

12. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 161–167.
13. Delgado JS, Vodonos A, Malnick S, Kriger O, Wilkof-Segev R, Delgado B, Novack V, Rosenthal A, Menachem Y, Melzer E, Fich A. Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J. Dig. Dis.* 2013; 14: 611–618.
14. Czaja AJ. Advances in the current treatment of autoimmune hepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57: 1996–2010.
15. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology.* 2007; 46: 1138–1145.
16. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2012; 36: 691–707.
17. Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2009; 29: 816–823.
18. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Consequences of treatment withdrawal in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int.* 2007; 27: 507–515.
19. Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R, Newman RA, Hanna N, Anderson DR. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood.* 1994; 83 (2): 435–445.
20. Maloney DG, Grillo-López AJ, White CA, Bodkin D, Schilder RJ, Neidhart JA, Janakiraman N, Foon KA, Liles TM, Dallaire BK, Wey K, Royston I, Davis T, Levy R. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997; 90 (6): 2188–2195.
21. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2004; 30 (2): 393–403.
22. Peñalver FJ, Alvarez-Larrán A, Díez-Martín JL, Gallur L, Jarque I, Caballero D, Díaz-Mediavilla J, Bustelos R, Fernández-Aceñero MJ, Cabrera JR. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann. Hematol.* 2010; 89 (11): 1073–1080.
23. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (1): 25–33.
24. Tsuda M, Moritoki Y, Lian ZX, Zhang W, Yoshida K, Wakabayashi K, Yang GX, Nakatani T, Vierling J, Lindor K, Gershwin ME, Bowlus CL. Biochemical and immunologic effects of rituximab in patients with primary biliary cirrhosis and an incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2012; 55 (2): 512–521.
25. Al-Busafi SA, Michel RP, Deschenes M. Rituximab for refractory autoimmune hepatitis: a case report. *Arab. J. Gastroenterol.* 2013; 14 (3): 135–138.
26. Burak KW, Swain MG, Santodomingo-Garzon T, Lee SS, Urbanski SJ, Aspinall AI, Coffin CS, Myers RP. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy. *Can. J. Gastroenterol.* 2013; 27 (5): 273–280.
27. D'Agostino D, Costaguta A, Álvarez F. Successful treatment of refractory autoimmune hepatitis with rituximab. *Pediatrics.* 2013; 132 (2): e526–530.

© Звягин А.А., Бавыкина И.А., 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-197-200  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-197-200>

А.А. Звягин, И.А. Бавыкина

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕЗГЛЮТЕНОВОЙ ДИЕТЫ В ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, г. Воронеж, РФ



Одним из спорных вопросов лечения расстройств аутистического спектра (РАС) у детей является применение безглютеновой диеты (БГД), при этом высказываются прямо противоположные точки зрения. В статье описано клиническое наблюдение эффективности БГД у мальчика с РАС. Диагноз РАС был установлен в 2,5 года. После начала диетотерапии через 2 недели отмечена положительная динамика в психосоциальном состоянии. После отмены БГД через год произошло ухудшение клинической симптоматики (исчезновение ранее приобретенных навыков). Повторное применение БГД и безказеиновой диеты в возрасте 5 лет привело к улучшению психосоциального состояния через 6 месяцев. Проведенное обследование (определение DQ2/DQ8, антител к деамидированным пептидам глина IgA, антител к глидину IgG, иммуноглобулин А) позволило исключить целиакию, подтвердило высокое качество соблюдения строгой БГД, а в качестве возможного механизма клинической эффективности БГД предположить чувствительность к глютену.

**Ключевые слова:** расстройство аутистического спектра, непереносимость глютена, безглютеновая диета, дети.

**Цит.:** А.А. Звягин, И.А. Бавыкина. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей. *Педиатрия.* 2017; 96 (6): 197–200.

