Проницаемость кишечника и непереносимость глютена и казеина у детей с расстройствами аутистического спектра

И.А.Бавыкина¹, А.А.Звягин¹, К.Ю.Гусев², А.В.Почивалов¹

¹Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко, Воронеж, Российская Федерация;

²Воронежский государственный технический университет, Воронеж, Российская Федерация

Цель. Изучить наличие корреляции между уровнем интестинального белка, связывающего жирные кислоты, и значениями серологических маркеров непереносимости глютена и казеина у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС).

Пациенты и методы. В исследовании принимали участие 55 детей в возрасте от 3 до 15 лет с установленным диагнозом РАС, 20 из которых соблюдали безглютеновую диету. Пациентам проведено определение уровня в крови антител IgG к глиадину, IgA к деамидированным пептидам глиадина, IgG к казеину и I-FABP методом иммуноферментного анализа. Для исключения селективного иммунодефицита также определялся уровень общего IgA. Статистический анализ выполнен с помощью статистических программ Statistica 10.0, построение трехмерной поверхности – в инструменте парных корреляций.

Результаты. Показатели уровня интестинального белка, связывающего жирные кислоты, распределились в интервале 1,63–209 пг/мл, среднее значение $63,54 \pm 48,5$ пг/мл, с возрастом отмечается снижение данного показателя ($r = -0,786$). У детей с РАС повышение уровня антител к глиадину определяется в 17,1% случаев, показателя антител к казеину – в 73,5%, антител к деамидированным пептидам глиадина не выявлено.

Заключение. При построении многомерной поверхности по трем параметрам установлено наличие определенных сочетаний исследуемых показателей, которые отражают имеющиеся взаимосвязи между изучаемыми явлениями. Для дальнейшего развития исследования предлагается использовать многомерную описательную статистику как основу построения функций взаимосвязи.

Ключевые слова: аутизм, диетотерапия, серологические маркеры, синдром «дырявого» кишечника, непереносимость глютена

Для цитирования: Бавыкина И.А., Звягин А.А., Гусев К.Ю., Почивалов А.В. Проницаемость кишечника и непереносимость глютена и казеина у детей с расстройствами аутистического спектра. Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(4): 40–46. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-40-46

Intestinal permeability and gluten and casein intolerance in children with autism spectrum disorders

I.A.Bavykina¹, A.A.Zvyagin¹, K.Yu.Gusev², A.V.Pochivalov¹

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation;

²Voronezh State Technical University, Voronezh, Russian Federation

Objective. To analyze correlation between the level of intestinal fatty-acid binding protein (I-FABP) and concentration of serological markers of gluten and casein intolerance in children with autism spectrum disorder (ASD)

Patients and methods. This study included 55 children aged between 3 and 15 years diagnosed with ASD. Twenty of them followed a gluten-free diet (GFD). All patients were tested for their serum levels of anti-gliadin IgG, anti-deamidated gliadin peptide IgA, anti-casein IgG, and anti-I-FABP IgG using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). To exclude selective immunodeficiency, we also measured total IgA level. Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 software. We have constructed a three-dimensional surface using paired samples correlations.

Results. The level of I-FABP varied between 1.63 and 209 pg/mL (mean 63.54 ± 48.5 pg/mL); its concentration decreased with age ($r = -0,786$). Increased levels of anti-gliadin antibodies were observed in 17.1% of children with ASD; 73.5% of patients had elevated levels of anti-casein antibodies; none of participants had anti-I-FABP antibodies.

Для корреспонденции:

Бавыкина Ирина Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н.Бурденко

Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Телефон: (473) 253-1423

E-mail: i-bavikina@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-1062-7280

Статья поступила 17.03.2020 г., принята к печати 28.09.2020 г.

For correspondence:

Irina A. Bavykina, MD, PhD, senior research fellow at the Research Institute of Experimental Biology and Medicine, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University

Address: 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation

Phone: (473) 253-1423

E-mail: i-bavikina@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-1062-7280

The article was received 17.03.2020, accepted for publication 28.09.2020

Conclusion. After constructing a multidimensional surface for three parameters, we have found certain correlations between the parameters examined, which reflects the existing relationships between them. We suggest using multidimensional descriptive statistics as the basis for constructing relationship functions in further research.

