

С.И. Полякова¹, Н.Ю. Коровина², А.В. Чаплин¹, Б.А. Ефимов¹, К.А. Мамедова¹,
П.В. Шумилов¹, А.М. Савилова¹, Д.В. Ребриков¹

ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ И КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
²НПЦ детской психоневрологии ДЗМ, Москва, РФ



В обзоре представлены современные сведения о пищевых и микробных нейротоксичных метаболитах в формировании расстройств аутистического спектра (РАС). Раскрыты некоторые патофизиологические механизмы непереносимости глютена, казеина, пищевого белка. В начале изучения находится проблема взаимодействия микробиоты желудочно-кишечного тракта и формирования мозга в аспекте оси «кишка–микробиота–мозг» и РАС.

Ключевые слова: непереносимость глютена, непереносимость белка коровьего молока, гипераммониемия, нейротрансмиттеры, микробиота, дети, расстройства аутистического спектра, пищевое поведение.

Цит.: С.И. Полякова, Н.Ю. Коровина, А.В. Чаплин, Б.А. Ефимов, К.А. Мамедова, П.В. Шумилов, А.М. Савилова, Д.В. Ребриков. Пищевая непереносимость и кишечная микробиота у детей с расстройствами аутистического спектра. *Педиатрия*. 2018; 97 (2): 187–193.

S.I. Polyakova¹, N.Y. Korovina², A.V. Chaplin¹, B.A. Efimov¹, K.A. Mamedova¹,
P.V. Shumilov¹, A.M. Savilova¹, D.V. Rebrikov¹

FOOD INTOLERANCE AND INTESTINAL MICROBIOTA IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS

¹Pirogov Russian National Research Medical University;
²Scientific Practical Center of Pediatric Psychoneurology, Moscow, Russia

The review presents current information on food and microbial neurotoxic metabolites in the formation of autism spectrum disorders (ASD). It reveals some pathophysiological mechanisms of gluten, casein, food protein intolerance. It also discusses the problem of interaction between gastrointestinal tract microbiota and brain formation in the aspect of «gut–microbiota–brain» axis and ASD.

Keywords: gluten intolerance, cow milk protein intolerance, hyperammonia, neurotransmitters, microbiota, children, autism spectrum disorders, food behavior.

Quote: S.I. Polyakova, N.Y. Korovina, A.V. Chaplin, B.A. Efimov, K.A. Mamedova, P.V. Shumilov, A.M. Savilova, D.V. Rebrikov. Food intolerance and intestinal microbiota in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 187–193.

Число больных аутизмом стремительно растет, и к настоящему времени распространенность расстройств аутистического спектра (РАС) достигает 1:68 [1]. Это полиэтиологическое состояние развивается в результате воздействия

сочетанных внешних и внутренних факторов, включая генетическую предрасположенность, ряд диетических составляющих, метаболических изменений и других причин, в совокупности влияющих на формирование мозга. Лечение

Контактная информация:

Полякова Светлана Игоревна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад. В.А. Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 226-40-20, E-mail: Polyakova1963@list.ru
Статья поступила 20.11.17,
принята к печати 16.02.18.

Contact Information:

Polyakova Svetlana Igorevna – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department named after Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 226-40-20, E-mail: Polyakova1963@list.ru
Received on Nov. 20, 2017,
submitted for publication on Feb. 16, 2018.

РАС представляют собой серьезную проблему и имеет целью дальнейшую социализацию и гармоничное развитие ребенка.

Микробиота кишечника (КМБ) в раннем возрасте может влиять на развитие головного мозга через синтезируемые нейроактивные соединения, к которым относятся нейромедиаторы и гормоноподобные вещества: ацетилхолин и другие холины, серотонин, дофамин, норадреналин, гистамин и другие амины, гамма-аминомасляная кислота [2–5]. Дети с РАС имеют разную степень недостаточности в функционировании мозга. Это объясняется нарушением нейронных связей, дисбалансом тормозящих и активирующих биологически активных веществ, что приводит к снижению коммуникативных способностей, невозможности социализации и у части детей к когнитивным нарушениям. Исследование микробиоты/микробиома у детей с аутизмом и РАС началось сравнительно недавно. Важность этих исследований не терпит отлагательств, так как распространенность РАС прогрессивно увеличивается. Влияние микробных или эндогенных метаболитов на мозг определяет социальное поведение, уровень интеллекта, пищевое поведение [5–7].