### Контактная информация:

**Звягин Александр Алексеевич** – д.м.н., доц., проф. каф. госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ  
**Адрес:** Россия, 394000, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10  
**Тел.:** (473) 265-65-62, **E-mail:** zvyagaa@mail.ru  
 Статья поступила 8.08.17, принята к печати 17.11.17.

### Contact Information:

**Zvyagin Alexander Alexeevich** – MD., prof. of Hospital and Polyclinic Pediatrics Department, Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko  
**Address:** Russia, 394000, Voronezh, Studencheskaya str., 10  
**Tel.:** (473) 265-65-62, **E-mail:** zvyagaa@mail.ru  
 Received on Aug. 8, 2017, submitted for publication on Nov. 17, 2017.

## GLUTEN-FREE DIET EFFECTIVENESS IN TREATMENT OF AUTISM SPECTRUM DISORDERS IN CHILDREN

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

One of the controversial issues of autism spectrum disorders (ASD) treatment in children is the use of a gluten-free diet (GFD), while opposing points of view are expressed. The article describes clinical observation of GFD efficacy in a boy with ASD. ASD was diagnosed at 2,5 years. After the start of diet therapy, after 2 weeks, psychosocial state had positive dynamics. After GFD cancellation, a year later, the clinical symptoms worsened (previously acquired skills were lost). Repeated GFD and case in free diet at the age of 5 years led to an improvement in the psychosocial condition after 6 months. The examination (assessment of DQ2/DQ8, antibodies to deamidated peptides of gliadin IgA, antibodies to gliadin IgG, immunoglobulin A) allowed to exclude celiac disease, confirmed the high quality of strict GFD, and as a possible mechanism of GFD clinical efficacy to presume sensitivity to gluten.

**Keywords:** autism spectrum disorder, gluten intolerance, gluten-free diet, children.

**Quote:** A.A. Zvyagin, I.A. Bavykina. Gluten-free diet effectiveness in treatment of autism spectrum disorders in children. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 197–200.

Одним из спорных вопросов лечения расстройств аутистического спектра (РАС) у детей является применение безглютеновой диеты (БГД), при этом высказываются прямо противоположные точки зрения. Элиминационные диеты (БГД и безказеиновая – БКД) не включены в международные протоколы ведения пациентов с РАС, однако существует ряд исследований, подтверждающих эффективность этих диет в коррекции как симптомов расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с аутизмом, так и поведенческих показателей. Следует отметить, что эти данные крайне противоречивы [1–4].

Эффективность включения диетотерапии у детей с РАС наглядно демонстрирует работа F. Ghalichi и соавт. (2016) [5]. В исследовании принимали участие 80 детей с РАС. После назначения БГД в течение 6 недель 40 пациентам частота желудочно-кишечных симптомов снизилась с 40,57 до 17,10% ( $p < 0,05$ ), а в контрольной группе (40 чел.) без соблюдения БГД частота симптомов практически не изменилась (42,45% до и 44,05% после,  $p > 0,05$ ). Важным результатом диетотерапии явилось снижение поведенческих расстройств у детей (в баллах по опроснику GARS-2): с  $80,03 \pm 14,07$  до  $75,82 \pm 15,37$  ( $p < 0,05$ ), при этом в контрольной группе такой динамики не отмечено ( $79,92 \pm 15,49$  до и  $80,92 \pm 16,24$  после БГД). Схожие результаты получили С. Harris и В. Card в 2012 г. [6]: 7 из 13 детей соблюдали элиминационные диеты, после чего родители всех 7 детей подтвердили факт улучшения модели поведения и снижения клинических проявлений симптомов расстройств пищеварения. Ученые делают вывод о необходимости продолжения исследований роли диеты при РАС.

Также существует ряд исследований, опровергающих эффективность диетотерапии при данной патологии. Т. Vuie (2013) [7] пришел к выводам, что в настоящее время нет достаточных доказательств в поддержку включения БГД в протоколы лечения

аутизма. По его мнению, существует подгруппа пациентов, для которых соблюдение БГД приносит терапевтический результат, но диагностический признак, по которому пациенты будут отобраны в подгруппу для введения диетотерапии, остается неясным. В этой связи уместно отметить, что имеются данные о большей частоте целиакии у детей с РАС по сравнению с популяционной [8].

