

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Вадиян Диана Егишевна

**Стоматологический статус у детей с расстройствами аутистического  
спектра**

3.1.7. Стоматология

Диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
Адмакин Олег Иванович

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....  | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....   | 14 |
| 1.1. Общие сведения о расстройствах аутистического спектра .....  | 14 |
| 1.2. Стоматологический статус у детей с расстройствами аутистического спектра.....  | 16 |
| 1.3. Микробиота полости рта у детей с расстройствами аутистического спектра.....  | 21 |
| 1.4. Микробиота кишечника у детей с расстройствами аутистического спектра ..  | 23 |
| 1.5. Препараты, влияющие на состояние полости рта.....  | 28 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....  | 32 |
| 2.1. Дизайн исследования .....  | 32 |
| 2.2. Материалы и методы клинического исследования.....  | 34 |
| 2.2.1. Материалы исследования .....   | 34 |
| 2.2.1.1. Дополнительные средства ухода за полостью рта у детей с расстройствами аутистического спектра .....  | 37 |
| 2.2.2. Методы оценки стоматологического статуса .....   | 38 |
| 2.2.3. Оценка особенностей пищевых привычек, жевания и глотания у детей с расстройствами аутистического спектра .....   | 41 |
| 2.2.4. Микробиологическое исследование методом газовой хромато-масс-спектрометрии.....  | 44 |
| 2.2.5. Родительская оценка результатов коррекции .....  | 45 |
| 2.2.6. Статистические методы обработки результатов.....   | 45 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.<br>ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С<br>РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: ГИГИЕНИЧЕСКИЙ<br>СТАТУС И ФУНКЦИЯ ЖЕВАНИЯ..... | 50 |
| 3.1. Результаты изучения стоматологического статуса.....  | 50 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.2. Оценка особенностей пищевых привычек, жевания и глотания у детей с расстройствами аутистического спектра .....  | 59  |
| ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНКИ С МОЛОЧНЫМИ ФЕРМЕНТАМИ И КАЛЬЦИЕМ И ОРАЛЬНОГО ПРОБИОТИКА ..... | 73  |
| 4.1. Динамическое наблюдение детей с расстройствами аутистического спектра младшего возраста на разных типах коррекции .....   | 73  |
| 4.2. Динамическое наблюдение детей с расстройствами аутистического спектра старшего возраста на разных типах коррекции .....   | 82  |
| 4.3. Родительская оценка удовлетворенности лечением.....   | 96  |
| ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ И ЕЕ ДИНАМИКИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ КОРРЕКЦИИ .....  | 102 |
| 5.1. Результаты исследования микробиоты слюны и кишечника у детей с расстройствами аутистического спектра .....  | 102 |
| 5.2. Сравнительная оценка микробиоты слюны в динамике на фоне разных видов коррекции.....  | 121 |
| ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....   | 133 |
| 6.1. Гигиенический статус у детей с расстройствами аутистического спектра....  | 136 |
| 6.2. Анализ микробиоты слюны и кишечника у наблюдаемых пациентов с расстройствами аутистического спектра .....   | 139 |
| 6.3. Динамическое наблюдение детей на фоне применения пенки с молочными ферментами и оральным пробиотиком <i>Streptococcus salivarius</i> K12.....                               | 142 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....   | 148 |
| ВЫВОДЫ .....   | 150 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....   | 153 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....  | 155 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 156 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ежегодно в нашей стране и за рубежом отмечается неуклонный рост детей с расстройствами аутистического спектра (РАС). Полиморфность и гетерогенность этой группы детей, включающий в себя многокомпонентные проблемы помимо психиатрических, диктует участие мультидисциплинарной команды специалистов: неврологов, гастроэнтерологов, стоматологов, нейропсихологов [7, 9, 37, 46, 71, 64, 133, 146]. В современных классификациях (DSM-V, МКБ-11) диагностика РАС формализована через двухдоменную модель: нарушения социальной коммуникации/ взаимодействия и ограниченное/повторяющиеся девиантное поведения, что следует учитывать при интерпретации старых публикаций и сравнении данных во времени [37, 63, 96, 106, 107, 111]. Интеллектуальные и речевые нарушения при этом могут сочетаться с РАС, однако не входят в число обязательных диагностических признаков.

Особенно много задач стоят перед стоматологами, так как коммуникабельность детей с РАС снижена и обучение их гигиеническим навыкам крайне затруднительно. Кроме поведенческих проблем, у этих детей выявляются нарушения мелкой моторики, высокая чувствительность к щетинкам зубной щетки, вкусу и запаху [15, 32, 33, 46, 58, 64]. Процесс также осложняют многочисленные неофобии.

По результатам некоторых научных исследований распространенность кариеса среди детей с РАС достигает 80%, катарального гингивита 60%. Нуждаемость в санации полости рта у этой когорты детей составляет от 79 до 92%. [15, 17, 23, 28, 36, 39, 58].

В многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов отражены попытки поиска эффективных и доступных способов приучения к гигиеническим мероприятиям этих пациентов, таких как методики с использованием гаджетов, интерактивных методов, вовлечения детей в игры и танцы [10, 49, 59, 60, 83, 86,

134, 137, 185, 195, 240]. Однако, даже проведение этих методик осложнены непредсказуемым поведением детей с РАС, которые подчас могут иметь крайне девиантные формы в виде длительных истерик, приступов ауто- и гетероагрессии у этих пациентов в стоматологическом кресле [1, 3, 7, 14, 27, 58, 73]. Поэтому, важно основательно подготовить ребенка с психоневрологической патологией к стоматологическому приему, обеспечить необходимые условия и оборудование. [27, 32, 34, 41, 49].

Помимо гигиенических проблем у детей с расстройствами аутистического спектра, выявляются также различные соматические и неврологические нарушения, влияющие на стоматологическое здоровье: искривление позвоночника (51,6%), нарушения речи (29 %), аденоиды (9,7 %), ротовое и смешанное дыхание (58,1 и 32,2%, соответственно), «вялое» жевание - в 51,6% случаев. Из вредных привычек отмечаются сосание большого пальца (12,9 %), закусывание нижней губы (22,6%), прокладывание языка между зубами (51,6%) [84, 85, 87, 133]. В доступной литературе также указываются случаи поздней смену молочных зубов на постоянные, гипоплазии эмали и ослабление мышечного тонуса у этих пациентов. Дети с РАС очень избирательны в еде и предпочитают мягкую и сладкую пищу, которую долго держат во рту, прежде чем проглотить, что формирует в дальнейшем стереотипность приема пищи [32,39,41,60,65,82,116,144].

Вышеописанные проблемы стоматологического здоровья у детей с РАС и высокая частота встречаемости самой патологии, а также существенный объем нерешенных проблем профилактики и ведения таких пациентов определяют своевременность и актуальность изучения этой тематики.

### **Степень разработанности темы исследования**

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой обширную и гетерогенную группу расстройств нейроразвития, включающую широкий спектр симптомокомплексов, формирующихся на фоне различных патогенетических механизмов. Тенденция к увеличению распространенности аутистических

расстройств фиксируется во всем мире, в том числе и в России. По данным литературы в настоящее время частота аутизма составляют 1 на 36 детей в возрасте от 6 до 9 лет, причем прослеживается четкая гендерность: 3,8:1 (мальчиков к девочкам).

Несмотря на высокую практическую распространенность проблемы, тема оказания качественной стоматологической помощи детям с психоневрологическими патологиями пока недостаточно изучена, нет выработанного алгоритма действия, тактики коррекции, включение в менеджмент таких пациентов специалистов смежных врачебных и педагогических профессий, что безусловно актуализирует эту проблему. Также не изучен характер и механизмы жевания и глотания у таких пациентов, степень и частота расстройств пищевого поведения.

Одним из важнейших проблем у пациентов с РАС является изучение микробного ландшафта ротовой полости и кишечника, поиск взаимосвязанных механизмов, что поможет в понимании патогенетических механизмов коморбидных клинических проявлений соматического и стоматологического статуса у этой когорты детей и определит вектор профилактических мероприятий.

### **Цель и задачи исследования**

#### **Цель работы:**

Повысить эффективность стоматологической помощи детям с расстройствами аутистического спектра путем оптимизации алгоритма профилактических мероприятий по улучшению здоровья полости рта.

#### **Задачи:**

1. Дать клиническую характеристику состояния полости рта детей с расстройствами аутистического спектра во временном и в раннем сменном прикусе;
2. Провести анализ пищевых привычек, особенностей жевания и глотания у детей с РАС;

3. Дать характеристику микробного пейзажа полости рта у детей с РАС;
4. Определить взаимосвязь между микробиотой полости рта и микробиотой кишечника у детей с РАС;
5. Оптимизировать алгоритм профилактических мероприятий по сохранению и улучшению стоматологического здоровья детей с РАС с применением орального пробиотика и молочных ферментов.

### **Научная новизна**

Впервые на большой когорте детей от 3-х до 9 лет проведена оценка гигиенических индексов и усовершенствован алгоритм действий по стоматологической профилактике пациентам с РАС.

Впервые определена корреляция между микробиотой полости рта кишечника и стоматологическим статусом пациентов с расстройствами аутистического спектра.

Впервые определен характер нарушений жевания и глотания у этой когорты детей и разработана практическая шкала характеристики и оценки жевания для детей с РАС.

Впервые оценена эффективность применения орального пробиотика и молочных ферментов у детей с РАС с целью профилактики стоматологических проблем и верифицирована эффективность их использования по данным гигиенических индексов и микробиоты рта и кишечника.

Впервые выявлено, что у детей с РАС выявляется высокий уровень обсемененности *Candida* в слюне и в кишечнике и эти результаты скоррелированы с перинатальным анамнезом детей с РАС.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На репрезентативном материале детей с РАС в возрасте от 3 -х лет до 9 лет исследованы особенности гигиенического статуса полости рта и выявлены

значительные его нарушения по основным гигиеническим индексам: индекс налета, индексу кп и кп+КПУ индекс Федорова – Володкиной и Грина—Вермиллиона.

Достоверно показано, что у детей с РАС выявляются значительные проблемы с пищевым поведением, с жеванием и глотанием. Верифицировано, что у детей с РАС в значительной степени выше уровень микробной обсемененности патогенными бактериями в ротовой полости и кишечнике по сравнению со здоровыми нормотипичными детьми. Также обнаружена корреляция между микробиотой слюны и кишечника, что диктует необходимость мультидисциплинарного сопровождения этой детей с РАС со стороны неврологов, психиатров, гастроэнтерологов, стоматологов.

Применение разработанной шкалы и адаптирование ее под детей с РАС нарушения пищевого поведения, жевания и глотания позволит своевременно выделить детей с этими проблемами и сформировать персонализированные задачи перед врачами - неврологами и психиатрами, а также АВА - педагогами для контроля и улучшения этих важнейших функций.

Полученные результаты эффективности и безопасности пенки с молочными ферментами и орального пробиотика позволяют рекомендовать их в программу для профилактики стоматологических заболеваний у детей с РАС.

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования соответствовала спланированным ранее целям и задачам и принципам доказательной медицины. На большом и репрезентативном клиническом материале 124 детей в возрасте от 3-х до 9 лет с расстройствами аутистического спектра было изучено состояние полости рта с оценкой гигиенических индексов. Также было проведено лабораторная оценка микробиоты ротовой полости и кишечника с анализом корреляции микробного пейзажа. Для верификации выявленных нарушений была также проанализирована группа здоровых нормотипичных детей – 54 человека того же возраста. Динамическое

наблюдение пациентов с РАС показало эффективность применения орального пробиотика и пенек с молочными ферментами и кальцием.

Было разработана шкала жевания и проведена оценка жевания, глотания и пищевого поведения у детей с РАС.

Все полученные результаты были проанализированы с учетом самых современных универсальных методов, включающих непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап и Монте-Карло. Они включали в себя применение методов описательной статистики для поперечного исследования выборки и сравнительного количественного и категориального анализа, а также выявление корреляций для исследования пациентов в основных и контрольной группах. Теснота корреляционной взаимосвязи количественных показателей оценивали линейным коэффициентом корреляции Пирсона и ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Анализ различий подгрупп по категориальным, в том числе бинарным, признакам выполняли с помощью точного критерия Фишера или Фишера – Фримана – Холтона. Все участники исследования соответствовали критериям включения и исключения. Кроме клинических методик были использованы лабораторные, аналитические, а также фотопротоколы.

### **Личный вклад автора**

Автором осуществлен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы и проанализированы недостаточно изученные области для определения дальнейшего научного поиска. Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции, методологии и дизайна исследования, а также алгоритма осмотра и оценки стоматологического статуса детей с РАС.

Автор принял непосредственное участие в сборе материала, осуществлении анализа и обобщении полученных данных. Для взаимодействия с детьми с РАС

автор получил дополнительное психологическое образование и выработала алгоритм ступенчатого ведения этих пациентов в связи с их особенностями социального контакта.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: постановки задач, их реализации, сборе материала, статистической обработке, анализе полученных данных, обсуждении результатов в научных публикациях и докладах, а также в их внедрении в практику.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комплексная индексная клиническая и гигиеническая оценка стоматологического статуса у детей с РАС в возрасте от 3-х лет до 5 лет 6 месяцев (временный прикус) и 5 лет 7 месяцев до 9 лет (ранний сменный прикус) объективизирует выраженность стоматологической патологии.

2. У детей с РАС установлено нарушение микробиоты в слюне и кишечнике анализом микробных маркеров методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС), что позволяет прогнозировать и предотвращать развитие основных стоматологических заболеваний.

3. Применение профилактических средств на основе гигиенической пенки, содержащей биодоступный органический кальций и перорального пробиотика *Streptococcus salivarius* K12, достоверно улучшает гигиенический статус полости рта у детей с РАС.

4. У детей с РАС отмечаются существенные нарушения пищевого поведения, жевания и глотания по сравнению с нормотипичными детьми, что играет большую роль в планировании мероприятий комплексной стоматологической профилактики.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.7. Стоматология, пунктам: 1 – изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения поражений твердых тканей зубов, 2 – изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний пародонта (кариес и др.), их осложнений, 5 – изучение этиологии, патогенеза, эпидемиологии, методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний слизистой оболочки рта, 8 – экспериментальные исследования по изучению этиологии, патогенеза, лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность проведенного исследования определяется репрезентативностью и релевантностью данных, применением в работе современных и общепринятых методов исследования, адекватного дизайна, соответствующего поставленным цели и задачам; значительного объема исследования и масштабной и достоверной статистической обработкой данных. Для обработки полученных данных использовались программы IBM SPSS Statistics 27 и PAST.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих научно–практических конференциях: VI конгресс «Лекарство и дети», 20.04.2023, «Стоматологический статус у детей с аутизмом», II ежегодная конференция «Лекарство и технологии здравоохранения», «Актуальные вопросы гигиены полости рта у детей», VII Конгресс “Лекарство и дети», 18.04.24, «Стоматологический статус у детей с расстройствами аутистического спектра: проблемы и пути решения», «Лекарство и технологии здравоохранения», 28.11.2024, «Стоматологический статус у детей с расстройствами аутистического спектра и его профилактика», VIII Конгресс «Лекарство и дети», 17.04.25,

«Дифференцированный подход в профилактике и лечении кариеса у детей с расстройствами аутистического спектра» XI Конгресс «Вотчаловские чтения», 29.05.2025, «Стоматологический статус у детей с расстройствами аутистического спектра», Конференция от «простого к сложному» с международным участием «Бесконечные проблемы детей с расстройствами аутистического спектра: проблемы диагностики и лечения» 21.11.25, XV конгресс по детской реабилитологии с международным участием «Соматический и стоматологический статус детей с РАС» 28.11.25.

Апробация диссертационной работы проходила 09.12.2025 на заседании кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Клинического института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Результаты используются в лечебной работе Института здоровья и развития «ДЕЛТА», стоматологической клиники «ВНС КЛИНИК», а также в учебном процессе по подготовке студентов, ординаторов по специальности «стоматология» на кафедре детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Клинического института Стоматологии имени Е.В. Боровского и кафедре детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 2 иные публикации по результатам исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 182 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав описания результатов исследования, обсуждения результатов и заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 77 рисунками и 43 таблицами. Список литературы включает 243 источника (87 отечественных и 156 зарубежных автора).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Общие сведения о расстройствах аутистического спектра

В современной нозологии аутизм рассматривается в рамках единой категории «расстройство аутистического спектра» (РАС) с вариативностью фенотипических (клинических) проявлений, включающие дефициты социальной коммуникации и ограниченные/повторяющиеся формы поведения. Исторически в DSM-IV применялся диагноз «аутистическое расстройство», тогда как в DSM-V закреплена единая категория «расстройство аутистического спектра» (РАС) [37, 63, 70, 96, 106, 107, 111, 133]. В Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11) РАС кодируется как 6A02, при этом описание критериев сопоставимо по содержанию с DSM-V [15, 30, 33, 67, 156, 242].

За последние десятилетия во многих странах отмечается зарегистрированный рост распространённости расстройств аутистического спектра [5, 11, 19, 28, 92, 133, 145, 180, 217].

Это объясняют совокупностью факторов:

- изменением диагностических критериев;
- расширением скрининга, повышением доступности диагностики и осведомлённости;
- а также различиями в методологии учёта.

Первые популяционные исследования, выполненные в Европе и США в 1960–1970-е годы, фиксировали низкие показатели (порядка 2–5 на 10 000 для «классического» аутизма) [10, 15, 30, 33, 38, 172, 203, 217]. Со временем, по мере расширения диагностической рамки и изменения подходов к диагностическим критериям, количество зарегистрированных случаев РАС существенно возросло, что нашло отражение в работах по эпидемиологии. В настоящее время, по данным обзоров и международных оценок, глобальная распространённость составляет порядка 1 на 100 детей, с существенной межстрановой вариабельностью. В сети мониторинга аутизма и нарушений развития центра по контролю и профилактике

заболеваний США (ADDM, CDC, США) среди детей восьмилетнего возраста за 2022 год отмечено 32,2 на 1000 (1 из 31; 3,2%), при широком диапазоне между регионами [92, 145, 217].

В Российской Федерации отсутствуют сопоставимые национальные популяционные оценки распространённости. Несколько лет назад Сириус начал исследование среди детей от 6 до 9 лет по превалентности (распространенности) аутизма, завершившееся в 2026 году [92]. В качестве индикаторов используются административные данные системы образования. По материалам Всероссийского мониторинга суммарная численность обучающихся с РАС в 2022 г. составила 45 888 человек [19, 35, 38, 46, 64, 80, 145], а процент детей с РАС составил 2,2% от детской популяции России [92].

Исторически, в клинических описаниях, использовалась «триада нарушений» (социальное взаимодействие, коммуникация, повторяющиеся паттерны поведения), отражающая наблюдаемые дефициты. В современных классификациях (DSM-V, МКБ-11) диагностика формализована через двухдоменную модель: социальная коммуникация/взаимодействие и ограниченные/повторяющиеся формы поведения, что следует учитывать при интерпретации старых публикаций и сравнении данных во времени [15, 30, 38, 67, 153, 163].