Пищевое поведение у детей с РАС

Проявлением пищевого инстинкта является чувство голода, физиологическое значение которого заключается в формировании пищевого поведения – поиск и прием пищи. Понятие избирательности аппетита включает в себя три независимых признака: отказ от еды, ограниченный набор продуктов, употребление одного блюда (продукта). Дети с РАС характеризуются нарушением пищевого поведения, отвержены различным гастрономическим ритуалам: сервировке (своей привычной посуде, окружению), месту и времени приема пищи, способу кулинарной обработки и консистенции пищи, температуре, цвету [8, 9]. Нарушения пищевого поведения, пищевые неафобии бывают первыми симптомами формирования РАС. Работы, посвященные нутритивному статусу детей с РАС, достаточно многочисленны, что нашло отражение в обзоре S. Ranjan (2015), объединившем 9 исследований, частота избыточного веса и ожирения отмечена у 10–58% обследованных [10].

Нелюбовь к ряду продуктов продиктована эндогенными химическими превращениями нутриентов, вызывающими ухудшение самочувствия. Довольно широко известен положительный эффект при назначении безглютеновой диеты (БГД), но только у определенной части детей с РАС. На этом примере становится понятен персонифицированный подход к каждому пациенту.

В результате симбионтного пищеварения образуются пептиды, углеводы и полиолы с прямым действием на рецепторы кишки, вызывающие боль, влияющие на моторику, секрецию ферментов и слизи, что формирует

синдром раздраженной кишки (СРК) при их гиперпродукции или неполном гидролизе [10–12]. Продукты, содержащие ферментируемые олиго-, моно-, дисахариды и полиолы, составляют основу FODMAP диеты, эффективность которой продемонстрирована на взрослых больных СРК, психосоматическими нарушениями [13, 14]. FODMAP диета запатентована в 2011 г. Ферментируемые сложные углеводы фруктаны, галактаны в ходе гидролиза образуют сахараиды, вместе с полиолами (сложными спиртами) увеличивают осмоларность содержимого кишки, являются причиной боли, СРК, эрозивных изменений в слизистой оболочке кишки [14, 15]. Повреждение биопленки кишки и всасывание продуктов микробного гидролиза в кровь определяют клиническую симптоматику сочетанного повреждения кишечника, поведения, настроения, эмоционального и интеллектуального статуса. Таким образом, все большее число работ указывает на важность оси «кишечник – микробиота – мозг», раскрывая роль КМБ [15].

Особенности рациона оказывают влияние на состав и свойства КМБ. Некоторые исследования показали, что вегетарианские диеты значительно уменьшают количество бактерий *Bacteroides fragilis*. Голодание (или парентеральное питание) снижает число колониеобразующих единиц в тонкой кишке на несколько порядков [16–23]. Влияние кетогенной диеты на состав КМБ как способ моделирования состава КМБ при РАС показан в эксперименте C. Newell в 2016 г. [21]. В другом исследовании наблюдалось более высокое процентное содержание *Prevotella*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium clostridioforme* и *Faecali bacterium prausnitzii*, но более низкое содержание кластера *Clostridium XIVa* при вегетарианской диете [21, 22].

Непереносимость глютена

Ассоциации непереносимости глютена с психиатрическими расстройствами описаны в середине прошлого века. У лиц с РАС отмечается высокая чувствительность к глиадину, вызывающая целиакоподобный синдром. Употребление глютеносодержащих продуктов приводит к поведенческим пароксизмам даже при случайном нарушении диеты [24, 25]. Известна коморбидность РАС с различными гастроэнтерологическими заболеваниями. Диспепсия возникает вследствие нейронального повреждения при проникновении через поврежденную кишку кишечных метаболитов [25]. Ряд работ о влиянии глютеносодержащих злаков на поведение больных отмечают повышение тревожности и провоцирование аффективных реакций, эмоциональную нестабильность, снижение коммуникабельности. Однако влияние БГД и безказеиновой диеты (БКД) на симптомы аутизма до сих пор были противоречивы и неубедительны [11, 25–30]. Так, данные, полученные H.D. Pusponego, противоречат этому, не было выявлено ухудше-

ния симптомов РАС при добавлении глютена и казеина в рацион [31].

Одним из механизмов чувствительности к глиадину считается молекулярная имитация. Протеины глютена структурно сходны с органоспецифичными протеинами ткани кишечника и мозжечка, именно иммуновоспалительные реакции распространяются и на кишечник, и на мозжечок. Возможно поэтому морфологические изменения пациентов с РАС при аутопсии выявили значимые отклонения в мозжечке.

МРТ у детей с РАС выявила патологическое увеличение размеров лобных долей мозга и изменение их биохимического состава, а именно методом МР-спектроскопии выявлено снижение N-ацетиласпартата, глутамата и глутамина, γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), креатина и холина у детей с РАС [33]. Размер головы у детей с аутизмом в первые годы жизни больше, чем у здоровых детей за счет белого вещества, а именно глии, и пропорционального увеличения мозжечка.