Key words: autism, diet therapy, serological markers, leaky gut syndrome, gluten intolerance

For citation: Bavykina I.A., Zvyagin A.A., Gusev K.Yu., Pochivalov A.V. Intestinal permeability and gluten and casein intolerance in children with autism spectrum disorders. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2020; 15(4): 40–46. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-40-46

Согласно современным статистическим данным, количество больных с расстройством аутистического спектра (РАС) возрастает год от года во всех странах. По имеющейся статистике ВОЗ, 1 из 160 детей страдает данным расстройством [1], однако статистические данные об эпидемиологии аутизма разнятся в разных странах [2]. Этот факт объясняется разными обстоятельствами, среди которых: способ сбора информации о количестве больных (опросы родителей/данные врачей); наличие коморбидности и сложности в проведении дифференциальной диагностики; снижение возраста первичной постановки диагноза; появление новых диагностических методик и уровень овладения ими специалистов, а также значение имеют социальные факторы [3]. Несмотря на многочисленные исследования, до сегодняшнего времени этиология РАС остается неизвестной. К наиболее распространенным гипотезам возникновения патологии можно отнести воздействие генетических факторов, пренатальных условий, структурные изменения и аномалии активации амигдалы в центральной нервной системе, некоторые физиологические, иммунные изменения, а также нарушения пищеварения [4].

Установлено, что большинство детей с РАС имеют гастроэнтерологические жалобы [5]. Согласно полученным нами ранее данным, наиболее частыми жалобами со стороны желудочно-кишечного тракта у детей с РАС являются запор (у каждого третьего), диарея и отрыжка (у каждого пятого) [6]. Среди вероятных причин как гастроэнтерологической симптоматики, так и симптомов РАС называются изменения микробиоты, а также повышенная проницаемость кишечника с последующим патологическим воздействием на центральную нервную систему глютена и/или казеина [7–9].

В настоящее время выделяют 3 формы непереносимости глютена: целиакия, аллергия на глютен, нецелиакичная неаллергическая чувствительность к глютену. Для целиакии характерно наличие серологических маркеров, таких как антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, диамированным пептидам глиадина. Также имеется генетическая предрасположенность (гаплотипы HLA – DQ2/DQ8) и энтеропатия. Аллергия на глютен диагностируется с помощью определения у пациентов повышения IgE к глютену и наличия эозинофилии в периферической крови [10]. Чувствительность к глютену определяется на основании пробы с безглютеновой диетой (БГД) и пробы с глютеневой провокацией, у 50% больных обнаруживаются антитела к глидину в крови при отсутствии антител, характерных для целиакии. Непереносимость казеина определяется, помимо клинической симптоматики, наличием специфических IgG-антител к казеину [11].

В течение последних 10 лет активно изучается диагностическое значение нового клинко-лабораторного показателя – интестинального белка, связывающего жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein – I-FABP). Последние экспериментальные и клинические исследования показывают, что данный маркер можно использовать в качестве неинвазивного метода оценки поражения кишечника при целиакии в качестве дополнительного диагностического метода. Существует мнение, что I-FABP потенциально эффективен для проведения неинвазивного мониторинга эффективности БГД [12–14].