Классификация аутизма, в соответствии с принятой в нашей стране МКБ – 10, определяется в рубрике F84.0 «Общие расстройства психологического развития», среди которых выделяют типичный и атипичные формы аутизма, разделение которых скоррелировано с дебютом и выраженностью выявляемых нарушений, а именно, типичный аутизм (чаще синдром Каннера) дебютирует от рождения, а атипичные формы (дезинтегративное расстройство детства, синдром Геллера) в разные возрастные периоды. Помимо этого, выделяют форму с сохранным интеллектом и речью, но с проблемами социального взаимодействия - синдром Аспергера [15, 46, 57]. Так как для многих специалистов основным критерием в постановке аутизма являлось нарушение или отставание формирования речевой коммуникации, это привело к гипердиагностике аутизма.

Поэтому, в МКБ -11 (2018 г), дефиниция аутизм была заменена на расстройства аутистического спектра, где основными критериями стали социальное взаимодействие и нарушения (девиантные) формы поведения [15, 30, 46, 67]. Интеллектуальные и речевые нарушения при этом могут сочетаться с РАС, однако не входят в число обязательных диагностических признаков. Общая рубрика расстройств нейроразвития, в том числе и РАС - получила код 6A02 [67, 92, 135, 137, 203].

Этиология и патогенез РАС рассматриваются как многофакторные: значительный вклад вносят генетические факторы, изучается роль средовых влияний, включая пренатальные и перинатальные факторы [11, 35, 70, 76, 95, 105, 153, 156, 180, 197]. Причинные связи по большинству направлений остаются предметом дискуссий и требуют осторожной интерпретации и подтверждения в исследованиях высокой доказательности [6, 63, 77, 78, 90, 99, 131, 132, 138, 159, 191, 212, 234].

## **1.2. Стоматологический статус у детей с расстройствами аутистического спектра**

Навыки самообслуживания у части детей с РАС недостаточно выражены. Нередко описываются особенности пищевых предпочтений (стереотипности пищевого поведения), включая предпочтение сладких продуктов, а также нарушения сенсорной интеграции. В совокупности эти факторы ассоциируются с неудовлетворительной гигиеной полости рта. С учётом высокой стоматологической заболеваемости у детей с РАС некоторые авторы считают целесообразным реализацию комплексных лечебных и профилактических программ [1, 6, 15, 21, 28, 29, 36, 41, 71, 238, 240].

Трудности с выполнением гигиенических мероприятий связаны с нарушениями мелкой моторики, особенностями в освоении навыков, повышенной чувствительностью к средствам индивидуальной гигиены полости рта, а также с проблемами питания [88, 99, 122, 144, 141, 209]. Высокая распространённость

стоматологических заболеваний у детей с РАС подчёркивает актуальность проблемы и необходимость дальнейшего изучения особенностей клинических проявлений и проведения комплексных лечебно-профилактических мероприятий у данной когорты пациентов. Проблема также усложняется необходимостью мультидисциплинарного подхода с учетом совокупности проблем и выбором в сторону решения неврологических, психиатрических и педагогических проблем [17, 41, 71, 77, 82, 94, 162, 213].

У детей с аутизмом нередко выявляются расстройства желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сниженный тонус жевательных мышц, обильное слюноотделение. По данным отдельных исследований нарушения со стороны ЖКТ, вызывая расстройства пищеварения, метеоризм и запоры, могут усиливать раздражительность, инициировать нарушения сна и способствовать поведенческим отклонениям. Некоторые авторы допускают снижение выраженности отдельных симптомов на фоне модификации рациона питания у детей с РАС [37, 50, 52, 65, 71, 95, 112, 142, 160, 216].

Кроме того, хронические гастродуодениты, особенно ассоциированные с моторно-эвакуаторными нарушениями, приводят к снижению базальной секреции слюны, уменьшению содержания ионизированного кальция и изменению водородного показателя ротовой жидкости. В результате наблюдается высокая распространённость и интенсивность кариеса у детей с РАС [17, 28, 68, 79, 84, 94, 116, 139, 156, 158, 192, 237].

Для профилактики заболеваний полости рта, помимо ежедневной гигиены и посещения врача-стоматолога не реже двух раз в год, необходимо рациональное питание. У детей с РАС питание имеет свои особенности: такие дети нередко употребляют только мягкую пищу и пролонгируют оральную фазу приёма пищи, в связи с чем повышается риск недостаточного развития твёрдых тканей зубов. Отмечается повышенная частота зубочелюстных аномалий по сравнению с детьми аналогичного возраста без аутизма [24, 37, 52, 62, 71, 88, 96, 168, 213].

Лечение стоматологических заболеваний у части детей с РАС в ряде случаев возможно только в условиях стационара с применением общего обезболивания.

Поэтому профилактика кариеса и заболеваний полости рта, а также формирование мотивации к гигиене полости рта являются приоритетным направлением в структуре помощи детям с аутизмом [2, 24, 25, 62, 160, 186].

Некоторые авторы предлагают многоэтапные профилактические мероприятия у детей с РАС, которые можно сгруппировать на несколько блоков:

1-й блок. Обучение гигиене полости рта. Учитывая особенности восприятия информации у детей с аутизмом, были попытки разработать специальные программы обучения, включавшие демонстрацию слайдов со всеми этапами ухода за полостью рта. Далее для закрепления полученных навыков, детям предлагалось воспроизвести увиденные действия на игрушках и куклах. После 2–3 занятий детям предлагали провести гигиену полости рта самостоятельно. По завершении тренировки демонстрировался обучающий фильм о гигиене полости рта, разработанный специально для детей с аутизмом [2, 3, 15, 17, 24, 49, 160].

2-й блок. Уроки гигиены для родителей. Данная часть программы была направлена на информирование родителей о причинах кариеса и других заболеваний полости рта, а также о современных методах их профилактики с учётом особенностей детей [2, 3, 24, 25, 49, 132, 160, 243].

3-й блок. Профессиональные мероприятия по профилактике кариеса и других заболеваний полости рта. Программа включала проведение профессиональной гигиены полости рта с применением щёток и паст, ультразвукового оборудования для удаления твёрдых зубных отложений, а также применение препаратов для глубокого фторирования и назначение препаратов, влияющих на иммунитет в соответствии с возрастной инструкцией [2, 21, 24, 43, 59, 66, 160]. Контроль состояния полости рта после применения методик проводили оценку по показателям интенсивности кариеса (кп, кп+КПУ) в группах с компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной формами заболевания [9, 73, 17, 23, 28, 36, 59, 60, 86, 120]. Для оценки тяжести катарального гингивита (с последующей регистрацией динамики процесса) авторами использовался папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА). В результате была выявлена лёгкая степень воспаления [87, 94, 103, 112, 132, 162].

Для оценки состояния гигиены полости рта у детей старше трёх лет чаще использовался индекс Фёдорова—Володкиной, который практически у большинства детей с РАС показывал неудовлетворительный результат. Многочисленные авторы отмечали необходимость профессиональной гигиены и санации у данной группы обследованных детей. Хирургическое лечение молочных зубов требовалось более половины детей с РАС, а ортодонтическая помощь была показана практически 45% детей [58, 61, 86, 87, 112, 166, 167]. Однако, эти данные значительно различаются по степени выраженности гигиенических проблем и требуют верификации путем подбора репрезентативной выборки и сравнительного анализа с нормотипичными детьми.

Распространённость катарального гингивита по данным отечественных и зарубежных авторов у детей с РАС составляет около 60%. Лёгкая степень гингивита выявляется у 34%, средняя — у 48%, тяжёлая — у 8% детей. Здоровый пародонт диагностируется у 8% детей [32, 39, 85, 86, 166, 176, 228].

У детей с РАС также отмечаются различные коморбидные состояния, влияющие на стоматологическое здоровье: искривление позвоночника (51,6%), нарушения речи (29%), аденоиды (9,7%), ротовое и смешанное дыхание (соответственно 58,1% и 32,2%). Инфантильный тип глотания регистрируется в 74,2% случаев, сниженная эффективность жевания — в 51,6% [2, 3, 17, 24, 32, 57, 58, 73, 177, 196].

Среди вредных привычек отмечаются сосание большого пальца (12,9%), прикусывание нижней губы (22,6%), прокладывание языка между зубами (51,6%) [20, 24, 57, 70]. Также у части детей с РАС описываются более поздние сроки смены молочных зубов на постоянные, случаи гипоплазии эмали, а также снижение мышечного тонуса [13].

Для аутизма типично коморбидное состояние — моторная диспраксия: двигательное расстройство, при котором при сохранности мышечного тонуса отсутствуют параличи, но ребёнок испытывает выраженные трудности в координации и при выполнении сложных, целенаправленных движений [14, 50, 58, 72, 167]. Следствием диспраксии становятся неудовлетворительная гигиена и

травмы слизистой оболочки полости рта [14, 20, 26, 58]. Так, у более чем половины детей с РАС и диспраксией по шкале индекса Фёдорова—Володкиной значения соответствуют неудовлетворительному уровню, а также отмечается более высокая распространённость кариеса молочных зубов [27, 193, 223, 225]. Указывается связь с более поздней сменой прикуса, для детей с данным состоянием также характерен гингивит средней степени тяжести [13, 28, 86, 116, 139, 185, 196].

Фармакологические препараты, которые получают дети с аутизмом (в том числе препараты из группы антипсихотических и ноотропных средств), нередко представлены сиропами и растворами, содержащими сахара. Ряд средств ассоциирован с побочными эффектами в виде ксеростомии. На фоне снижения скорости нестимулированной секреции ротовой жидкости у детей с РАС формируется кариесогенная ситуация: происходит сдвиг рН в кислую сторону и изменяется микробный состав полости рта [4, 13, 21, 23, 43, 59, 71, 75, 119].

У части пациентов с РАС отмечается гиперчувствительность к сенсорным стимулам, что может ухудшать переносимость стоматологических вмешательств и требует адаптированных протоколов (в т. ч. поведенческих техник, седации при показаниях) [10, 16, 23, 49, 83]. При повышенной сенсорной чувствительности возникают реакции на вкус и запах стоматологических материалов, латексных перчаток, холодные металлические инструменты, яркий свет рефлектора, а также шум бормашины и слюноотсоса [24, 28, 59]. Ребёнок может неадекватно реагировать на прикосновения или цвет медицинской одежды. Дополнительные трудности создаёт медицинская маска, закрывающая нижнюю часть лица врача, поскольку многие пациенты с РАС избегают зрительного контакта и ориентируются по движениям губ [26, 33, 34, 43, 57, 60, 68, 75].

Для повышения комфорта при проведении стоматологических процедур пациентам с РАС рекомендуется применение седации или общего обезболивания при наличии письменного информированного согласия родителей или законных представителей. При седации пациент находится в сознании, реагирует на речевые команды или на сочетание речевых стимулов с лёгким тактильным воздействием [32, 34, 57, 75, 80, 84, 85].

### 1.3. Микробиота полости рта у детей с расстройствами аутистического спектра

Оральный микробиом включает свыше 700 видов бактерий, которые влияют на состояние полости рта, а их значительная доля не культивируема. Неудовлетворительное состояние гигиены и здоровья полости рта относится к актуальным проблемам у детей с РАС и нередко выявляется чаще, чем у нейротипичных сверстников [34, 54, 56, 119, 187]. В контексте РАС различие состава микробиоты полости рта по сравнению с нейротипичными детьми изучены пока в ограниченном числе работ [32, 34, 62, 69, 104, 118, 128].

В одном из исследований, сравнивавшем профили орального микробиома у детей с РАС и у типично развивающихся детей, были идентифицированы наборы таксонов, позволяющие различать группы. Отдельно описан набор таксонов, отличающий детей с РАС с сопутствующей желудочно-кишечной симптоматикой от детей с РАС без таковой. Высказано предположение, что нарушения кишечного микробиома могут распространяться на ротоглотку. Также предложено использовать анализ орального микробиома как потенциальный вспомогательный инструмент для клинической стратификации [62, 89, 129, 189, 214].

Дети с РАС часто испытывают трудности, связанные с речью, а также выраженную избирательность в питании. У каждого ребёнка отмечается свой профиль двигательных и сенсорных особенностей, что может сказываться на пищевом поведении и гигиенических навыках [97, 142, 236].

Ротоглотка является важным «мостом» к ЖКТ и богато иннервируется черепными нервами, предполагается её участие в патогенезе РАС в контексте оси «кишечник—мозг» и возможных обменных путей между оральной и кишечной экосистемами [16, 29, 108, 123, 178, 179].

Некоторыми учеными высказывались также гипотезы о других возможных путях, по которым бактерии полости рта могли бы достигать ЦНС, приводя к нейровоспалению и метаболическим нарушениям. Ряд работ описывает схожие тенденции распределения оральной и кишечной микробиоты у детей с РАС:

повышение доли отдельных представителей *Proteobacteria* и *Firmicutes* на фоне снижения доли *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, что интерпретируется как возможное взаимодействие между кишечной и оральной микробиотой и общий путь в этиопатогенезе РАС [65, 66, 69, 104, 158, 195, 214, 229].

Также отмечается, что у части участников проекта «Human Microbiome Project» состав бактерий полости рта «перекрывался» с фекальной микробиотой, что косвенно указывает на возможные связи между кишечником и оральным микробиомом [111, 124, 129, 194]. Ещё один пример — повышение относительной доли отдельных представителей *Firmicutes* в оральных образцах у детей с РАС. Те же группы бактерий нередко обнаруживаются в повышенном количестве в кишечнике при ряде воспалительных заболеваний кишечника, что рассматривается как признак возможной эктопической колонизации и связи «рот—кишечник» [48, 53, 56, 62, 109, 126, 170, 195, 207]. Предполагается, что такая кишечная колонизация оральными бактериями может происходить за счёт эктопического переноса патогенов полости рта (например, *Porphyromonas gingivalis* при хроническом периодонтите), способного вызывать дисбиоз и системное воспаление [54, 93, 111, 123, 157, 194]. У детей с РАС в оральных образцах описано заметное увеличение потенциальных патогенов (включая *Streptococcus* и *Haemophilus*) и снижение обилия условно «полезных» комменсалов (например, *Prevotella*), что соответствует картине значимого дисбиоза [158, 161, 221].

Существует также гипотеза, что *Haemophilus parainfluenzae*, грамтрицательная бактерия, ассоциированная с заболеваниями полости рта, и её метаболиты потенциально могут проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и неблагоприятно влиять на развитие мозга, что могло бы усугублять патогенез РАС и его клиническую выраженность [89, 125, 150].

Пренатальные материнские инфекции, увеличивая риск преждевременных родов, рассматриваются как один из факторов, способных опосредованно повышать риск РАС у потомства, что подразумевает возможную связь с микробиомом полости рта матери. Материнское влияние на состав оральной микробиоты ребёнка более выражено на младенческом этапе и в раннем детстве. В

первые месяцы жизни значительная доля микробиоты полости рта младенцев сходна с материнской. К факторам, влияющим на формирование оральной микробиоты в раннем возрасте, относятся срок гестации, способ родоразрешения и тип вскармливания [48, 76, 93, 153, 159, 180].

Особенностью полости рта является сочетание мягких и твёрдых тканей. По данным ряда работ, у детей с РАС в слюне чаще выявляют повышенное обилие *Haemophilus*, а в зубном налёте — *Streptococcus*. Одновременно в обоих локусах снижается представленность некоторых комменсальных групп (*Prevotella*, *Selenomonas*, *Actinomyces*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*), а в налёте повышается доля. В то же время у части детей отмечается общее снижение бактериального разнообразия. На основании выявленных особенностей бактериального состава была предложена диагностическая модель на базе оральных биомаркеров, достигавшая точности порядка 96,3% при анализе слюны [69, 75, 109, 158, 163, 167, 172, 219].

#### **1.4. Микробиота кишечника у детей с расстройствами аутистического спектра**

Активно изучаются дисбиотические изменения кишечной микробиоты и их возможный вклад в проявления симптомов РАС. Дисфункция ЖКТ часто сопутствует РАС, что предполагает потенциальную роль кишечной микробиоты в усилении отдельных симптомов. По данным наблюдательных исследований, по сравнению с общей популяцией у детей с РАС проблемы со стороны ЖКТ встречаются приблизительно в четыре раза чаще. Отмечается широкий спектр симптомов: запор, диарея, абдоминальная боль, гастроэзофагеальный рефлюкс, тошнота, рвота, метеоризм и пищевая аллергия. Эти нарушения могут быть связаны с изменением состава микробиоты и коррелировать с выраженностью аутизма [11, 19, 113, 164, 219, 229].

Кишечная микробиота и ассоциированные с ней метаболиты участвуют в двусторонней сети взаимодействия между мозгом и кишечником через нервные,

эндокринные, нейроиммунные и метаболические механизмы (включая продукцию микробных токсинов), обеспечивая передачу сигналов между центральной нервной системой (ЦНС) и кишечником. Эти механизмы рассматриваются в рамках этиопатогенеза ряда психоневрологических расстройств, включая РАС [52, 126, 136, 191].

Имеются убедительные данные о существовании двунаправленной оси «кишечник—мозг». Связь между её компонентами реализуется несколькими путями: через прямое влияние на блуждающий нерв, через взаимодействие микроорганизмов с иммунными клетками кишечника и активации регуляторных Т- и В-клеток, которые высвобождают цитокины и влияют на ЦНС, а также за счёт продуцирования микробиотой нейроактивных метаболитов, нейротрансмиттеров, гормонов и пептидов кишечного происхождения [11, 53, 158].

Микробиота участвует в поддержании барьерной функции кишечника, контролируя транслокацию веществ в системный кровоток, регулирует проницаемость ГЭБ, активирует иммунные и нейрональные клетки мозга и может модифицировать их функции [11, 50, 54, 56, 101, 102, 147, 163, 169].

Значительная часть детей с РАС имеет гастроинтестинальные проблемы (запор, диарея, хроническая абдоминальная боль и др.), которые сопутствуют психопатологическим симптомам и коррелируют с тяжестью РАС [8, 71, 151, 174, 141].

По данным других исследований, около 40% пациентов с РАС предъявляют гастроинтестинальные жалобы [8, 52, 71, 109].

Гипотетически нарушения микробиоценоза кишечника, ассоциированные с гастроинтестинальными проблемами у детей с генетической предрасположенностью к РАС, способны усиливать выраженность аутистического фенотипа или тяжесть поведенческих симптомов [8, 133, 135].

Согласно ряду работ у детей с сочетанием РАС и гастроинтестинальных расстройств более выражены тревога, раздражительность и социальная изоляция по сравнению с детьми с РАС без таких расстройств [8, 142, 143, 179].

Гастроинтестинальные симптомы могут быть частично связаны с дисбиозом микробиоты кишечника [8, 161, 165, 168]. При этом микробиота потенциально влияет как на функции ЖКТ, так и на нейробиологические процессы через метаболиты, способные модулировать работу ЦНС [126, 136].