Эти структурные данные и особенности химического состава мозга *in vivo* по данным МР-спектроскопии свидетельствуют о неправильном развитии мозга при аутизме за счет увеличения глии, диспропорционального увеличения белого вещества над серым, признаков аутоиммунного нейровоспаления [33–35]. В проанализированных работах за последние 5 лет, в т.ч. обзорах, показано, что фенотипическая, в т.ч. метаболическая, и генетическая разнородность болезней с проявлениями аутизма требует более жесткого отбора в группы.

Пептиды клейковины – глюморфины 4A, 5A, 4B, 5B обладают иммунореактивными опиоидоподобным действием. Эти пептиды разрушаются ферментом дипептидилпептидазой IV (DPP IV). Оставшийся трипептид (глиадорфин-7) медленно гидролизует и действует как селективный конкурентный ингибитор DPP IV. Полное расщепление глиадина на аминокислоты безопасно и предотвращает накопление эпитопов клейковины, которые провоцируют провоспалительный ответ иммунной системы. Дефицит DPP IV вследствие его ингибции может привести к неполному гидролизу глиадина. Формируется порочный круг, увеличивается присутствие иммунореактивных и опиоидоподобных пептидов, которые являются нейроактивными [36–41]. Эти превращения глиадина и промежуточные метаболиты с опиодным действием оказывают влияние на формирование РАС, поддерживают эндогенную интоксикацию, боли в животе, диспепсию, избирательность аппетита.

Другим неиммунным патогенетическим механизмом боли и депрессии при нецелиакийной непереносимости глютена является не белок глиадин, а фруктаны – ферментируемые микроорганизмами полисахариды пшеницы и других злаков. Поскольку собственных ферментов для гидролиза сложных углеводов у человека нет, ведущим является симбионтное пищеварение. Гиперчувствительность (непереносимость)

к этим злакам связана с увеличением осмотически активных веществ в просвете кишки. Невозможность полного (глубокого) гидролиза глиадина может быть преодолена уменьшением количества субстрата, что является основой FODMAP диеты [40].

Непереносимость белка коровьего молока (БКМ)

Аналогичное глиаморфинам действие оказывают казоморфины–полипептиды бета-казеина. Казоморфины обладают нейропатическим опиодным действием и рассматриваются как триггеры и нейротоксичные агенты в развитии РАС. Молекулярная имитация распространяется и на бета-казеин, структурно схожий с пептидами ткани поджелудочной железы. Искусственное вскармливание с применением цельного молока создает предпосылку к увеличению больных с РАС и девиантным поведением [42, 43].

Исключение из рациона БКМ уменьшает осмолярность химуса за счет низкого уровня лактозы, в этом есть необходимость при неполном гидролизе этого дисахарида. Клинически неполный гидролиз идентичен лактазной недостаточности, сопровождающейся диарейным синдромом, повышением проницаемости стенки кишки, трофическими изменениями слизистой оболочки кишки, вторичными потерями нутриентов вследствие диареи. Не устоявшийся в отечественной литературе термин «leaky gut» [41, 44], «протекающая» кишка характеризует микроповреждения слизистой оболочки с нарушением плотных контактов эпителиоцитов. В понятие «leaky gut» входит 7 признаков: чувствительность к пищевым продуктам, воспалительный процесс в кишечнике, аутоиммунный компонент (опосредован белком зонулином), тиреоидит, мальабсорбция, кожные проявления, проблемы с настроением и аутизм [45]. Определенный интерес представляют результаты исследований КМБ, при которых из фекалий выявлены микроорганизмы (в частности, *Akkermansia muciniphilia*), разрушающие муциновый слой кишки, что увеличивает проницаемость ее для метаболитов и токсинов [46, 47].

Непереносимость мяса и других белков

Непереносимость белковой пищи представляет собой физиологическую защиту от интоксикации аммонием. Пищевые предпочтения детей, вероятно, обусловлены генетическими особенностями метаболизма [48]. Так, у больных с нетипичными формами болезней цикла образования мочевины и уровнем аммония выше референсных значений отмечались нарушения поведения, когнитивная недостаточность и хроническая энцефалопатия [49, 50].

Некоторые аминокислоты, в частности глутаминовая кислота (Glu), действуют как нейротрансмиттеры. Избыток Glu приводит к гибели нейронов и играет важную роль в патофизиологии нейропсихиатрических расстройств.