В проспективном исследовании, проведенном в 2017 г. M.Adriaanse et al., изучался вопрос о том, является ли измерение I-FABP чувствительным маркером для повреждения эпителия тонкого кишечника, улучшает ли оно неинвазивную диагностику целиакии, а также могут ли уровни I-FABP быть полезными для оценки восстановления слизистой оболочки у пациентов, соблюдающих БГД. В исследование были включены 90 детей с повышенными титрами IgA к тканевой трансглутаминазе (tTG-IgA) и положительными генетическими тестами на целиакию (HLA-DQ2/DQ8), части пациентов в соответствии с критериями ESPGHAN проведено морфологическое исследование дуоденобиоптатов. Уровни I-FABP в плазме и титры tTG-IgA оценивали последовательно в течение 6 мес наблюдения. В контрольную группу были включены дети, титр tTG-IgA которых определялся в пределах нормы. В ходе исследования установлено, что 61 (67,8%) из 90 детей исследуемой группы имеют повышенный уровень I-FABP, при этом у всех этих пациентов целиакия подтверждена в период диагностики. Интересно отметить, что у 14 (46,7%) из 30 детей с незначительно повышенными титрами tTG-IgA (<10 норм) также диагностирован повышенный уровень I-FABP, а диагноз подтверждался при проведении гистологического исследования тонкого кишечника. После исключения из рациона питания глютена в течение 6 нед значения I-FABP снизились до уровня показателя в контрольной группе. Ученые делают вывод о том, что измерение в плазме I-FABP, в дополнение к tTG-IgA, EMA-IgA и HLA typing, позволяет проводить неинвазивное диагностирование целиакии у значительного числа детей [15].

J.Józefczuk et al. (2017) оценили наличие взаимосвязи между антителами к глидину, тканевой трансглутаминазе (ТТГ), зонулином и I-FABP. В исследование включены 77 пациентов с РАС, ни у одного обследованного не выявлена целиакия, но 4 (5,2%) ребенка имели положительные антитела к ТТГ и у 21 (27,3%) пациента выявлена повышенная продукция антител к глидину (IgG). Также установлено, что средние уровни зонулина и I-FABP у больных РАС аналогичны таковым у здоровых лиц контрольной группы, выявлена отрицательная

корреляция с возрастом, в то время как регрессионный анализ выявил достоверную положительную связь между продукцией антител и возрастом пациентов. Исследователями не выявлена статистически значимая взаимосвязь концентрации зонулина в сыворотке и I-FABP с повышенным уровнем антител, в этой связи авторы делают вывод о том, что повышение продукции антител к глиадину и ТТГ у детей с РАС не имеет патогенетической связи с серологическими маркерами повышенной проницаемости кишечника [16].

Установление механизмов возникновения симптомов аутизма и взаимосвязи наличия жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта у детей с РАС позволит оптимизировать терапевтические подходы, улучшить качество жизни пациентов и их семей.

Цель исследования – изучить наличие корреляции между уровнем интестинального белка, связывающего жирные кислоты, и значениями серологических маркеров непереносимости глютена и казеина у детей с РАС.

Пациенты и методы

В исследовании принимали участие 55 детей в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст 6,1 года) с установленным диагнозом РАС, проживающих на территории Воронежской области. Мальчиков было 42, девочек – 13. Из 55 детей 20 соблюдали БГД не менее 6 мес, 3 из них сочетали ее с использованием БКД. Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая из локтевой вены утром натощак. Всем пациентам проведено определение уровня в крови антител IgG к глиадину, IgA к деамидированным пептидам глиадина, IgG к казеину и I-FABP методом иммуноферментного анализа. Для исключения селективного иммунодефицита также определялся уровень общего IgA (ЗАО «Вектор-Бест-Юг», ЗАО «БиоХимМак»).

Статистический анализ выполнен с помощью статистических программ Statistica 10.0. Использовались методы описательной статистики, количественные характеристики представлены как относительные величины, выраженные в процентах, средние значения (σ). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Также для анализа использовалось построение трехмерной поверхности в инструменте парных корреляций для повышения качества статистической обработки результатов исследования.

Все стадии исследования соответствуют законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Проводимое исследование одобрено локальным этическим комитетом. Родителями давалось письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты исследования и их обсуждение

Увеличение в крови концентрации антител IgG к глиадину имеют 10,9% пациентов с РАС (6 из 55 чел.). Однако если учесть, что 20 детей более 6 мес придерживались БГД с клиническим эффектом (уменьшение гастроэнтерологической симптоматики, повышение концентрации внимания, обучаемости, улучшение сна и поведенческих реакций), то можно

сделать вывод о наличии отрицательных результатов обследования у этих детей как показателя эффективности соблюдения БГД. Таким образом, увеличение уровня антител к глиадину диагностировано у 17,1% (6 из 35 чел., не соблюдающих БГД на момент обследования). Характер распределения значений антител IgG к глиадину не является нормальным, большая часть значений находится в интервале 0–20 Ед/мл. Среднее значение показателя составляет $10,51 \pm 16,76$ Ед/мл, минимальное – 0,2 Ед/мл, а максимальное – 92 Ед/мл.

