

## Маркеры непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра и синдромом Дауна

И.А. БАВЫКИНА<sup>1\*</sup>, А.А. ЗВЯГИН<sup>1</sup>, И.В. ПЕТРОВА<sup>2</sup>, Т.Л. НАСТАУШЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», Воронеж, Россия; <sup>2</sup>АУВО «Центр реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями «Парус надежды», Воронеж, Россия

**Цель исследования.** Изучение серологических и генетических маркеров непереносимости глютена у детей и подростков с расстройствами аутистического спектра (РАС) и синдромом Дауна (СД). **Материал и методы.** Проведено обследование 33 детей с РАС (1-я группа) и 8 — с СД (2-я группа) в возрасте от 2,5 до 15 лет; в 1-й группе было 27 мальчиков и 6 девочек, во второй — 5 и 3 соответственно. Большинство детей находились на обычном питании, и только 4 ребенка с РАС соблюдали безглютеновую диету (БГД). У пациентов методом ИФА определяли антитела к глиадину IgG и деамидированным пептидам глиадина IgA, IgA и методом ПЦР гаплотипы HLA-DQ2 и DQ8. **Результаты.** Антитела к глиадину IgG выявлены в 1-й группе у 12,1% больных, а с исключением пациентов на БГД — у 13,8%, во 2-й группе — у 50%. Антитела к глиадину IgA в обеих группах не выявлены. У 1 ребенка с РАС выявлен селективный дефицит IgA. Гаплотипы предрасположенности к целиакии имели 41,9% больных в 1-й группе и 37,5% — во 2-й. При РАС DQ2 имели 64,3% пациентов, DQ8 — 28,6%, сочетание DQ2/DQ8 — 7,1%, при СД у всех 3 детей был гаплотип DQ2. **Заключение.** Преобладающей формой непереносимости глютена у детей с РАС и СД является чувствительность к глютену, которая может выявляться у 40—50% больных. Целиакия — аутоиммунная форма непереносимости глютена — может диагностироваться в единичных случаях, хотя предрасположенность к ней имеется у 41,9 и 37,5% при РАС и СД соответственно. Перед началом БГД необходимо проведение лабораторных тестов для выявления форм непереносимости глютена и применения БГД.

**Ключевые слова:** непереносимость глютена, чувствительность к глютену, расстройства аутистического спектра, синдром Дауна, безглютеновая диета.

## Markers of gluten intolerance in children with autism spectrum disorders and Down's syndrome

I.A. BAVYKINA, A.A. ZVYAGIN, I.V. PETROVA, T.L. NASTAUSHEVA

Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia; Center of Social Rehabilitation of Children with Disabilities «Sail of hope», Voronezh, Russia

**Objective.** To study serological and genetic markers of gluten intolerance in children and teenagers with autism spectrum disorders (ASD) and Down's syndrome (DS). **Material and methods.** Thirty-three children with ASD (group 1) and 8 with DS (group 2), aged from 2.5 to 15 years, were examined. There were 27 boys and 6 girls in group 1, 5 boys and 3 girls in group 2. Most of the children were on a regular diet and only 4 children with ASD kept gluten-free diet (GFD). Using ELI method antibodies to gliadin IgG (AntiGliadin IgG), antibodies to deamidated peptides of gliadin IgA (AntiDGP IgA), immunoglobulin A (IgA) were identified. Haplotypes HLA-DQ2 and DQ8 were determined using PCR. **Results.** AntiGliadin IgG were identified in 12.1% (4) patients of group 1, with the exception of patients on GFD in 13.8%, and in 50% patients of group 2. One child with ASD had selective IgA deficiency. Haplotypes predisposing to celiac disease had 41.9% of patients of group 1 and 37.5% of patients of group 2. In ASD, the distribution of genotypes was as follows: DQ2 (64.3%), DQ8 (28.6%), DQ2/DQ8 (7.1%). In DS, all patients had haplotype DQ2. AntiDGP IgA were not identified in both groups. **Conclusion.** The predominant form of gluten intolerance in children with ASD and DS is sensitivity to gluten, which can be identified in 40—50% of patients. Celiac disease, an autoimmune form of gluten intolerance, can be diagnosed in single cases, although predisposition to it is identified in 41.9% — 37.5% patients with ASD and DS, respectively. Before the start of GFD, laboratory tests should be made to identify forms of gluten intolerance and the use of GFD.