Высокие уровни Glu были обнаружены в фекальных образцах детей с аутизмом. Поскольку она играет роль в развитии мозга, результаты подтверждают гипотезу о том, что глутаматергическая нейротрансмиссия участвует в РАС. Были сделаны выводы о нарушении формирования мозга на ранних этапах РАС, разрастании и увеличении размеров мозга за счет не нейронных тканей, а вероятно глиальных клеток, в т.ч. под воздействием аммиака [50–54]. Концентрация аммония в тканях и мозге в частности в 10 раз выше, чем в крови, но именно мозг наиболее чувствителен в гипераммониемии. Патогенез влияния аммиака на ЦНС связан с нарушением цикла Кребса и снижением синтеза АТФ [54, 55]. Аммоний вызывает защелачивание крови, тормозит газообмен за счет увеличения сродства гемоглобина к кислороду, формируя порочный круг – гипоксия приводит к тахипноэ, гипокапнии, дыхательному алкалозу, сочетанию метаболического и дыхательного алкалоза, алкалоз усугубляет нарушение газообмена и повреждает клеточный Na⁺/K⁺ насос. В клетке глутамин (Gln) и аспарагин дезаминируются соответственно глутаминазой и аспарагиназой с образованием иона аммония, соответственно, чем выше уровень глутамина, тем выше уровень аммиака и наоборот. Цикл может многократно повторяться, поддерживая интоксикацию, вызывая дефицит γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), тормозного медиатора нервной системы [52, 56].

Krajmalnik-Brown и соавт. описали смещение («гипервестернизацию») КМБ у детей РАС в сторону «запада» с преобладанием рафинированных углеводов, фастфуда, полуфабрикатов, консервантов и ограничением растительных продуктов. Они предположили, что это изменение «может указывать на то, что различия в КМБ, обусловленные уникальными аспектами западного образа жизни по сравнению с развивающимся миром, приводят к уникальной композиции КМБ при РАС» [57].

Роль КМБ в симбионтном гидролизе нутриентов и формировании мозга

Не только количественные характеристики КМБ, но ее энзиматическое многообразие обеспечивают переваривание компонентов пищи, которые не в состоянии перевариваться собственными ферментами человека. Расстройства ЖКТ (диарея, запор, вздутие живота и гастроэзофагеальный рефлюкс) являются сопутствующей патологией аутизма и имеют значительную корреляцию со степенью функциональности РАС. Анализ фекалий пациентов с РАС показал, что их КМБ значительно отличается от контроля [4–6, 58]. Отмечены снижение численности *Bacteroidetes*, бифидобактерий и лактобацилл при РАС и значимое увеличение количества представителей родов *Clostridium*, *Sutterella*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, семейства *Alkalganaceae*, отмечен дисбаланс соотношения типов *Bacteroidetes/Firmicutes* [3, 5, 50, 51, 56].

Bacteroidetes чрезмерно представлены в фекалиях детей с РАС, присутствие рода *Prevotella* и других микроорганизмов, хотя и в меньших количествах, описано в кишечнике детей с РАС. *Prevotella* обладает способностью синтезировать витамин В₁, который ослабляет симптомы РАС. Кроме того, *Propionibacterium* и *Clostridium*, которые чрезмерно представлены в кишечнике детей с РАС, продуцируют пропионовую кислоту, короткоцепочечную жирную кислоту, способную проникать через гематоэнцефалический барьер. Пропионаты связываются с ацетил-CoA и ацетил-карнитином, снижая энергетический потенциал митохондрий. Эксперименты показали, что введение пропионовой кислоты молодым мышам вызывает умственную отсталость, симптомы типичные для аутизма – когнитивные нарушения, нейровоспалительный ответ и стереотипическое поведение. Противоположное мнение о месте пропионатов в развитии РАС подтверждается отсутствием симптомов РАС у больных редким метаболическим заболеванием – пропионовой ацидезией, а также у детей с транзиторной пропионовой гиперацидезией, связанной с дефицитом биотина или витамина В₁₂ на фоне избыточного бактериального роста в тонкой кишке [59, 60].

Основные метаболиты, потенциально влияющие на развитие и повреждение ЦНС, в т.ч. связанные с КМБ, распространены и участвуют в биохимических реакциях разного уровня:

1) карбоновые кислоты: муравьиная, валериановая и изовалериановая, капроновая и изокапроновая, щавелевая, молочная, янтарная, щавелево-уксусная, α -кетоглутаровая: соотношение дикарбоновых кислот в фекалиях характеризует ферментную активность как анаэробов, так и аэробов в гидролизе углеводов;

2) короткоцепочечные жирные кислоты, являясь представителями карбоновых кислот, являются регуляторными молекулами в обмене холестерина, лептина, глюкозы, жирных кислот, обладают противовоспалительной активностью и ингибируют опухолевый рост;

3) аммиак и алифатические амины отражают декарбоксилазную активность микроорганизмов толстой кишки;

4) Р-крезол – маркер метаболизма L-тирозина микрофлорой;

5) меркаптаны – продукт гнилостного разложения белка, сероводород – серосодержащих аминокислот, скатол, индол – конечный продукт гидролиза триптофана.