Повышения значений антител IgA к деамидированным пептидам глиадина у обследуемых пациентов не выявлено. Все показатели находились в пределах референсного интервала 0–10 Ед/мл, что позволило исключить у обследованных целиакию. Минимальное значение составило 0,08 Ед/мл, средний уровень определялся в диапазоне $2,48 \pm 1,6$ Ед/мл, а максимальный результат был 6,97 Ед/мл. Распределение значений показателя приближается к распределению Гаусса.

Диагностика уровня антител IgG к казеину проведена 49 из 55 детей по техническим причинам. У 73,5% детей с РАС (36 из 49 чел.) выявлено увеличение данного маркера, при этом распределение результатов приближается к нормальному. Уровень антител определялся в интервале 0,26–19,85 Ед/мл, среднее значение составило $4,74 \pm 2,61$ Ед/мл (референсный диапазон 0–1 Ед/мл). В аспекте непереносимости казеина стоит отметить тот факт, что из 13 детей, у которых не выявлено повышения уровня антител к казеину, 3 длительно соблюдали БКД/БГД, при этом у детей отмечалось снижение психоэмоционального напряжения, улучшение функций желудочно-кишечного тракта. Соблюдение диеты исключает вероятность повышения антител в крови, однако эффективность ее использования подтверждает наличие чувствительности к казеину. Таким образом, можно говорить, что непереносимость казеина имели 79,6% обследуемых (39 из 49 чел.). О преобладании повышенных значений антител к казеину у детей с РАС также говорится в работе R.Cade et al. (2000), в которой непереносимость казеина диагностирована у 90% больных РАС [17].

Определение I-FABP по техническим причинам проведено 52 из 55 детей, принимавших участие в исследовании. Результаты распределились в интервале 1,63–209 пг/мл, среднее значение $63,54 \pm 48,5$ пг/мл, выявлена сильная обратная корреляционная зависимость – снижение данного показателя с возрастом ($r = -0,786$), положительный коэффициент корреляции антител к казеину / возраст ($r = 0,101$). Также была выявлена средняя степень зависимости уровня I-FABP и антител к глиадину ($r = -0,2625$), антител к деамидированным пептидам глиадина ($r = -0,2924$) и антител к казеину ($r = -0,2578$). Это согласуется с данными J.Józefczuk, который при проведении корреляционного анализа определил аналогичную зависимость у пациентов с РАС в отношении изменения уровня I-FABP и возраста пациентов [16].

Так как I-FABP – новый показатель в клинической практике, референсные значения его для здоровых детей только устанавливаются. По литературным данным, в контрольных группах, используемых учеными для сравнения значений I-FABP при различной патологии, указываются значения от 69 ± 14 пг/мл [18] до 172,7 пг/мл [19].

Рис. 1. Поверхность «возраст / I-FABP / антитела к казеину».
 Fig. 1. Surface age / I-FABP / anti-casein IgG.

В дальнейшей работе были использованы методы статистической обработки данных, которые являются простым и надежным инструментом анализа информации. Используемый анализ поверхностей позволяет выявлять не только коэффициенты зависимости (взаимосвязь между исследуемыми параметрами), но и визуально определить область взаимосвязи и экстраполировать данные, находящиеся около области определения исследуемых параметров. Нами построена многомерная поверхность по трем параметрам для подробного анализа зависимости и корреляции. Так, на рис. 1 изображена поверхность по трем параметрам: возраст / I-FABP / антитела к казеину. Поверхность построена методом взвешенных наименьших квадратов. Отметим, что при построении одномерной регрессионной зависимости явно выделяется тенденция на уменьшение I-FABP с увеличением возраста, однако при проведении анализа многомерной поверхности видно, что при определенных сочетаниях возраста и антител к казеину наблюдается явное повышение I-FABP (в пределах возраста 4–6 лет и антител к казеину 10–14 Ед/мл).