Н.Д. Pusnegero и соавт. (2015) [9] в результате рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования с включением 74 детей с РАС установили, что при недельном курсе соблюдения элиминационных диет терапевтического эффекта не наблюдается. В данном случае возникает вопрос: достаточно ли длительность недельного курса диетотерапии для того, чтобы сделать вывод о неэффективности диеты?

Несмотря на разногласия, все ученые, занимающиеся проблемой изучения эффективности диетотерапии в комплексе терапевтических мероприятий при аутизме, приходят к выводу о необходимости дальнейших исследований, которые окончательно смогут обосновать исключение глютена и казеина из питания детей, либо доказать отсутствие терапевтического эффекта диет [10, 11].

Ниже приводим собственное клиническое наблюдение по данному вопросу.

Артем Н. 7 лет 4 мес поступил в детскую клиническую больницу ВГМУ им. Н.Н. Бурденко в феврале 2017 г. для обследования по поводу низкорослости (SDS роста – 2,27). Жалобы при поступлении на снижение темпов роста, плохой аппетит, гиперактивность, расторможенность, головные боли.

Из анамнеза известно, что ребенок от III беременности, протекавшей без особенностей, III срочных родов. Две предыдущие беременности закончились срочными родами без осложнений, дети здоровы. На первом году рос и развивался в соответствии с возрастом. Профилактические прививки проводились

по индивидуальному календарю до 3 лет. Родители, сестры соматически и психически здоровы. После года ребенок стал отставать от сверстников в росте. Из особенностей психоневрологического статуса мамой отмечено отсутствие улыбки, в 1,5 года установлена задержка развития речи, в дальнейшем стал подолгу наблюдать за машинами, выбирать одни и те же маршруты, не контактировал с окружающими, практически отсутствовала активная и понимаемая речь. После консультации детского психиатра в 2,5 года установлен диагноз РАС.

Психиатром не были даны рекомендации о включении БГД и БКД в курс терапевтического сопровождения ребенка. Мама после самостоятельного изучения различных методов терапии аутизма через 6 мес после установления диагноза добавила диетотерапию к лекарственным препаратам, назначенным детским психиатром. Практически сразу, со слов мамы, в течение 2 недель был замечен положительный эффект, который заключался в следующем: мальчик стал проявлять интерес к окружающему и более контактным с родственниками, сестрами, улучшился сон. Находился на диете около полугода с медленной положительной динамикой.

В 3,5 года обратились к гастроэнтерологу для уточнения необходимости соблюдения БГД. По итогам консультации врач отменил диетотерапию в связи «с отсутствием убедительных данных о наличии целиакии». После отказа от соблюдения диетотерапии ухудшение состояния стало отмечаться через 1–2 мес и носило прогрессирующий характер. Со слов мамы, ребенок находился «в опьяненном состоянии», обучение оказалось невозможным из-за отсутствия концентрации внимания у ребенка. Мальчик перестал понимать обращенную к нему речь, крайне избирательно питался, преимущественно молоком, отказывался от других продуктов.

В связи с ухудшением общего состояния и нарастанием психоневрологической симптоматики в возрасте 5 лет мама вновь ограничила питание мальчика, исключив из рациона не только глютен, но и казеин. Положительный результат от повторного применения диетотерапии родители отметили спустя 6 месяцев после ее начала. В частности, мальчик стал понимать обращенную к нему речь, расширился собственный словарный запас, повысилась социальная адаптация, в т.ч. ребенок начал контактировать со сверстниками, особенно сестрами, появилась концентрация внимания, что повлекло за собой существенную положительную динамику в обучаемости ребенка. Повторно обратились к детскому гастроэнтерологу в возрасте 5 лет 9 мес, консультирован проф. А.А. Звягиным, рекомендовано продолжить строгое соблюдение диетотерапии, учитывая ее эффективность.