При сравнении микробного разнообразия кишечной микробиоты у детей с РАС и у здорового контроля различные исследования сообщают разнонаправленные результаты: в одних работах отмечено повышение разнообразия при РАС, в других — снижение, в третьих — отсутствие значимых различий [109, 113, 158, 175, 179, 198].

Сообщается, что у детей с РАС и их сиблингов по сравнению со здоровыми детьми чаще выявляются микроорганизмы родов *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Alistipes*, *Sarcina*, *Akkermansia*, а также представителей семейств *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* [8, 48, 130, 152, 178, 199].

Многие недавние обзоры указывают на связь между воспалением, иммунной дисфункцией при РАС и сопутствующими заболеваниями ЖКТ [141].

Согласно мета-анализу 2020 года (18 исследований, 493 ребёнка с РАС и 404 ребёнка в контроле), состав микробиоты обеих групп в основном представлен типами *Bacteroidetes*, *Firmicutes* и *Actinobacteria*, при этом их относительное содержание различается: *Bacteroidetes* составляют 14,33% у детей с РАС и 10,97% в контроле, *Firmicutes* — 13,42% у детей с РАС и 10,77% в контроле, для *Actinobacteria* статистически значимых различий не выявлено [45, 62, 119].

Отмечено, что концентрация совокупных и отдельных свободных аминокислот в фекалиях выше у детей с аутизмом по сравнению со здоровыми детьми и детьми с распространёнными расстройствами развития без дополнительных уточнений. Эти показатели коррелируют с преобладанием протеолитических бактерий у детей с аутизмом. Глутамат, уровни которого максимальны у детей с РАС, является аминокислотой-нейротрансмиттером ЦНС и предполагается как фактор, участвующий в формировании дизонтогенетических нарушений центральной нервной системы. Таким образом, нарушения обмена аминокислот рассматриваются как возможное патогенетическое звено,

опосредующее влияние кишечной микробиоты на развитие симптомов РАС [62, 119, 151, 189, 191, 196, 217].

По данным F. Mangiola и соавт., качественный состав фекалий у детей с аутизмом характеризуется повышенным содержанием *Clostridium spp.* (примерно в 10 раз выше, чем у здорового контроля) [8, 149].

Согласно исследованию D. R. Rose и соавт., уровни *Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae* увеличены у детей с РАС с гастроинтестинальными симптомами по сравнению с детьми контрольной группы с аналогичными жалобами [8, 127].

J. Pulikkan и соавт. также отмечают повышение содержания *Ruminococcaceae*, тогда как S. Liu и соавт. сообщают о значимом снижении этого семейства при РАС. Повышенное количество *Bacteroidetes* выявлено у детей с РАС в пяти независимых исследованиях [148].

По данным ряда работ, у детей с РАС повышено соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* за счёт снижения *Bacteroidetes*, тогда как другие исследования не выявляют различий по уровням *Bacteroidetes* и *Firmicutes* между РАС и контролем [158, 219, 221].

M. De Angelis и соавт. показали снижение представленности *Firmicutes* в фекальных образцах детей с аутизмом по сравнению со здоровыми детьми, тогда как между образцами детей с другими типами РАС и здоровых детей различий не обнаружено [8, 124].

Микроорганизмы рода *Sutterella* идентифицировались при воспалительных заболеваниях кишечника, а затем и у здоровых людей [117, 130, 172].

На данный момент остаётся неясным, являются ли они комменсалами или могут проявлять патогенные свойства при определённых условиях. В двух исследованиях сообщается о меньшей распространённости *Sutterella spp.* при РАС [130, 172].

В других работах отмечено значительное повышение уровня лактобацилл при РАС [140], а также описано увеличение *Bifidobacterium spp.* у детей с РАС [148]. Известно, что бифидобактерии и пропионовокислые бактерии являются участниками синтеза аминокислот и белковообразования

В отдельных исследованиях сообщается о снижении уровней *Prevotella* spp. при РАС, а также представителей рода *Coprococcus* и семейства *Veillonellaceae*, участвующих в переваривании и ферментации углеводов [8, 169].

Дисбиоз при РАС затрагивает не только бактериальный, но и грибковый компонент [188]. *Candida albicans* в ЖКТ у детей с РАС выявляется примерно вдвое чаще (до 57,5% пациентов), чем у здоровых детей. Описаны формы с выраженным псевдофиброобразованием, что может облегчать адгезию к слизистой кишечника [161].

Обобщая имеющиеся данные, выделяют несколько предполагаемых механизмов функционирования оси «мозг—кишечник»:

1. Изменённый состав кишечной микробиоты может нарушать барьерную функцию кишечника и повышать проницаемость эпителия [157], что сопровождается транслокацией бактерий либо их антигенов, токсинов и метаболитов в системный кровоток.

2. Кишечный микробиом участвует в созревании иммунной системы хозяина, модулируя врождённые и адаптивные звенья, в том числе регуляторные Т-клетки, ограничивающие воспаление [129, 157]. При РАС дисбиоз у части детей ассоциируется с активацией иммунного ответа и высвобождением провоспалительных цитокинов, способных воздействовать на ЦНС через блуждающий нерв и иные пути. При этом причинно-следственные отношения (дисбиоз первичен или вторичен по отношению к иммунным нарушениям) остаются неясными и требуют дальнейшего изучения [224].

3. Микробиота кишечника может передавать сигналы в ЦНС через энтеральную нервную систему и афферентные волокна блуждающего нерва — непосредственно или посредством высвобождения нейроактивных медиаторов в кровоток. Введение *Lactobacillus rhamnosus* мышам вызывало через блуждающий нерв изменения транскрипции рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты в ЦНС и поведенческие эффекты. После ваготомии эффект исчезал. Аналогичные сигнальные влияния показаны для ряда других бактериальных видов [151]. В нисходящем направлении вегетативная нервная система и ось гипоталамус—

гипофиз—надпочечники модифицируют микробиоту, вероятно за счёт изменения состава секретов и среды обитания в кишечнике [224].

4. Кишечная микробиота продуцирует метаболиты (короткоцепочечные жирные кислоты, липополисахарид, фенольные соединения, свободные аминокислоты), которые потенциально вовлечены в патогенез РАС как посредством прямого воздействия на мишени в ЦНС, так и через активацию иммунных механизмов и провоспалительные эффекты.

При дисбиозе возможно также снижение синтеза соединений с предполагаемыми протективными свойствами (витаминов, кофакторов биосинтеза нейромедиаторов и самих медиаторов). Снижение каждого фрагмента синтетической функции микробиоты существенно влияет на метаболические процессы и, в итоге, на когнитивные функции [156]. Особенную роль играет синтез витаминов группы В, так как В<sub>1</sub> катализирует реакцию декарбоксилирования кетокислот, В<sub>2</sub> является переносчиком электронов с НАДН; В<sub>3</sub> - электронов к О<sub>2</sub>, В<sub>5</sub> - предшественник коэнзима А, который участвует в обмене липидов; В<sub>6</sub> - переносчик аминокислот, необходимых для синтеза белков, В<sub>9</sub> участвует в синтезе РНК/ДНК, а В<sub>12</sub> - в синтезе дезоксирибозы и нуклеотидов (аргинина, глутамина).

Суммарно, несмотря на большое число публикаций о дисбиозе микробиоты при РАС, единый специфичный «профиль» кишечного микробиома для детей с расстройствами аутистического спектра не установлен [111]. Наличие гастроинтестинальных симптомов является важным вмешивающимся фактором в исследованиях микробиоты и РАС, поскольку сами по себе расстройства ЖКТ независимо от биологических механизмов через кишечный дискомфорт могут модифицировать поведение детей с РАС [8, 108, 111].

### **1.5. Препараты, влияющие на состояние полости рта**

Одним из приоритетных направлений лечения и профилактики стоматологических проблем у детей с РАС является поиск доступных и безопасных лекарственных средств для коррекции этих нарушений.

Одним из эффективных препаратов, влияющих на микробиоту ротовой полости является *Streptococcus salivarius* K12 («Бактоблис»), который относится к категории биологически активных добавок и позиционируется как средство для модуляции микробиоты ротоглотки и полости рта. Действующим началом является штамм *Streptococcus salivarius* K12 — оральный комменсал, формирующийся у человека в раннем постнатальном периоде и рассматриваемый как компонент колонизационной резистентности слизистых верхних отделов дыхательных путей [25].

*Streptococcus salivarius* K12 способен персистировать на слизистой ротоглотки и конкурировать за сайты адгезии с рядом условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Штамм продуцирует лантибиотики (salivaricin A2 и salivaricin B), для которых продемонстрированы ингибирующие эффекты *in vitro* в отношении отдельных стрептококков (в частности, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*). В отдельных экспериментальных работах показано снижение адгезии и биоплёнкообразования к *Candida albicans* при ко-инкультурации со штаммом *Streptococcus salivarius* K12. Ряд исследователей сообщает о возможной модуляции показателей местного иммунного ответа (например, увеличении IFN- $\gamma$  в слюне) [34, 48, 91, 114, 207].

Также в ряде небольших клинических исследований и наблюдательных серий оценивается влияние *Streptococcus salivarius* K12 на частоту эпизодов бактериальных инфекций верхних дыхательных путей, носительство *S. pyogenes*, симптомы тонзиллофарингита/фарингита. Микробиологическая идентификация *Streptococcus salivarius* K12 в готовой форме и его антагонистическая активность против *S. pyogenes* продемонстрированы в лабораторных испытаниях. Это может говорить о потенциальной адьювантной роли *Streptococcus salivarius* K12 в составе комплексных профилактических программ при соблюдении стандартных методов доказательной профилактики. При этом вопросы долгосрочной эффективности у педиатрических когорт с коморбидной патологией остаются предметом дальнейших исследований [66, 123, 131, 152].

*Streptococcus salivarius K12* рекомендуется принимать по 1 таблетке для рассасывания 1 раз в сутки детям старше 3 лет, предпочтительно вечером после чистки зубов. После приёма не принимать пищу и не пить в течение 60 минут. Длительность курса 1–2 месяца с возможностью повторения [66, 73].

Пенка с молочными ферментами относится к средствам индивидуальной гигиены полости рта и позиционируется как дополнительный элемент повседневного ухода. Активные компоненты включают экстракт корня солодки (*Glycyrrhiza*), «комплекс молочных ферментов» (лактопероксидаза), поливинилпирролидон (Plasdone), гель алоэ вера и кальцис [73]. Экстракту солодки приписываются антибактериальные и противовоспалительные свойства с активностью против *Streptococcus mutans*. «Комплекс молочных ферментов» ингибирует развитие кариеса, разрушает оболочки патогенных бактерий, что приводит их к гибели. Стимулирует рост полезных защитных бактерий полости рта, уменьшает образование налета и препятствует его прикреплению к поверхности эмали. Plasdone - компонент, способствующий удалению мягкого налёта. Алоэ вера имеет увлажняющие и противовоспалительные свойства, а кальцис положительно влияет на минерализацию зубов. Использование пенки с молочными ферментами и кальцием рассматривается как компонент индивидуальной гигиены при выполнении базовых рекомендаций (чистка зубов, обучение технике чистки, межзубная гигиена, профессиональная профилактика) [73].

Таким образом, *Streptococcus salivarius K12* и пенка с молочными ферментами могут быть включены в перечень мероприятий по уходу за полостью рта у детей как дополнение к мерам профилактики патологии полости рта. Однако в доступной литературе нет данных по использованию этих препаратов у детей с психоневрологической патологией, в частности с расстройствами аутистического спектра.

Исследование клинически значимого эффекта при использовании *Streptococcus salivarius K12* и пенки с молочными ферментами, таких как уменьшение индекса налёта, профилактика кариеса и коррекция микробиоты

ротовой полости у пациентов с РАС, является перспективным направлением профилактики стоматологических заболеваний.

Таким образом, несмотря на многочисленные публикации, нет четкого понимания по степени и характеру нарушений гигиенического статуса ротовой полости у детей с РАС, корреляции изменений микробного пейзажа слюны и кишечника и их корреляции, алгоритма раннего выявления стоматологических проблем и их профилактики.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

В настоящем исследовании приняли участие 124 ребенка с расстройствами аутистического спектра (РАС) в возрасте от 3 -х до 9 лет. Дети поступали к нам с соответствующим заключением невропатолога и психиатра. Группу сравнения составили 54 нормотипичных ребенка того же возраста.

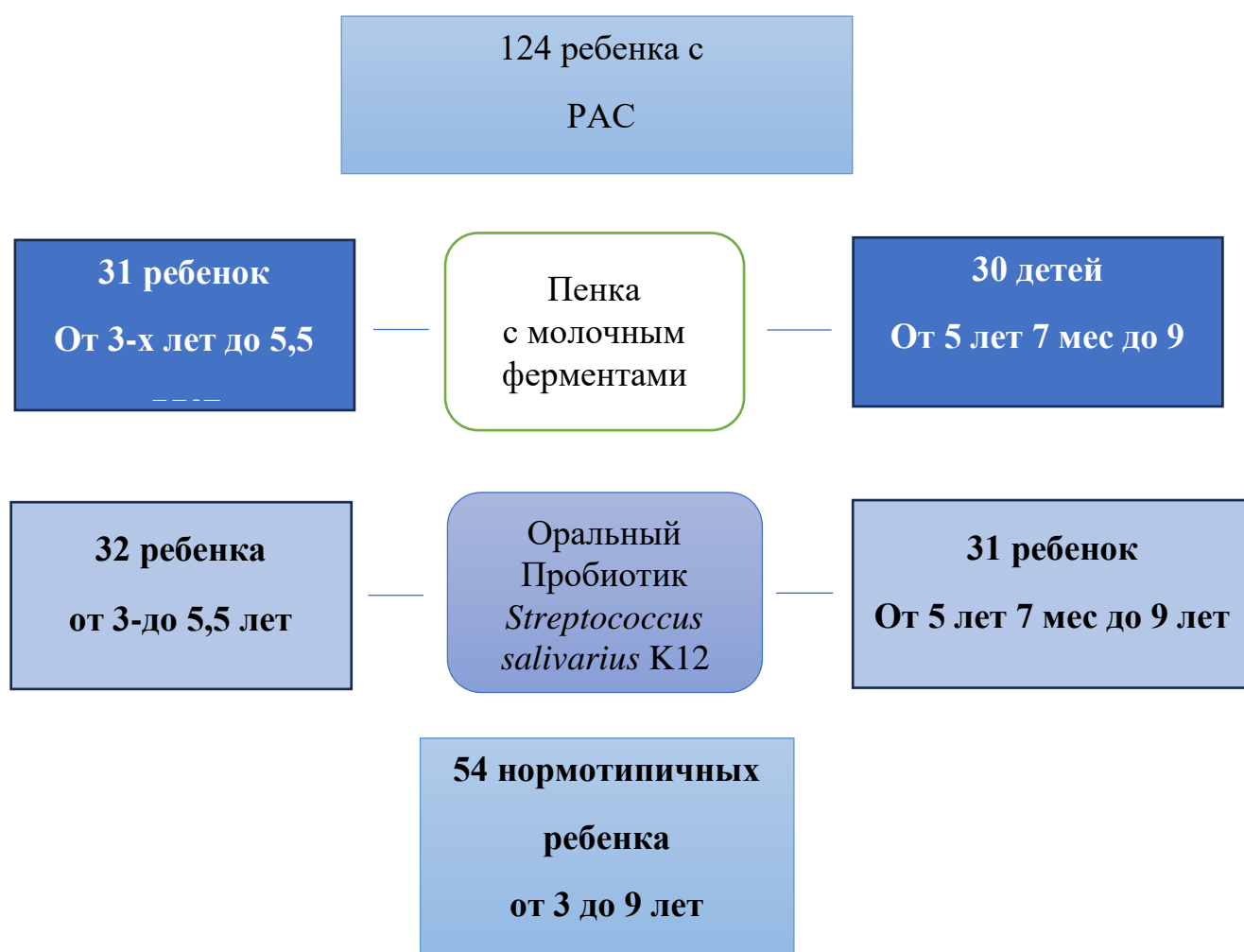


Рисунок 1 – Распределение детей с РАС в зависимости от дополнительного средства ухода за полостью рта

Настоящее проспективное контролируемое исследование было проведено в период с 2020 по 2024 гг. на базе кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского, кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и Института Здоровья детей и развития «ДЕЛТА».

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №21/23 от 16.11.2023 г.

Для всех пациентов, включенных в исследование, выявляли время первого обращения к стоматологу и отмечали, был ли это визит для профилактического осмотра или у малыша были жалобы и что-то встревожило родителей.

Перед началом исследования проводили оценку стоматологического статуса, используя актуальные для возрастного вида прикуса индексы. Изучали особенности зубного налета, выделяя черный налет Пристли и прозрачный налет-био пленку, визуализируемый в результате окрашивания при оценке уровня гигиены полости рта. Изучали особенности пищевого поведения, особенности жевания и проглатывания пищи (включая хронометраж).

Проводили забор микробиоты полости рта, а также анализ крови на кишечную микробиоту. Особое внимание обращая на наличие *Strep. Mutans*, *Strap. Aureus*.

Далее назначали вспомогательные средства гигиены и ухода за полостью рта, действие которых направлено на нормализацию гигиенического статуса и баланса микроорганизмов полости рта. Динамику стоматологического статуса и микробиоты полости рта и кишечника оценивали через 1 мес и 3 мес.

## 2.2. Материалы и методы клинического исследования

### 2.2.1. Материалы исследования

Детей, участвующих в исследовании, разделили на 2 группы:

**Группа наблюдения** (код 1), куда вошли дети с расстройством аутистического спектра (РАС). Их подразделили на две подгруппы, в зависимости от назначения дополнительного средства коррекции гигиенического статуса и микробиоты полости рта:

Подгруппа 111 – дети с РАС от 3 лет до 5 лет 6 мес с временным прикусом (31 человек), которым в качестве дополнительного средства была назначена пенка с молочными ферментами «Splat Junior».

Подгруппа 112 – дети с РАС от 5 лет 7 мес до 9 лет с ранним сменным прикусом (30 человек), которым в качестве дополнительного средства была назначена гигиеническая пенка «Splat Junior».

Подгруппа 121 – дети с РАС в возрасте от 3 лет до 5 лет 6 мес с временным прикусом (32 человека), которые в качестве дополнительного средства получали пероральный пробиотик для полости рта *Streptococcus salivarius* K12 - «Бактоблис»

Подгруппа 122 - дети с РАС в возрасте от 5 лет 7 мес до 9 лет с ранним сменным прикусом (31 человек), которые в качестве дополнительного средства получали пробиотик для полости рта *Streptococcus salivarius* K12 «Бактоблис» (см. рисунок 1).

Критерии включения: временный и ранний сменный прикус, наличие подтвержденного диагноза «Расстройство аутистического спектра», способность ребенка использовать пенку (группа 111 и 121), способность ребенка рассасывать таблетку *Streptococcus salivarius* K12 - «Бактоблис», подписанное родителями Информированное согласие, готовность приходить на повторные осмотры в соответствии с планом исследования.