Подобная закономерность наблюдается и при анализе зависимости I-FABP от уровня антител к казеину и к глиадину (рис. 2). Так, многомерный анализ показывает зависимость и связь трех исследуемых параметров. Например, на рис. 2 видно, что есть области, которые невозможно определить при построении одномерной регрессионной зависимости (антитела к глиадину – 1–3 Ед/мл, антитела к казеину – 2–6 Ед/мл), поскольку в основном все полученные данные

Рис. 2. Поверхность «I-FABP / антитела к казеину / антитела к глиадину».
 Fig. 2. Surface I-FABP/ anti-casein IgG / anti-gliadin IgG.

Рис. 3. Поверхность «антитела к диамированным пептидам глиадина / I-FABP / антитела к казеину».
 Fig. 3. Surface anti-deamidated gliadin peptide IgA/ I-FABP / anti-casein IgG.

сконцентрированы около одной области определения (антитела к глиадину – 0–20 Ед/мл, антитела к казеину – 0–8 Ед/мл). Однако, экстраполируя имеющиеся данные на поверхность, получим в результате графическое изображение многомерной регрессионной модели, которая позволяет вычислять один параметр, зная два других.

На рис. 3 изображена поверхность по трем параметрам: антитела к диамированным пептидам глиадина / I-FABP / антитела к казеину. Поверхность построена путем метода взвешенных наименьших квадратов. При проведении анализа многомерной поверхности отметим, что она имеет нелинейную структуру, так как при определенных значениях антител к диамированным пептидам глиадина (7–8 Ед/мл) I-FABP может принимать два разных значения в зависимости от уровня антител к казеину. Напомним, что наблюдения сконцентрированы около одной области определения: антитела к казеину – 0–20 Ед/мл, антитела к диамированным пептидам глиадина – 0–3 Ед/мл. Однако, экстраполируя имеющиеся данные на поверхность, получим в результате графическое изображение многомерной регрессионной модели, которая позволяет вычислять один параметр, зная два других.

На рис. 4 изображена поверхность по трем параметрам: антитела к диамированным пептидам глиадина / I-FABP / антитела к казеину. Поверхность построена путем метода взвешенных наименьших квадратов. При проведении анали-

Рис. 4. Поверхность «антитела к диамированным пептидам глиадина / I-FABP / антитела к казеину».

Fig. 4. Surface anti-deamidated gliadin peptide IgA / I-FABP / anti-casein IgG.

за многомерной поверхности отметим, что она имеет нелинейную структуру, так как при определенных значениях антитела к диамированным пептидам глиадина (1–2 Ед/мл) I-FABP может принимать два разных значения в зависимости от уровня антител к казеину. Подобная ситуация, возможно, возникает от малого числа наблюдений или от малой дискретизации примененных численных методов.

Закключение

Результаты оценки уровня кишечного белка, связывающего жирные кислоты, распределились в интервале 1,63–209 пг/мл, среднее значение $63,54 \pm 48,5$ пг/мл, с возрастом отмечается снижение данного показателя ($r = -0,786$). При построении диаграммы рассеяния взаимосвязи между уровнем антител и проницаемостью кишечника выявлена слабая отрицательная корреляция. Возможно, при расширении количества пациентов зависимость может быть более выраженной.

У детей с РАС повышение уровня антител к глиадину (IgG) определяется в 17,1% случаев, антител к казеину (IgG) – в 73,5%, антител к деамированным пептидам глиадина (IgA) у обследуемых пациентов не выявлено.

При построении многомерной поверхности по трем параметрам установлено наличие определенных сочетаний исследуемых показателей, которые отражают имеющиеся взаимосвязи между изучаемыми явлениями, такие как наличие повышения уровня I-FABP в пределах возраста 4–6 лет и антител к казеину 10–14 Ед/мл; при определенных значениях антител к диамированным пептидам глиадина I-FABP может принимать два разных значения в зависимости от уровня антител к казеину или глиадину; также выявлена зависимость I-FABP от уровня антител к казеину и к глиадину при проведении многомерного анализа.