**Keywords:** gluten intolerance, sensitivity to gluten, autism spectrum disorders, Down's syndrome, gluten-free diet.

В литературе имеются сведения о том, что непереносимость глютена (НГ) наряду с желудочно-кишечными нарушениями может проявляться и другими расстройствами, в том числе психическими.

Согласно современным представлениям выделяют три формы НГ. Наиболее изученной является *целиакия* — хроническая иммуноопосредованная фор-

ма энтеропатии, вызванная употреблением глютена у генетически восприимчивых лиц. Ее распространенность в разных странах мира, по разным данным, составляет 0,3—2% населения. Кроме целиакии, выделяют также аллергию на глютен и так называемую чувствительность к глютену (ЧГ) — неаутоиммунную неаллергическую НГ [1—3]. Пока единственным ва-

риантом эффективной терапии всех трех форм НГ является строгая безглютеновая диета (БГД), купирующая симптомы заболевания [4].

Целиакию называют «великий мим» за множество вариантов развития клинической картины. На сегодняшний день более изучены симптомы и особенности течения типичной (желудочно-кишечная) формы, но при атипичной форме манифестация может быть в том числе в виде неврологических и психических нарушений — мозжечковой атаксии, эпилепсии с церебральной кальцификацией, нейропатии [5—7]. В группу риска по возникновению целиакии входит и относительно частая хромосомная аномалия — синдром Дауна (СД), при котором она встречается у 2,6—19% детей. Это позволяет рассматривать синдром как ассоциированное с целиакией заболевание [8, 9] и для своевременной диагностики и назначения БГД нуждающимся в ней детям рекомендуется проводить скрининг на целиакию среди детей с СД [8]. Таким же «великим мимом» является и ЧГ, развитие которой сопровождается множественным кишечными и внекишечными проявлениями. Примечательно, что на III Международном совещании экспертов в области глютен-ассоциированных расстройств в Салерно (2014 г.) в число редких проявлений ЧГ включены нарушения сна, чувствительности, настроения, галлюцинации, аутизм, шизофрения.

Клиническая практика показывает существование определенной связи между нарушениями пищеварения и изменениями в психической сфере. Есть основания полагать, что в основе такой связи могут лежать опосредующие их аутоиммунные процессы. Это относится, в частности, к расстройствам аутистического спектра (РАС) [10—12]. Установлено наличие общего аутоиммунного ответа (ANCA и ASCA) у детей с РАС и НГ [13].

С целью терапии РАС иногда применяются специальные диеты [11]. Так, Р. Whiteley и соавт. [14] представили результаты исследования ScanBrit, которое было посвящено применению БГД и безказеиновой диеты при лечении детей с РАС. На фоне соблюдения БГД была отмечена положительная динамика течения аутизма. Однако исследователи справедливо подчеркивают, что имеются случаи и отсутствия эффекта при соблюдении БГД. Существуют исследования [15], отражающие связь РАС не с целиакией (генетически детерминированная форма НГ), а с ЧГ. Однако достоверных обобщенных данных по этому вопросу на сегодняшний день нет, поэтому диагностика различных форм НГ у пациентов с РАС остается одной из актуальных задач, от решения которой зависит выработка клинически обоснованных рекомендаций по включению БГД в лечение РАС и СД.

Цель настоящего исследования — изучение серологических и генетических маркеров непереносимости глютена у детей и подростков с РАС и СД.

## Материал и методы

В исследование был включен 41 ребенок в возрасте от 2,5 до 15 лет, проживающие на территории Воронежской области. Из них диагноз РАС имели 33 человека (1-я группа) и СД — 8 (2-я группа). Мальчиков было 27 в 1-й группе и 5 во 2-й, девочек — 6 и 3 соответственно. Большинство пациентов находилось на обычном питании, и только 4 ребенка с РАС соблюдали БГД в течение 1—4 лет, а также безказеиновую диету.

Кроме детей, обследовали также их родителей. В этих случаях использовали специально разработанную анкету, включающую вопросы об информированности родителей о БГД как способе терапии заболевания, состоянии ребенка до и после начала диеты, сложностях применения БГД в комплексе лечебных мероприятий.

Всем пациентам проводили исследование известных на сегодня маркеров, используемых в диагностике различных форм НГ. Определяли гаплотипы HLA-системы DQ2 (DQA1\*501 DQB1\*201) и DQ8 (DQA1\*301 DQB1\*302), указывающие на генетическую предрасположенность к целиакии. Использовали метод полимеразной цепной реакции наборами ООО «ДНК-Технология». Метод характеризуется высокой прогностической значимостью отрицательного результата, т.е. отсутствие данных гаплотипов позволяет с высокой вероятностью исключить целиакию. Это исследование было проведено 31 ребенку из 33 с РАС.