Гипотеза повреждения ЦНС микробными метаболитами объясняется сложным механизмом взаимодействия КМБ, проницаемости кишечного барьера для пищевых антигенов, иммунологическими реакциями организма хозяина и иммуногенными белками КМБ, токсинов микробного происхождения [58, 59]. Место пребиотиков определено, в частности, *Lactobacillus farciminis*, в восстановлении интестинального барьера, предотвращении транслокации пато-

генной флоры, стимуляции секреторного IgA, выработки муцина и местных антиоксидантов [51, 60].

Некоторые представители микрофлоры продуцируют, а другие утилизируют молекулы нейрорхимического действия. Сложные углеводы ферментируются в короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), а именно бутират, ацетат, пропионат [56–59]. По мнению J. Pangborn, флора ЖКТ разрушает экзогенный глутамин и другие аминокислоты до токсичных метаболитов, в т.ч. аммония, автор предлагал проводить превентивное «очищение» кишки антибиотиками перед назначением любых аминокислот, кроме таурина [19]. *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* продуцируют ГАМК (GABA), *Escherichia spp.* и *Saccharomyces spp.* – норадреналин, *Candida spp.*, *Streptococcus spp.* и *Escherichia spp.* – серотонин, *Bacillus spp.* – допамин, *Lactobacillus spp.* – ацетилхолин [56].

Повреждающее действие микрофлоры на кишечную стенку приводит к нарушению барьерной функции и проникновению метаболитов в системный кровоток, некоторые микроорганизмы инициируют и поддерживают воспалительные и иммунные механизмы [12, 15, 38, 45–47, 60]. Подчеркнуто значение следующих метаболитов КМБ с нейропатическим действием: НРНА (3-(3-гидроксифенил)-3-гидроксипропионовая кислота) как маркер избытка *Clostridium spp.*, р-крезол повышается в моче у детей с РАС [57, 58]. Экспериментальное исследование 322 метаболитов обнаружило значимость 4-этилфенилсульфата, который продуцируется аномальной КМБ и в 46 раз превышает норму, при этом устранение *Bacteroides fragilis* нормализует и флору, и концентрацию метаболита, улучшая симптомы РАС [3]. Кроме того, нарушение цепи «мозг–микробиота» приводит к развитию воспалительных болезней кишечника у больных с хроническим стрессом, депрессивными расстройствами и функциональным нарушениям ЖКТ [3] и развитию тревожных и депрессивных состояний, показан психобиотический эффект флоры.

Обсуждение

Диагноз аутизма (РАС) устанавливается, как правило, после 3 лет, тогда как прогнозировать формирование аутистических черт можно

с 1–1,5 лет. Необходим алгоритм ранней диагностики РАС, сочетающий исследование КМБ, некоторых нейротоксичных метаболитов, синтезируемых флорой. Исследование фекальной микробиоты культуральными методами неинформативно и не может быть рекомендовано для определения микрофлоры кишечника. На сегодняшний день доступен мониторинг аммония, аминокислот, некоторых нейротрансмиттеров, роль КМБ в синтезе и утилизации которых еще предстоит изучить. Также в дальнейших исследованиях целесообразно уточнить специфику пищевого поведения у детей с РАС, несбалансированное и недостаточное питание приводит к нутритивной недостаточности организма хозяина и голоданию его флоры.

Другой, аллергический, механизм нейронального повреждения, перекрестные реакции на пищевые продукты реализуются через тучные клетки, содержащие гранулы с серотонином, гепарином, фактором некроза опухоли (TNF), гистамином. Дегрануляцию тучных клеток вызывают различные экзогенные факторы: протеины глютена и казеина, клостридии и другие микроорганизмы, продуцируемые ими липополисахариды, жирные кислоты, нейропептиды, стресс. Дети с аутизмом имеют очень высокий уровень стресса, как от сенсорной перегрузки, так и от боли. Непереносимость пищевых белков и сложных углеводов, обусловленная генетическими факторами организма хозяина и микробов, населяющих его кишечник, оказывает влияние на мозг. Особенности собственного и симбионтного пищеварения у детей должны углубленно изучаться с позиции индивидуальной чувствительности к метаболитам с нейротоксическим действием. Таким образом, коррекция РАС возможна в нескольких направлениях – КМБ, персональной диеты и лекарственной терапии. Пока мы имеем лишь эмпирический подход к диетологическому лечению РАС, с применением БГД и БКД, к использованию антибиотиков и пробиотиков. Таким образом, обозначенные в этом обзоре «белые пятна» на карте изучения аутизма могут стать отдельными научными исследованиями.

