

© БАВЫКИНА И.А., 2021

УДК 616.34-008.6-053.2

Бавыкина И.А.

Уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от стиля питания

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, 394036, Воронеж, Россия

Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein, I-FABP), является биомаркером повышенной проницаемости кишечника. I-FABP экспрессируется исключительно в тонкой кишке и высвобождается из клеток после повреждения тканей кишечника.

Цель работы — определить изменения уровней I-FABP у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) в зависимости от их приверженности к соблюдению безглютеновой диеты.

Материалы и методы. Обследованы 85 детей в возрасте 3–15 лет с установленными РАС. Первую группу составили 36 пациентов с аутизмом, приверженных к соблюдению безглютеновой диеты более 6 мес, 2-ю — 49 детей с РАС, не имеющих диетических ограничений. Значимых возрастных различий между обследованными детьми не выявлено. У всех пациентов проведен анализ содержания I-FABP в крови.

Результаты. Установлено, что дети, использующие диетотерапию, имеют более низкие показатели проницаемости кишечника. Средние уровни I-FABP в крови у детей с РАС, соблюдавших безглютеновую диету, составили $156,20 \pm 102,16$ пг/мл, при несоблюдении диетотерапии средние концентрации I-FABP в крови были равны $528,26 \pm 255,95$ пг/мл. В связи с тем, что I-FABP является маркером проницаемости тонкого кишечника, можно полагать, что детей с РАС, не придерживающихся безглютеновой диеты, проницаемость кишечника выше, чем у сверстников с аутизмом, длительно исключаящих глютен из рациона питания.

Обсуждение. Необходимо проведение исследований для определения значения изменений концентраций I-FABP в этиологии и клинике РАС у детей. Перед использованием диетотерапии всем пациентам с аутизмом нужно рекомендовать консультацию гастроэнтеролога для определения необходимости соблюдения безглютеновой диеты и динамического контроля её эффективности в случае использования.

Ключевые слова: дети; аутизм; безглютеновая диета; интестинальный белок, связывающий жирные кислоты; проницаемость кишечника

Для цитирования: Бавыкина И.А. Уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от стиля питания. *Российский педиатрический журнал*. 2021; 24(2): 92-95. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-92-95>

Для корреспонденции: Бавыкина Ирина Анатольевна, ст. науч. сотр. НИИ экспериментальной биологии и медицины, ассистент каф. госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, e-mail: i-bavikina@yandex.ru

Финансирование. Автор статьи является стипендиатом Президента Российской Федерации на 2019–2021 годы для молодых учёных и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

Конфликт интересов. Автор заявила об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие. От родителей пациентов было получено информированное согласие.

Поступила 19.03.2021

Принята к печати 22.04.2021

Опубликована 14.05.2021

Irina A. Bavykina

The level of intestinal protein binding fatty acids in children with autism spectrum disorders, depending on the style of nutrition

Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

Introduction. Autism spectrum disorders are a widespread pathology, but the etiological factors of their occurrence have not yet been established. **The aim** of the study was to compare the levels of I-FABP in children with autism spectrum disorders, depending on the adherence to a gluten-free diet.

Materials and methods. The study included 36 patients with autism committed to a gluten-free diet for more than six months and 49 patients with autism spectrum disorders who did not have dietary restrictions. There are no statistically significant age differences between the groups. The patients were evaluated and compared with the level of intestinal protein binding fatty acids.

Results. Children using diet therapy were found to have significantly lower intestinal permeability. In particular, the average level of I-FABP in children with autism spectrum disorders followed a gluten-free diet is 156.20 ± 102.16 pg/ml, with non-compliance with diet therapy. The average value of the index is diagnosed at the level of 528.26 ± 255.95 pg/ml because the protein binding fatty acids are a marker of small intestine permeability. Children with autism spectrum disorders without adherence to a gluten-free diet show intestinal permeability higher than that of their peers with autism, who long exclude gluten from the diet.

Conclusions. Further research is needed to assess the significance of the intestinal fatty acid-binding protein in the etiology and clinical presentation of various diseases, particularly in autism spectrum disorders. Before using diet therapy, all patients with autism need to consult a gastroenterologist to objectively assess the need for its compliance and dynamic monitoring of its effectiveness in case of use.