Критерии невключения: иной прикус, иной диагноз, неспособность использовать пенку и рассасывать таблетку пробиотика, отсутствие информированного согласия.

Критерии исключения: возникновение иной коморбидной патологии, затрудняющей или делающей невозможным участие в исследовании, отказ ребенка продолжать использовать пенку или рассасывать таблетки пробиотика, отказ от повторных посещений.

**Группа сравнения (2)**, куда вошли нормотипичные дети. Эту группу разделили на две подгруппы:

Подгруппа 21 – дети от 3 лет до 5 лет 6 мес с временным прикусом (28 человек).

Подгруппа 22 – дети от 5 лет 7 мес до 9 лет с ранним сменным прикусом (26 человек).

Распределение детей по синдромальным формам РАС и однородности подгрупп показано в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Распределение младших детей по показателям состояния в каждой группе

| Признак     | Формы РАС        | Группа детей                      |                                    |             |                                    |                 |                                 | p-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера-<br>Фримана-<br>Холтона /<br>коэффициен<br>т<br>сопряженнос<br>ти V<br>Крамера |
|-------------|------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------|------------------------------------|-----------------|---------------------------------|--|
|             |                  | Нормотипичные                     |                                    | РАС (сплат) |                                    | РАС (бактоблис) |                                 |  |
|             |                  | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                                    |             |                                    |                 |                                 |  |
|             |                  | Челове<br>к                       | В % к<br>числен<br>ности<br>группы | Человек     | В % к<br>численно<br>сти<br>группы | Человек         | В % к<br>численнос<br>ти группы |  |
| Пол         | Мужской          | 10 17 26                          | 42 61 77                           | 14 21 31    | 50 68 82                           | 14 21 31        | 48 66 80                        | 0,856  |
|             | Женский          | 6 11 19                           | 23 39 58                           | 5 10 17     | 18 32 50                           | 6 11 19         | 20 34 52                        |  |
| Диагноз     | Ангельмана       | -                                 | -                                  | 0 1 5       | 0 3 14                             | 0 2 6           | 1 6 19                          | 0,105  |
|             | типичный аутизм  | -                                 | -                                  | 0 0 3       | 0 0 10                             | 1 4 9           | 4 13 27                         |  |
|             | ДРД              | -                                 | -                                  | 13 20 28    | 47 65 79                           | 8 14 21         | 28 44 61                        |  |
|             | ДОРР             | -                                 | -                                  | 3 6 12      | 9 19 36                            | 4 8 14          | 13 25 42                        |  |
|             | Потоцки – Лупски | -                                 | -                                  | 0 1 5       | 0 3 14                             | 0 0 3           | 0 0 10                          |  |
|             | Ретта            | -                                 | -                                  | 0 1 5       | 0 3 14                             | 0 1 5           | 0 3 14                          |  |
|             | Кабуки           | -                                 | -                                  | 0 0 3       | 0 0 10                             | 0 1 5           | 0 3 14                          |  |
| Синдром ФМД | -                | -                                 | 0 0 3                              | 0 0 10      | 0 0 3                              | 0 0 10          |                                 |  |

## Продолжение таблицы 1

|  |               |   |   |       |        |       |        |  |
|--|---------------|---|---|-------|--------|-------|--------|--|
|  | Мартина-Белла | - | - | 0 0 3 | 0 0 10 | 0 2 6 | 1 6 19 |  |
|  | Прадера-Вилли | - | - | 0 2 6 | 1 6 19 | 0 0 3 | 0 0 10 |  |

Примечание: РАС – расстройство аутистического спектра; ДРД – дезинтегративное расстройство детства; ДОРР - Другие общие расстройства развития; ФМД – синдром Филана- МакДермида.

Таблица 2 – Распределение старших детей по показателям состояния в каждой группе

| Признак       | Формы РАС              | Группа детей                      |                          |             |                          |                 |                          | Р-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона / коэффициент сопряженности V Крамера |
|---------------|------------------------|-----------------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|--|
|               |                        | Нормотипичные                     |                          | РАС (сплат) |                          | РАС (бактоблис) |                          |  |
|               |                        | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |             |                          |                 |                          |  |
|               |                        | Человек                           | В % к численности группы | Человек     | В % к численности группы | Человек         | В % к численности группы |  |
| Пол           | Мужской                | 12 19 28                          | 54 73 87                 | 2 19 28     | 46 63 79                 | 15 23 33        | 57 74 87                 | 0,670  |
|               | Женский                | 3 7 13                            | 33 27 46                 | 6 11 19     | 21 37 54                 | 4 8 15          | 13 26 43                 |  |
| Диагноз       | Аллана-Дадли           | -                                 | -                        | 0 0 3       | 0 0 10                   | 0 1 5           | 0 3 14                   | 0,331  |
|               | Ангельмана             | -                                 | -                        | 0 1 5       | 0 3 15                   | 0 2 6           | 1 6 19                   |  |
|               | Аспергер               | -                                 | -                        | 1 3 8       | 3 10 24                  | 0 1 5           | 0 3 14                   |  |
|               | Атипичный аутизм       | -                                 | -                        | 1 3 8       | 3 10 24                  | 2 5 10          | 6 16 32                  |  |
|               | Вольфрам а 1           | -                                 | -                        | 0 1 5       | 0 3 15                   | 0 0 3           | 0 0 10                   |  |
|               | ДРД                    | -                                 | -                        | 8 13 20     | 27 43 61                 | 5 10 17         | 18 32 50                 |  |
|               | Пиларовски – Бернссона | -                                 | -                        | 0 1 5       | 0 3 15                   | 0 0 3           | 0 0 10                   |  |
|               | ДОРР                   | -                                 | -                        | 0 2 6       | 1 7 20                   | 4 8 14          | 13 26 43                 |  |
|               | Потоцки – Лупски       | -                                 | -                        | 0 1 5       | 0 3 15                   | 0 0 3           | 0 0 10                   |  |
|               | Регга                  | -                                 | -                        | 0 0 3       | 0 0 10                   | 0 2 6           | 1 6 19                   |  |
|               | Кабуки                 | -                                 | -                        | 0 1 5       | 0 3 15                   | 0 0 3           | 0 0 10                   |  |
|               | ФМД                    | -                                 | -                        | 0 1 5       | 0 3 15                   | 0 0 3           | 0 0 10                   |  |
|               | Мартина-Белла          | -                                 | -                        | 0 2 6       | 1 7 20                   | 0 1 5           | 0 3 14                   |  |
| Прадера-Вилли | -                      | -                                 | 0 1 5                    | 0 3 15      | 0 1 5                    | 0 3 14          |                          |  |

Примечание: РАС – расстройство аутистического спектра; ДРД – дезинтегративное расстройство детства; ДОРР - Другие общие расстройства развития; ФМД – синдром Филана- МакДермида.

### 2.2.1.1. Дополнительные средства ухода за полостью рта у детей с расстройствами аутистического спектра

В качестве профилактического средства гигиенического ухода за полостью рта была выбрана пенка «Splat», так как она проста в применении, ее легко вносить в рот, она не требует дополнительных манипуляций (рисунок 2).



Рисунок 2 – Гигиеническая детская пенка с молочными ферментами «Splat Junior»

Флакон, в котором находится средство, имеет удобный широкий дозатор, позволяющий легко внести его в рот ребенка путем нажатия помпы. Для заполнения полости рта ребенка достаточно 2-3 нажатий, в результате жидкость преобразуется в пену.

В состав пенки входит биологически активный органический кальций (Кальцис), экстракт лакричника, комплекс молочных ферментов, уникальная инновационная система защиты от кариеса LUCTATOL®, дикалий глицирризинат, L-Аргинин. Средство не содержит лаурилсульфат, продукты нефтехимического производства, фториды.

Пробиотик для полости рта *Streptococcus salivarius* K12 - «Бактоблис». Одна таблетка для рассасывания Бактоблис® содержит не менее 1 млрд КОЕ *Streptococcus salivarius*, штамм K12. Эффект связан с фактором BLIS: штамм K12 выделяет мощные антимикробные молекулы, называемые BLIS: бактерицидно-подобные ингибиторные субстанции.

Таблетку следует рассасывать во рту перед сном до полного растворения, после приема пищи и чистки зубов. Пережевывать и глотать нельзя, курс – одна таблетка в день в течение 30 дней.



Рисунок 3 – Пробиотик для полости рта *Streptococcus salivarius* K12 - «Бактоблис»

### 2.2.2. Методы оценки стоматологического статуса

#### Оценка стоматологического статуса детей с РАС с временным прикусом

Для оценки стоматологического статуса мы применяли индексную оценку и определяли следующие индексы для данной возрастной группы:

- Индекс налета (Индекс Силнес-Лоу) и индекс налета Пристли;
- индекс интенсивности кариеса кп;
- гигиенический индекс Федорова-Володкиной, так как его легче всего выполнять и интерпретировать, даже если ребенок не настроен на сотрудничество.

Индекс гигиены полости рта Федорова – Володкиной основан на определении количества налета путем окрашивания индикатором зубного налета. Эмаль перед проведением окрашивания необходимо подсушить, изолировать нижнюю губу и (при необходимости) язык гигроскопичными валиками, затем брашиком нанести индикатор зубного налета на вестибулярную поверхность зубов. Излишки красителя удаляем струей воды из водно-воздушного пистолета и проводим оценку площади окрашивания на поверхности эмали.

Индекс гигиены по Федорову — Володкиной предусматривает определение уровня загрязненности зубов налетом. Диагностика предполагает высушивание эмали и нанесение раствора с калием и йодом на внешнюю поверхность нижних фронтальных зубов. Индекс определяется интенсивностью окрашивания:

- 1 балл — окрашивание отсутствует;
- 2 балла — окрашена четверть поверхности коронки зуба;
- 3 балла — окрашивание половины поверхности зуба;
- 4 балла — окрашивается  $\frac{3}{4}$  поверхности зуба;
- 5 баллов — окрашивание всей поверхности коронки зуба.

Необходимо просуммировать все показатели и разделить их на число зубов — шесть. Трактовка полученных значений [18]:

- Отличный, высокий уровень гигиенического состояния соответствует показателю 1,1–1,5 балла;
- удовлетворительный - 1,6–2 балла;
- неудовлетворительный - 2,1 – 2,5 балла;
- низкий уровень - 2,6–3,4;
- очень низкий более 3,5 баллов.

В качестве индикатора зубного налета применяли окрашивающее средство «Sherbet» (рисунок 4). Средство представляет собой концентрированный раствор эритрозина красного, используемый для выявления зубного налёта. Эритрозин (Erythrosin) - краситель красного цвета, содержит в своём составе йод. Имеет приятный запах вишнёвого пирога. Предназначен для оценки эффективности гигиенического ухода за полостью рта у взрослых и детей как в стоматологическом кабинете (профессиональное использование) так и дома (индивидуальное применение) [18].

При правильной чистке зубов краситель легко удаляется с поверхности эмали зубной щеткой. Также, в качестве окрашивающего средства применяли многоцветные жевательные таблетки Curaprox (Швейцария) для индикации зубного налета. Таблетки имеют голубой цвет и фруктовый вкус, что повышает комплаенс у детей. Активные компоненты — пищевые красители (включая

эритрозин (E127), бриллиантовый синий (E133) и другие), которые избирательно связываются с полисахаридами внеклеточного матрикса биопленки. В результате зрелый зубной налет окрашивается в фиолетовый и синий цвета, а свежий — в розовый.



Рисунок 4 – Средство для индикации зубного налета таблетки «Curaprox» и «Sherbet»

Для оценки состояния твердых тканей зубов временного прикуса применяли индекс **кп** (**к** – кариес, **п** - пломба). Удаленные и/или выпавшие зубы не учитывали. Подсчет индекса заключался в суммировании количества пломбированных и пораженных кариесом зубов.

#### **Оценка стоматологического статуса детей с расстройствами аутистического спектра с ранним сменным прикусом**

При наличии смешанного прикуса применяли индекс **кп + КПУ**, где учитывая наличие кариозных поражений как на временных, так и постоянных зубах; учитывали удаленные постоянные зубы, если таковые имелись. Подсчет значения индекса проводили путем суммирования показателей, полученных отдельно для временных и постоянных зубов. Для четкости оценки была введена большая оценка **кп+КПУ**, от 0-до 4 баллов: 0-отсутствие кариеса, пломбы и удаленных зубов, 1 балл- до 2 зубов, 2 балла – до 4 зубов, 3 - до 6 зубов и 4 - более 6 зубов.

Для оценки гигиенического статуса применяли индекс Грин-Времиллиона (упрощенный) для пациентов, у которых прорезался первый постоянный моляр. В соответствии с методикой для упрощенного индекса гигиены полости рта (ОИ-S) проводили визуальную оценку площади поверхности эмали зуба, покрытой налетом на 6 ключевых зубах - 16, 11, 26, 31 на вестибулярных поверхностях, а у зубов 36 и 46 - на язычных поверхностях). Зубного камня в нашем исследовании не выявляли. Значение индекса от 0 до 0,6 считается хорошим, 0,7–1,6 — удовлетворительным, а выше 3,5 — плохим.

Оценка индекса Федорова – Володкиной проводили при обследовании шести и окрашивании налета фронтальных нижних зубов. Окрашивание проводили с помощью индикатора зубного налета «Sherbet» (рисунок 4). Коды оценки зубного налета:

0 баллов - зубной налет не визуализируется;

1 балл - мягкий зубной налет покрывает не больше 1/3 поверхности коронки зуба;

2 балла - мягкий зубной налет покрывает от 1/3 до 2/3 поверхности коронки зуба;

3 балла - мягкий зубной налет, покрывает более 2/3 поверхности зуба.

Показатели индекса гигиены Федорова - Володкиной определялись: хороший уровень – 1-1,5; 1,6 – 2,0, неудовлетворенный - 2,1-2,5; плохой с 2,6-3,4 и очень плохой с 3,5.

### **2.2.3. Оценка особенностей пищевых привычек, жевания и глотания у детей с расстройствами аутистического спектра**

Оценка пищевых привычек и ее стереотипность имеет важное значение в понимании механизмов и клинической картины детей с РАС, так как характер питания оказывает непосредственное влияние на процессы самоочищения полости рта, гигиенический статус и его микробиоту. При расспросе рассматривали: количество приемов пищи (желательно – не более 4-х, в интервалах – только вода).

Продолжительность приема пищи не должна превышать 30 минут. В каждом приеме пищи должны быть продукты, которые необходимо жевать – овощи, фрукты, кусочки мяса.

Особенно отмечали употребление ограниченного спектра продуктов и нежелание включать новые блюда, отказ от приема пищи, которая требует пережевывания, предпочтение сладостей и выпечки, медленный темп еды, длительное удерживание пищи во рту.

Оценка функции жевания у детей с расстройством аутистического спектра представляет собой значительные сложности. Поэтому мы применяли такой метод оценки: родители отвечали на вопрос, жует ли ребенок твердую пищу, или отказывается от жевания в пользу сублимированных и перетертых блюд, жует ли он мало с точки зрения родителей и заглатывает непережеванную пищу. Родители детей, которые не отказываются от жевания, определили, блюда какой консистенции готов жевать ребенок: печенье, кусочки мяса после термической обработки, сырые овощи и фрукты. Подробный анализ шкал жевания и учет психоневрологических особенностей этой когорты детей позволил создать шкалу, которая максимально верифицирует проблемы жевания и оценивает пищевые привычки детей с РАС.

Таблица 3 – Результат оценки пищевых привычек и жевания у детей с РАС

| <i><b>Признаки</b></i>                                    | <i><b>Характеристика</b></i>             |
|---|--|
| Количество приемов пищи                                   | 2/3/4/5 раз в день                       |
| Длительность приемов пищи                                 | От 25 мин/<br>до 35 мин/<br>более 35 мин |
| Наличие в меню продуктов, которые нужно жевать            | Да/нет                                   |
| Наличие в меню переработанных продуктов - (сырых фруктов) | Да/нет                                   |
| Предпочтение сладостей//углеводов                         | Да/нет                                   |
| Отказ от новых блюд                                       | Да/нет                                   |
| Длительность удерживания пищи во рту (более 5 мин)        | Да/нет                                   |

## Оценка функции глотания

Для оценки функции глотания применяли принятое подразделение глотания на инфантильное и соматическое; первый тип характерен для детей до 2 лет при нормальном развитии. Его сохранение в более старшем возрасте является нарушением. Соматическое глотание должно сформироваться ко времени прорезывания всех молочных зубов, что сопряжено переходом с жидкой пищи на твердую. При выявлении нарушения глотания (дисфагии) принимали во внимание, что она может быть механической (сужение просвета канала глотания или чрезмерный размер пищевых фрагментов) и двигательной (при слабых или некоординированных сокращениях глотательного центра). Боль при жевании или глотании у детей расценивали как крайнюю степень дисфагии.

При проверке типа глотания обращали внимание на следующие признаки:

1. Смыкание губ (или его отсутствие).
2. При сомкнутых губах, в момент глотания язык отталкивается от губ, губы сжимаются и сокращается круговая мышца рта.
3. Язык проложен между губами.
4. При глотании возникает ямочка на подбородке, что указывает на участие в этом акте подбородочной мышцы.
5. Возможно отметить напряжение мышц шеи.

Основным тестом наличия нарушений считали визуализацию прокладывания языка между верхними и нижними зубами. Попросив ребенка проглотить слюну, отслеживали признаки напряжения нижней круговой мышцы рта, подбородочной мышцы и мышц шеи. Как правило, в момент глотания ребенок с инфантильным типом глотания прокладывает язык между верхним и нижним зубными рядами, что способствует формированию открытого прикуса.

Для соматического (нормального) типа глотания характерно:

1. Губы сомкнуты, но напряжения нет.
2. Круговая мышца рта неподвижна.
3. Лицо спокойно, мимические мышцы не напряжены.
4. Язык находится у неба, позади верхних резцов.

#### **2.2.4. Микробиологическое исследование методом газовой хромато-масс-спектрометрии**

Биоматериалами для изучения являлись слюна и венозная кровь. Каждому ребенку проводили анализ микробных маркеров, содержащихся в слюне и крови методом газовой хромато-масс-спектрометрии.

Накануне забора биоматериала предлагали пить больше жидкости. Забор крови и слюны проводили натощак. Слюну собирали путем сплевывания в пробирку в течение 3 минут или (если состояние ребенка не позволяло ему сплевывать) собирали шприцем без иглы из подъязычной области при наклоне головы. Кровь забирали из вены стандартным способом. Учитывали, что минимальный объем исследуемых биологических объектов в зависимости от консистенции должен быть не менее 0,5 мг или 0,1 мл. Нативные образцы исследовали незамедлительно, а при невозможности - хранили в морозильной камере при температуре не выше - 5°C в строгом соответствии с инструкцией.