Проводилось также определение методом иммуноферментного анализа серологических маркеров: 1) антител к глиадину класса IgG (AntiGliadin IgG), которые, согласно современным представлениям, не являются диагностически значимыми при целиакии, но выявляются у 50% пациентов с ЧГ, референсный интервал 0—25 Ед/мл; 2) антител к деамидированным пептидам глиадина класса IgA (AntiGliadin IgA), характеризующихся высокой специфичностью (86—93%) и чувствительностью (81—95%) для диагностики целиакии, референсный интервал 0—10 Ед/мл;

У всех пациентов исследовали также общий уровень IgA для исключения достаточно распространенного среди детей (1:100) селективного дефицита IgA, из-за чего возможны ложноотрицательные результаты серологических тестов. Для ИФА использовали наборы фирмы ЗАО «Вектор-Бест-Юг».

Материалом для исследования служила венозная кровь пациентов, взятая из локтевой вены.

Статистический анализ выполняли при помощи статистических программ Statistica 6.0. Использовали методы описательной статистики (относительные величины, выраженные в процентах, определение медианы и интерквартильного размаха — 25—75%).

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Проводимое исследование было одобрено этическим комитетом при Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко. Родители давали письменное информированное согласие на участие в исследовании и обследование детей.

## Результаты и обсуждение

Содержание антител класса иммуноглобулинов А к деамидированным пептидам глиадину у всех пациентов, включенных в исследование, не превышало референсного интервала. Отсутствие их повышения позволило исключить наличие целиакии у 36 больных. Как указывалось ранее, 4 ребенка находились на длительной БГД, при которой у больных целиакией происходит снижение уровня всех специфических антител до нормальных значений в случае строгого соблюдения этой диеты и хорошей приверженности к ней. Важно, что ни одному из пациентов перед началом диетотерапии не было проведено исследования с целью определения каких-либо серологических маркеров НГ. У 1 ребенка был выявлен селективный дефицит IgA (абсолютное значение показателя 0,01 мг/мл при референсном интервале 0,7—4,5 мг/мл). Это затруднило решение вопроса о наличии у этих 5 детей целиакии по серологическим тестам, а потенциальная возможность имела у 3 пациентов с выявленными генетическими маркерами предрасположенности (по 1 ребенку с гаплотипами DQ2/ DQ8, DQ8 и DQ2).

В 1-й группе, т.е. у детей с РАС, повышенный уровень антиглиадиновых антител IgG был выявлен у 12,1% (4 человека из 33) в целом, а среди не соблюдающих БГД — у 13,8% (4 из 29), что указывает на наличие у них ЧГ. Нормальная концентрация данных антител в сыворотке крови 4 детей на длительной БГД, безусловно, связана со строгим и длительным ее соблюдением. Поэтому, несмотря на отрицательный результат обследования, на основании клинической эффективности диетотерапии, по мнению родителей (именно поэтому они ее соблюдают), у этих детей также можно диагностировать чувствительность к глютену. Следует отметить, что именно клинический подход рекомендован упоминавшимся выше Международным совещанием экспертов в Салерно для диагностики ЧГ, учитывая отсутствие надежных лабораторно-инструментальных тестов. Этот подход заключается в оценке динамики клинических симптомов у больного при переходе на БГД, а затем при провокации глютенном. Вопрос проведения провокации пациентам с психоневрологическими расстройствами, по нашему мнению, неоднозначен и требует обсуждения и консенсуса. Таким образом,

на основании серологических и клинических данных ЧГ диагностирована у 24,2% (8 человек из 33). Однако истинная частота ЧГ при РАС у детей больше. Необходимо учесть два обстоятельства. Во-первых, антитела к глиадину IgG при ЧГ выявляются только у 50% обследованных, а во-вторых, 80—85% включенных в исследование детей с аутизмом не использовали пробную БГД. По нашему мнению, с учетом этого можно предполагать наличие ЧГ у 40—50% детей с РАС.

Согласно исследованиям N. Lau и соавт. [15], у детей с РАС обнаруживаются значительно более высокие уровни IgG антител к глиадину по сравнению со здоровыми братьями и сестрами (контрольная группа) ( $p < 0,01$ ). Также отмечено, что уровень IgG-антител к глиадину был достоверно выше ( $p < 0,01$ ) у детей, страдающих аутизмом и имеющих желудочно-кишечные симптомы, по сравнению с теми, у кого жалоб на расстройство желудочно-кишечного тракта не было. При этом выявлено, что значения антител к деамидированным пептидам глиадина не отличались между пациентами и контролем.