Keywords: children; autism; intestinal protein binding fatty acids; diet therapy of autism spectrum disorders; small intestine permeability

For citation: Bavykina I.A. The level of intestinal protein binding fatty acids in children with autism spectrum disorders, depending on the style of nutrition. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2021; 24(2): 92-95. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2021-24-2-92-95>

For correspondence: Irina A. Bavykina, senior researcher of the Research Institute of Experimental Biology and Medicine, assistant of the Department of hospital and polyclinic pediatrics of the Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 394036, Russian Federation, e-mail: i-bavikina@yandex.ru

Information about the author:

Bavykina I.A., <https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

Acknowledgment. The author of the article is a scholarship of the President of the Russian Federation for 2019–2021 for young scientists and postgraduates engaged in promising research and development in priority areas of modernization of the Russian economy.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Informed consent. Informed consent was received from the patients' parents.

Received: March 19, 2021

Accepted: April 22, 2021

Published: May 14, 2021

Определение новых возможностей диагностики и терапии расстройств аутистического спектра (РАС) у детей связано с высокой распространённостью этих форм патологии, отсутствием признанных этиологических факторов возникновения заболевания, широким разнообразием терапевтических подходов [1–5].

В протоколы терапевтического сопровождения детей с РАС использование безглютеновой диеты (БГД) не включено, но часто пациенты придерживаются диетотерапии [6–8]. F. Ghalichi и соавт. показали, что у 43 из 80 детей с РАС имеются жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта [9]. При соблюдении БГД число пациентов с такими жалобами уменьшалось более чем в 3,4 раза — с 40,6% до 17,1%. При наблюдении за детьми, которые продолжили придерживаться обычного рациона питания, установлено, что частота жалоб увеличивалась с 42,5% до 44,1%. Аналогичные изменения отмечены среди поведенческих расстройств. При использовании БГД у всех детей с РАС выявлено значимое уменьшение частоты симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и психоневрологической сферы [10].

Эффективность БГД у детей с РАС определяют по наличию нецелиакийной неаллергической чувствительности к глютену [11]. Однако A.C. Vreugdenhil и соавт. не выявили положительной динамики от использования БГД в течение 4 нед пациентами с РАС [12]. Отсутствие единства по вопросу о необходимости ограничения глютена у пациентов с РАС приводит к тому, что родители самостоятельно начинают использовать БГД в поиске альтернативных методов терапии [8, 13].

Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP)), относится к новым перспективным неинвазивным биомаркерам повышенной проницаемости кишечника [11, 14]. I-FABP высвобождается внеклеточно после повреждения тканей тонкого кишечника [15]. Средние концентрации I-FABP в крови здоровых лиц колеблются от 55 до 172,7 пг/мл [16]. При определении значимости применения I-FABP в качестве диагностического маркера целиакии и контроля эффективности использования БГД показано, что у 61 из 90 детей с целиакией имеются повышенные уровни I-FABP в крови, которые нормализовались после 6 нед ограничения глютена этими пациентами [17].

Цель работы — определить изменения уровней I-FABP у детей с РАС в зависимости от их приверженности к соблюдению БГД.

Материалы и методы

Обследовано 85 детей в возрасте 3–15 лет с установленным диагнозом РАС. В 1-ю группу вошли 36 пациентов, приверженных к соблюдению БГД более 6 мес (средний возраст $6,8 \pm 3,0$ года), во 2-ю — 49 детей, не имевших ограничений в питании (средний возраст $6,2 \pm 2,6$ года). Материалом служила венозная кровь, взятая из локтевой вены натощак, содержание I-FABP определяли методом иммунофермент программ «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.»).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Родители всех пациентов подписали добровольное письменное информированное согласие на участие в работе.

Результаты

Средние уровни I-FABP в крови детей 1-й группы составили $156,20 \pm 102,16$ пг/мл ($48,23$ – $521,10$ пг/мл); $\delta = 17,03$; 25-й квартиль — 92,70, 75-й квартиль — 197,20 пг/мл, медиана — 107,40 пг/мл (рис. 1).

У детей 2-й группы средняя концентрация I-FABP в крови составила $528,26 \pm 255,95$ пг/мл ($70,5$ – 1115 пг/мл), медиана — 533,7 пг/мл; ошибка среднего — 36,56; 25-й квартиль — 323,1 пг/мл, 75-й квартиль — 736,8 пг/мл (рис. 2).

При проверке распределения концентраций I-FABP в выборках на нормальность по критерию Шапиро–Уилка установлено, что этот показатель не подчиняется гауссовскому распределению (для 1-й группы — $W = 0,610994$; $p = 0,000000$; для 2-й — $W = 0,946923$; $p = 0,027767$), поэтому для сравнения значений между группами был применён тест Манна–Уитни.