##### Методика проведения анализа микробных маркеров.

Метод газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-ХМС) микробных маркеров реализовали с использованием газового хромато-масс-спектрометра (по методу Г.А.Осипова (Осипов Г.А. Способ определения родового (видового) состава ассоциации микроорганизмов. //Патент РФ № 2086642. С12N 1/00, 1/20, С12Q 1 /4. Приоритет от 24 дек.1993г.) [31].

С помощью ГХ-ХМС селективно определяли микрофлору биологической жидкости по наличию видоспецифических высших жирных кислот клеточной стенки микроорганизмов (микробных маркеров) [31]:

1. проводили прямое извлечение высших жирных кислот с помощью химической пробоподготовки из исследуемого образца;
2. разделяли их на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения с последующим анализом состава в динамическом режиме на масс-спектрометре;

3. проводили обработку полученных данных с помощью компьютерной программы автоматического анализа и оформляли в виде микро-биограммы с количественной и графической характеристикой каждого исследованного маркера бактерий, вирусов и грибов.

### 2.2.5. Родительская оценка результатов коррекции

Для комплексной оценки результатов лечения с применением разных препаратов была использована шкала родительской оценки результатов лечения, которая включала три категории: нейтральное отношение (нет результата), удовлетворенность лечением и полная удовлетворенность коррекцией. Оценка проводилась через 1 и через 3 месяца после начала терапии (см. таблицу 4).

Таблица 4 – Родительская оценка результатов лечения через 1 и 3 месяца

| Родительская оценка результатов эффективности терапии | Через 1 месяц                     |                          | Через 3 месяца |                          | р-значение точного критерия Фишера / V-коэффициент сопряженности Крамера |
|---|-----------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|--|
|   | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |                |                          |  |
|   | Человек                           | В % к численности группы | Человек        | В % к численности группы |  |
| Нейтрально  |                                   |                          |                |                          |  |
| Удовлетворен  |                                   |                          |                |                          |  |
| Полностью удовлетворен                                |                                   |                          |                |                          |  |
| Всего   |                                   |                          |                |                          |  |

### 2.2.6. Статистические методы обработки результатов

Для статистического анализа использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе метода бутстрап и Монте-Карло (Hammer et al., 2001) [12].

Для ДИ использована компактная форма записи, при которой нижняя и верхняя границы ДИ указываются в виде подстрочных индексов слева и справа от точечной оценки [12, 171].

Для статистического описания количественных показателей оценивали средние и медианные значения с 95%-ми ДИ и показатели вариации вокруг среднего значения – стандартное отклонение и коэффициент вариации. Проверили согласие распределения с нормальным законом для выбора критериев сравнения групп. Для проверки согласия наблюдаемых распределений количественных показателей с нормальным (гауссовым) распределением использованы критерии Андерсона-Дарлинга, Лиллиефорса, Харке-Бера с вычислением для всех критериев  $p$ -значений по методу Монте-Карло. Нулевая гипотеза при каждой проверке распределения для каждого показателя: распределение изучаемого показателя согласуется с нормальным законом. Альтернативная гипотеза – распределение изучаемого показателя отличается от нормального. Для показателей, распределение которых в каждой группе согласуется с нормальным, при сравнениях групп используется параметрический критерий. Для показателей, распределение которых отличается от нормального, дополнительно рассчитываются также непараметрический критерий [40].

Теснота корреляционной взаимосвязи количественных показателей оценивали линейным коэффициентом корреляции Пирсона и ранговым коэффициентом корреляции Спирмена. Для каждой пары показателей использовали нулевую гипотезу: коэффициент корреляции данных показателей равен нулю (корреляционная связь отсутствует). Альтернативная гипотеза – коэффициент корреляции отличается от нуля. Качественную оценку тесноты взаимосвязи давали по таблице Чеддока на основании ближайшей к 0 границе 95% ДИ коэффициента корреляции [40].

Сравнение коэффициентов корреляции Пирсона в разных группах проводили с помощью  $z$ -критерия Фишера. Сравнение коэффициентов корреляции в разные периоды времени (зависимые выборки) выполняли с помощью

модифицированного z-критерия Фишера. В обоих случаях рассчитывали 95% ДИ разности коэффициентов по Zou's [40].

Сравнение двух групп по количественным признакам выполняли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок (в случае неоднородности дисперсий использовали критерий Уэлча, проверку однородности дисперсий выполняли по критерию Левина) и непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для t-критерия Стьюдента нулевая гипотеза для каждого признака – средние значения соответствующего признака в группах 1 и 2 не различались. Альтернативная гипотеза – средние значения различны. Для U-критерия Манна-Уитни нулевая гипотеза – распределения соответствующего признака (и значит, медианные значения) в группах с наличием / отсутствием определенного категориального признака не различаются. Альтернативная гипотеза – распределения признака (и медианные значения) различны. Для параметрического критерия показана разность средних с 95% ДИ, рассчитанными бутстрап методом, для непараметрического – разность медиан Ходжеса-Лемана с 95% ДИ. По результатам сравнения двух групп рассчитывается стандартизированный эффект различий по Коэну. Для сравнение количественных признаков за 2 периоды времени использовали парный t-критерий Стьюдента или непараметрический ранговый парный W-критерий Вилкоксона, если распределение разности парных значений не согласуется с нормальным законом распределения [42, 74, 81].

Для парного t-критерия Стьюдента нулевая гипотеза для каждого показателя – средние значения соответствующего показателя до лечения («до») и через 3 месяца не различаются (т.е. среднее значение разности через 3 месяца – «до» равно нулю). Альтернативная гипотеза – средние значения «до» и через 3 месяца различаются (т.е. средняя разность значений через 3 месяца и «до» отличается от нуля) [74].

Для непараметрического парного рангового критерия Вилкоксона нулевая гипотеза для каждого показателя – медианные значения показателя «до» и через 3 месяца не различаются (т.е. медиана разности значений показателя через 3 месяца - «до» равна нулю). Альтернативная гипотеза – медианные значения «до» и через 3

месяца лечения различаются (т.е. медиана разности значений показателя через 3 месяца - «до» отличается от нуля). При использовании параметрического критерия Стьюдента практическую важность различий оценивали стандартизированным эффектом по Коэну. При расчете рангового критерия Вилкоксона рассчитывали медианную разность Ходжеса-Лемана [74].

Сравнение значений количественных показателей в каждой группе в разные периоды времени выполнены с помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторениями (RANOVA). Нулевая гипотеза для каждого признака в каждой группе: средние значения соответствующего признака во всех периодах не различаются. Альтернативная гипотеза: хотя бы в одном периоде среднее значение соответствующего признака отличается от остальных [74]. При необходимости результаты расчета (F-критерий) корректируются на сферичность. Для дисперсионного анализа с повторениями приводится эффект различий –  $\eta^2$  («эта квадрат») частичный. Интерпретация показателей эффекта для дисперсионного анализа приводится по Goss-Sampson, M. A. (2022). *Statistical Analysis in JASP 0.16.1: A Guide for Students*. March 2022.

Анализ различий подгрупп по категориальным, в т.ч. бинарным, признакам выполняли с помощью точного критерия Фишера (для таблиц сопряженности размера  $2 \times 2$ ) или Фишера – Фримана – Холтона (для таблиц  $r \times c$ ). Нулевая гипотеза – частота встречаемости определенных уровней признака в разных группах (в разные периоды времени) статистически значимо не различается. Альтернативная гипотеза – частоты определенных уровней признака в разных группах (в разные периоды времени) не равны [81]. Для статистически значимых различий приводится также V - коэффициент сопряженности Крамера, характеризующий силу связи между группой и уровнем изучаемого признака. категориальными признаками. Сила взаимосвязи на основе V-критерия Крамера оценивается по таблице [47].

Кроме P-значения, в соответствии с современными рекомендациями обязательным явился расчет доверительного интервала разности сравниваемых параметров и стандартизированного эффекта. Для выражения клинической

значимости результатов был использован так называемый «размер эффекта» (Kraemer, Frank, Kupfer, 2011; Newcombe, 2012) [74].

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

#### ОЦЕНКА СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА: ГИГИЕНИЧЕСКИЙ СТАТУС И ФУНКЦИЯ ЖЕВАНИЯ

##### 3.1. Результаты изучения стоматологического статуса

В процессе проведения исследования под наблюдением было 124 пациента основной группы с РАС и 54 нормотипичных ребенка, из которых сформировали следующие группы: 63 ребенка в возрасте от 3 до 5,5 лет, 62 ребенка в возрасте от 5 лет 7 мес до 9 лет с верифицированным диагнозом расстройства аутистического спектра.

Гендерность наблюдаемых детей и их перинатальный анамнез показаны в таблицах 5 и 6. Видно, что у большинства детей в 2-2,5 раза чаще, чем у нормотипичных сверстников, перинатальный анамнез был отягощен (гипоксия, гестационный диабет, натальные травмы, кесарево сечение).

Таблица 5 – Распределение младших детей по полу и патологии перинатального периода [31]

| Признак               | Уровень            | Группа детей                      |                                |              |                                |                  |                                  | p-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера-<br>Фримана-<br>Холтона /<br>коэффицие<br>нт<br>сопряженн<br>ости V<br>Крамера |    |          |    |          |    |       |
|-----------------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|------------------|----------------------------------|--|----|----------|----|----------|----|-------|
|                       |                    | Нормотипичные                     |                                | Аутизм сплат |                                | Аутизм бактоблис |                                  |  |    |          |    |          |    |       |
|                       |                    | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                                |              |                                |                  |                                  |  |    |          |    |          |    |       |
|                       |                    | Человек                           | В % к<br>численности<br>группы | Человек      | В % к<br>численности<br>группы | Человек          | В % к<br>численности<br>и группы |  |    |          |    |          |    |       |
| Пол                   | Мужской            | 10<br>6                           | 17<br>26                       | 42<br>61     | 77                             | 14<br>21         | 31                               | 50<br>68   | 82 | 14<br>21 | 31 | 48<br>66 | 80 | 0,856 |
|                       | Женский            | 6<br>11                           | 19                             | 23<br>39     | 58                             | 5<br>10          | 17                               | 18<br>32   | 50 | 6<br>11  | 19 | 20<br>34 | 52 |       |
| Перинатальный анамнез | Не отягощенный     | 7                                 | 13<br>21                       | 29<br>46     | 64                             | 7<br>13          | 21                               | 26<br>42   | 59 | 8<br>14  | 22 | 28<br>44 | 61 | 0,576 |
|                       | Отягощенный        | 9                                 | 15<br>23                       | 36<br>54     | 71                             | 9<br>15          | 23                               | 32<br>48   | 65 | 9<br>15  | 23 | 30<br>47 | 64 |       |
|                       | Сильно отягощенный | 0                                 | 0<br>3                         | 0<br>0       | 10                             | 1<br>3           | 8                                | 3<br>10  | 24 | 1<br>3   | 8  | 3<br>9   | 23 |       |

Таблица 6 – Распределение старших детей по полу и патологии перинатального периода

| Признак               | Уровень         | Группа детей                      |                                 |              |                                 |                 |                                 | Р-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера-<br>Фримана-<br>Холтона /<br>коэффициент<br>сопряженности V<br>Крамера |
|-----------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|--|
|                       |                 | Нормотипичные                     |                                 | РАС ( сплат) |                                 | РАС (бактоблис) |                                 |  |
|                       |                 | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                                 |              |                                 |                 |                                 |  |
|                       |                 | Человек                           | В % к<br>численно<br>сти группы | Человек      | В % к<br>численно<br>сти группы | Человек         | В % к<br>численно<br>сти группы |  |
| Пол                   | Мужской         | 12 19 28                          | 54 73 87                        | 2 19 28      | 46 63 79                        | 15 23 33        | 57 74 87                        | 0,670  |
|                       | Женский         | 3 7 13                            | 33 27 46                        | 6 11 19      | 21 37 54                        | 4 8 15          | 13 26 43                        |  |
| Перинатальный анамнез | Не отягощенный  | 7 12 19                           | 28 46 65                        | 4 8 14       | 13 27 44                        | 3 7 13          | 11 23 39                        | 0,078  |
|                       | Отягощенный     | 8 14 22                           | 35 54 72                        | 11 17 25     | 39 57 73                        | 11 18 26        | 41 58 74                        |  |
|                       | Сильно отягощен | =                                 | -                               | 2 5 11       | 7 17 33                         | 3 6 12          | 9 19 36                         |  |

Для всех пациентов, включенных в исследование, выявляли возраст первого обращения к стоматологу и отмечали его причины (профосмотр, жалобы ребенка, что-то встревожило родителей). Прежде всего, нами выявлена большая разница среднего возраста первого обращения к стоматологу для нормотипичных детей и детей с аутизмом: возраст первого обращения к стоматологу для детей с аутизмом составил  $3,9 \pm 1,6$  года, а у нормотипичных детей  $2,9 \pm 1,5$  года ( $p < 0,0001$ ).

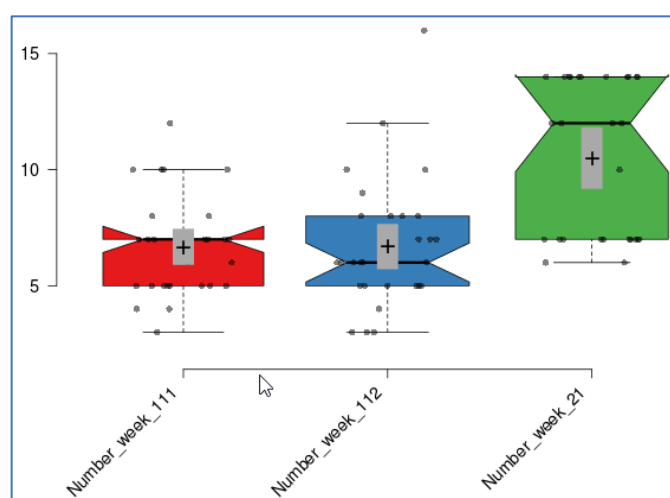


Рисунок 5 – Время первичного обращения к стоматологу (ящичная диаграмма) пациентов с РАС в возрасте до 5,5 лет

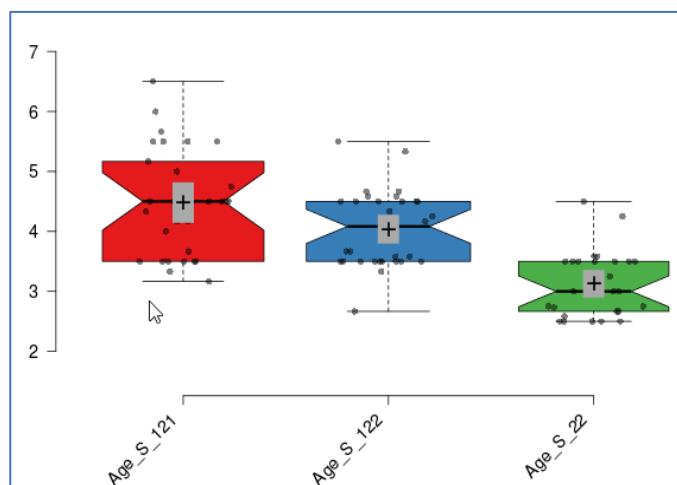


Рисунок 6 – Время первичного обращения к стоматологу пациентов с РАС в возрасте от 5,7 лет

Таким образом, дети с аутизмом первый раз обращались к стоматологу достоверно на целый год позже нормотипичных детей. Анализируя информацию, полученную в беседе с родителями, мы пришли к выводу, что прежде всего, это связано с тем, что родители обращают внимание на более серьезные проблемы со здоровьем, им сложно внимательно осмотреть полость рта из-за специфического поведения детей, а тем более оценить гигиенический статус. Тревогу вызывают лишь симптомы боли, которые возникают при приеме пищи или изменение цвета зубов, что и является причиной обращения к стоматологу. Дети попадают на прием к стоматологу уже имея серьезные проблемы, которые требуют лечения. Такая ситуация затрудняет возможность своевременного проведения профилактики стоматологических заболеваний у этой когорты детей и поддержания нормального гигиенического статуса.

Среди причин обращения у нормотипичных детей на первом месте стоит желание родителей провести профилактический осмотр (56%), на втором месте – жалобы ребенка (26%), на третьем месте – выявление родителями каких-то особенностей (18%).

В группе детей с аутистическим спектром на первом месте по частоте стоит выявление родителями каких-то особенностей (67,2%), на втором – поведение ребенка, указывающее на наличие проблем в полости рта (20,8%), на третьем – желание провести профосмотр. Таких родителей было всего 12 %.

Также был проведен анализ частоты ежедневной чистки зубов в обеих возрастных группах. У детей младшей группы (от 3 - до 5,6 лет) достоверной разницы между основной и контрольной группой выявлено не было (VS-MPR 0,229), однако структура по частоте была разной. В основной младшей группе детей с РАС только у 19 29 41 % детей чистка была дважды, а в контрольной группе нормотипичных детей - у 26 43 61 %.

У детей старшей группы отмечалась достоверная разница между частотой чистки зубов между детьми с РАС и нормотипичными детьми. Как показано на рисунке 7, в старшем возрасте взаимосвязь между частотой чистки и наличием/отсутствием аутизма (т.е. основной и контрольной группой) была сильной: в группе детей с аутизмом статистически значимо выше была частота встречаемости «чистка 1 раз», статистически значимо ниже частота встречаемости «2 раза», частота встречаемости «3 раза» статистически значимо не различалась [40].

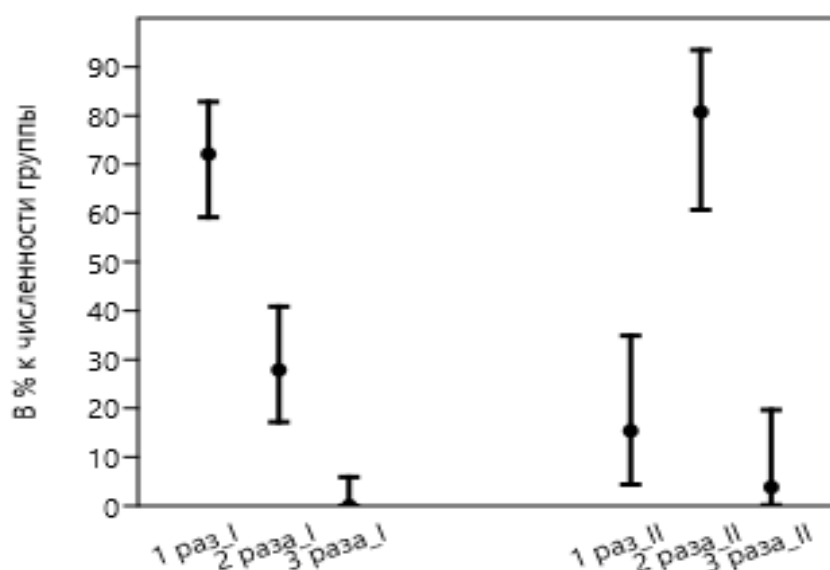


Рисунок 7 – Доли детей с разной частотой чистки зубов в старших группах детей с РАС (I) и нормотипичных детей (II)

В таблице 7 представлены данные отражающие наличие зубного налета и показатели индекса КП у пациентов младшей возрастной группы.

