, ответственных за контроль над эмоциями и ощущениями [63]. Несмотря на недостаток аналогичных контролируемых исследований в отношении безглютеновой диеты, анализ потенциальных механизмов взаимосвязи употребления глютена с заболеваниями центральной нервной системы определяют перспективы ее использования в комплексе терапевтических мероприятий при таких заболеваниях, как аутизм, шизофрения, а также различных когнитивных нарушениях, депрессии и других неврологических расстройствах.



ЛИТЕРАТУРА

- Brown CW. Sprue and Its Treatment. London: J Bale, Sons, and Danielson, 1908.
- Elders C. Tropical sprue and pernicious anaemia, aetiology and treatment. *Lancet*, 1925, i: 75–77.
- Cooke WT, Thomas-Smith W. Neurological disorders associated with adult coeliac disease. *Brain*, 1966, 89: 683–722.
- Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo A, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Is cryptic gluten sensitivity an important cause of neurological illness? *Lancet*, 1996, 347: 369–71.
- Luostarinen L, Pirttilä T, Collin P. Coeliac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol*, 1999, 42: 132–135.
- Holmes GKT. Neurological and psychiatric complications in coeliac disease. In: Gobbi G, Anderman F, Naccarato S, et al, eds. *Epilepsy and Other Neurological Disorders in Coeliac Disease*. London: John Libbey, 1997: 251–264.
- Briani C, Zara G, Alaedini A, et al. Neurological complications of coeliac disease and autoimmune mechanisms: a prospective study. *J Neuroimmunol*, 2008, 195: 171–75.
- Chin RL, Latov N, Green P et al. Neurologic Complications of Coeliac Disease. *J Clin Neuromusc Dis*, 2004, 5: 129–137.
- Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*, 2006, 63: 1440–6.
- Currie S, Hadjivassiliou M, Clark M, et al. Should we be 'nervous' about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83: 1216–21.
- Zelink N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of neurological disorders in patients with celiac disease. *Pediatrics*, 2004, 113: 1672–6.
- Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й Научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г). *Consilium Medicum. Педиатрия. (Принт)*, 2016, 01: 6–19.
- Abele M, Bu'rk K, Schöls L, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain*, 2002, 125: 961–968.
- Kaplan JG, Pack D, Horoupian D, et al. Distal axonopathy associated with chronic gluten enteropathy: a treatable disorder. *Neurology*, 1988, 38: 642–645.
- Muller AF, Donnelly MT, Smith CM, et al. Neurological complications of celiac disease: a rare but continuing problem. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 1430–1435.
- Lionetti E, Francavilla R, Pavone P et al. The neurology of coeliac disease in childhood: what is the evidence? A systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 2010, 52(8): 700–7.
- Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well-treated celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 490–494.
- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology*, 2003, 60: 1581–1585.
- Parisi P, Pietropaoli N, Ferretti A et al. Role of the gluten-free diet on neurological-EEG findings and sleep disordered breathing in children with celiac disease. *Seizure*, 2015 Feb, 25: 181–3.
- Işıkay S, Hizli Ş, Çoşkun S, Yılmaz K. Increased tissue transglutaminase levels are associated with increased epileptiform activity in electroencephalography among patients with celiac disease. *Arq Gastroenterol*, 2015 Dec, 52(4): 272–7.
- Lichtwark IT, Newnham ED, Robinson SR, et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40: 160–70.
- Volta U, Caio G, De Giorgio R et al. Non-celiac gluten sensitivity: a work-in-progress entity in the spectrum of wheat-related disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015 Jun, 29(3): 477–91.
- Volta U, Bardella MT, Calabr A et al. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*, 2014, 12: 85.
- Francavilla R, Cristofori F, Castellana S et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*, 2014, 164: 463e7.
- McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG (2014) Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a metaanalysis. *Pediatrics*, 133: 872–885.
- Piwowarczyk A, Horvath A, Łukasik J et al. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*, 2017 Jun 13. doi: 10.1007/s00394-017-1483-2.
- Lyra L, Rizzo LE, Sunahara CS et al. What do Cochrane systematic reviews say about interventions for autism spectrum disorders? *Sao Paulo Med J*, 2017 Mar-Apr, 135(2): 192–201.
- Sathe N, Andrews JC, McPheeters ML et al. Nutritional and Dietary Interventions for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Pediatrics*, 2017 Jun, 139(6). pii: e20170346.
- Bender L. Childhood schizophrenia. *Psychiatr. Q*, 1953, 27: 663–681.
- Dohan FC. Cereals and schizophrenia. Data and hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1966, 42: 125–152.
- Dohan FC, Grasberger J, Lowell F, Johnston H, Arbegast AW: Relapsed schizophrenics: more rapid improvement on a milk-and cereal-free diet. *Br J Psychiatry*, 1969, 115(522): 595–596.
- Singh MM, Kay SR. Wheat gluten as a pathogenic factor in schizophrenia. *Science*, 1976: 191(4225): 401–402.