Финансирование: исследование проводится при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № №17-15-01488).

Литература

1. Siu MT, Weksberg R. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder. Adv. Exp. Med. Biol. 2017; 978: 63–90.
2. Louis P. Does the human gut microbiota contribute to the etiology of autism spectrum disorders? Dig. Dis. Sci. 2012; 57 (8): 1987–1989.
3. West PR, Amaral DG, Bais P, Smith AM, Egnash L, Ross ME, Palmer JA, Fontaine BR, Conard KR, Corbett BA, Cezar GG, Donley EL, Burrier RE. Metabolomics as a tool for discovery of biomarkers of autism spectrum disorders in the blood plasma of children. PLoS One. 2014; 9 (11): 1–12.
4. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? Neurogastroenterol. Motil. 2013; 25 (9): 713–719.
5. Foster J, Lyte M, Meyer E, Cryan J. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. Int. Journal of Neuropsychopharmacology. 2016; 19 (5): 1–7.
6. Аверина О.В., Даниленко В.Н. Микробиота кишечника человека: роль в становлении и функционировании нервной системы. Микробиология. 2017; 86 (1): 5–24.
7. Mayer EA, Padua D, Tillisch K. Altered brain-gut axis in autism: comorbidity or causative mechanisms? Bioessays. 2014; 36 (10): 933–939.
8. Volkert V, Vaz P. Recent studies on feeding problems in children with autism. J. of Applied Behavior Analysis. 2010; 43 (1): 155–159.
9. Bandini L, Anderson S, Curtin C, Cermak S, Evans E,

Scampini R, Maslin M, Must A. Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorders and Typically Developing Children. *The Journal of Pediatrics*. 2010; 157 (2): 259–264.

10. Ranjan S, Nasser J. Nutritional status of individuals with autism spectrum disorders: do we know enough? *Advances in Nutrition*. 2015; 6: 397–407.

11. Navarro E, Araya M. Non-celiac gluten sensitivity: Another condition that responds to gluten. *Rev. Med. Chil*. 2015; 143 (5): 619–626.

12. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland N. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front. Cell Neurosci*. 2015; 9: 392–412.

13. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am. J. Gastroenterol*. 2011; 106 (3): 508–514.

14. Tuck CJ, Muir JG, Barrett JS, Gibson PR. Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: role in irritable bowel syndrome. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2014; 8: 819–834.

15. Шендеров Б.А. Микробиологическая эпигенетика стресса, заболеваний, здоровья и долголетия. *Вестник восстановительной медицины*. 2016; 1: 21–28.

16. Barrett JS. How to institute the low-FODMAP diet. *J. Gastroent. Hepatol*. 2017; 32 (1): 8–10.

17. Glick-Bauer M, Yeh Ming. The Health Advantage of a Vegan Diet: Exploring the Gut Microbiota Connection. *Nutrients*. 2014; 6: 4822–4838.

18. Oriach C, Robertson R, Stanton C, Cryan J, Dinan T. Food for thought: The role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clinical Nutrition Experimental*. 2016; 6: 25–33.

19. Pangborn JB. Nutritional supplement use for autistic spectrum disorder. San Diego: CA: Autism research institute, 2013: 202.

20. Magnusson KR, Hauck L, Jeffrey BM, Elias V, Humphrey A, Nath R, Perrone A, Bermudez LE. Relationships between diet-related changes in the gut microbiome and cognitive flexibility. *Neuroscience*. 2015; 300: 128–140.

21. Newell C, Bomhof MR, Reimer RA, Hittel D. Ketogenic diet modifies the gut microbiota in a murine model of autism spectrum disorder. *Mol. Autism*. 2016; 7 (1): 37.

22. Ferrocino I, Di Cagno R, De Angelis M, Turroni S, Vannini L, Bancalari E, Rantsiou K, Cardinali G, Neviani E, Cocolin L. Fecal microbiota in healthy subjects following omnivore, vegetarian and vegan diets: culturable populations and rRNA DGGE profiling. *PLoS One*. 2015; 6: 10.

23. Matijasic BB, Obermajer T, Lipoglavsek L, Grabnar I, Avgustin G, Rogelj I. Association of dietary type with fecal microbiota in vegetarians and omnivores in Slovenia. *Eur. J. Nutr*. 2014; 53 (4): 1051–1064.