Таблица 7 – Результат изучения наличия зубного налета и значения индекса КП

| Признак | Статистические оценки с 95%-ми ДИ            |               |                            |                                     | р-значение перестановочное |
|---------|--|---------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
|         | Среднее / медианное* значение в группе детей |               | Разность средних / медиан* | Стандартизированный эффект по Коэну |                            |
|         | РАС  | Нормотипичные |                            |                                     |                            |
| Налет   | 0,5 0,6 0,6                                  | 0,3 0,4 0,4   | 0,1 0,2 0,3                | 0,6 1,1 1,6                         | 0,0001                     |
|         | 0,5 0,5 0,6                                  | 0,3 0,3 0,6   | 0,1 0,2 0,3                | -                                   | 0,0001                     |
| КП      | 2,0 2,2 2,3                                  | 0,5 1,0 1,3   | 0,8 1,2 1,7                | 0,8 1,3 1,9                         | 0,0001                     |
|         | 2,0 3,0 3,0                                  | 1,0 1,0 2,0   | 1,0 2,0 2,0                | -                                   | 0,0001                     |

Перед началом исследования проводили оценку стоматологического статуса, используя актуальные для возрастного и вида прикуса индексы. При изучении особенностей наличия налета выделяли черный налет Пристли и прозрачный налет-биопленку, визуализируемый только в результате окрашивания индикаторами зубного налета. При наличии налета Пристли окрашивание зубов не проводили (рисунок 8). Индекс налета составлял 0,5 0,6 0,6 (у нормотипичных 0,3 0,4 0,4 ( $p < 0,0001$ ), т е был 1,5 раза выше, коэффициент Коуэна был 0,6 1,1 1,6 ( $p < 0,0001$ ).



Рисунок 8 – Визуализируется налет Пристли на зубах временного прикуса



Рисунок 9 – Состояние твердых тканей зубов

Показателем состояния твердых тканей зубов является определение индекса кп+КПУ. У детей младшей возрастной группы практически не встречались дети с удаленными зубами, особенно в группе нормотипичных детей, поэтому индекс считался как кп (рисунок 10) У детей с аутизмом количество удаленных и кариозных зубов - индекс кп было 2,2 – 3 раза выше, чем у нормотипичных детей, коэффициент Коэна составлял 0,8 1,3 1,9 ( $p < 0,0001$ ).

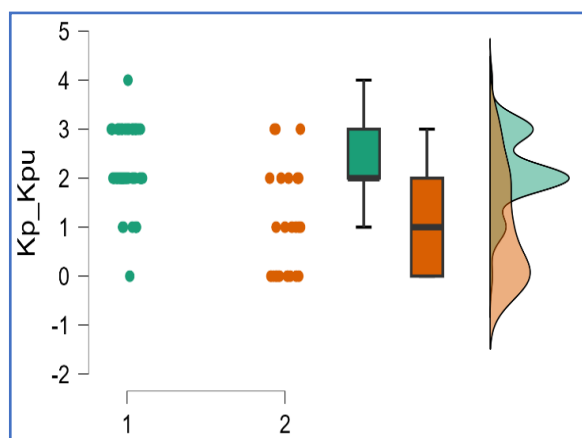


Рисунок 10 – График «грозовая туча». Сравнительная оценка индекса кп для групп младших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

У детей старшей возрастной группы этот показатель был значительно хуже, даже встречались удаленные из-за осложнений кариеса зубы в эстетически значимой зоне. Однозначно прослеживалась взаимосвязь между интенсивностью кариеса и возрастом. По суммарному кариозному индексу (кп+КПУ) выявлялись статистически значимые различия: в группе детей с РАС индекс составлял в среднем 2,3 2,6 2,82, что более чем вдвое превышал показатели контрольной группы 0,5 0,9 1,3 ( $p < 0,0001$ ), т е 2,8 раз больше [62].

Индекс налета Пристли у пациентов с РАС старшей группы составлял 0,6 0,6 0,6, тогда как в группе сравнения — 0,2 0,3 0,4 ( $p < 0,0001$ ), т е в 2 раза была выше (рисунок 11) [62].



Рисунок 11 – Состояние твердых тканей зубов ребенка с РАС старшей возрастной группы. Обилие мягкого налета, обширная деминерализация с образованием полостей и размягчением дентина



Рисунок 12 – Зуб 11 был удален по поводу осложнения кариеса

Объективизация гигиенического статуса была проведена с применением гигиенического индекса Федорова-Володкиной. В ряде случаев налет носил такой выраженный характер, что даже не требовалось его окрашивания индикатором зубного налета (рисунок 12,13).



Рисунок 13 – Пациент с РАС старшей возрастной группы, обилие мягкого налета, кариозные поражения контактных поверхностей нижних резцов и клыков

Установлено, что индекс Федора – Володкина в группах старших детей с РАС был в 2,6 раза больше, чем у нормотипичных детей. Эффект по Коэну составлял  $3,3 \pm 4,1$   $5,0$ , что говорит об очень значимом различии (рисунок 14).

Такая же была выявлена достоверная разница в индексе *Грина*—*Вермиллиона*, он составлял 2,4 2,5 2,5 (0,5 0,7 0,9,  $p < 0,0001$ ), эффект различий по Коэну был очень высокий и составлял 3,2 4,5 5,8. Т.е. индекс *Грина*—*Вермиллиона* у детей старшей группы был 3,5 раза больше чем у нейротипичных детей (рисунок 15).

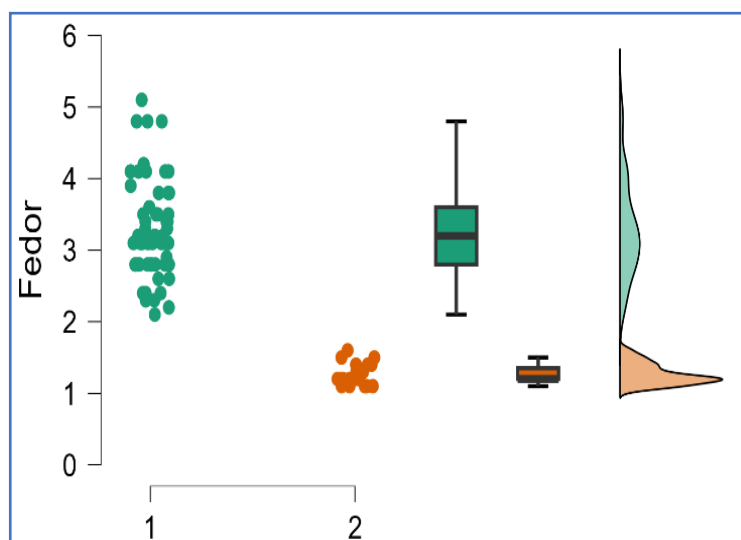


Рисунок 14 – Графики «грозовой тучи» представляют значение индекса Федора-Володкина для групп старших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

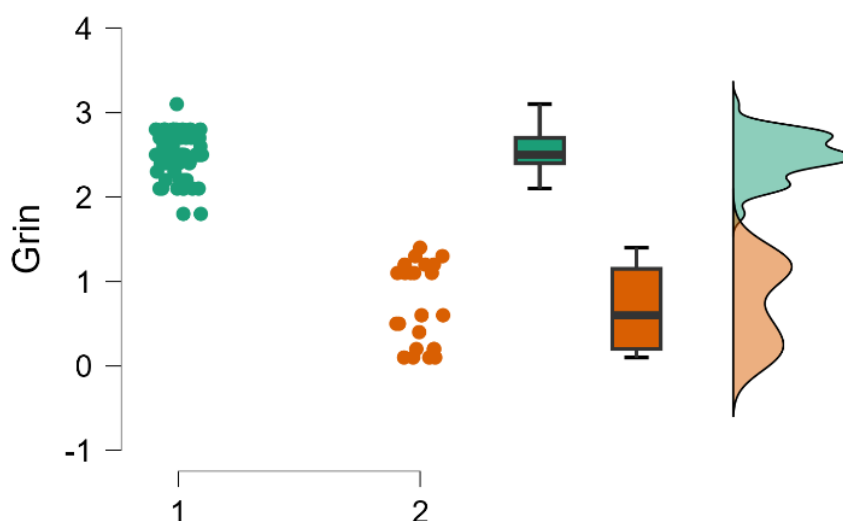


Рисунок 15 – Графики «грозовой тучи» индекса Грина - Вемилиона в группах старших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

### **3.2. Оценка особенностей пищевых привычек, жевания и глотания у детей с расстройствами аутистического спектра**

Был проведен подробный анализ пищевых привычек у детей с РАС и нейротипичных пациентов аналогичных возрастных групп (от 3-5,5 лет и от 5 лет 7 месяцев до 9 лет), так как эти показатели непосредственно влияют на стоматологическое здоровье, гигиенический статус и уровень развития структур челюстно-лицевой области.

Клиническая оценка жевания у детей с РАС в возрасте 3–9 лет опирается на три дополняющих друг друга инструмента:

- наблюдательные клинические шкалы орофациальной функции,
- объективные тесты жевательной эффективности;
- опросники, фиксирующие родительские наблюдения за приёмом пищи и поведением.

Среди клинических шкал в этой возрастной группе ключевую роль играет скрининговый Nordic Orofacial Test–Screening (NOT-S) (см. приложение) дисфункции орофациальной сферы, включая разделы, затрагивающие жевание и пережёвывание. Это шкала валидизирована и широко применяется зарубежом в клинической логопедии и стоматологии у детей младше 12 лет.

Отдельная линия — шкалы, созданные именно для оценки жевания. Одной из таких шкал является Karaduman Chewing Performance Scale (KCPS) (см. приложение), позволяющая оценить уровень жевательной функции по клиническому наблюдению за обработкой пищевого болюса. Однако, её надёжность и валидность продемонстрированы у детей, преимущественно с нервно-мышечной патологией, в возрастном диапазоне 3–9 лет [88, 98, 140].

Для младших детей за рубежом применяется также шкала Schedule for Oral-Motor Assessment (SOMA), оценивающий оральную моторику на разных текстурах. Однако SOMA изначально валидирован преимущественно для детей 8–24 месяцев и применение его вне этого диапазона снижает интерпретируемость результатов, и

для детей с РАС может использоваться лишь как ориентировочный инструмент при выраженной задержке, а не как основной источник количественной оценки.

Жевание у ребёнка— не просто механическое измельчение пищи, а интегративная сенсомоторная функция, в которой синхронизируются ритмика движений нижней челюсти, работа жевательной мускулатуры, координация языка и щёк, слюноотделение, а также сенсорная избирательность текстур и вкусов [88, 98]. В норме развитие жевания идёт от более грубых, вариабельных паттернов раннего возраста к устойчивым, экономичным и эффективным схемам работы зубочелюстного аппарата: увеличиваются силы укуса, меняются амплитуды и траектории движений, улучшается фрагментация болюса и его перемещение в ротоглотке; это подтверждается как электромиографическими, так и кинематическими наблюдениями у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Эти сдвиги создают нейрофизиологическую базу для безопасного глотания и расширения пищевой избирательности, тогда как любое устойчивое нарушение моторной координации или сенсорной интеграции быстро трансформируется в клинические проявления — от «замедления» перехода на текстурированную пищу до избирательности и полного отказа от определенных продуктов.

В когорте детей с расстройствами аутистического спектра (РАС) бремя таких нарушений значительно больше по сравнению с типично развивающимися сверстниками, а именно наблюдаются сниженные навыки жевания, задержка перехода на кусочки и «пальчиковую» еду, выраженная зависимость от текстуры, атипичная оральная сенсорная реактивность и поведенческие паттерны за столом.

Анализ валидированных зарубежных и отечественных шкал, а также собственный клинический опыт, позволил разработать свою анкетированную шкалу, которая отвечает основным запросам оценки моторной функции, вкусовых предпочтений и характеристикам жевания у детей с расстройствами аутистического спектра. Она позволяет оценить все вышеизложенные функции, несмотря на большие сложности вербального и тактильного контакта, а также высокой тревожности этой когорты детей к любым манипуляциям и с учетом

специфического выбора продуктов и их внешних характеристик – текстура, цвет, запах, варианта подачи блюда и целого ряда неофобий.

Таблица 8 – Структура подгрупп младшего возраста по количеству и длительности приема пищи

| Признак                              | Уровни           | Численность пациентов с 95% ДИ |                                 |                 |                                 | р-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера<br>двусторонне<br>е/ VS-MPR | V-<br>Краме<br>ра<br>с 95%-<br>ДИ |
|--------------------------------------|------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|---|-----------------------------------|
|                                      |                  | Группа контрольная             |                                 | Группа основная |                                 |   |                                   |
|                                      |                  | Челове<br>к                    | В % к<br>численнос<br>ти группы | Челове<br>к     | В % к<br>численнос<br>ти группы |   |                                   |
| Количество<br>приемов<br>пищи        | 2                | 0                              | 0 0 15                          | 24              | 24 38 55                        | 7,2·10 <sup>-9</sup>  | 0,49<br>0,64<br>0,79              |
|                                      | 3                | 8                              | 12 29 53                        | 32              | 35 51 67                        |   |                                   |
|                                      | 4                | 18                             | 41 64 85                        | 7               | 4 11 24                         |   |                                   |
|                                      | 5                | 2                              | 1 7 27                          | 0               | 0 0 7                           |   |                                   |
| Длительнос<br>ть приема<br>пищи, мин | До 25            | 18                             | 40 64 84                        | 23              | 23 37 52                        | 0,020 / 4,7   | 0,11<br>0,28<br>0,46              |
|                                      | 25-35            | 8                              | 12 29 53                        | 22              | 21 35 50                        |   |                                   |
|                                      | 35-45 и<br>более | 2                              | 1 7 27                          | 18              | 17 29 43                        |   |                                   |
| Всего                                |                  | 28                             | 100                             | 63              | 100                             | -   | -                                 |

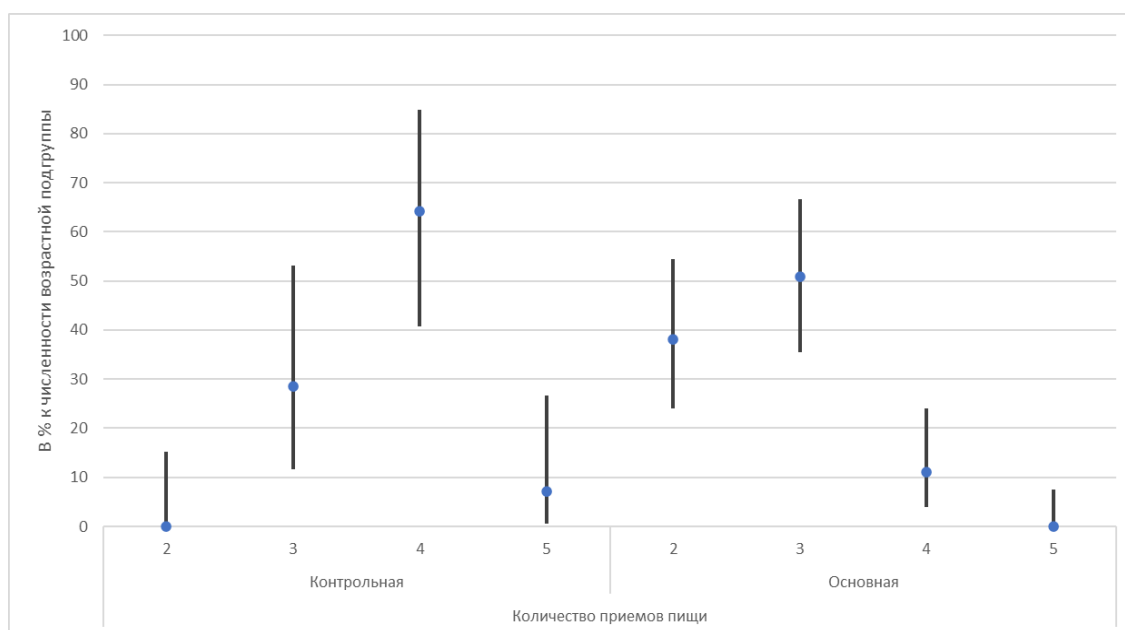


Рисунок 16 – Структура младших возрастных подгрупп по количеству приемов пищи с 95%-ыми ДИ для долей

Результаты в таблице 8 и рисунке 16 показывают, что в младшей возрастной группе распределение пациентов по количеству приемов пищи отличается от равномерного ( $p$ -значение точного критерия Хи-квадрат равно 0,0008): доля детей, принимающих пищу 4 раза у нормотипичных детей, статистически значимо выше долей принимающих пищу 2 и 3 раза. Других различий долей не наблюдается. Как видно из таблицы 8, дети с 3-5,5 лет с РАС имели 2 или 3 разовый прием пищи (89% группы) (в контрольной – 29%,  $p$ -значение точного критерия Хи-квадрат равно 0,0004) и доля детей, принимающих пищу 2 раза (разность долей составляет 38 п. п. [95% CI 17; 55]); достоверно была ниже доли принимающих пищу 4 раза (разность долей составляет 53 п. п. [95% CI 27; 75]).

Результаты в таблице 8 и на рисунке 17 показывают, что в младшей возрастной подгруппе у нормотипичных детей распределение по длительности приема пищи отличается от равномерного ( $p$ -значение точного критерия Хи-квадрат равно 0,0008): доля детей с длительностью приема пищи до 25 мин статистически значимо выше (40 64 84 % контрольной группы) и всего 23 37 52 % (в основной у детей с РАС), а доля детей с длительностью приема пищи 35-45 мин 1 7 27 % против 17 29 43 % [40]. В основной группе распределение пациентов по длительности приема пищи не отличается от равномерного ( $p$ -значение точного критерия Хи-квадрат равно 0,78), т.е. нет оснований считать, что чаще встречаются дети с большей/меньшей длительностью приема пищи (95%-ДИ всех подгрупп накладываются друг на друга) и значение VS-MPR <10, (нижняя граница 95%-ДИ коэффициента Крамера не превышает 0,3).

