

И.А. Бавыкина¹, А.А. Звягин¹, И.В. Петрова², Д.В. Бавыкин¹, М.В. Перцева¹
**РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ
ГЛЮТЕНА. ВЗГЛЯД ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА**

¹ *ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России;*

² *АУ ВО «ОЦРДП «Парус надежды»*

Резюме. В статье рассмотрены вопросы взаимосвязи непереносимости глютена и расстройств аутистического спектра. Проанализированы современные тенденции изучения влияния безглютеновой диеты на течение аутизма. Сделаны выводы о перспективных направлениях дальнейшего развития научных исследований при данных патологиях.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, непереносимость глютена, безглютеновая диета.

Нарушения пищеварения и иммунологические расстройства являются основой патогенеза ряда заболеваний, в том числе и психоневрологических. Практика показывает, что заболевания органов пищеварения могут сопровождаться изменениями в психической сфере. К таким всё чаще относят непереносимость глютена (НГ), которая может проявляться расстройствами аутистического спектра (РАС) [1].

Проведённые в последние годы исследования привели к выделению трёх отдельных форм непереносимости глютена: целиакии, аллергии на глютен и неаутоиммунной неаллергической непереносимости глютена (gluten sensitivity) (GS) [2-6]. Целиакия – иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее под влиянием глютена и соответствующих проламинов у генетически предрасположенных индивидуумов и характеризующихся наличием глютеннезависимых клинических проявлений, а также специфических антител (anti-tTG2, ЕМА, anti-DPG), гаплов HLA - DQ2 и/или HLA - DQ8 и энтеропатии [7,8]. При аллергии к глютену выявляются специфические IgE к белкам пшеницы и/ или положительный результат определяется при проведении кожных проб с аллергеном пшеницы. Характерным для непереносимости глютена считается отсутствие повышения титров антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, деамидированным пептидам глиаина [9]. Большинство ученых считают, что число больных с гиперчувствительностью к глютену в разы превышает количество больных целиакией.

Аутизм не имеет четкого единого патогенетического механизма. По обобщенным данным различных исследований при аутизме происходит ряд неспецифичных нейродинамических и нейрохимических отклонений, характерных для конкретного расстройства [10]. Ряд исследований указывают на избыток коротких нервных связей при недостатке длинных, что в свою очередь приводит к нарушению общих связей между отделами головного мозга, а клинические симптомы возникают, как следствие изменений в различных структурах головного мозга. Переверзева Д.С. с соавт. (2008г) указывают на дефицит связей внутри полушарий головного мозга, аутизм возникает в результате расстройств ассоциативной коры [11].

Терапия всех видов непереносимости глютена заключается в соблюдении элиминационной диеты, т.е. соблюдении безглютеновой диеты (БГД). Методы

терапии расстройств аутистического спектра направлены на максимальную реализацию потенциала каждого ребенка и помощь пациенту, его семье в борьбе с болезнью и включают образовательную и консультативную помощь [12,13].