Из 31 ребенка 1-й группы, у которых определялись генетические маркеры HLA DQ2/DQ8 предрасположенности к целиакии, они были выявлены у 14 (41,9%) человек. Для сравнения приведем известные данные по частоте их встречаемости: в целом в популяции — у 30%, при ЧГ — у 50%, при целиакии — у 95—98% больных [2, 5]. Гаплотип DQ2 имели 9 (64,3%) человек, DQ8 — 4 (28,6%), сочетание DQ2/DQ8 — 1 (7,1%). Выявленная частота гаплотипов соответствует данным о преобладании DQ2 среди детей с непереносимостью глютена, но без РАС, как в Воронежской области, так и в других регионах [16, 17]. Следует подчеркнуть, что обнаружение HLA-молекул DQ2/DQ8 свидетельствует еще не о наличии целиакии у этих детей, а только о предрасположенности к возникновению данного заболевания.

У пациентов 2-й группы — с СД — повышение антител класса G к глиадину было диагностировано у 4 (50%) из 8 детей при отсутствии антител к деамидированным пептидам глиадину IgA. Гаплотип DQ2 имелся у 3 (37,5%) пациентов, DQ8 не был выявлен. У 2 детей наличие DQ2 сопровождалось повышением уровня антител к глиадину IgG, а у 1 — нормальным значением антител. Таким образом, у детей с СД целиакии не было выявлено, а лабораторные признаки ЧГ отмечались у каждого 2-го больного. Учитывая небольшое число пациентов в группе, приводим лишь полученные фактические данные, которые, по нашему мнению, свидетельствуют о необходимости продолжения исследований по вопросу НГ у детей с СД.

Полученные данные представляют интерес для решения вопроса о назначении БГД детям с РАС. Анкетирование родителей показало, что из 33 детей с РАС диетотерапии придерживались в различные годы 8 (24,2%) пациентов. Все 8 родителей, детям ко-

торых включали диетотерапию в комплекс лечения аутизма, сообщили об улучшении их психического состояния в течение первых 2—6 мес после начала соблюдения БГД. Так, по оценке родителей, дети стали проявлять интерес к сверстникам, четче соблюдать инструкции при обучении, улучшился сон, повысилась концентрация внимания. Наблюдалась нормализация желудочно-кишечных нарушений, если они отмечались, в частности появился регулярный оформленный стул. Родителей, которые не отмечали эффекта от диетотерапии, в нашем исследовании не выявлено. Тем не менее только 4 ребенка продолжают соблюдать БГД, остальные прервали ее. Среди причин отказа — противоречивая информация об эффективности БГД, дополнительная психологическая нагрузка на ребенка и членов семьи, высокая стоимость и ограниченная доступность безглютеновых продуктов. Следует отметить, что родители детей, имеющих целиакию, сталкиваются с теми же проблемами при соблюдении диетотерапии [18], однако для ребенка и семьи больного с РАС эти трудности усугубляются проявлениями самого заболевания.

На основании полученных результатов могут быть сделаны следующие выводы: 1. У детей с РАС антитела к глиадину (IgG) выявляются у 12,1—13,8%,

гаплотипы DQ2/DQ8 — у 41,9%; при СД указанные антитела и гаплотипы — у каждого 2-го и 3-го пациента. Антител класса А к деамидированным пептидам глиадина у пациентов обеих групп не выявлено. 2. Преобладающей формой непереносимости глютена у детей с РАС является чувствительность к нему, которая может встречаться у 40—50% больных. Целиакия может быть в единичных случаях, хотя предрасположенность к ней имеется у 41,9%. 3. Перед началом БГД пациентам необходимо проведение лабораторных тестов с целью диагностики различных форм непереносимости глютена и дальнейшего применения безглютеновой диеты. 4. На сегодняшний день нет достаточных оснований для включения БГД в протоколы РАС, однако аспекты патогенетического значения непереносимости глютена в развитии РАС требуют дальнейшего изучения, уточнения и индивидуализации.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых российских ученых — кандидатов наук №МК-114.2017.7.*