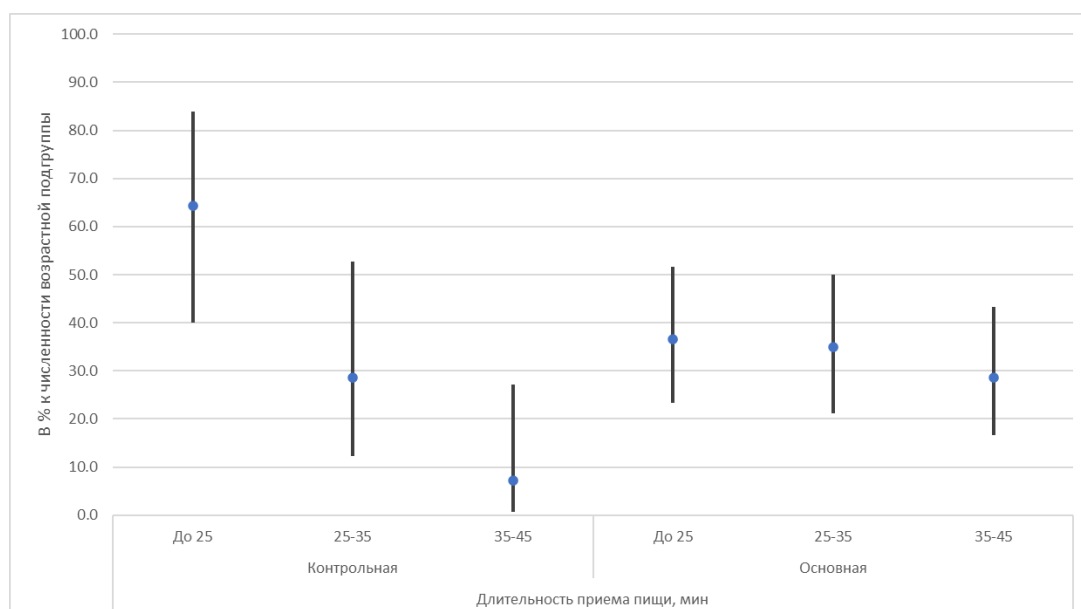


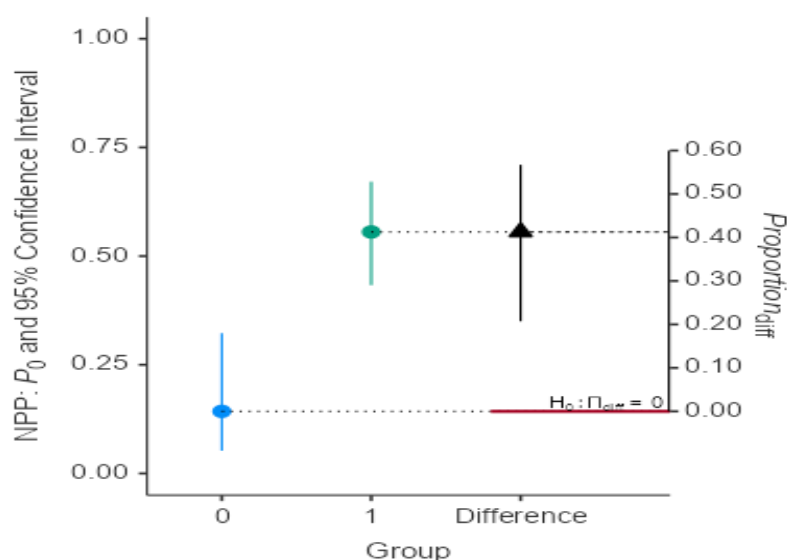
Рисунок 17 – Структура младших возрастных подгрупп по длительности приема пищи с 95%-ыми ДИ для долей

Таким образом, следует сделать вывод, у 64% детей младшего возраста с РАС, отмечалось более длительный прием пищи, чем у нейротипичных детей в контрольной группе (не более 36%, из них только у 7% - процесс приема пищи более 35 минут) [22].

Что касается оценки пищевого поведения и характера жевания (как показано в таблице 9 и на рисунках 18 и 19) в группе детей младшего возраста в контрольной (нейротипичные дети) и в основной (дети с РАС) пациенты статистически значимо не различались по следующим характеристикам пищевого поведения и жевания:

- Предпочтение сладостей и углеводов,
- Отказ от новых блюд,
- Возможность прожевать орехи.

Отсутствие достоверной разницы по вышеизложенным признакам указывает на предпочтение сладостей и «легких» углеводов не только у детей с РАС, но и у нейротипичных детей, что связано с тенденцией в последние годы к значительному потреблению детьми сахаров.



Примечание: \*В контексте графика Гарднера-Олтмена, значение "ноль" имеет решающее значение и относится к отсутствию эффекта или разницы между сравниваемыми группами. Ноль расположен на оси размера эффекта (правая часть графика), которая обычно представляет собой разницу средних значений между контрольной и экспериментальной группами. Нулевая линия (горизонтальная линия, соответствующая значению 0) служит точкой отсчета, представляющей нулевую гипотезу. Нулевая гипотеза утверждает, что между двумя группами нет истинной разницы, и любое наблюдаемое различие является случайным. На графике Гарднера-Олтмена среднее значение (или медиана) контрольной группы обычно совмещается с этой нулевой линией на оси разницы, а среднее значение экспериментальной группы отображается как точка с доверительным интервалом относительно этого нуля.

Рисунок 18 – График Гарднера-Олтмена \* отсутствие пищевых нарушений у детей младших детей (доли «нет»)

На уровне значимости 0,005 подгруппы различались по следующим признакам:

- Наличие в меню продуктов, которые нужно жевать (непереработанных): в основной группе с РАС доля таких детей в 2 раза была меньше, чем в контрольной, 68 86 94 % против 33 44 57% ( $p < 0,0002$ )

- Наличие в меню сырых фруктов: в основной группе доля таких детей меньше, чем в контрольной, 37 49 61 и 64 82 92 ( $p < 0,003$ , нижняя граница 95%-ДИ /1,5).

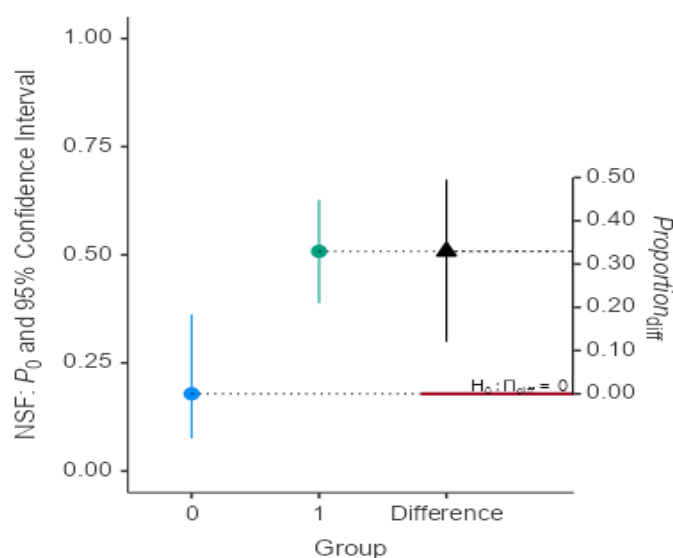


Рисунок 19 – График Гарднера-Олтмена по наличию в меню сырых фруктов у детей младших детей

Таблица 9 – Структура подгрупп младшего возраста по бинарным показателям пищевого расстройства

| Показатель  | Уровень | Контрольная группа (28 чел.) |                              | Основная группа (63 (чел.) с РАС) |                              | Сравнение групп   |                           |                       |
|---|---------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|---|---------------------------|-----------------------|
|   |         | Чел.                         | В процентах к итогу с 95%-ДИ | Чел.                              | В процентах к итогу с 95%-ДИ | р-значение точного критерия Фишера двустороннее/ VS-MPR | Оцени с 95%-ДИ            |                       |
|   |         |                              |                              |                                   |                              |   | Разность долей «ДА», п.п. | Отношение шансов в OR |
| Наличие в меню продуктов, которые нужно жевать (непереработанных) | Нет     | 4                            | 6 14 32                      | 35                                | 43 56 67                     | 0,0002  | 20 42 55                  | 2,2 7,5 32,5          |
|   | Да      | 24                           | 68 86 94                     | 28                                | 33 44 57                     |   |                           |                       |
| Наличие в меню сырых фруктов                                      | Нет     | 5                            | 8 18 36                      | 32                                | 39 51 63                     | 0,003   | 11 33 48                  | 1,4 4,5 17,8          |
|   | Да      | 23                           | 64 82 92                     | 31                                | 37 49 61                     |   |                           |                       |
| Предпочтение сладостей и углеводов                                | Нет     | 17                           | 42 61 76                     | 26                                | 30 41 54                     | 0,11  | -3 20 39                  | 0,2 0,5 1,2           |
|   | Да      | 11                           | 24 39 58                     | 37                                | 46 59 70                     |   |                           |                       |

## Продолжение таблицы 9

|  |     |    |          |    |          |             |          |             |
|--|-----|----|----------|----|----------|-------------|----------|-------------|
| Отказ от новых блюд                              | Нет | 11 | 24 39 58 | 21 | 23 33 46 | 0,64        | -13 6 26 | 0,3 0,8 2,2 |
|  | Да  | 17 | 42 61 76 | 42 | 54 67 77 |             |          |             |
| Длительное удерживание пищи во рту (более 5 мин) | Нет | 22 | 60 79 90 | 34 | 42 54 66 | 0,035 / 3,1 | 3 25 41  | 0,1 0,3 1,0 |
|  | Да  | 6  | 10 21 10 | 29 | 34 46 58 |             |          |             |
| Возможность прожевать орехи                      | Нет | 16 | 39 57 74 | 39 | 50 62 73 | 0,82        | -16 5 26 | 0,4 1,2 3,3 |
|  | Да  | 12 | 26 43 61 | 24 | 27 38 50 |             |          |             |

**Старшая возрастная подгруппа 5 лет 7 месяцев-9 лет)**

В старшей возрастной группе детей от 5 лет 7 мес до 9 лет отмечалась следующая тенденция по характеристикам частоты (количества) приемов пищи и ее длительности. Как показано в таблице 10 и на рисунке 20, в этой возрастной группе у нормотипичных детей контрольной группы распределение пациентов по количеству приемов пищи отличалось от равномерного (р-значение точного критерия Хи-квадрат равно 0,003): доля детей, который принимают пищу 2 раза, статистически значимо была ниже остальных долей. В основной группе детей с РАС распределение пациентов по количеству приемов пищи также отличалось от равномерного (р-значение точного критерия Хи-квадрат равно 0,003): доля детей с 3-мя приемами выше остальных долей [18].

По количеству приемов пищи дети старшего возраста в контрольной и основной группах достоверно различались на уровне значимости 0,005: в основной группе несколько больше, чем в контрольной, доля детей с количеством приемов пищи 2: [95% CI 2; 36] и меньше доля детей с количеством приема пищи 4 [95% CI 0,7; 55], что указывает на сложности процесса приема пищи и отражается на ее частоте (нижняя граница 95%-ДИ коэффициента Крамера не превышает 0,3). Так, в основной группе пациентов с РАС, только у 13 25 40 % детей был 4-кратный прием пищи, в противовес с 30 54 77 % у нормотипичных детей ( $p < 0,005$ ),

несмотря на сопровождение тьютеров в школьных учреждениях и родителей с контролем приемов пищи.

Таблица 10 – Структура подгрупп старшего возраста по количеству и длительности приема пищи на основе точного критерия Фишера

| Признак                          | Уровни | Численность пациентов с 95% ДИ |                                 |                 |                                 | р-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера<br>двусторонн<br>ее/ VS-<br>MPR | V-<br>Крамер<br>а с 95%-<br>ДИ |
|----------------------------------|--------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|---|--------------------------------|
|                                  |        | Группа контрольная             |                                 | Группа основная |                                 |   |                                |
|                                  |        | Человек                        | В % к<br>численност<br>и группы | Человек         | В % к<br>численност<br>и группы |   |                                |
| Количество приемов<br>пищи       | 2      | 0                              | 0 0 15                          | 13              | 10 21 36                        | 0,20  | 0,35<br>0,50                   |
|                                  | 3      | 12                             | 23 46 70                        | 33              | 38 54 69                        |   |                                |
|                                  | 4      | 14                             | 30 54 77                        | 15              | 13 25 40                        |   |                                |
| Длительность приема<br>пищи, мин | До 25  | 20                             | 52 77 92                        | 21              | 21 34 50                        | 0,0003  | 0,28<br>0,42<br>0,57           |
|                                  | 25-35  | 6                              | 8 23 48                         | 22              | 22 36 52                        |   |                                |
|                                  | 35-45  | 0                              | 0 0 15                          | 18              | 17 30 45                        |   |                                |
| Всего                            |        | 26                             | 100                             | 61              | 100                             | -   | -                              |

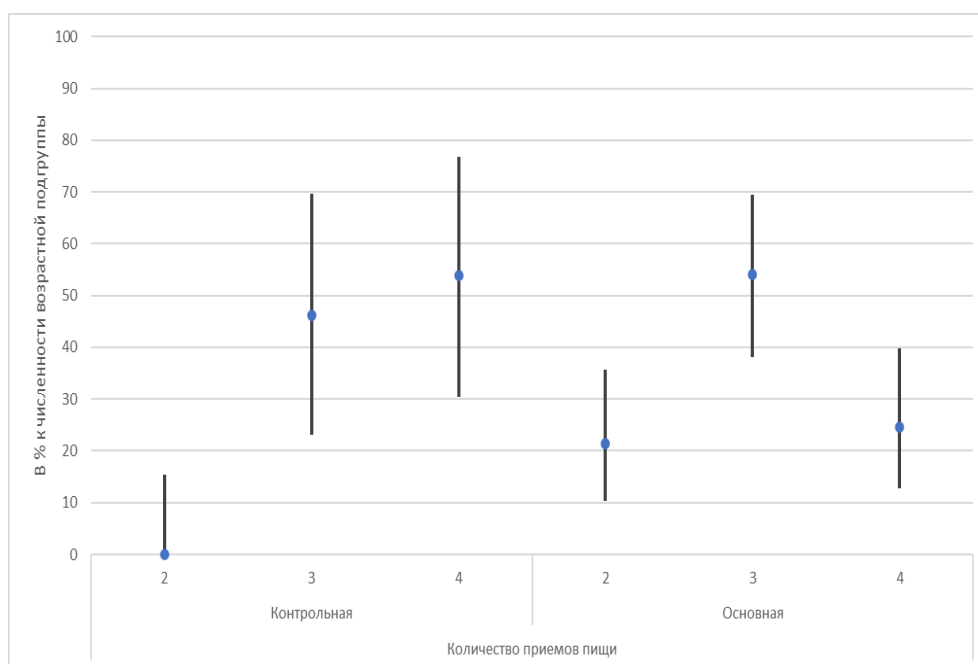


Рисунок 20 – Структура старших возрастных подгрупп по количеству приемов пищи с 95%-ыми ДИ для долей

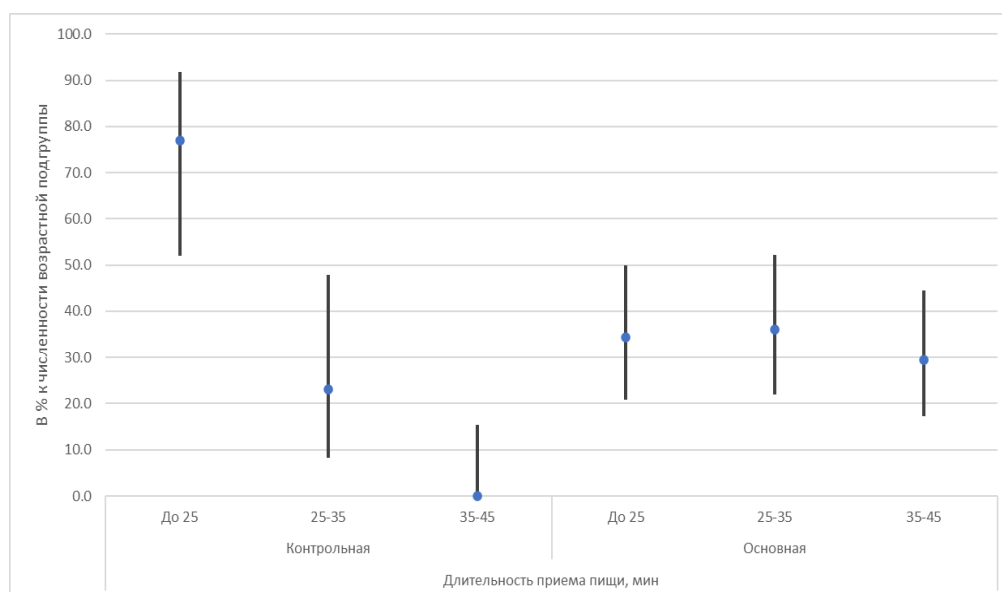


Рисунок 21 – Структура старших возрастных подгрупп по длительности приема пищи с 95%-ыми ДИ для долей

Результаты таблицы 10 (рисунок 21) по длительности приема пищи дети старшей возрастной группы в группах контрольной и основной различаются на уровне значимости 0,005: в основной группе меньше, чем в контрольной, доля детей с длительностью приема пищи до 25 мин (разность долей составляет 43 п. п. [95% CI 13; 63]); и больше – с длительностью 35-45 мин (разность долей составляет 30 п. п. [95% CI 10; 45]). Но взаимосвязь между группой и структурой слабая (нижняя граница 95%-ДИ коэффициента Крамера не превышает 0,3). Таким образом, у большинства нормотипичных детей длительность приема пищи не превышала 25 мин (52,77%), тогда как у большей половины, 22,36% и 17,30% детей с РАС она была достоверно длительнее 30 мин ( $p < 0,0003$ ).

По показателю «удерживание пищи во рту более 5 мин достоверной разницы в группах старших детей выявлено не было, но отмечалось доминирование детей в контрольной группе по способности прожевать орех практически в 2 раза: в основной группе 37,49%, а в контрольной 72,88% ( $p < 0,0006$ ) [18].

Полученные результаты демонстрируют, что в подгруппе старшего возраста в контрольной и основной группах статистически значимо не различаются по признакам:

- Предпочтение сладостей и углеводов
- Отказ от новых блюд.

На уровне значимости 0,005 подгруппы различаются по признакам (рисунок 22):

- Наличие в меню продуктов, которые нужно жевать (непереработанных): в основной группе доля таких детей меньше, чем в контрольной, взаимосвязь между группой и наличием в меню таких продуктов умеренная.

- Возможность прожевать орехи: в основной группе доля таких детей меньше, чем в контрольной, но взаимосвязь между группой и наличием в меню таких продуктов слабая (нижняя граница 95%-ДИ отношения шансов не превосходит 3,5).

Значимо на уровне 0,05 (ничтожная значимость), значения VS-MPR говорят о слабом свидетельстве в пользу альтернативной гипотезы для каждого признака, а отношение шансов в обоих случаях не заслуживает внимания (нижняя граница 95%-ДИ не превосходит 1,1), т.е. говорит об отсутствии взаимосвязи между группой и данными признаками. Таким образом, следует сделать вывод, что по этим признакам группы также статистически значимо не различаются.