В комплексную терапию детского аутизма все чаще включают БГД. Механизмы, лежащие в основе иммунных реакций в центральной нервной системе при аутизме, активно изучаются. Гипотеза наличия в патогенезе аутизма чувствительности к глютену основана, главным образом, на теории экзорфиновой интоксикации: через слизистую оболочку кишечника в кровь проникают негидролизированные белки типа глютена и казеина. Большое количество коротких пептидов вызывает иммунный ответ, что отражается непосредственно на нервной системе путем токсического действия на нервные клетки. В результате дефицита кишечных пептидаз в просвете кишки при РАС может также появляться избыточное количество непереваренных пептидов [14]. Нарушения проницаемости и кишечного пищеварения являются факторами, положенными в основу опиоидной гипотезы патогенеза аутизма, выдвинутой в 2004 году Shattock P. с соавторами [15]. Эта гипотеза подтверждается исследованием P.D. Eufemia и соавт. (1996 г.) [16], в котором показано, что нарушения кишечной проницаемости выявлены у 9 из 21 ребенка с РАС, при этом у 40 детей контрольной группы подобных нарушений не выявлялось. В ретроспективном исследовании Eufemia P. D. обследовано 150 детей с РАС и установлено, что среди пациентов с аутизмом целиакия встречается в 3 раза чаще, чем в целом среди детского населения. В этой связи автором предложено всех детей с расстройством аутистического спектра в независимости от наличия клинических симптомов непереносимости глютена обследовать на целиакию. Исследование Ghalichi F. с соавторами (2016 г.) [17] выявило, что из 80 детей с РАС 53,9% имели патологию желудочно-кишечного тракта, при этом в группе пациентов, соблюдающих БГД (40 чел.), распространенность желудочно-кишечных симптомов значительно снизилась (с 40,57% до 17,10%, $p < 0,05$), а в контрольной группе (40 чел.) без соблюдения БГД незначительно увеличилась (с 42,45% до 44,05%, $p > 0,05$). Введение БГД привело к значительному снижению поведенческих расстройств (с $80,03 \pm 14,07$ до $75,82 \pm 15,37$, $p < 0,05$), но при незначительном увеличении в контрольной группе ($79,92 \pm 15,49$ против $80,92 \pm 16,24$). Это отражает эффективность использования БГД в терапии нарушений пищеварения и поведенческих расстройств пациентов с аутизмом.

Но существует ряд исследований, которые в корне опровергают выводы по эффективности БГД. Vuie T. (2013 г.) [18] провел анализ всех имеющихся на тот момент исследований по поводу эффективности БГД при аутизме и пришел к выводам, что в настоящее время нет достаточных доказательств в поддержку использования БГД в лечении аутизма. Симптомы и тесты, используемые при обследовании пациентов, у которых наблюдался эффект от БГД, оставались до конца неясными. В 2015 году Rusponego H.D. с соавторами [19] в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании на 74 детях с РАС установили, что краткосрочное использование БГД в течение недели не имеет эффекта, а влияние длительной БГД требует дальнейшего изучения. Navarro F. с соавторами (2015г.) при

анализе результатов проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по влиянию глютена и молока на проницаемость кишечника и поведение у детей с РАС в течение 4 недель установили, что проницаемость кишечника и поведенческие изменения оказались минимальными и клинического значения не имели. В этой связи Lange K.W. с соавторами (2015г.) [20] утверждают, что результаты, указывающие на терапевтическую ценность БГД ограничены и диетотерапия должна быть введена только тем пациентам, у которых диагностируется аллергия или непереносимость глютена. Но в настоящее время нет точных алгоритмов для ограничения употребления казеина или глютена детям с аутизмом.

Представляет интерес исследование Marí-Bauset S. с соавторами (2016 г.) [21], которые провели сравнение антропометрических показателей, потребления питательных веществ, индекса здорового питания и разнообразия пищи у детей с РАС, соблюдающих (20 чел.) и не соблюдающих (85 чел.) безглютеновую и безказеиновую диету. Было установлено, что дети, соблюдающие диетотерапию, имели более низкую массу тела, индекс массы тела, низкую энергетическую ценность питания, снижение потребления пантотеновой кислоты, кальция, фосфора и натрия, но повышенное потребление клетчатки, бобовых и овощей. Исследователи также делают вывод о том, что необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые клинические исследования для изучения долгосрочных эффектов этой диеты на антропометрический и нутритивный статус, а также на поведенческие симптомы у детей с РАС.

Выводы. Таким образом, в настоящее время многие аспекты патогенетического значения непереносимости глютена в развитии расстройств аутистического спектра и наличие изменений в нутритивном статусе у пациентов с аутизмом при соблюдении безглютеновой диеты требуют дальнейшего изучения, уточнения и индивидуализации. В частности возникает вопрос о роли генетической предрасположенности к непереносимости глютена у пациентов с расстройствами аутистического спектра.

Финансирование работы: грант Президента по государственной поддержке молодых российских ученых-кандидатов наук № МК-114.2017.7

Литература.