В настоящее время продолжительность строгой диетотерапии составляет более 2 лет. Мальчик посещает секцию хоккея около 2 лет, родители отмечают хорошую память, знает много стихов, ходит в детский сад компенсирующего вида, посещает подготовку в 1-й класс общеобразовательной школы.

Во время госпитализации при осмотре рост 111,5 см, масса тела 20 кг, индекс массы тела 16,13 кг/м<sup>2</sup>. Кожа бледно-розовая, гиперпигментация в паховой области, коленных суставах, имеются локальные участки гиперемии с зудом. Подкожная клетчатка развита умеренно, равномерно. Костно-мышечная система развита правильно. Органы дыхания без особенностей. Сердечно-сосудистая система без патологии, выслушивается негрубый систолический шум. Живот мягкий, безболезненный, печень не увеличена. Стул, мочеиспускание не нарушены. Ребенку проведено комплексное обследование, включающее общеклинические, гормональные, инструментальные исследования, определение костного возраста. По итогам госпитализации ребенку установлен диагноз: Гипопитуитаризм. Низкорослость (SDS –2,27), тотальный СТГ-дефицит. Вторичный гипокортицизм, субклиническая форма. Диффузный нетоксический зоб 0–1 степени, эутиреоз. Атопический дерматит, детская форма, ограниченный, обострение. Особенности строения подклапанных структур митрального клапана. Расстройство аутистического спектра.

В дальнейшем ребенок был включен в исследование по гранту Президента РФ, проведено обследование и получены следующие результаты:

- генетическое типирование на наличие HLA-DQ2/DQ8: гаплотипы предрасположенности к целиакии не выявлены;
- антитела к деамидированным пептидам глиадина IgA 4,73 Ед/мл (референсное значение 0–10 Ед/мл);
- иммуноглобулин А 3,61 мг/мл (референсное значение 0,7–4,5 мг/мл);
- антитела к глиадину IgG 0,73 Ед/мл (норма 0–25 Ед/мл).

Таким образом, проведенное обследование позволило исключить целиакию с высокой вероятностью (95–98%), подтвердило высокое качество соблюдения строгой БГД, а в качестве возможного механизма клинической эффективности БГД предположить чувствительность к глютену.

Представленное наблюдение показывает важность индивидуального подхода к назначению БГД детям с РАС, необходимость обследования перед ее началом для исключения различных форм переносимости глютена и повышение уровня знаний гастроэнтерологов и психиатров по вопросам БГД и РАС. В семьях, где имеется ребенок с РАС, социально-психологические трудности, связанные с заболеванием, дополняются трудностями соблюдения БГД, что иногда может быть причиной отказа от диеты. Из сложностей в соблюдении БГД мама Артема Н. отметила те же, что имеются и при целиакии: дополнительная психологическая нагрузка на ребенка/семью; невозможность разнообразить рацион питания ребенка; труднодоступность безглютеновых продуктов [12].

**Конфликт интересов:** исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-114.2017.7.

## Литература

1. 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.
2. Mari-Bauset S, Llopis-González A, Zazpe I, Mari-Sanchis A, Suarez-Varela MM. Nutritional Impact of a Gluten-Free Casein-Free Diet in Child-ren with Autism Spectrum Disorder. J. Autism Dev. Disord, 2016; 46 (2): 673–684.
3. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2015; 8 (6): 572–575.
4. Бавыкина И.А., Звягин А.А., Настаушева Т.Л. Непереносимость глютена и расстройства аутистического спектра: патологический тандем? Вопросы детской диетологии. 2017; 15 (2): 42–44.
5. 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; 12 (4): 436–442.
6. Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. Complement Ther. Med. 2012; 20 (6): 437–440.
7. Buie T. The relationship of autism and gluten. Clin. Ther. 2013; 35 (5): 578–583.
8. Eufemia R, Celli M, Finocchiaro R, Pacifico L, Viozzi L, Zaccagnini M, Cardi E, Giardini O. Abnormal intestinal permeability in children with autism. Acta Paediatr. 1996; 85: 1076.
9. Pusponegoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. Acta Paediatr. 2015; 104 (11): 500–505.
10. Whiteley P, Haracosopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobson J, Seim A, Pedersen L, Schondel M, Shattock P. The Scan Brit randomised, 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.
11. Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. Nutr. Neurosci. 2012; 15 (2): 85–91.
12. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Жаркова И.М., Мирушниченко Л.А. Потенциальные возможности амарантовой муки как безглютенового продукта. Вопросы детской диетологии. 2015; 13 (2): 46–51.