Зачастую взаимосвязь определенных параметров (корреляция) может быть выявлена только при комплексном анализе максимально доступных данных, поэтому для дальнейшего развития исследования предлагается использовать многомерную описательную статистику как основу построения функций взаимосвязи.

Финансирование

Соавтор статьи (Бавыкина И.А.) является стипендиатом Президента Российской Федерации на 2019–2021 гг. для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

Financial support

I.A.Bavykina, the co-author of this article, is a scholarship holder from the President of the Russian Federation for 2019–2021 for young scientists and PhD students engaged in promising research and development in priority areas of modernization of the Russian economy.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients.

Литература

1. Autism spectrum disorders. [доступ 6 марта 2020 г.]. Адрес: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
2. Гарашина ЛР, Мухарямова ЛМ, Савельева ЖВ. Междисциплинарный подход в социальной интеграции детей с расстройствами аутистического спектра. «Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении». Материалы международной научно-практической конференции, «МедТестИнфо». Курск, 2019; 106-117.
3. Макушкин ЕВ, Макаров ИВ, Пашковский ВЭ. Распространенность аутизма: подлинная и мнимая. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2019;119(2):80-86. DOI: 10.17116/jnevro201911902180
4. Виноградова КН. Этиология расстройств аутистического спектра. Современная зарубежная психология. 2014;3(4):112-131.
5. Полякова СИ, Коровина НЮ, Чаплин АВ, Ефимов БА, Мамедова КА, Шумилов ПВ, и др. Пищевая непереносимость и кишечная микробиота у детей с расстройствами аутистического спектра. Педиатрия. 2018;97(2):87-193. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-187-193
6. Звягин АА, Бавыкина ИА, Бавыкин ДВ. Гастроэнтерологическая симптоматика у детей с расстройствами аутистического спектра. Вопросы детской диетологии. 2018;16(2):52-55. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-52-55
7. Liu F, Li J, Wu F, Zheng H, Peng Q, Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. Transl Psychiatry. 2019;9(1):43. Published 2019 Jan 29. DOI: 10.1038/s41398-019-0389-6
8. Rubenstein E, Schieve L, Bradley C, DiGuseppi C, Moody E, Thomas K, et al. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder. Autism Res. 2018;11(1):185-193. DOI: 10.1002/aur.1896
9. Millward C, Ferriter M, Calver SJ, Connell-Jones GG. WITHDRAWN: Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD003498. Published 2019 Apr 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003498.pub4
10. Звягин АА, Бавыкина ИА, Губанова АВ. Нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2018;97(6):147-151. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-147-151
11. Бавыкина ИА, Попов ВИ, Звягин АА, Бавыкин ДВ. Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра. Вопросы питания. 2019;88(4):41-47. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10040
12. Derikx JP, Vreugdenhil AC, Van den Neucker AM, Grootjans J, Van Bijnen AA, Damoiseaux JGMC, et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. J Clin Gastroenterol. 2009;43(8):727-733. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819194b0
13. Vreugdenhil AC, Wolters VM, Adriaanse MP, Van den Neucker AM, Van Bijnen AA, Houven R, et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. Scand J Gastroenterol. 2011;46(12):1435-1441. DOI: 10.3109/00365521.2011.627447
14. Adriaanse MP, Tack GJ, Passos VL, Damoiseaux JGMC, Schreurs MWJ, van Wijck K, et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(4):482-490. DOI: 10.1111/apt.12194