1. Нарушение толерантности к глютену и казеину у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы. Саванович И.И., Третьяк И.Г. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.-2015.-№ 1(19).-С.106-113.
2. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену // Вопросы детской диетологии - 2015.-Т.13.-№ 1.-С. 37-41.
3. Sapone A., Lammers K.M., Casolaro V. et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity // BMC Medicine.-2011-V.9.-P.23.
4. Pietzak M. Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: when gluten free is not a fad // Parenter Enteral Nutr.-2012-V.36.-P.68–75.
5. Лысиков Ю.А. Непереносимость глютена с позиции физиологии пищеварения // Эффективная фармакотерапия.-2013.-№7.-С.50-57.
6. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Погорелова Е.И., Панина О.А. Прогностическое значение выявления генетических гаплотипов dq2 и dq8 в установлении типа непереносимости глютена // В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения,

профилактики и диетотерапии Новикова В.П., Косенкова Т.В. сборник статей. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В.. Санкт-Петербург, 2016. С. 58-65.

7. С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина. Целиакия: исходы и новые подходы к диагностике // Лечащий врач.-2012.-№8.-С.56.

8. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*-2012.-V.54.-P.136–160.

9. Рославцева Е. А., Сабельникова Е. А. Современные представления о формах непереносимости глютена // Российский педиатрический журнал.-2013.-№1.-С.50-54.

10. Нарушение социального взаимодействия при детском аутизме и шизофрении / Кулакова Т.И. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии.-2010.-№ 6.-С. 51-53.

11. Переверзева Д.С., Горбачевская Н.А. Связь между возрастом и анатомическими нарушениями при раннем детском аутизме. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.*-2008.-V.108.-№ 2.-P. 71-81.

12. Бавыкина И.А., Звягин А.А., Мирошниченко Л.А. Оптимизация безглютеновой диетотерапии амарантовыми продуктами: опыт применения, клиническая эффективность // Вопросы детской диетологии.-2016.-Т.14.-№ 3.-С. 40-41.

13. Филиппова Н.В., Алешина Н.В., Барыльник Ю.Б. Оценка эффективности и безопасности препарата Луцетам в комплексной терапии раннего детского аутизма органического и процессуального генеза // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2014. № 6. С. 35-44.

14. И.И.Саванович, И.Г.Третьяк Нарушение толерантности к глютену и казеину у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС): обзор литературы // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.-2015.-№1(19).-С.1-9

15. Shattock P., Hooper M., Waring R. Opioid peptides and dipeptidyl 1 peptidase in autism. *DevMedChild Neurol.*-2004.-№ 46.-P. 357

16. Eufemia R., Celli M., Finocchiaro R., et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr.*-1996.-№ 85.-P. 1076

17. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial // *World J Pediatr.*-2016/-V.12(4).-P.436-442.

18. Buie T. The relationship of autism and gluten // *Clin Ther.*-2013.-V.35(5).-P.578-83.

19. Puspongoro HD, Ismael S, Firmansyah A et al. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder // *Acta Paediatr.*-2015.-V.104(11).-P.500-5.

20. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*-2015.-V.18(6).-P.572-5

21. Marí-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe I et al. Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder // *J Autism Dev Disord.*-2016.-V.46(2).-P.673-84.

Abstract

I. A. Bavykina¹, A. A. Zvyagin¹, I. V. Petrova², D. V. Bavykin¹, M. V. Pertseva¹

AUTISM SPECTRUM DISORDERS AND GLUTEN INTOLERANCE.

THE OPINION OF THE GASTROENTEROLOGIST

¹ Voronezh State Medical University, dep. of hygienic disciplines

² Autonomous institution of the Voronezh region "Center of social rehabilitation of children with disabilities "Sail of hope"

The article considers the issues of the relationship between gluten intolerance and autism spectrum disorders. Analyzed current trends in the study of the influence of a gluten-free diet on the course of autism. Conclusions about promising directions for further development of scientific research in these pathologies.

Keywords: autism spectrum disorders, gluten intolerance, a gluten free diet.

References.

1. Violation of tolerance to gluten and casein in children with autism spectrum disorders: a literature review. Savanovich I. I., Tretyak, I. G., Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology.-2015.-№ 1(19).-P. 106-113.