24. Nylund L, Kaukinen K, Lindfors K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Clin. Nutrition Experimental*. 2016; 6: 17–24.

25. Buie T. The relationship of autism and gluten. *Clinical Therapeutics*. 2013; 35 (5): 578–583.

26. Knivsberg AM. Randomised Controlled Study of Dietary Intervention in Autistic Syndromes. *An International Journal on Nutrition, Diet and Nervous System*. 2002; 5 (4): 251–261.

27. Lange KW, Hauser J, Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015; 18 (6): 572–575.

28. Hyman S, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, Wang H, Smith T. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2016; 46 (1): 205–220.

29. Catassi C. Gluten sensitivity. *Ann. Nutr. Metab*. 2015; 67 (2): 16–26.

30. Czaja-Bulsa G. Non coeliac gluten sensitivity – a new disease with gluten intolerance. *Clinical Nutrition*. 2015; 34: 189–194.

31. Pusponogoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastra-moro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2015; 104 (11): 500–505.

32. Hopf KP, Madren E, Santianni KA. Use and Perceived Effectiveness of Complementary and Alternative Medicine to Treat and Manage the Symptoms of Autism in Children: A Survey of Parents in a Community Population. *J. Altern. Complement. Med*. 2016; 22 (1): 25–32.

33. Baruth JM, Wall CA, Patterson MC, Port JD. Proton magnetic resonance spectroscopy as a probe into the pathophysiology of autism spectrum disorders (ASD): a review. *Autism Res*. 2013; 6 (2): 119–133.

34. Belmonte M, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger L, Carper R, Webb S. Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity. *J. of Neuroscience*. 2004; 24 (42): 9228–9231.

35. Ford TC, Crewe DA. Comprehensive Review of the (1)H-MRS Metabolite Spectrum in Autism Spectrum Disorder. *Front. Mol. Neurosci*. 2016; 9: 14–41.

36. Pennesi C, Klein L. 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.

37. Balakireva A, Zamyatnin A. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities. *Nutrients*. 2016; 8 (10): 644–672.

38. Dettmer K, Hanna D, Whetstone P, Hansen R, Hammock BD. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an on-line SPE-HPLC – tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory. *Anal. Bioanal. Chem*. 2007; 388 (8): 1643–1651.

39. DePunder K, Pruijboom L. The Dietary Intake of Wheat and Other Cereal Grains and Their Role in Inflammation. *Nutrients*. 2013; 5 (3): 771–787.

40. Elgun S, Keskiner A, Kumbasar H. Dipeptidyl-peptidase IV and adenosine deaminase activity. Decrease in depression. *Psychoneuroendocrinology*. 1999; 24 (8): 823–832.

41. El-Salhy M, Gundersen D. Diet in irritable bowel syndrome. *Nutr. J*. 2015; 14: 36.

42. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten – and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2004; 2: 20.

43. Agostoni C, Turck D. Is Cow's Milk Harmful to a Child's Health? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011; 53 (6): 594–600.

44. Bonfrate L, Tack J. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: current knowledge, perspectives and therapeutic options. *Scand. J. Gastroenterol*. 2013; 48 (9): 995–1009.

45. De Melo L, Nunes S, Anderson G, Vargas H, Barbosa D, Galecki P, Carvalho A, Maes M. Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017; 78: 34–50.

46. Rao M, Gershon M. The bowel and beyond: the enteric nervous system in neurological disorders. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2016; 13: 517–528.

47. Shim JO. Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr*. 2013; 16 (1): 17–21.

48. Wang J, Gong J, Li L, Chen Y, Liu L, Gu H, Luo X, Hou F, Zhang J, Song R. Neurexin gene family variants as risk factors for autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2018; 11 (1): 37–43.

49. Gardeitchik T, Humphrey M, Nation J, Boneh A. Early clinical manifestations and earthing patterns in patients with urea cycle disorders. *J. Pediatrics*. 2012; 161: 328–332.

50. Rüggeger C, Linder M, Ballhausen D, Baumgarten M, Beblo S, Das A, Gautschi M, Glahn EM, Grinert SC, Hennermann J, Hochuli M, Huemer M, Karall D, Kölker S, Lachmann RH, Lotz-Havla A, Möslinger D, Nuoffer JM, Plecko B, Rutsch F, Santer R, Spiekerkoetter U, Staufner C, Stricker T, Wijburg FA, Williams M, Burgard P, Häberle J. Cross-sectional observational study of 208 patients with non-classical urea cycle disorders. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2014; 37: 21–30.

51. De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazanetti DI, Cristofori F, Guerzoni ME, Gobbetti M, Francavilla R. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS One*. 2013; 8 (10): e76993. PMID: 24130822.