15. Adriaanse MPM, Mubarak A, Riedl RG, Ten Kate FJW, Damoiseaux JGMC, Buurman WA, et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. Sci Rep. 2017;7(1):8671. Published 2017 Aug 17. DOI: 10.1038/s41598-017-07242-4
16. Józefczuk J, Konopka E, Biera JB, Trojanowska I, Sowińska A, Czarnecki R, et al. The Occurrence of Antibodies Against Gluten in Children with Autism Spectrum Disorders Does Not Correlate with Serological Markers of Impaired Intestinal Permeability. J Med Food. 2018;21(2):181-187. DOI: 10.1089/jmf.2017.0069
17. Cade R, Privette M, Fregly M, Rowland N, Sun Z, Zele V, et al. Autism and Schizophrenia: Intestinal Disorders. Nutr Neurosci. 2000;3(1):57-72. DOI: 10.1080/1028415X.2000.11747303
18. Verdam FJ, Greve JW, Roosta S, Van Eijk H, Bouvy N, Buurman WA, et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):E379-E383. DOI: 10.1210/jc.2010-1333
19. Derikx JP, Vreugdenhil AC, Van den Neucker AM, Grootjans J, Van Bijnen AA, Damoiseaux JGMC, et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. J Clin Gastroenterol. 2009;43(8):727-733. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819194b0

References

1. Autism spectrum disorders. Available from (06.03.2020): <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
2. Garapshina LR, Mukharimova LM, Saveleva ZV. Interdisciplinary approach in the social integration of children with disorders of autistic spectrum. «Problema realizatsii mul'tidistsiplinarnogo podkhoda k patsientu v sovremennom zdavo-okhranenii». Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Kursk. «MedTestInfo» Publ. 2019; 106-117. (In Russian).
3. Makushkin EV, Makarov IV, Pashkovskiy VE. The prevalence of autism: genuine and imaginary. S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova). 2019;119(2):80-86. DOI: 10.17116/jnevro201911902180 (In Russian).
4. Vinogradova KN. Aetiology of autism spectrum disorders. Journal of Modern Foreign Psychology [Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya]. 2014;3(4):112-131. (In Russian).
5. Polyakova SI, Korumina NYu, Chaplin AV, Efimov BA, Mamedova KA, Shumilov PV, et al. Food intolerance and intestinal microbiota in children with autism spectrum disorders. Peditria. Named after G.N.Speransky. 2018;97(2):87-193. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-187-193 (In Russian).
6. Zvyagin AA, Bavykina IA, Bavykin DV. Gastroenterological symptoms in children with autism spectrum disorders. Voprosy Detskoi Dietologii. 2018;16(2):52-55. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-2-52-55 (In Russian).
7. Liu F, Li J, Wu F, Zheng H, Peng Q, Zhou H. Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. Transl Psychiatry. 2019;9(1):43. Published 2019 Jan 29. DOI: 10.1038/s41398-019-0389-6
8. Rubenstein E, Schieve L, Bradley C, DiGuseppi C, Moody E, Thomas K, et al. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder. Autism Res. 2018;11(1):185-193. DOI: 10.1002/aur.1896
9. Millward C, Ferriter M, Calver SJ, Connell-Jones GG. WITHDRAWN: Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD003498. Published 2019 Apr 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003498.pub4
10. Zvyagin AA, Bavykina IA, Gubanova AV. Nonceliac nonallergic gluten sensitivity. Peditria. Named after G.N.Speransky. 2018;97(6):147-151. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-147-151 (In Russian).
11. Bavykina IA, Popov VI, Zvyagin AA, Bavykin DV. Frequency of determining markers of casein's inability and gluten in children with disorders of autistic spectrum.

Problems of Nutrition. 2019;88(4):41-47. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10040 (In Russian).