Проведённый анализ показал, что у детей с РАС, не соблюдающих БГД, содержание I-FABP в крови было существенно увеличено по сравнению с его концентрацией у сверстников, использующих диетотерапию в качестве дополнительного метода лечения аутизма.

При сравнении групп с использованием теста Манна–Уитни:

- Rank Sum (1-я группа) = 810;
- Rank Sum (2-я группа) = 2845;
- $U = 144$;
- $Z = -6,56370$, $p = 0,00$;
- $Z\text{-adjusted} = -6,56373$, $p = 0,00$.

Обсуждение

Проведённые нами исследования показали, что средний уровень I-FABP в крови детей с РАС, соблюдающих БГД, был более чем в 3,4 раза ниже, чем при несоблюдении пациентами БГД.

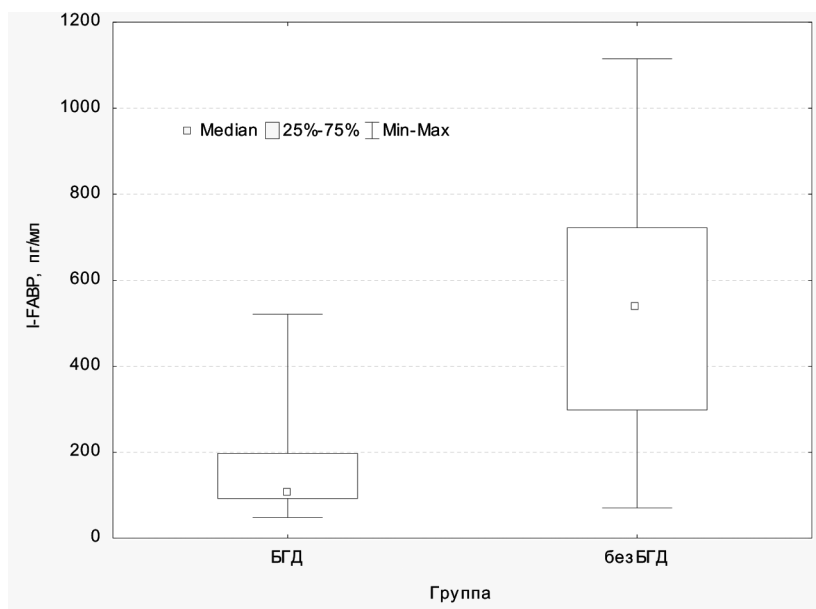


Рис. 1. Медиана, интерквартильный размах и значения I-FABP в крови детей с РАС в зависимости от стиля питания.

Fig. 1. Median, interquartile range, and I-FABP values in the blood of children with autism spectrum disorders, depending on the nutrition style.

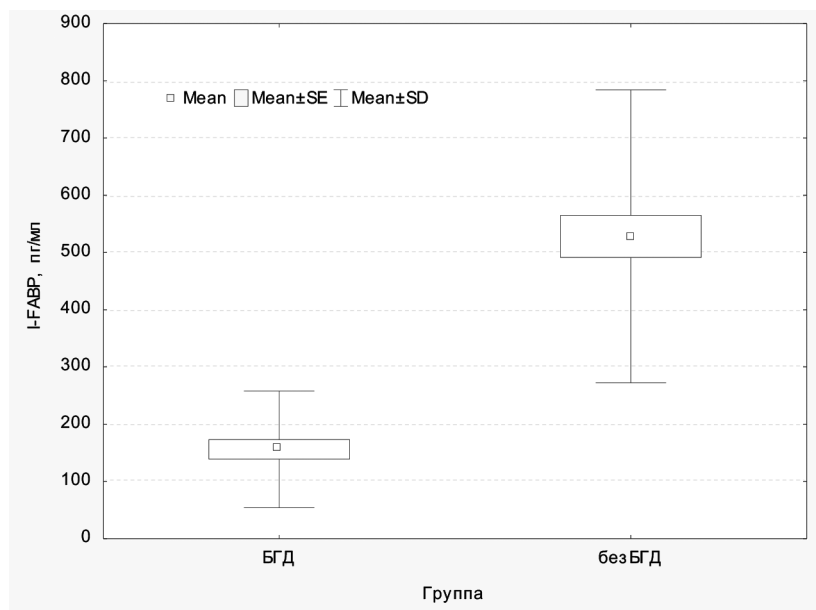


Рис. 2. Среднее, ошибка среднего (Se) и стандартное отклонение у детей с РАС в зависимости от стиля питания.