33. Dohan FC, Harper EH, Clark MH et al. Is schizophrenia rare if grain is rare? *Biol. Psychiatry*, 1984, 19: 385–399.
34. Vlissides DN, Venulet A, Jenner F. A double-blind gluten-free/gluten-load controlled trial in a secure ward population. *Br J Psychiatry*, 1986, 148(4): 447–452.
35. Potkin SG, Weinberger D, Kleinman J et al. Wheat gluten challenge in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*, 1981, 138(1208): 11.
36. Osborne M, Crayton JW, Javaid J, Davis JM. Lack of effect of a gluten-free diet on neuroleptic blood levels in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 1982, 17(5): 627–629.
37. Arroll MA, Wilder L, Neil J. Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review. *Nutrition Journal*, 2014, 13: 91.
38. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85: 778–87.
39. Balion C, Griffith L, Striffler L, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 2012, 79: 1397–405.
40. Ramos M, Allen L, Mungas D, et al. Lowfolate status is associated with impaired cognitive function and dementia in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82: 1346–52.
41. Kieslich M, Errázuriz G, Posselt HG, Moeller-Hartmann W, Zanella F, Boehles H. Brain white-matter lesions in celiac disease: a prospective study of 75 diet-treated patients. *Pediatrics*, 2001, 108(2): E21.
42. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012 Jan, 54(1): 136–60.
43. Udit S, Gautron L. Molecular anatomy of the gut-brain axis revealed with transgenic technologies: implications in metabolic research. *Front. Neurosci.*, 2013, 7: 134.
44. Karakuta-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol*, 2016, 50(4): 747–760.
45. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A et al (2010) Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 51: 418–424.
46. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*, 1996, 85: 1076–1079.
47. Lu R, Wang W, Uzzau S et al. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (zot) receptor from human brain. *J. Neurochem.*, 2000, 74: 320–326.
48. Shattock P, Kennedy A, Rowell F, Berney T. Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical neurotransmitters. *Brain Dysfunct*, 1990, 3: 328–345.
49. Ly V, Bottelier M, Hoekstra PJ et al. Elimination diets' efficacy and mechanisms in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017 Feb 11. doi: 10.1007/s00787-017-0959-1.
50. Choi S, DiSilvio B, Fernstrom MH, Fernstrom JD. Meal ingestion, aminoacids and brain neurotransmitters: effects of dietary protein source on serotonin and catecholamine synthesis rats. *Physiol Behav*, 2009, 98: 156–62.
51. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M et al. Non-celiac wheat sensitivity: differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2015 Jun, 29(3): 469–76.
52. Turrin NP, Plata-Salam CR. Cytokine-cytokine interactions and the brain. *Brain Res Bull*, 2000, 51: 3–9.
53. Banks WA, Farr SA, Morley JE. Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuro-immunomodulation*, 2002, 10: 319.
54. Karakuta-Juchnowicz H, Dzikowski M, Pelczarska A et al. The brain-gut axis dysfunctions and hypersensitivity to food antigens in the etiopathogenesis of schizophrenia. *Psychiatr Pol*, 2016, 50(4): 747–760.
55. Wang L, Christophersen CT, Sorich MJ et al. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig. Dis. Sci.*, 2012, 57: 2096–2102.
56. Thomas RH, Meeking MM, Mepham JR et al. The enteric bacterial metabolite propionic acid alters brain and plasma phospholipid molecular species: further development of a rodent model of autism spectrum disorders. *J. Neuroinflammation*, 2012, 9: 153.
57. Sandler RH, Finegold SM, Bolte ER, Buchanan CP, Maxwell AP, Vaisanen ML et al. Short-term benefit from oral vancomycin treatment of regressive-onset autism. *J. Child Neurol*, 2000, 15(7): 429–435.
58. Iyer LM, Aravind L, Coon SL, Klein DC, Koonin EV. Evolution of cell-cell signaling in animals: Did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends Genet*, 2004, 20(7): 292–299.
59. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J. Psychiatr. Res.*, 2008, 43: 164–174.
60. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav. Immun.*, 2007, 21: 374–385.
61. Bercik P, Denou E, Collins J. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 2011, 141: 599–609.
62. Heijtz RD, Wang S, Anuar F. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci*, 2011, 108: 3047–52.
63. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1394–401.

Д.Э. АБУТАЛЫБОВА¹, Ю.А. ДМИТРИЕВА², к.м.н., И.Н. ЗАХАРОВА² д.м.н., профессор

¹ Центр содействия улучшению качества жизни людей с непереносимостью глютена и целиакией «Город без глютена», Москва

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России

ПРОБЛЕМЫ МАРКИРОВКИ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ПРОДУКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СВЯЗАННЫЕ С ЭТИМ ТРУДНОСТИ СОБЛЮДЕНИЯ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ

Единственным методом лечения целиакии и других форм непереносимости глютена (аллергии и не ассоциированной с целиакией чувствительности к глютену) является строгая пожизненная безглютеновая диета. В основе элиминационной диетотерапии лежит полное исключение из рациона продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным является отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные, кондитерские и макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кускус, полба, спельта, тритикале, камут; полуфабрикаты мясных, рыбных и овощных блюд в панировке,пельмени, вареники и т.п.), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен в пище-

вых добавках или следы глютена в результате перекрестного загрязнения. Нетоксичными злаками при целиакии считаются рис, гречка, кукуруза, пшено, а также более экзотичные для России амарант, киноа, монтина, чумиза, саго, сорго. Безопасными также являются мука и крахмалы, приготовленные из корнеплодов, бобовых и различных орехов (Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Принят на 42-й научной сессии ЦНИИГ (2–3 марта 2016 г.). *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*, 2016, 01: 6–19). Указанные злаки и бобовые используются в промышленном производстве безглютеновых продуктов, способных отчасти заменить привычные мучные и кондитерские изделия, изготавливаемые из пшеницы.

В основу производства безглютеновых продуктов положены пищевые стандарты международной комиссии Codex Alimentarius (Кодекс Алиментариус). Данная комиссия является совместным органом ФАО (Производственной и сельскохозяйственной организации ООН) и ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) и объединяет представительства 176 стран, включая Российскую Федерацию. Согласно стандарту ALINORM 08/31/26 Codex Alimentarius, безглютеновыми продуктами питания могут считаться те, в которых содержание глютена не превышает 20 ppm (20 мг/кг). Под значением ppm понимают одну миллионную долю (от *lat. pro pro mille*); соответственно, 20 ppm – это пятидесятилетняя часть. В практическом смысле концентрация в 20 ppm срав-