2. Zvyagin A. A., Bavykin, I. A., Practical aspects of differential diagnosis of celiac disease and intolerance to gluten // Issues of child nutrition.-2015.-Vol. 13., No. 1.-P. 37-41.

3. A. Sapone, K. M. Lammers, V. Casolaro et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity // *BMC Medicine*.-2011.-V. 9.-P. 23.
4. Pietzak M. Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: when gluten free is not a fad // *Parenter Enteral Nutr*.-2012.-V. 36.-P. 68–75.
5. Lysikov Yu. a. gluten Intolerance from the standpoint of the physiology of digestion // *Effective pharmacotherapy*.-2013.-№7.-P. 50-57.
6. Zvyagin A. A., Bavykin, I. A., Pogorelova E. I., Panina O. A. Prognostic value of detection of genetic haplotypes dq2 and dq8 in establishing the type of gluten intolerance // *Food intolerance in children. Modern aspects of diagnosis, treatment, prevention and diet therapy* Novikov P. V., Kosenkova, T. V., collected papers. Edited by Novikova V. P., Kosenkova T... St. Petersburg, 2016. P. 58-65.
7. S. V. Bel'mer, T. V. Gasilina. Celiac disease: outcomes and new approaches to diagnosis // *Attending physician*.-2012.-№8.-P. 56.
8. S. Husby, S. Koletzko, Korponay-Szabó I. R., M. L. Mearin, A. Phillips, R. Shamir et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.-2012.-V. 54.-P. 136–160.
9. Roslavtseva E. A., Kuptsov V. Ph., Nikolenko E. A. Modern views on the forms of gluten intolerance // *Russian journal of Pediatrics*.-2013.-№1.-P. 50-54.
10. Impaired social interaction in children with autism and schizophrenia / Kulakova T. I. *Siberian Bulletin of psychiatry and narcology*.-2010.-№ 6.-S. 51-53.
11. Pereverzev D. S., Gorbachevskaya N.. The relationship between age and anatomic disorders in early childhood autism. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*.-2008.-V. 108, no. 2.-R. 71-81.
12. Bavykina I. A., Zvyagin A. A., Miroshnichenko L. A. Optimization of gluten-free diet amaranth products: experience, clinical effectiveness // *problems of pediatric dietology*.-2016.-Vol. 14, no. 3.-Pp. 40-41.
13. Filippova N. In. Aleshina N. In. Barylnik Y. B. evaluation of the effectiveness and safety of the drug Lucetam in complex therapy of early infantile autism, organic and legal origins // *journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*. 2014. No. 6. P. 35-44.
14. Savanovich I. I., I. G. Tretiak Breach of tolerance to gluten and casein in children with autism spectrum disorders (ASD): a review of the literature / *Psychiatry, psychotherapy and clinical psychology*.-2015.-№1(19).-С. 1-9
15. Shattock P., Hooper M . , Waring R. Opioid peptides and dipeptidyl 1 peptidase in autism. *DevMedChild Neurol*.-2004. - No. 46.-P. 357
16. 'eufemia, R., Celli M . , Finocchiaro R., et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*.-1996.-№ 85.-P. 1076
17. Ghalichi F, Ghaemmaghami J, Malek A, Ostadrahimi A. the Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial // *World J Pediatr*.-2016/-V. 12(4).-R. 436-442.
18. Buie T. The relationship of autism and gluten // *Clin Ther*.-2013.-V. 35(5).-P. 578-83.
19. Pusponogoro HD, Ismael S, Firmansyah A, et all. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder // *Acta Paed*.-2015.-V. 104(11).-P. 500-5.
20. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*.-2015.-V. 18(6).-P. 572-5
21. Marí-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe I, et all. Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder // *J Autism Dev Disord*.-2016.-V. 46(2).-P. 673-84.

Сведения об авторах: Ирина Анатольевна Бавыкина – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, i-bavikina@yandex.ru; Александр Алексеевич Звягин – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; Ирина Валерьевна Петрова – к.м.н., руководитель АУ ВО «ОЦРДП «Парус надежды»; Дмитрий Вадимович Бавыкин – к.м.н., ассистент кафедры судебной медицины и правоведения ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; Мария Владимировна Перцева – студентка ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.