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рославцева Е.А., Сабельникова Е.А. Современные представления о формах непереносимости глютена. *Российский педиатрический журнал*. 2013;1:50-54. [Roslavtseva EA, Sabelnikova EA. Modern ideas about forms of gluten intolerance. *Rossiyskiy pediatricheskiy jurnal*. 2013;1:50-54. (In Russ.)].
2. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Leigeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136-160. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31821a23d0>
3. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(1):13-24. [Yankina GN, Kondratyeva EI, Loshkova EV, Terenteva AA. Features of diagnostics and treatment of various forms of intolerance to wheat protein. *Voprosy detskoy dietologii*. 2017;15(1):13-24. (In Russ.)].
4. Бельмер С.В. Современные принципы диетотерапии целиакии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;57(6):97-100. [Belmer SV. Modern principles of diet therapy of celiac disease. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;57(6):97-100. (In Russ.)].
5. Daniel A, Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(10):561-571. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.131>
6. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol*. 2008;64:332-343. <https://doi.org/10.1002/ana.21450>
7. *Целиакия у детей*. Под ред. Бельмера С.В., Ревновой М.О. Изд. 3-е, перераб. и доп. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2015. [Celiac disease in children. Edited Belmer S.V., Revnova M.O. Edition 3rd, revised and enlarged. M.: Publishing house «MEDPRAKTIKA-M»; 2015. (In Russ.)].
8. Григорьев К.И., Выхристюк О.Ф., Бельмер С.В. Синдром Дауна и целиакия как взаимоотягачающие состояния: комментарии к обучению родителей больных детей. *Вопросы детской диетологии*. 2014;12(4):66-72. [Grigorev KI, Vykhristyuk OF, Belmer SV. Down syndrome and celiac disease as vzaymootyagachayushyaya status: comments on the training of parents of sick children. *Voprosy detskoy dietologii*. 2014;12(4):66-72. (In Russ.)].
9. Capone G. *Pharmacotherapy for children with Down syndrome. Neurocognitive Rehabilitation of Down Syndrome: Early Years*. (Eds.) Rondal J-A, Perera J, Spiker D. Cambridge (UK): Cambridge University Press, 2011. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511919299.008>
10. Luostarinen L, Pirttila T, Collin P. Celiac disease presenting with neurological disorders. *Eur Neurol*. 1999;42(3):132-135. <https://doi.org/10.1159/000080886>
11. Саванович И.И., Третьяк И.Г. Нарушение толерантности к глютену и казеину у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2015;1(19):106-113. [Savanovich II, Tretyak IG. Violation of tolerance to gluten and casein in children with autism spectrum disorders: a literature review. *Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2015;1(19):106-113. (In Russ.)].
12. Ludvigsson JF, Reichenberg A, Hultman ChM, Murray JA. A Nationwide Study of the Association Between Celiac Disease and the Risk of Autistic Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(11):1224. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.2048>
13. Russo AJ, Krigsman A, Jepson B, Wakefield A. Generalized Autoimmunity of ANCA and ASCA Related to Severity of Disease in Autistic Children with GI Disease. *Immunology and Immunogenetics Insights*. 2009;1:37-47.
14. Whiteley P, Haracosopos D, Knivsberg A-M, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, Seim A, Pedersen L, Schondel M, Shattock P. The Scan Brit randomized, controlled, single-blind study of a gluten-and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci*. 2010;13(2):87-100. <https://doi.org/10.1179/147683010x12611460763922>

15. Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, Kosofsky BE, Higgins JJ, Rajadhyaksha AM, Alaedini A. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One*. 2013;8(6):66155. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066155>
16. Бавыкина И.А., Звягин А.А. Распространенность гаплотипов HLA-системы у детей с непереносимостью глютена в Воронежской области. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2015;18(3):59-62. [Bavyikina IA, Zvyagin AA. The prevalence of the haplotype HLA-system in children with gluten intolerance in the Voronezh region. *Prikladnyie informatsionnyie aspektyi meditsinyi*. 2015;18(3):59-62. (In Russ.)].
17. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Долбнева О.В. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQ A1 и DQB1 у больных целиакией Томска и Краснодара. *Вопросы детской диетологии*. 2012;2:11-14. [Kondrateva EI, Yankina GN, Dolbneva OV. The prevalence of polymorphic variants of genes HLA DQ-A1 and DQB1 in patients with celiac disease, Tomsk and Krasnodar. *Voprosyi detskoy dietologii*. 2012;2:11-14. (In Russ.)].
18. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Жаркова И.М., Мирошниченко Л.А. Потенциальные возможности амарантовой муки как безглютенового продукта. *Вопросы детской диетологии*. 2015;13(2):46-51. [Zvyagin AA, Bavyikina IA, Jarkova IM, Miroshnichenko LA. The potential of amaranth flour as a gluten free product. *Voprosyi detskoy dietologii*. 2015;13(2):46-51. (In Russ.)].