Fig. 2. Mean, mean error (Se), and standard deviation in children with autism spectrum disorders depending on eating style.

При наблюдении в течение более 6 мес за детьми с РАС, приверженными к длительному использованию БГД, уровень I-FABP существенно не увеличивался в отличие от детей с аутизмом, придерживающихся обычного питания, что свидетельствует о большем уровне проницаемости кишечника у детей с аутизмом [18].

Ранее изучалась диагностическая ценность определения белков двух классов, связывающих жирные кислоты, — I-FABP и L-FABP — до и после введения БГД по сравнению с таковыми у здоровых людей. В исследование были включены 26 здоровых и 13 пациентов с подтвержденной

при биопсии целиакией, из них у 10 была выполнена повторная оценка уровней FABP через 1 год с момента исключения глютена из рациона. Установлено, что уровень FABP в крови значительно превышал таковой у пациентов с целиакией по сравнению со здоровыми в контрольной группе (I-FABP: 784,7 и 172,7 пг/мл, $p < 0,001$; L-FABP: 48,4 и 10,4 нг/мл; $p < 0,001$). При повторном обследовании после годичного курса БГД выявлено, что концентрация маркеров приходит в норму [19]. Эти данные свидетельствуют о том, что определение I-FABP можно использовать в качестве неинвазивного метода оценки поражения кишечника при целиакии. Было показано также, что I-FABP может быть эффективным показателем при мониторинге качества соблюдения БГД. При соблюдении БГД уже в течение первых 6 нед содержание I-FABP в крови уменьшалось до уровней у пациентов контрольной группы [20, 21].

Таким образом, анализ содержания I-FABP в плазме крови в дополнение к серологическим и генетическим тестам позволяет проводить неинвазивную диагностику целиакии у детей. Определение I-FABP в крови может служить ранним тестом для выявления энтеропатии, вызванной глютеном, у детей [22, 23]. Для оценки тяжести поражения энтеропатии перспективным представляется определение содержания I-FABP в крови с целью своевременной диагностики повышенной проницаемости кишечника у детей с термической травмой, что необходимо для выбора адекватной тактики лечения и профилактики осложнений ожоговой болезни, таких как кишечные эрозивно-язвенные кровотечения, развитие бактериальной транслокации, сепсис и синдром полиорганной недостаточности [24]. Некоторые авторы сообщают о прогрессе в симптомах, связанных с аутизмом, у людей с РАС, подвергающихся диетическим вмешательствам, однако существует мало научных доказательств в поддержку использования пищевых добавок или диетической терапии у детей и подростков с аутизмом [25].

Учитывая противоречивость имеющихся данных об использовании БГД у детей с РАС, всем пациентам с аутизмом можно рекомендовать консультацию гастроэнтеролога для определения необходимости соблюдения БГД и динамического контроля её эффективности в случае использования.

Литература

(п.п. 1-4; 6-10; 12-23; 25 см. References)

- Виноградова К.Н. Этиология расстройств аутистического спектра. *Современная зарубежная психология*. 2014; 3(4): 112–31.
- Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В. Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра. *Вопросы питания*. 2019; 88(4): 41–7. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10040>
- Костина О.В., Галова Е.А., Ашкинази В.И., Стрелкова И.Г. Белок, связывающий жирные кислоты, как маркер повреждения интестинального барьера у детей с ожоговой травмой. *Российский*

ский педиатрический журнал. 2020; 23(2): 101–5. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-2-101-105>

References

- Mukherjee S.B. Autism spectrum disorders – diagnosis and management. *Indian J. Pediatr.* 2017; 84(4): 307–14. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2272-2>
- Postorino V., Kerns C.M., Vivanti G., Bradshaw J., Siracusano M., Mazzone L. Anxiety disorders and obsessive-compulsive disorder in individuals with autism spectrum disorder. *Curr. Psychiatry Rep.* 2017; 19(12): 92. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0846-y>
- Muotri A.R. Autism spectrum disorders: Challenges and perspectives. *Dev. Neurobiol.* 2018; 78(5): 431–3. <https://doi.org/10.1002/dneu.22586>
- Antshel K.M., Russo N. Autism spectrum disorders and ADHD: overlapping phenomenology, diagnostic issues, and treatment considerations. *Curr. Psychiatry Rep.* 2019; 21(5): 34. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1020-5>
- Vinogradova K.N. Aetiology of autism spectrum disorders. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya.* 2014; 3(4): 112–31. (in Russian)
- Zalaquett D.F., Schönstedt M.G., Angeli M., Herrera C.C., Moyano A.C. Basics of early intervention in children with autism spectrum disorders. *Rev. Chil. Pediatr.* 2015; 86(2): 126–31. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.04.025> (in Spanish)
- Peretti S., Mariano M., Mazzocchi C., Mazza M., Pino M.C., Verrotti Di Pianella A., et al. Diet: the keystone of autism spectrum disorder? *Nutr. Neurosci.* 2019; 22(12): 825–39. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1464819>
- Cite Gogou M., Kolios G. Are therapeutic diets an emerging additional choice in autism spectrum disorder management? *World J. Pediatr.* 2018; 14(3): 215–23. <https://doi.org/10.1007/s12519-018-0164-4>
- 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): 436–42. <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z>
- 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): 185–93. <https://doi.org/10.1002/aur.1896>
- Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V. Frequency of determining markers of casein's inability and gluten in children with disorders of autistic spectrum. *Voprosy pitaniya.* 2019; 88(4): 41–7. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10040> (in Russian)
- Vreugdenhil A.C., Wolters V.M., Adriaanse M.P., Van Neucker A.M., van Bijnen A.A., Houwen R., et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011; 46(12): 1435–41. <http://doi.org/10.3109/00365521.2011.627447>
- Hartman R.E., Patel D. Dietary approaches to the management of autism spectrum disorders. *Adv. Neurobiol.* 2020; 24: 547–71. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_19
- Adriaanse M.P., Tack G.J., Passos V.L., Damoiseaux J.G.M.C., Schreurs M.W.J., 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): 482–90. <http://doi.org/10.1111/apt.12194>
- Voth M., Lustenberger T., Relja B., Marzi I. Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? *World J. Emerg. Surg.* 2019; 14: 49. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0267-9>
- Verdam F.J., Greve J.W., Roosta S., van Eijk H., Bouvy N., Buurman W.A., et al. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96(2): 379–83. <http://doi.org/10.1210/jc.2010-1333>
- Adriaanse M.P., Leffler D.A., Kelly C.P., Schuppan D., Najarian R.M., Goldsmith J.D., et al. Serum I-FABP detects gluten responsiveness in adult celiac disease patients on a short-term gluten challenge. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111(7): 1014–22. <http://doi.org/10.1038/ajg.2016.162>
- Yin J., Wang S., Qiu Y., Jiang E., Du G., Wang W., et al. Screening for and combining serum intestinal barrier-related biomarkers to predict the disease severity of AECOPD. *Ann. Palliat. Med.* 2021; 10(2): 1548–59. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1060>
- Derikx J.P., Vreugdenhil A.C., Van den Neucker A.M., Grootjans J., van Bijnen A.A., Damoiseaux J.G., et al. A pilot study on the non-invasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP. *Clin. Gastroenterol.* 2009; 43(8): 727–33. <http://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31819194b0>
- Oldenburger I.B., Wolters V.M., Kardol-Hoefnagel T., Houwen R.H.J., Otten H.G. Serum intestinal fatty acid-binding protein in the non-invasive diagnosis of celiac disease. *APMIS.* 2018; 126(3): 186–90. <https://doi.org/10.1111/apm.12800>
- Ademuyiwa A., Alakaloko F., Elebute O., Bode C., Udenze I. Serum intestinal fatty-acid binding protein: predictor of bowel necrosis in pediatric intussusception. *J. Pediatr. Surg.* 2018; 53(2): 335–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.11.028>
- Memet O., Zhang L., Shen J. Serological biomarkers for acute mesenteric ischemia. *Ann. Transl. Med.* 2019; 7(16): 394. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.51>
- Shen L., Liu X., Zhang H., Lin J., Feng C., Iqbal J. Biomarkers in autism spectrum disorders: Current progress. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 502: 41–54. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.12.009>
- Kostina O.V., Galova E.A., Ashkinazi V.I., Strelkova I.G. Intestinal fatty acid binding protein as a marker of damage intestinal barrier in children with burn injury. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2020; 23(2): 101–5. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-2-101-105> (in Russian)
- Monteiro M.A., Santos A.A.A.D., Gomes L.M.M., Rito R.V.V.F. Autism spectrum disorder: a systematic review about nutritional interventions. *Rev. Paul Pediatr.* 2020; 38: e2018262. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018262>