52. Cai J, Ding L, Zhang JS, Xue J, Wang LZ. Elevated plasma levels of glutamate in children with autism spectrum disorders. *Neuroreport*. 2016; 27 (4): 272–276.

53. Rose C. Effect of ammonia on astrocytic glutamate uptake-release mechanisms. *J. Neurochem*. 2006; 97 (1): 11–15.

54. Felipe V, Butterworth R. Neurobiology of ammonia. *Progr. Neurobiol*. 2002; 67 (4): 259–279.

55. Cochran DM, Sikoglu EM, Hodge SM, Edden RA., Foley A, Kennedy DN, Moore CM, Frazier JA. Relationship among Glutamine, γ -Aminobutyric Acid, and Social Cognition in Autism Spectrum Disorders. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*. 2015; 25 (4): 314–322.

56. Yunes R, Poluektova E, Dyachkova M, Klimina K, Kovtun A, Averina O, Orlova V, Danilenko V. GABA production

and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016; 42: 197–204.

57. *Krajmalnik-Brown R, Lozupone C, Kang D-W, James A*. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease. *Microbial Ecology in Health & Disease*. 2015; 26: 26914.

58. *Mangiola F, Ianiro G, Francesco F, Fagioli S, Gasbarrin G, Gasbarrini A*. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J. Gastroenterology*. 2016; 22 (1): 361–368.

59. *El-Ansary A, Bacha A, Kotb M*. Etiology of autistic features: the persisting neurotoxic effects of propionic acid. *J. of Neuroinflammation*. 2012; 9: 74–88.

60. *Goof P*. Autism and propionic acid. *AO Autism*. 2014; 2 (2): 12–16.

© *Нетребенко О.К., Украинцев С.Е., 2018*

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-193-199
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-193-199>

О.К. Нетребенко^{1,2}, С.Е. Украинцев²

МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ И СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА: ОБЩИЕ ИСТОКИ ИЛИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД?

¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,

²Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей МЗ РФ, Москва, РФ



В статье обсуждаются данные литературы о механизмах развития младенческих кишечных колик (МКК), синдрома раздраженного кишечника (СРК) с целью определения их возможных связей и инструментов профилактики. Действительно, в целом ряде случаев у детей с абдоминальными болями и СРК выявляется наличие МКК в анамнезе. Механизмы развития этих функциональных гастроинтестинальных расстройств связаны с нарушением кишечной микробиоты (КМБ), которое сопровождается нарушением моторики, повышенным газообразованием, увеличением болевой чувствительности. Еще одним доказательством связи МКК и СРК, помимо общих механизмов развития, являются общие подходы к лечению. Включение *L. reuteri* в спектр мероприятий для купирования СРК и МКК способствует уменьшению интенсивности болевых ощущений, нормализации состава КМБ.

Ключевые слова: младенческие кишечные колики, синдром раздраженного кишечника, абдоминальные боли, пробиотики, *L. reuteri*.

Цит.: *О.К. Нетребенко, С.Е. Украинцев. Младенческие колики и синдром раздраженного кишечника: общие истоки или последовательный переход? Педиатрия. 2018; 97 (2): 193–199.*

О.К. Netrebenko^{1,2}, S.E. Ukraintsev²

INFANTILE COLIC AND IRRITABLE BOWEL SYNDROME: COMMON ORIGINS OR CONSISTENT TRANSITION?

¹Pirogov Russian National Research Medical University; ²National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

The article discusses literature data on the mechanisms of infantile intestinal colic (IIC) development, irritable bowel syndrome (IBS) to determine their possible relationships and prevention measures. Actually, in a number of cases in children with abdominal pain and IBS, there is a history of IIC. The mechanisms of these functional gastrointestinal disorders development are associated with the intestinal microbiota (IMB) disorder, which is accompanied by motility disorder, increased gas production, increased pain sensitivity. Another proof of the relationship

Контактная информация:

Нетребенко Ольга Константиновна – д.м.н.,
проф. каф. госпитальной педиатрии им. акад.
В.А. Таболина ФГБОУ ВО РНИМУ им.
Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,
ул. Островитянова, 1
Тел.: (916) 293-12-05,
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com
Статья поступила 26.02.18,
принята к печати 20.03.18.

Contact Information:

Netrebenko Olga Konstantinovna – MD., prof.
of Hospital Pediatrics Department named after
Academician V.A. Tabolin, Pirogov Russian National
Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow,
Ostrovityanova str., 1
Tel.: (916) 293-12-05,
E-mail: olga.netrebenko@ru.nestle.com
Received on Feb. 26, 2018,
submitted for publication on Mar. 20, 2018.