© Коллектив авторов, 2016

DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-6-200-203

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-6-200-203>

Л.А. Федорова<sup>1,2</sup>, Е.С. Пушкова<sup>1,2</sup>, С.Б. Зимин<sup>1</sup>, И.А. Корсунский<sup>1,3</sup>,  
Н.В. Зиновьева<sup>1</sup>, А.П. Продеус<sup>2</sup>, А.А. Корсунский<sup>1,3</sup>

## БОЛЕЗНЬ УИППЛА У РЕБЕНКА С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМ СОСТОЯНИЕМ – СЕЛЕКТИВНЫМ ДЕФИЦИТОМ IgA

<sup>1</sup>ГБУЗ «Детская городская больница № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», <sup>2</sup>кафедра факультетской педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, <sup>3</sup>кафедра педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, РФ



Несмотря на то, что селективный дефицит IgA является наиболее легким по клиническому течению первичным иммунодефицитным состоянием (ПИДС), а болезнь Уиппла – тяжелым инфекционным заболеванием, пациенты с сочетанием этих патологий должны в обязательном порядке наблюдаться иммунологом. При определенных условиях – выраженность инфекционного синдрома, отсутствие эффекта от традиционной терапии – таким детям возможно проведение терапии внутривенным иммуноглобулином в условиях стационара с учетом возможного появления анафилактической реакции. В статье представлено описание наблюдения ребенка с болезнью Уиппла на фоне ПИДС – селективным дефицитом IgA.

**Ключевые слова:** дети, первичные иммунодефицитные состояния, селективный дефицит IgA, болезнь Уиппла.

**Цит.:** Л.А. Федорова, Е.С. Пушкова, Зимин С.Б., И.А. Корсунский, Н.В. Зиновьева, А.П. Продеус, А.А. Корсунский. Болезнь Уиппла у ребенка с первичным иммунодефицитным состоянием – селективным дефицитом IgA. Педиатрия. 2017; 96 (6): 200–203.

### Контактная информация:

**Корсунский Илья Анатольевич** – к.м.н.,  
руководитель консультативно-диагностического  
центра детской иммунологии и аллергологии  
ГБУЗ «Детская городская больница № 9 им.  
Г.Н. Сперанского ДЗМ», асс. каф. педиатрии и  
детских инфекционных болезней педиатрического  
факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
**Адрес:** Россия, 123317, г. Москва,  
Шмитовский проезд, 29  
**Тел.:** (499) 259-01-08, **E-mail:** iliakors@gmail.ru  
Статья поступила 21.10.16,  
принята к печати 17.11.17.

### Contact Information:

**Korsunsky Ilya Anatolievich** – Ph.D., head  
of Consultative-Diagnostic Center of Pediatric  
Immunology and Allergology, G.N. Speransky City  
Children's Hospital № 9, associate prof. of Pediatrics  
and Pediatric Infectious Diseases Department,  
Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow  
State Medical University  
**Address:** Russia, 123317, Moscow,  
Shmitovsky proezd, 29  
**Tel.:** (499) 259-01-08, **E-mail:** iliakors@gmail.ru  
Received on Oct. 21, 2016,  
submitted for publication on Nov. 17, 2017.