12. Derikx JP, Vreugdenhil AC, Van den Neucker AM, Grootjans J, Van Bijnen AA, Damoiseaux JGMC, et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. J Clin Gastroenterol. 2009;43(8):727-733. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819194b0
13. Vreugdenhil AC, Wolters VM, Adriaanse MP, Van den Neucker AM, Van Bijnen AA, Houven R, et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. Scand J Gastroenterol. 2011;46(12):1435-1441. DOI: 10.3109/00365521.2011.627447
14. Adriaanse MP, Tack GJ, Passos VL, Damoiseaux JGMC, Schreurs MWJ, van Wijk K, et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(4):482-490. DOI: 10.1111/apt.12194
15. Adriaanse MPM, Mubarak A, Riedl RG, Ten Kate FJW, Damoiseaux JGMC, Buurman WA, et al. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. Sci Rep. 2017;7(1):8671. Published 2017 Aug 17. DOI: 10.1038/s41598-017-07242-4
16. Józefczuk J, Konopka E, Biera JB, Trojanowska I, Sowińska A, Czarnecki R, et al. The Occurrence of Antibodies Against Gluten in Children with Autism Spectrum Disorders Does Not Correlate with Serological Markers of Impaired Intestinal Permeability. J Med Food. 2018;21(2):181-187. DOI: 10.1089/jmf.2017.0069
17. Cade R, Privette M, Fregly M, Rowland N, Sun Z, Zele V, et al. Autism and Schizophrenia: Intestinal Disorders. Nutr Neurosci. 2000;3(1):57-72. DOI: 10.1080/1028415X.2000.11747303
18. Verdam FJ, Greve JW, Roosta S, Van Eijk H, Bouvy N, Buurman WA, et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):E379-E383. DOI: 10.1210/jc.2010-1333
19. Derikx JP, Vreugdenhil AC, Van den Neucker AM, Grootjans J, Van Bijnen AA, Damoiseaux JGMC, et al. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal

damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. J Clin Gastroenterol. 2009;43(8):727-733. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31819194b0

Информация о соавторах:

Звягин Александр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко
Адрес: 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10
Телефон: (473) 265-6562
E-mail: zvyagaa@mail.ru

Гусев Константин Юрьевич, кандидат технических наук, доцент кафедры электропривода, автоматики и управления в технических системах Воронежского государственного технического университета
Адрес: 394026, Воронеж, Московский пр-т, 14
Телефон: (473) 243-7720
E-mail: gusev_konstantin@mail.ru

Почивалов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и педиатрии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н.Бурденко
Адрес: 394000, Воронеж, ул. Студенческая, 10
Телефон: (4732) 65-6562
E-mail: detbol-vgma@mail.ru

Information about co-authors:

Aleksandr A. Zvyagin, MD, PhD, DSc, professor at the chair of propedeutics of paediatric diseases and paediatrics, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University
Address: 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation
Phone: (473) 265-6562
E-mail: zvyagaa@mail.ru

Konstantin Yu. Gusev, PhD in Technology, associate professor at the department of electric drive, automation and management in technical systems, Voronezh State Technical University
Address: 14 Moskovsky ave., Voronezh, 394026, Russian Federation
Phone: (473) 243-7720
E-mail: gusev_konstantin@mail.ru

Aleksandr V. Pochivalov, DSc in medicine, professor, head of the chair of propedeutics of paediatric diseases and paediatrics, N.N.Burdenko Voronezh State Medical University
Address: 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394000, Russian Federation
Phone: (4732) 65-6562
E-mail: detbol-vgma@mail.ru

Издательство «Династия»

выпускает журнал Национального общества диетологов, Общества детских гастроэнтерологов и Международной организации Consensus in Pediatrics
«Вопросы детской диетологии»

Главный редактор

профессор П.В.Шумилов

и.о. главного врача РДКБ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,
заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Заместители главного редактора

профессор А.С.Трухманов

профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

профессор А.П.Фисенко

директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Минздрава России,
Заслуженный врач Российской Федерации

профессор А.И.Хавкин

заведующий отделением гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического
института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал ориентирован на широкую аудиторию медицинских работников, охватывающую педиатров, диетологов, гигиенистов, врачей дошкольно-школьных учреждений, организаторов детского здравоохранения.

В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры, лекции, посвященные различным аспектам проблемы питания здоровых и больных детей раннего, дошкольного и школьного возраста; в том числе вопросам поддержки грудного вскармливания, питания беременных и кормящих женщин, рационального вскармливания детей первого года жизни, организации питания детей в детских дошкольных и школьных учреждениях, особенностям лечебного питания при различных заболеваниях детского возраста и организации питания в детских больницах и санаториях.

Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

www.phdynasty.ru

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru