

Перевод статьи из журнала

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Аутизм.

Вызовы



Решения

онлайн-формат



подготовлен в рамках

VIII Международной
научно-практической конференции
«Аутизм. Вызовы и решения»
и является частью рабочих материалов секции
по проблемам питания при РАС,
поддержанной брендом ФрутоНяня

Желудочно-кишечные заболевания у детей с расстройствами аутистического спектра: разработка программы исследований

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой комплекс сложных нарушений развития нервной системы, поведенчески характеризующихся дефицитом навыков социального взаимодействия, задержкой и нарушением навыков речи, повторяющимся или стереотипным поведением и ограниченным кругом интересов. РАС представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения, причем последние оценки показывают, что у 1% детей в Соединенных Штатах диагностирован РАС. [1, 2] Многие люди с РАС имеют симптомы сопутствующих заболеваний, включая судороги, проблемы со сном, нарушение метаболизма и желудочно-кишечные расстройства, которые оказывают значительное влияние на здоровье, развитие, общение и образование ребенка. Жалобы на расстройства ЖКТ являются широко распространенной проблемой для родителей и могут быть связаны с проблемным поведением и другими медицинскими проблемами, такими как нарушения сна (Ежегодный отчет ATN, неопубликованные данные, ноябрь 2009 г.) [3]

Несмотря на масштаб этих проблем, возможные проблемы с ЖКТ обычно не рассматриваются в процессе диагностики РАС. Это, вероятно, отражает несколько факторов, в том числе вариабельность оценок частоты нарушений ЖКТ, противоречия в отношении взаимосвязи между симптомами расстройств ЖКТ и предполагаемыми причинами аутизма, ограниченную вербальную способность многих пациентов с РАС, а также непризнание клиническими врачами того, что определенные поведенческие проявления у детей с РАС являются признаками проблем с ЖКТ (например, боль, дискомфорт или тошнота).[4 - 10]

Науке еще только предстоит ответить на вопрос о том, связаны ли проблемы ЖКТ у таких пациентов с патофизиологией аутизма или это строго сопутствующие состояние при РАС, но клиническая практика и исследования, проведенные до настоящего времени, указывают на важную роль расстройств желудочно-кишечного тракта при РАС и их влияние на жизнь как детей, так и их родителей и врачей. [9]

15 ноября 2009 г. в рамках ежегодного конгресса Североамериканского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания был организован симпозиум, посвященный этим вопросам. Группа международных экспертов представила самую актуальную научную информацию о патофизиологии, оценке и стратегии лечения состояний желудочно-кишечного тракта у детей и подростков с РАС. Одна из целей встречи состояла в том, чтобы повысить осведомленность среди гастроэнтерологов и исследователей проблем ЖКТ о заболеваниях ЖКТ среди пациентов с РАС и предоставить клиницистам информацию для улучшения их клинической практики с такими детьми. Симпозиум был посвящен четырем основным проблемам, вызывающим беспокойство у детей с РАС: рефлюкс, запоры, диарея и питание. Каждое заседание рассматривало имеющиеся данные, последние результаты исследований по таким вопросам, как проницаемость стенок кишечника, воспалительные процессы, иннервация, моторика, питание, а также вопросы эпидемиологии, презентации и клинического контроля нарушений ЖКТ.

Симпозиум также определил содержание последующего семинара 16 ноября, на котором основное внимание уделялось выявлению и расстановке приоритетов среди ключевых тем дальнейшего изучения. Однодневный семинар собрал группу участников

Авторы:

Daniel L. Coury, MD,^aPaul Ashwood, PhD,^bAlessio Fasano, MD,^cGeorge Fuchs, MD,^dMaureen Geraghty, PhD, RD,^eAjay Kaul, MBBS, MD,^fGary Mawe, PhD,^gPaul Patterson, PhD,^hand Nancy E. Jones, PhDⁱ *

* ^aDevelopmental/Behavioral Pediatrics, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio; ^bDepartment of Medical Microbiology and Immunology, University of California, Davis, Davis, California; ^cPediatrics, University of Maryland, School of Medicine, Baltimore, Maryland; ^dPediatrics/Pediatric Gastroenterology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas; ^eMedical Dietetics, Abbott Laboratories, Columbus, Ohio; ^fPediatrics, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio; ^gAnatomy and Neurobiology, University of Vermont, Burlington, Vermont; ^hCalifornia Institute of Technology, Pasadena, California; * ⁱClinical Programs, Autism Speaks, Los Angeles, California

Ключевые слова

аутизм, желудочно-кишечные заболевания, исследование

Аббревиатуры

РАС – расстройство аутистического спектра

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

5-НТ – серотонин

Также в эту работу внесли вклад доктора Эшвуд, Фазано, Фукс, Джерати, Каул, Мэйв и Паттерсон.

Рукопись была прочитана и одобрена всеми авторами.

Этот документ является уникальным, не рассматривается ни одним другим журналом и не был опубликован в другом месте.

www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2012-0900N
doi:10.1542/peds.2012-0900N

Принято к публикации 8 августа 2012

Address correspondence to Daniel L. Coury, MD, Professor of Pediatrics and Psychiatry, The Ohio State University, Chief, Developmental & Behavioral Pediatrics, Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Dr, Timken G-350, Columbus OH 43205-2696

PEDIATRICS (ISSN Numbers: Print, 0031-4005; Online, 1098-4275).

Copyright © 2012 by the American Academy of Pediatrics

Финансирование: Информация, представленная в этой статье, основана на выступлениях на симпозиуме и семинаре, финансируемых Autism Speaks и организованных подкомитетом по желудочно-кишечным заболеваниям Американской академии педиатрии и Североамериканским обществом детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания. Авторы сообщили, что они не имеют источников финансирования данной статьи.

группу участников и докладчиков симпозиума с широким спектром знаний в области клинической практики по расстройствам ЖКТ и аутизму, а также специалистов в области клинических и общих научных исследований.

В данном отчете представлен обзор результатов симпозиума по вопросам расстройств ЖКТ у пациентов с РАС, а также освещены основные выводы семинара. В частности, группа исследователей определила следующие 4 темы в качестве приоритетных областей для дальнейшего изучения: эпидемиология нарушений желудочно-кишечного тракта при РАС, патологии, которые могут лежать в основе коморбидности (связь кишечника с мозгом, иммунная функция, данные, полученные на животных моделях, и взаимодействие генома с микробиомом), лечение и его результаты, а также питание. В недавнем консенсусном отчете о состояниях желудочно-кишечного тракта при аутистических расстройствах, опубликованном в *Pediatrics* в 2010 году [9], было предложено 23 рекомендации по оценке и лечению состояний ЖКТ при РАС. Хотя РАС являются расстройствами, определяемыми поведением, современное видение проблемы предполагает множество разных «аутизмов» с различными биологическими причинами. Некоторые из них могут в конечном итоге быть идентифицированы как имеющие ассоциированные симптомы ЖКТ, как было замечено с геном MET. И пока наука ожидает новых доказательств подобного рода взаимосвязей, в данной статье подробно освещены несколько ключевых рекомендаций, сделанных в консенсусном отчете, и выделены области, нуждающиеся в новых знаниях.

Эпидемиология заболеваний ЖКТ при РАС

В нескольких исследованиях была проведена оценка распространенности и типов нарушений ЖКТ у детей с РАС. Распространенность любого заболевания желудочно-кишечного тракта у детей с РАС колеблется от 9% до 91% (см. рис. 1), абдоминальные боли или дискомфорт колеблется от 2% до 41%, запоры от 6% до 45%, диарея от 3% до 77%, и хроническая диарея от 8% до 19% [3,9,11–21].

Хотя каждое из этих исследований имело значительные методологические ограничения, в совокупности они указывают на необычно высокий уровень заболеваний ЖКТ или определенных симптомов таких заболеваний у детей с

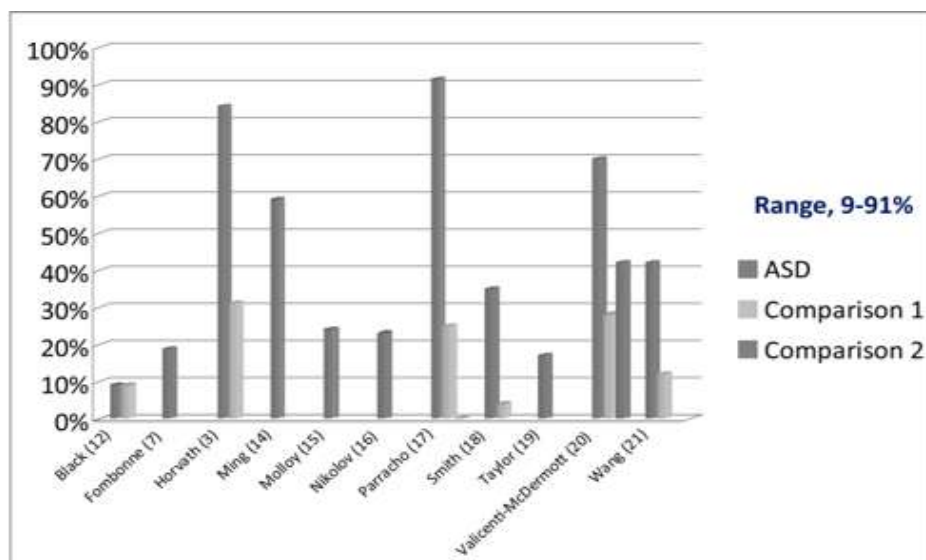


Рисунок 1. Распространенность желудочно-кишечных расстройств у детей с РАС согласно диагнозам.

РАС, и повышенные уровни во всех исследованиях с контрольными группами, кроме одного. [10]

Рекомендации

Чтобы точно установить уровень распространения расстройств ЖКТ, необходимо устранить существенные методологические ограничения предыдущих исследований. Эти ограничения включают субоптимальный контроль или, в некоторых случаях, отсутствие контрольной группы; вариабельность контрольных групп в разных исследованиях, включение групп детей с гетерогенными РАС, ретроспективные подходы, систематические ошибки (отбора, направления или отзыва участников исследований) и/или сбор данных только посредством опроса родителей пациентов [22]. Проведение проспективных популяционных исследований распространенности ЖКТ-симптомов и расстройств при РАС с методологически выверенными дизайнами является важным приоритетом, а доступные научному сообществу достоверные данные позволят:

1. определить факторы риска, включая клинические и поведенческие индикаторы проблем ЖКТ.
2. выявить атипичные проявления нарушений ЖКТ при РАС
3. выделение подгрупп среди пациентов с РАС, которые имеют симптомы ЖК-расстройств.
4. выявить корреляцию с биомаркерами
5. стратифицировать группы по интервенциям.

Биологические причины, лежащие в основе ЖК-дисфункции при РАС

Известное на сегодня.

Причины, лежащие в основе дисфункции ЖКТ при РАС, а также их связь с этиологией и симптомами РАС плохо изучены, а систематические исследования в этой области до сих пор были ограничены. Тем не менее, появляются новые данные, актуальные для РАС, в области иммунной функции, взаимосвязи между сигнальными путями кишечника и мозга, и взаимодействия между геномом и кишечным микробиомом. Все чаще данные подтверждают сочетание изменений в микрофлоре кишечника, кишечной проницаемости, неадекватного иммунного ответа, активации специфических метаболических путей и поведенческих изменений у генетически предрасположенных индивидов. Интеграция результатов в этих областях в объединяющую теорию будет иметь решающее значение для понимания механизмов и проявлений нарушений ЖКТ при РАС. Иммунная функция

Во многих отчетах описаны нарушения иммунитета при РАС, включая изменения в экспрессии генов, связанных с иммунитетом, изменения в продукции цитокинов, изменения функции Т-лимфоцитов и усиление врожденных иммунных реакций [23, 24].

Иммунные клетки слизистой оболочки составляют около 70% иммунных клеток в теле человека, и дисфункция в этих клетках может иметь неблагоприятные последствия для функции желудочно-кишечного тракта. Эндоскопический анализ, проведенный у детей с РАС и симптомами ЖК расстройств, выявил наличие слабо выраженного диффузного воспаления кишечного тракта (обзор приведен в ссылках 9 и 25). Для характеристики природы этого воспаления необходимы дальнейшие исследования, которые позволят в более полном объеме понять его природу и предоставить новые свидетельства его связи с симптомами ЖК расстройств у людей с РАС.

Есть также сообщения об аутоиммунных реакциях у детей с РАС и с аутоиммунными заболеваниями в семейном анамнезе [25–28]. Среди наиболее распространенных признаков у пациентов с РАС и их матерей можно отметить повышенное присутствие аутоантител, направленных на белки центральной нервной системы [29–33]. Кроме того, в слизистой оболочке кишечника у детей с РАС и нарушениями ЖКТ наблюдаются аутоантитела, которые связываются с базальными мембранами эпителиальных клеток и колокализуются с белками комплемента [34]. Предполагается, что эти аутоантитела могут указывать на наличие воспалительных процессов и/или аутоиммунного компонента, который может влиять на сохранность слизистого барьера и способствовать снижению его целостности; также возможно, что они указывают на предшествующее воспаление слизистой оболочки.

Связь кишечника и мозга и серотониновая сигнальная система в кишечнике

Пищеварительная система имеет свою собственную сложную (кишечную) нервную систему, которая регулирует функции кишечника, такие как моторика и секреция слизи. В настоящее время общепризнано, что сигналы по оси кишечник-мозг передаются в обе стороны. Например, в дополнение к традиционным вегетативным проекциям, которые регулируют пищеварительные рефлексы, сигналы, поступающие из кишечника в мозг, влияют на ощущение сытости, а стресс и беспокойство влияют на функцию и чувствительность кишечника [35]. Недавно были проведены исследования с участием стерильных мышей, которым привили

специфичные бактерии; эти исследования показали, что комменсальные и пробиотические кишечные микробы могут влиять на функцию мозга и поведение [36].

Серотонин (5-НТ), уровень содержания которого в кишечнике очень высок (80–95% 5-НТ-рецепторов находится в кишечнике), критически необходим для функции желудочно-кишечного тракта, а нарушения в передаче сигналов 5-НТ наблюдаются в целом ряде расстройств желудочно-кишечного тракта. В исследованиях как на людях, так и на животных нарушенная передача сигналов 5-НТ наблюдалась при воспалительных заболеваниях кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит, а также при функциональных нарушениях, таких как синдром раздраженного кишечника и хронический запор [37–42]. Недавние исследования показали, что 5-НТ действует как провоспалительный медиатор в слизистой оболочке кишечника [43, 44], и что циркулирующий 5-НТ, возникающий в кишечнике, влияет на рост костей, при этом повышенный уровень 5-НТ приводит к снижению плотности костной ткани. Поскольку при РАС наблюдаются как желудочно-кишечные, так и костные нарушения, с этими изменениями может быть связано нарушение передачи сигналов 5-НТ в кишечнике [45]. Сигнальная система 5-НТ в кишечнике может быть важным фактором, способствующим возникновению ЖК-расстройств у детей с РАС (см. также Питание далее в этой статье).

Исследования на животных

Несколько внешних факторов, увеличивающих риск развития аутистических признаков, включая материнскую инфекцию и воздействие вальпроата, были успешно изучены у грызунов с целью создания животных моделей этих внешних факторов риска РАС (обзор в ссылке 46). Создана также модель на нечеловекообразных приматах, включающая введение противомозговых антител беременным обезьянам [47] и активацию материнской иммунной системы [48]. Эти модели внешней среды и генетические модели демонстрируют различные характеристики аутизма, включая неофобию, дефицит социального взаимодействия, вербального и обонятельного общения, повышенное стереотипное и повторяющееся моторное поведение, повышенную тре-

вогу, ненормальную чувствительность к боли и частое моргание, нарушения сна, судороги и нарушение преимпульсного ингибирования. Некоторые животные модели также демонстрируют невропатологию, которая часто наблюдается при аутизме, такую как ограничение пространства для роста клеток Пуркинье, а также характерные нейрохимические изменения (аномалии 5-НТ) и нарушение иммунного статуса в головном мозге и на периферии [46, 49].

Чрезвычайно важно, чтобы животные модели генетических и внешних факторов риска РАС также были исследованы на наличие симптомов расстройств ЖКТ. Следует отметить, что лечение потенциальными пробиотическими бактериями может нормализовать тревожное поведение у мышей с колитом и инфекцией [50], тогда как такое лечение у нормальных мышей может вызывать эффекты анксиолитического типа в одних тестах, и анксиогенного типа – в других [51–53].

Кишечная проницаемость и кишечный микробиом

Было высказано предположение, что нарушение проницаемости стенок кишечника («протекающий кишечник») может сыграть патогенную роль в аутизме. Действительно, в нескольких исследованиях сообщалось о нарушении барьерной функции кишечника при РАС [54, 55]. Более того, Альтиери и его коллеги [56] недавно сообщили о значительном ($P < 0,01$) повышении уровня бактериального продукта в моче маленьких детей с аутизмом. Это молекула p-крезол, продуцируемая бактериальными штаммами, которые, как было установлено, повышены при РАС. Дети с РАС имеют повышенные уровни и больше видов Clostridia, Bacteroidetes и Firmicutes, чем дети из контрольной группы [57, 58].

Одной из важнейших особенностей желудочно-кишечного тракта является его способность регулировать перемещение макромолекул между внешней средой и хозяином через барьерный механизм. Вместе с кишечно-ассоциированной лимфоидной тканью и нейроэндокринной сетью кишечный эпителиальный барьер с его плотными межклеточными соединениями контролирует транспортировку макромолекул [59]. Белок зонулин – это компонент межклеточ-

межклеточных плотных соединений, участвующих в регулировании проницаемости кишечника [60, 61]. Подверженность тонкой кишки воздействию бактерий и глютена – это два наиболее мощных триггера распада плотных соединений, регулируемых зонулином. Кишечные инфекции являются частью патогенеза нескольких патологий, включая аллергические, аутоиммунные и воспалительные заболевания, играя роль в нарушении кишечного барьера. В исследовании было показано, что в дополнение к бактериальному воздействию, глиадин, внешний спусковой механизм целиакии, изменяет кишечную барьерную функцию, высвобождая зонулин [61]. Более того, появляется все больше данных, подтверждающих связь кишечной микробиоты с поведенческими отклонениями, такими как тревожность и эмоциональная реактивность [51, 62–65], и потенциальное влияние на метаболизм 5-НТ [66]. Нам еще многое предстоит узнать о целостности слизистой оболочки кишечника, ее реакции на различную кишечную микробиоту и, как следствие, о системном воздействии на организм.

Рекомендации

Имеющиеся данные свидетельствуют о важности подробной характеристики патологии, лежащей в основе заболеваний желудочно-кишечного тракта при РАС и идентификация каких-либо уникальных характеристик дисфункции ЖКТ, специфичных для аутизма. Есть две рекомендации для исследований в этой области. Первая заключается в том, чтобы определить, отличаются ли дети с РАС от обычно развивающихся детей с точки зрения микробиома, метаболитов, воспаления, нейротрансмиттеров, иммунного ответа и целостности слизистой оболочки ЖКТ. Вторая рекомендация состоит в том, чтобы определить, можно ли использовать какие-либо подтвержденные различия в этих факторах для выявления индивидов с РАС или тех, кто подвержен риску развития РАС, в исследованиях с соответствующими контрольными группами. Например, одной из приоритетных областей исследования является определение того, изменен ли уровень

5НТ в слизи у детей с РАС с симптомами миорасстройств ЖКТ без РАС. Также критически важно определить уникальные биомаркеры (например, цитокины, глутатион редокс-система, антитела и зонулин) в плазме, моче или стуле пациентов, связанные с развитием РАС в группах высокого риска.

Исследования на животных

Благодаря исследованиям, проводимым на животных с целью изучить механизмы изменения функции ЖКТ и чувствительности при РАС, улучшится результат нашей работы с людьми. Показатели результатов будут включать гистохимические и иммунологические нарушения, наблюдаемые у подгрупп детей с РАС, а также изменения микробного состава кишечника, наблюдаемые при РАС. В частности, животные модели РАС могут быть использованы для выяснения того, существует ли специфический ЖК-фенотип при аутизме, и приводят ли такие ЖК расстройства к типам поведения, характерных для РАС. Результаты исследования на животных также могут использоваться для изучения возможных методов лечения, например, путем экспериментального изменения микробного состава кишечника [53, 67]. Показатели результата здесь включают поведение, иммунный статус, невропатологию, а также моторику и чувствительность ЖКТ.

Питание

Известное на сегодняшний день.

На питание у детей с РАС влияет несколько факторов, при этом большинство из них подразделяется на 2 основные категории: (1) медицинские/пищевые факторы и (2) поведенческие факторы [68–73]. Медицинские/пищевые факторы включают симптомы / проблемы ЖКТ, пищевую аллергию, нарушения метаболизма и/или установленный ранее дефицит питательных веществ, а также побочные эффекты медикаментов, связанные с питанием. Поведенческие факторы включают в себя проблемы с принятием пищи или специфические пищевые привычки,

трудности сенсорной обработки, а также семейные факторы [68]. В этом разделе мы сосредоточимся на медицинских и пищевых факторах, влияющих на питание.

У детей с аутизмом неразрывно связаны пищевой статус и потребление питательных веществ. Оценка состояния питания при РАС недавно обсуждалась с точки зрения антропометрических, биохимических и клинических параметров [74]. В современной литературе, посвященной общему потреблению питательных веществ при РАС, до сих пор нет консенсуса, различно ли или сходно питание детей с РАС с питанием обычно развивающихся детей. Существует также массив работ, исследующих потребление и статус питательных веществ, связанных со здоровьем костей [68]. Проблемы при сравнении существующих исследований включают: 1) отсутствие адекватных контрольных групп в некоторых исследованиях; 2) различия в инструментах оценки и программах анализа питательных веществ; 3) различные временные промежутки с момента диагностики; и 4) различные референсные значения и точки отсечения, определяющие неадекватность потребления. В таблице 1 приведены существующие исследования и важные выводы. Хедигер и соавторы [45] сообщили, что безмолочные диеты и нетрадиционные предпочтения в еде могут подвергать мальчиков с РАС высокому риску развития более тонких и менее плотных костей (на основе измерений толщины кортикального вещества кости) по сравнению со стандартом для мальчиков того же возраста с обычным развитием. Согласно исследованию, такому риску подвергаются даже те дети, которые не придерживаются безмолочной диеты, хотя различия были больше для тех, кто придерживался диеты без казеина.

Более высокому риску субоптимального развития костей у детей с РАС способствуют несколько факторов, включая отсутствие физических упражнений, проблемы с ЖКТ и недостаток потребления витамина D и кальция из-за сенсорных проблем/особенностей текстуры, специфические непереносимости, а также ограничивающие диеты, особенно безглютеновые и безказеиновые [45, 68, 85]. Недавнее исследование потребления питательных веществ (основанное на трехдневных записях приемов пищи) у детей с РАС в возрасте от 3 до 9 лет показало, что питательные вещества, потребление которых обычно снижено, это именно те, которые важны для здоровья костей (витамины А, D и К):

Таблица 1. Исследования качества питания у детей с аутизмом

Исследование	Количество испытуемых с РАС	Количество человек в контрольной группе / испытуемых с типичным развитием	Метод исследования	Значимые результаты
Raiten и Massaro, 1986 [75]	40	34	Запись в течение 7 дней	<ol style="list-style-type: none"> 1. В группе РАС было значительно большее потребление белков, углеводов, ниацина, тиамина, рибофлавина, кальция, фосфора и железа ($P < 0,02$) 2. Нет значительной разницы по приему витамина А, витамина С или жира.
Ho и соавторы, 1997 [76]	54	нет сведений	Запись в течение 3 дней	<ol style="list-style-type: none"> 1. Только 4 испытуемых с РАС (7,4%) потребляли все продукты в рекомендованных количествах. 2. Все испытуемые потребляли адекватное количество белка, но меньше жира и больше углеводов, чем в рекомендованных дозах нутриентов (RNI) для канадцев. 3. 42,6 % испытуемых имели избыточный вес.
Cornish, 1998 [77]	17	нет сведений	Запись в течение 3 дней, опросник FFQ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Потребление ниже уровня рекомендованных доз нутриентов (RNI) у 53 % детей по одной или нескольким позициям: витамин С, витамин D, ниацин, рибофлавин, витамин В6, кальций, цинк. 2. Уровень кальция и ниацина >200 % или RNI у тех детей, которые пили молоко.
Lindsay и соавторы, 2006 [78]	20	нет сведений	опросник FFQ	<ol style="list-style-type: none"> 1. < 80 % полноценного рациона питания (RDA) / рекомендованного пищевого рациона (DRI) считается неадекватным. 2. 45 % потребляет ∇ кальций, 30% ∇ пантотеновая кислота, 25% ∇ витамин D, 40% ∇ витамин К
Levy и соавторы, 2007 [79]	52	нет сведений	Запись в течение 3 дней	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты с РАС соответствовали 95% –101 % рекомендаций RDA по нормам потребления калорий, углеводов и жиров. 2. Пациенты с РАС потребляли белка на уровне 211% RDA с диапазоном 67 % – 436 % RDA у разных детей. 3. В этом исследовании в качестве адекватной диеты использовалось значение 77% RDA.
Lockner и соавторы, 2008 [80]	20	20	Запись в течение 3 дней	<ol style="list-style-type: none"> 1. Витамины Е и А в наименьшей степени соответствовали ожидаемой средней потребности (EAR) для обеих групп. 2. Испытуемые с РАС потребляли меньше кальция и клетчатки, но, поскольку для них не было установлено значение ожидаемой средней потребности (EAR), значимость этого наблюдения не была определена.
Schmitt и соавторы, 2008 [81]	20	18	Запись в течение 3 дней	<ol style="list-style-type: none"> 1. Это исследование определило адекватное потребление как > 67 % рекомендованного пищевого рациона (DRI) 2. Обе группы потребляют < 67 % клетчатки 3. Группа РАС потребляла < 67 % витаминов Е и К
Johnson и соавторы, 2008 [71]	19	15	Отчет за 24 часа	<ol style="list-style-type: none"> 1. Это исследование оценило потребление питательных веществ < 80 % RDA или DRI как недостаточное. 2. РАС группа потребляла значительно меньше витамина К и значительно меньшее количество блюд из овощной группы
Herndon и соавторы, 2009 [82]	46	31	Запись в течение 3 дней	<ol style="list-style-type: none"> 1. Дети с РАС потребляют значительно меньше кальция, но значительно больше витаминов В6 и Е, чем контрольная группа. 2. Дети с РАС потребляют значительно больше немолочных белков и меньше молочных продуктов. 3. Обе группы не соответствовали RDI по клетчатке, кальцию, железу, витамину D и витамину Е
Xia и соавторы, 2010 [83]	111	нет сведений	Запись в течение 3 дней	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сравнение показателей с рекомендованным пищевым рационом (DRI) для китайских детей. 2. Витамин Е и ниацин превышают 100% DRI. 3. Потребление витаминов А, В6 и С, фолиевой кислоты, кальция и цинка было ниже DRI.

<p>Bandini и соавторы, 2010 [71]</p>	<p>53</p>	<p>58</p>	<p>опрос родителей, опросник FFQ, запись в течение 3 дней</p>	<p>1. Для обеих групп потребление клетчатки было недостаточным, так же как и потребление витамина D, витамина E и кальция.</p> <p>2. Для детей с РАС было более частым недостаточное потребление витамина D и кальция</p> <p>3. Дети с РАС получали большее количество питательных веществ при недостаточном уровне потребления.</p> <p>4. Ограниченный ассортимент продуктов, но не отказ от еды, был ассоциирован для обеих групп с недостатком питательных веществ.</p>
<p>Zimmer и соавторы, 2011 [84]</p>	<p>22</p>	<p>22</p>	<p>опросник FFQ</p>	<p>1. У детей с РАС наблюдалось повышенное потребление магния.</p> <p>2. Дети с РАС потребляли меньше белка, кальция, витамина B12 и Витамина D.</p> <p>3. Дети с РАС с высокой избирательностью в еде с большей вероятностью потребляли недостаточное количество кальция, витамина B12, цинка и витамина D</p> <p>4. Дети с РАС с высокой избирательностью в еде с большей вероятностью потребляли недостаточное количество кальция, чем остальные.</p> <p>5. У детей с РАС наблюдалось меньшее разнообразие пищи, чем у обычно развивающихся детей.</p>

58,3%, 58,3% и 91,7% детей соответственно потребляли < 80% стандартной дневной нормы потребления этих витаминов [86].

На сегодняшний день эти исследования указывают на тенденцию к клинически значимому субоптимальному потреблению питательных веществ у детей с РАС, при этом особые опасения вызывает недостаточное потребление тех питательных веществ, которые важны для здоровья костей. В целом, параметры состояния питания должны быть уточнены и адаптированы для этой группы пациентов.

Рекомендации

Стандартизировать оценку питательных веществ. Исследования потребления питательных веществ при РАС должны соответствовать следующим стандартам: 1) включать в исследование контрольные группы с детьми с обычным развитием, 2) использовать согласованные инструменты оценки питательных веществ и программы анализа, 3) учитывать время, прошедшее после диагностики и 4) согласовать и установить стандартные значения и приемлемые точки отсечения для определения неадекватного уровня потребления.

Корреляции с пищевым статусом

Исследования должны учитывать взаимосвязи между исходным пищевым статусом (с использованием стандартизированных принципов исследования потребления питательных веществ и с тщательной оценкой питания) и состоянием здоровья, симптомами расстройств ЖКТ (запор, диарея, метеоризм, вздутие живота и тошнота), толщиной кортикальной кости / минеральной плотностью кости, поведением, латентностью сна, пищевой избирательностью / специфическими особенностями поведения, трудностями сенсор-

ной обработки (гиперчувствительность к определенным текстурам пищи, вкусам или запахам) и показатели воспаления (например, цитокины, с-реактивный белок).

Эффективность вмешательства в питание

Исследования должны определить эффективность вмешательств в области питания для исправления выявленных недостатков и достижения любого возможного смягчения симптомов РАС. Дальнейшее выяснение взаимосвязей между этими переменными поможет в создании клинических алгоритмов категоризации и эффективного лечения.

Лечение и результат

Известное на сегодняшний день

Как подчеркивалось в предыдущих разделах, дети с РАС часто испытывают симптомы расстройств ЖКТ, но их распространенность, природа и, следовательно, наилучшая тактика лечения остаются неясными. Ограниченное понимание патологии, лежащей в основе нарушений ЖКТ при РАС, ограничивает научное обоснование многих вмешательств (например, противогрибковая терапия, энзимы и пищевые добавки), направленных на коррекцию этих дисфункций ЖКТ [9, 10]. Возможная теория, объединяющая все упомянутые выше факторы, связала бы изменения в микробиоме кишечника с воспалением желудочно-кишечного тракта и другими иммунологическими изменениями. Наиболее распространенные диагнозы расстройств ЖКТ у детей с РАС включают запоры, диарею и гастроэзофагеальный рефлюкс, которые обычно лечатся стандартным способом [9, 10]. Однако дети с РАС могут не иметь типичных симптомов расстройства желудочно-кишеч-

ного тракта, и изменение их базового поведения может быть единственным показателем его развития. Существует серьезная нехватка исследований с адекватным дизайном, посвященных терапиям диагностированных нарушений ЖКТ и их результатам, включая поведенческие изменения, у детей с РАС.

Рекомендации

Руководство по лечению.

Несмотря на то, что существуют общие педиатрические рекомендации для конкретных состояний ЖКТ, рекомендации могут не всегда соответствовать конкретным потребностям пациентов с РАС. Основанные на фактических данных алгоритмы, специфичные для РАС, должны быть разработаны для каждого из наиболее распространенных диагнозов, которые будут касаться как организации, так и результатов лечения, будут тщательно проверены и впоследствии уточнены для оптимизации результатов (см. далее). Эти алгоритмы послужат основой для общих руководств и окончательной версии рекомендаций для клиницистов, работающих с детьми с РАС.

Плацебо-контролируемые испытания

Родители часто говорят о позитивном влиянии лечения, направленного на снятие симптомов расстройств ЖКТ у детей с РАС, однако существует мало хорошо разработанных, контролируемых исследований для валидации этих вмешательств. Между тем такие исследования могли бы сыграть важную роль в разделении пациентов с РАС по подгруппам, чтобы среди них выявить те, которые могут получить больше пользы от лечения. Многие из этих подходов включают в себя терапии, применяемые бессрочно (такие как безглютеновая диета), поэтому более точная идентификация пациентов, которым показаны

конкретные виды лечения, может избавить от расходов и нагрузки семьи тех пациентов, для которых данная интервенция неэффективна. Стратификация может проводиться с использованием клинических фенотипов или путем идентификации и использования определенных биомаркеров (см. таблицу 2).

Идентификация специфических микробиомных и метаболических фенотипов РАС также может помочь определить дополнительные диагностические инструменты, биомаркеры и терапевтические вмешательства, такие как использование пробиотиков для изменения состава микробиоты кишечника. Эти результаты могут оказать далеко идущее влияние не только на наше понимание роли специфических аллергенов, синдрома «протекающего» кишечника и микробиоты при РАС, но и на другие потенциально присутствующие метаболические дисбалансы. Эти знания, в свою очередь, могут помочь в разработке стратегий для новых подходов к профилактике / лечению РАС.

Обуждение

Клинический опыт, озабоченность родителей и развивающиеся направления исследований ясно

Таблица 2. Биомаркеры

Кишечная проницаемость	«Протекающий» кишечник
Кальпротектин	Кишечное воспаление
Серологическая диагностика целиакии	Целиакия и чувствительность к глютену
Панель пищевых аллергенов	Пищевые аллергии
Анализ на органические кислоты	Недостаток витамина B12 или фолиевой кислоты
Анализ кишечной микробиоты	Кишечный дисбактериоз

показывают важность исследования нарушений исимптомов ЖКТ среди детей и подростков с РАС. Хотя прошедший симпозиум и обзор указывают на огромные пробелы в фактических данных, особенно для поддержки вмешательств, направленных на улучшение состояния здоровья и симптомов расстройств ЖКТ при РАС, некоторые многообещающие области исследований вселяют надежду, намечая следующие ключевые этапы исследований и испытаний лечения.

В таблице 3 отражены ключевые идеи этой работы. После этого симпозиума другие коллеги одобрили многие из приведенных в таблице пунктов [9, 10]. В этой статье рассматриваются ключевые области эпидемиологии, патологии, питания, лечения и результатов. Следует продолжать усилия по интеграции различных областей исследований и результатов для лучшего понимания сложной деятельности системы ЖКТ у детей с РАС (Таблица 4).

Таблица 3. Ключевые положения для дальнейшего изучения.

Эпидемиология

- Желудочно-кишечные заболевания при РАС встречаются по крайней мере так же часто, как у обычно развивающихся людей.
- Науке неясно, являются ли условия ЖКТ более распространенными у детей с РАС
- Пациенты с РАС должны проходить диагностические обследования и лечиться от нарушений ЖКТ, как дети без РАС.

Биология

- Несколько исследований выявляют нарушения иммунной системы при РАС
- Некоторые нарушения ЖКТ при РАС могут иметь иммунологическую основу
- Некоторые люди с РАС имеют отклонения в сывороточных концентрациях нейротрансмиттера серотонина
- Изменения в серотонине могут быть связаны с тревогой, симптомами ЖКТ и нарушениями плотности костей.

Питание

- В нескольких исследованиях были выявлены нарушение питания и нарушение минеральной плотности костей, но причина (предпочтения в питании, аллергии или проблемы с всасыванием) остается неопределенной

Лечение

- В настоящее время не существует методов лечения расстройств ЖКТ, характерных для детей с РАС.
- Пациенты с РАС и расстройствами ЖКТ реагируют на лечение, в основном, так же, как люди с типичным развитием.
- Все еще необходимы исследования, которые дадут сведения, необходимые для организации ответа на вызовы, специфические для расстройств аутистического спектра.

Таблица 4. Ключевые исследовательские цели для комплексного подхода к устранению пробелов в знаниях

1. Определить патологию желудочно-кишечного тракта при РАС путем интегрирования исследований микробиома кишечника, обмена веществ, воспаления, иммунитета и целостности слизистой оболочки. Результатами станут гистохимические и иммунологические нарушения, наблюдаемые у подгрупп детей с РАС, а также изменения микробного состава кишечника, наблюдаемые при РАС.

2. Больше использовать животные модели, чтобы лучше понять лежащую в основе патологию. Исследования по манипуляции составом микробиома на животных моделях могут способствовать лучшему пониманию подобных нарушений.

3. Определить биомаркеры для оценки статуса этих патологий с целью создания инструкций по диагностированию и лечению.

4. Определить биомаркеры необходимых уровней питательных веществ, в соответствии с которыми будет оцениваться результативность терапий, а также идентификация тех, кто в них нуждается.

5. Определить поведенческие фенотипы, связанные с плохим нутрицевтическим статусом, чтобы лучше идентифицировать и лечить таких пациентов.

6. Разработать основанные на фактических данных клинические алгоритмы, чтобы помочь клиницистам в оценке и лечении желудочно-кишечных расстройств у людей с РАС.

Библиография

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of autism spectrum disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ.* 2009;58(SS-10):1–20
- Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics.* 2009;124(5):1395–1403
- Horvath K, Perman JA. Autism and gastrointestinal symptoms. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002;4(3):251–258
- Filipek PA, Accardo PJ, Baranek GT, et al. The screening and diagnosis of autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 1999;29(6):439–484
- Erickson CA, Stigler KA, Corkins MR, Posey DJ, Fitzgerald JF, McDougle CJ. Gastrointestinal factors in autistic disorder: a critical review. *J Autism Dev Disord.* 2005;35(6):713–727
- Fombonne E, Cook EH. MMR and autistic enterocolitis: consistent epidemiological failure to find an association. *Mol Psychiatry.* 2003;8(2):133–134
- DeStefano F. MMR vaccine and autism: a review of the evidence for a causal association. *Mol Psychiatry.* 2002;7(suppl 2):S51–S52
- Galiatsatos P, Gologan A, Lamoureux E. Autistic enterocolitis: fact or fiction? *Can J Gastroenterol.* 2009;23(2):95–98
- Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ III, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics.* 2010;125(suppl 1):S1–S18
- Buie T, Fuchs GJ III, Furuta GT, et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics.* 2010;125(suppl 1):S19–S29
- Black C, Kaye JA, Jick H. Relation of childhood gastrointestinal disorders to autism: nested case-control study using data from the UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2002;325(7361):419–421
- Fombonne E, Chakrabarti S. No evidence for a new variant of measles-mumps-rubella-induced autism. *Pediatrics.* 2001;108(4). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/4/e58
- Xue Ming, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol.* 2008;23(1):6–13
- Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism.* 2003;7(2):165–171
- Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* 2009;39(3):405–413
- Parracho HMRT, Bingham MO, Gibson GR, McCartney AL. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol.* 2005;54(pt 10):987–991
- Smith RA, Farnworth H, Wright B, Allgar V. Are there more bowel symptoms in children with autism compared to normal children and children with other developmental and neurological disorders?: A case control study. *Autism.* 2009;13(4):343–355
- Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ.* 2002;324(7334):393–396
- Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, Wershil BK, Cohen H, Shinnar S. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27(suppl 2):S128–S136
- Wang LW, Tancredi DJ, Thomas DW. The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32(5):351–360
- Ibrahim SH, Voigt RG, Katusic SK, Weaver AL, Barbaresi WJ. Incidence of gastrointestinal symptoms in children with autism: a population-based study. *Pediatrics.* 2009;124(2):680–686
- Afzal N, Murch S, Thirupathy K, Berger L, Fagbemi A, Heuschkel R. Constipation with acquired megarectum in children with autism. *Pediatrics.* 2003;112(4):939–942
- Careaga M, Van de Water J, Ashwood P. Immune dysfunction in autism: a pathway to treatment. *Neurotherapeutics.* 2010;7(3):283–292
- Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun.* 2012;26(3):383–392
- Ashwood P, Enstrom A, Van de Water J. Autism, gastrointestinal disturbance, and immune dysfunction: what is the link? In: Chauhan A, Chauhan V, Brown TW, eds. *Autism: Oxidative Stress, Inflammation, and Immune Abnormalities.* Boca Raton, FL: CRC Press; 2010:278–298
- Atladóttir HO, Pedersen MG, Thorsen P, et al. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2009;124(2):687–694
- Comi AM, Zimmerman AW, Frye VH, Law PA, Peeden JN. Familial clustering of autoimmune disorders and evaluation of medical risk factors in autism. *J Child Neurol.* 1999;14(6):388–394
- Enstrom AM, Van de Water JA, Ashwood P. Autoimmunity in autism. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10(5):463–473
- Cabanlit M, Wills S, Goines P, Ashwood P, Van de Water J. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1107:92–103
- Croen LA, Braunschweig D, Haapanen L, et al. Maternal mid-pregnancy autoantibodies to fetal brain protein: the early markers for autism study. *Biol Psychiatry.* 2008;64(7):583–588
- Singer HS, Morris CM, Gause CD, Gillin PK, Crawford S, Zimmerman AW. Antibodies against fetal brain in sera of mothers with autistic children. *J Neuroimmunol.* 2008;194(1-2):165–172
- Zimmerman AW, Connors SL, Matteson KJ, et al. Maternal antibrain antibodies in autism. *Brain Behav Immun.* 2007;21(3):351–357
- Wills S, Cabanlit M, Bennett J, Ashwood P, Amaral DG, Van de Water J. Detection of autoantibodies to neural cells of the cerebellum in the plasma of subjects with autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun.* 2009;23(1):64–74
- Torrente F, Anthony A, Heuschkel RB, Thomson MA, Ashwood P, Murch SH. Focal-enhanced gastritis in regressive autism with features distinct from Crohn's and *Helicobacter pylori* gastritis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(4):598–605
- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(8):453–466
- Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(5):405–413
- Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1657–1664
- Magro F, Vieira-Coelho MA, Fraga S, et al. Impaired synthesis or cellular storage of norepinephrine, dopamine, and 5-hydroxytryptamine in human inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2002;47(1):216–224
- Ahonen A, Kyösola K, Penttilä O. Enterochromaffin cells in macrophages in ulcerative colitis and irritable colon. *Ann Clin Res.* 1976;8(1):1–7
- El-Salhy M, Danielsson A, Stenling R, Grimelius L. Colonic endocrine cells in inflammatory bowel disease. *J Intern Med.* 1997;242(5):413–419
- Linden DR, Chen JX, Gershon MD, Sharkey KA, Mawe GM. Serotonin availability is increased in mucosa of guinea pigs with TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003;285(1):G207–G216
- Costedio MM, Hyman N, Mawe GM. Serotonin and its role in colonic function and in gastrointestinal disorders. *Dis Colon Rectum.* 2007;50(3):376–388
- Bischoff SC, Mailer R, Pabst O, et al. Role of serotonin in intestinal inflammation: knockout of serotonin reuptake transporter exacerbates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296(3):G685–G695

44. Ghia JE, Li N, Wang H, et al. Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1649–1660
45. Hediger ML, England LJ, Molloy CA, Yu KF, Manning-Courtney P, Mills JL. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2008;38(5):848–856
46. Patterson PH. Modeling autistic features in animals. *Pediatr Res*. 2011;69(5 pt 2):34R–40R
47. Martin LA, Ashwood P, Braunschweig D, Cabanlit M, Van de Water J, Amaral DG. Stereotypies and hyperactivity in rhesus monkeys exposed to IgG from mothers of children with autism. *Brain Behav Immun*. 2008;22(6):806–816
48. Bauman MD, Iosif AM, Smith SEP, et al. A nonhuman primate model of maternal immune activation. *SFN Abstracts*. 2011;778.06/Y29
49. Malkova NV, Yu CZ, Hsiao EY, Moore MJ, Patterson PH. Maternal immune activation yields offspring displaying mouse versions of the three core symptoms of autism. *Brain Behav Immun*. 2012;26(4):607–616
50. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(12):1132–1139
51. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Inprehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(39):16799–16804
52. Heijtz RD, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(7):3047–3052
53. Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun*. 2010;24(1):9–16
54. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(3):187–therapies in autism: a spectrum of what we know: Part 2. *Infant Child Adolesc Nutr*. 2010;2(2):120–133
55. Raiten DJ, Massaro T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *J Autism Dev Disord*. 1986;16(2):133–143
56. Ho H, Eaves LC, Peabody D. Nutrient intake and obesity in children with autism. *Focus Autism Other Dev Disabl*. 1997;12(3):187–192
57. Cornish E. A balanced approach toward healthy eating in autism. *J Hum Nutr Diet*. 1998;11(6):501–509
58. Lindsay RL, Eugene Arnold L, Aman MG, et al. Dietary status and impact of risperidone on nutritional balance in children with autism: a pilot study. *J Intellect Dev Disabil*. 2006;31(4):204–209
59. Levy S, Souders MC, Ittenbach RF, Giarelli E, Mulberg A, Pinto-Martin J. Relationship of dietary intake to gastrointestinal symptoms in children with autism spectrum disorders. *Biol Psychol*. 2007;61(4):492–497
60. Lockner DW, Crowe TK, Skipper BJ. Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(8):1360–1363
61. Schmitt L, Heiss CJ, Campbell E. A comparison of nutrient intake and eating behaviors of boys with and without autism. *Topics Clin Nutr*. 2008;23(1):23–31
62. Herndon AC, DiGuseppi C, Johnson SL, Leiferman J, Reynolds A. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? *J Autism Dev Disord*. 2009;39(2):212–222
63. Xia W, Zhou Y, Sun C, Wang J, Wu L. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*. 2010;169(10):1201–1206
64. Zimmer M, Hart L, Manning-Courtney P, Murray D, Bing N, Summer S. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *J Autism Dev Disord*. 2012;42(4):549–556
65. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–281
66. Altenburger J, Geraghty ME, Wolf K, Taylor CA, Lane AE. The quality of nutritional intake in children with autism. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(9):A40
67. gestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(38):16050–16055
68. Li W, Dowd SE, Scurlock B, Acosta-Martinez V, Lyte M. Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria. *Physiol Behav*. 2009;96(4–5):557–567
69. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*. 2011;33(8):574–581
70. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*. 1996;85(9):1076–1079
71. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(4):418–424
72. Altieri L, Neri C, Sacco R, et al. Urinary p-cresol is elevated in small children with severe autism spectrum disorder. *Biomarkers*. 2011;16(3):252–260
73. Finegold SM. Therapy and epidemiology of autism-clostridial spores as key elements. *Med Hypotheses*. 2008;70:508–511
74. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010;16(4):444–453
75. Liu Z, Li N, Neu J. Tight junctions, leaky intestines, and pediatric diseases. *Acta Paediatr*. 2005;94(4):386–393
76. Fasano A. Physiological, pathological, and therapeutic implications of zonulin-mediated intestinal barrier modulation: living life on the edge of the wall. *Am J Pathol*. 2008;173(5):1243–1252
77. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as
78. Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(6):2003–2014
79. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 2008;43(2):164–174
80. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):313–323
81. Geraghty ME, Depasquale GM, Lane AE. Nutritional intake and therapies in autism: a spectrum of what we know: Part 1. *Infant Child Adolesc Nutr*. 2010;2:62–69
82. Ahearn WH, Castine T, Nault K, Green G. An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(5):505–511
83. Bandini LG, Anderson SE, Curtin C, et al. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children. *J Pediatr*. 2010;157(2):259–264
84. Johnson CR, Handen BL, Mayer-Costa M, Sacco K. Eating habits and dietary status in young children with autism. *J Dev Phys Disabil*. 2008;20:437–448
85. Schreck KA, Williams K. Food preferences and factors influencing food selectivity for children with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2006;27(4):353–363
86. Williams K, Gibbons BG, Schreck KA. Comparing selective eaters with and without developmental disabilities. *J Dev Phys Disabil*. 2005;17(3):299–309
87. Geraghty ME, Bates-Wall J, Ratliff-Schaub K, Lane AE. Nutritional interventions and