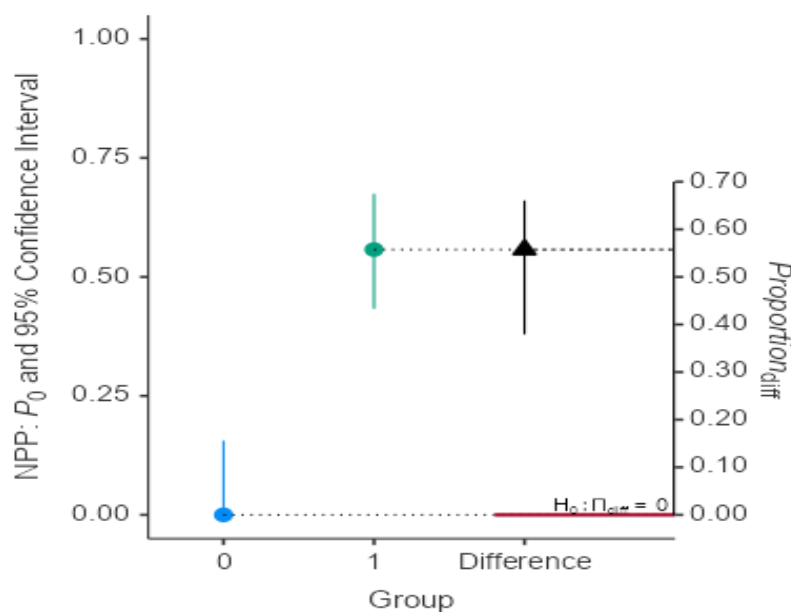


Рисунок 22 – График Гарднера-Олтмена наличия в меню продуктов, которые нужно жевать (непереработанных)

Также был проанализирован суммарный показатель нарушение пищевого поведение. Ниже показаны структуры обеих групп по бинарным показателям расстройства пищевого поведения (таблица 11). Результаты (рисунки 23 и 24) показывают, что различия структур детей с РАС и нормотипичных детей в каждом возрасте статистически значимы, но коэффициент Крамера и отношение шансов говорят о слабой силе связи. В группе детей с аутизмом шанс наличия пищевых нарушений в среднем 6 раза больше, чем в группе нормотипичных детей.

Таблица 11 – Распределение наблюдаемых детей по структуре пищевого поведения

| Возраст детей | Пищевое поведение (нарушения) | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                            |                    |                          | р-значение критерия Фишера / VS-MPR | V Коэффициент сопряженности Крамера | Отношение шансов |
|---------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
|               |                               | Дети с РАС                        |                            | Нормотипичные дети |                          |                                     |                                     |                  |
|               |                               | Человек                           | В % к численности и группы | Человек            | В % к численности группы |                                     |                                     |                  |
| Младшие       | Нет                           | 29 38 47                          | 49 61 73                   | 17 24 33           | 70 86 95                 | 0,027 / 4,6                         | 0,24                                | 1,2 3,8 12,3     |
|               | Есть                          | 17 24 33                          | 27 39 51                   | 1 4 9              | 5 14 30                  |                                     |                                     |                  |
|               | Итого                         | 62                                | 100                        | 28                 | 100                      |                                     |                                     |                  |
| Старшие       | Нет                           | 25 33 42                          | 42 54 66                   | 14 21 29           | 63 81 92                 | 0,029 / 4,9                         | 0,25                                | 1,2 3,6 10,7     |
|               | Есть                          | 20 28 37                          | 34 46 58                   | 2 5 11             | 8 19 37                  |                                     |                                     |                  |
|               | Итого                         | 61                                | 100                        | 26                 | 100                      |                                     |                                     |                  |

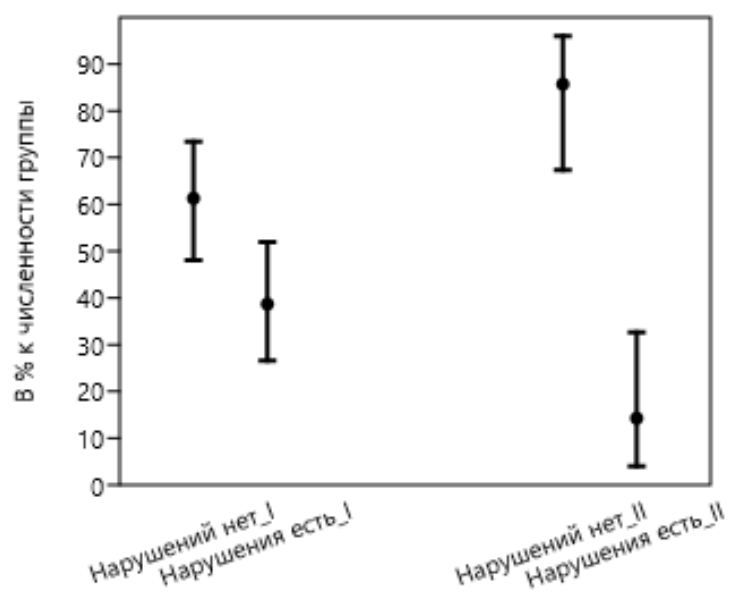


Рисунок 23 – Доли детей с наличием / отсутствием нарушений пищевого поведения в младших группах детей с РАС (I) и нормотипичных детей (II)

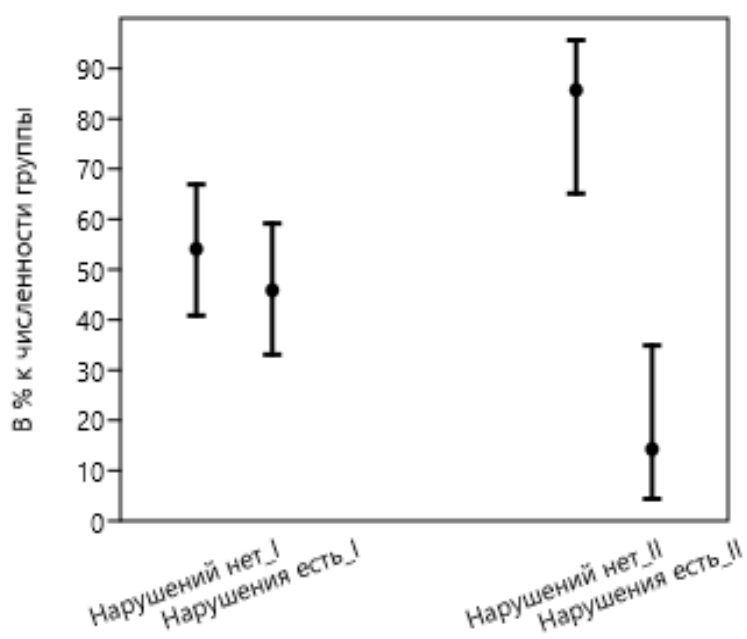


Рисунок 24 – Доли детей с наличием / отсутствием нарушений пищевого поведения в старших группах детей с РАС (I) и нормотипичных детей (II)

При оценке функции глотания применяли принятое подразделение глотания на инфантильное и соматическое: первый тип характерен для детей до 2 лет при нормальном развитии. Практически у всех детей с РАС визуализировалось

прокладывания языка между верхними и нижними зубами. Когда мы просили ребенка проглотить слюну, отмечалось напряжение круговой мышцы рта, подбородочной мышцы и шеи. Попросив ребенка проглотить слюну, отслеживали признаки напряжения нижней круговой мышцы рта, подбородочной мышцы и мышц шеи. Непосредственно, в момент глотания, дети с инфантильным типом глотания прокладывают язык между верхним и нижним зубными рядами, что в дальнейшем способствовало формированию открытого прикуса.

К сожалению, в связи с психическими особенностями, адекватно инструкцию могли выполнить только 36% детей основной группы, у остальных характер глотания оценивался путем наблюдение за приемом пищи и у 61% детей младшей группы и у 46% детей старшей группы доминировал инфантильный тип глотания.

Нормотипичные дети глотают с сомкнутыми губами, при этом визуально круговая мышца рта неподвижна, лицо спокойное, язык располагается позади верхних резцов, у неба.

## **ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕНКИ С МОЛОЧНЫМИ ФЕРМЕНТАМИ И КАЛЬЦИЕМ И ОРАЛЬНОГО ПРОБИОТИКА**

В зависимости от метода коррекции все наблюдаемые пациенты были разделены на подгруппы:

111 – Дети с подтвержденным РАС, в возрасте до 5 лет 6 мес, применявшие для коррекции гигиенического статуса пенку с молочными ферментами (младшие, 31 чел.).

112 – Дети с подтвержденным РАС, в возрасте с 5 лет 7 мес. до 9 лет, применявшие для коррекции гигиенического статуса пенку с молочными ферментами (старшие, 30 чел.).

121 – Дети с подтвержденным РАС, в возрасте до 5,5 лет, применявшие для коррекции гигиенического статуса ротовой полости оральный пробиотик *Streptococcus salivarius* K12 (младшие, 32 чел.).

122 – Дети с подтвержденным РАС, в возрасте от 5 лет 6 мес до 9 лет, применявшие для коррекции гигиенических проблем оральный пробиотик *Streptococcus salivarius* K12 (старшие, 31 чел.).

21 – Нормотипичные дети младшего возраста (28 чел.).

22 – Нормотипичные дети старшего возраста (26 чел.).

### **4.1. Динамическое наблюдение детей с расстройствами аутистического спектра младшего возраста на разных типах коррекции**

Динамическое наблюдение пациентов младшей группы с РАС на фоне применения пенки с молочными ферментами, содержащую биодоступный органический кальций и перорального пробиотика *Streptococcus salivarius* K12 выявили положительный эффект уже после месяца терапии с сохранением достигнутого результата в течение двух месяцев после ее завершения [62].

В 111 группе пациентов, применявших пенку с молочными ферментами средние значения индекса налета на момент включения в исследование, составляли 0,5 0,5 0,6. Через месяц было отмечено достоверное снижение до 0,4 0,4 0,5, и спустя два месяца после завершения терапии индекс оставался стабильным — 0,4 0,4 0,5 ( $p < 0,0001$ ) (таблица 12) [62].

В 112 группе пациентов, получавших пробиотик *Streptococcus salivarius* K12, исходные значения индекса налета составляло 0,5 0,6 0,7. Через 3 месяца показатель составил 0,4 0,4 0,5, что свидетельствует о более отсроченном, но продолжительном терапевтическом эффекте [62].

Таблица 12 – Распределение младших детей по показателям состояния в каждой группе (подгруппы 111 и 112)

| признак                              | Уровень | Нормотипичные                     |                                 | РАС (сплат) |                                 | РАС (бактоблис) |                                    | р-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера-<br>Холтона /<br>коэффициен<br>т<br>сопряженнос<br>ти V<br>Крамера |
|--------------------------------------|---------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|-----------------|------------------------------------|--|
|                                      |         | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                                 |             |                                 |                 |                                    |  |
|                                      |         | Человек                           | В % к<br>численност<br>и группы | Человек     | В % к<br>численност<br>и группы | Человек         | В % к<br>численн<br>ости<br>группы |  |
|                                      |         |                                   |                                 |             |                                 |                 |                                    |  |
| Индекс<br>Кр+Кри<br>ДО               | 0       | 7 13 21                           | 29 46 64                        | 0 1 5       | 0 3 14                          | 0 0 3           | 0 0 10                             | 3,3·10 <sup>-8</sup> / 0,53  |
|                                      | 1       | 3 6 12                            | 9 21 39                         | 0 1 5       | 0 3 14                          | 0 0 3           | 0 0 10                             |  |
|                                      | 2       | 3 6 12                            | 9 21 39                         | 11 18 27    | 41 58 74                        | 8 14 22         | 28 44 61                           |  |
|                                      | 3       | 1 3 8                             | 3 11 26                         | 5 10 17     | 18 32 50                        | 8 14 22         | 28 44 61                           |  |
|                                      | 4       | 0 0 3                             | 0 0 10                          | 0 1 5       | 0 3 14                          | 1 3 8           | 3 9 23                             |  |
|                                      | 5       | 0 0 3                             | 0 0 10                          | 0 0 3       | 0 0 10                          | 0 1 5           | 0 3 14                             |  |
| Индекс<br>Кр+Кри<br>через 1<br>месяц | 0       | 7 13 21                           | 29 46 64                        | 0 1 5       | 0 3 14                          | 0 0 3           | 0 0 10                             | 9,8·10 <sup>-7</sup> / 0,47  |
|                                      | 1       | 3 6 12                            | 9 21 39                         | 0 1 5       | 0 3 14                          | 3 6 12          | 8 19 35                            |  |
|                                      | 2       | 3 6 12                            | 9 21 39                         | 11 18 27    | 41 58 74                        | 10 17 26        | 36 53 70                           |  |
|                                      | 3       | 1 3 8                             | 3 11 26                         | 5 10 17     | 18 32 50                        | 5 9 16          | 15 28 45                           |  |
|                                      | 4       | 0 0 3                             | 0 0 10                          | 0 1 5       | 0 3 14                          | 0 0 3           | 0 0 10                             |  |

Продолжение таблицы 12

|                                       |                           |          |          |          |          |          |          |                             |
|---------------------------------------|---------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------------------------|
| Индекс<br>Кр+Кри<br>через 3<br>месяца | 0                         | 7 13 21  | 29 46 64 | 0 1 5    | 0 3 14   | 0 0 3    | 0 0 10   | 5,4·10 <sup>-7</sup> / 0,46 |
|                                       | 1                         | 3 6 12   | 9 21 39  | 0 1 5    | 0 3 14   | 3 6 12   | 8 19 35  |                             |
|                                       | 2                         | 3 6 12   | 9 21 39  | 14 21 31 | 50 68 82 | 10 17 26 | 36 53 70 |                             |
|                                       | 3                         | 1 3 8    | 3 11 26  | 4 8 15   | 13 26 43 | 5 9 16   | 15 28 45 |                             |
|                                       | 4                         | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 0 3    | 0 0 10   |                             |
| Налет<br>Пристли<br>ДО                | Нет                       | 10 17 26 | 42 61 77 | 7 13 21  | 26 42 59 | 8 14 22  | 28 44 61 | 0,317                       |
|                                       | Частичн<br>о              | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 0 3    | 0 0 10   |                             |
|                                       | Есть                      | 6 11 19  | 23 39 58 | 11 18 27 | 41 58 74 | 11 18 27 | 39 56 72 |                             |
| Налет<br>Пристли<br>через 1<br>месяц  | Нет                       | 10 17 26 | 42 61 77 | 11 18 27 | 41 58 74 | 10 17 26 | 36 53 70 | 0,305                       |
|                                       | Частичн<br>о              | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 2 6    | 1 6 19   | 2 5 11   | 6 16 31  |                             |
|                                       | Есть                      | 6 11 19  | 23 39 58 | 6 11 19  | 21 35 53 | 5 10 17  | 17 31 48 |                             |
| Налет<br>Пристли<br>через 3<br>месяца | Нет                       | 10 17 26 | 42 61 77 | 11 18 27 | 41 58 74 | 11 18 27 | 39 56 72 | 3,2·10 <sup>-4</sup> / 0,32 |
|                                       | Частичн<br>о              | 0 0 3    | 0 0 10   | 2 5 11   | 6 16 32  | 7 12 20  | 22 38 55 |                             |
|                                       | Есть                      | 6 11 19  | 23 39 58 | 4 8 15   | 13 26 43 | 0 2 6    | 1 6 19   |                             |
| Налет<br>ДО                           | Неудовл<br>етворите<br>ль | 5 9 16   | 17 32 51 | 13 20 28 | 47 65 79 | 19 27 36 | 69 84 94 | 0,0001 / 0,44               |
|                                       | Удовлет<br>ворител<br>ьн  | 12 19 27 | 49 68 83 | 6 11 18  | 21 35 53 | 2 5 11   | 6 16 31  |                             |
|                                       | Хорошо<br>(0)             | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 0 3    | 0 0 10   | 0        | 0 0 0    |                             |
| Налет<br>через 1<br>месяц             | Неудовл<br>етворите<br>ль | 5 9 16   | 17 32 51 | 7 12 19  | 23 39 56 | 11 17 25 | 36 53 70 | 0,255                       |
|                                       | Удовлет<br>ворител<br>ьн  | 12 19 27 | 49 68 83 | 12 19 27 | 44 61 77 | 9 15 23  | 30 47 64 |                             |
|                                       | Хорошо                    | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 0 3    | 0 0 10   | 0        | 0 0 0    |                             |
| Налет<br>через 3<br>месяца            | Неудовл<br>етворите<br>ль | 5 9 16   | 17 32 51 | 4 8 14   | 13 26 43 | 5 10 17  | 17 31 48 | 0,879                       |
|                                       | Удовлет<br>ворител<br>ьн  | 12 19 27 | 49 68 83 | 16 23 32 | 57 74 87 | 15 22 31 | 52 69 83 |                             |
|                                       | Хорошо<br>(0)             | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 0 3    | 0 0 10   | 0        | 0 0 0    |                             |

Как показано, в таблице 13, структура группы 111 по Индексу Кр+Кри статистически значимо не изменилась. Через 3 месяца по сравнению с первоначальными результатами (до коррекции) наблюдаются статистически значимые на уровне 0,05 (VS-MPR=10,2, т.е. свидетельство в пользу альтернативной гипотезы сильное) изменения по налету: снизилась доля «неудовлетворительно», повысилась – «удовлетворительно» практически в 2 раза (21 35 53 %, через месяц 44 61 77 % и через 3 месяца - 57 74 87 % пациентов, (p<0,007, V Крамера 0,31) [44].

Таблица 13 – Структура группы 111 по показателям налета в разные периоды времени

| Признак            | Уровень                     | Период                            |                                    |               |                                    |                |                                | p-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера-<br>Фримана-<br>Холтона /<br>коэффициент<br>сопряженнос<br>ти V Крамера |
|--------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---------------|------------------------------------|----------------|--------------------------------|---|
|                    |                             | ДО                                |                                    | Через 1 месяц |                                    | Через 3 месяца |                                |   |
|                    |                             | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                                    |               |                                    |                |                                |   |
|                    |                             | Челове<br>к                       | В % к<br>численн<br>ости<br>группы | Человек       | В % к<br>численно<br>сти<br>группы | Челове<br>к    | В % к<br>численности<br>группы |   |
| Налет<br>категория | Неудовлет<br>ворительн<br>о | 13 20 29                          | 47 65 79                           | 7 12 19       | 23 39 56                           | 4 8 14         | 13 26 43                       | 0,007 / 0,31  |
|                    | Удовлетво<br>рительн        | 6 11 18                           | 21 35 53                           | 12 19 27      | 44 61 77                           | 16 23 32       | 57 74 87                       |   |
| Индекс<br>Кр+Кри   | 0                           | 0 1 5                             | 0 3 14                             | 0 1 5         | 0 3 14                             | 0 1 5          | 0 3 14                         | 0,991   |
|                    | 1                           | 0 1 5                             | 0 3 14                             | 0 1 5         | 0 3 14                             | 0 1 5          | 0 3 14                         |   |
|                    | 2                           | 11 18 26                          | 41 58 74                           | 11 18 26      | 41 58 74                           | 14 21 30       | 50 68 82                       |   |
|                    | 3                           | 5 10 17                           | 18 32 50                           | 5 10 17       | 18 32 50                           | 4 8 14         | 13 26 43                       |   |
|                    | 4                           | 0 1 5                             | 0 3 14                             | 0 1 5         | 0 3 14                             | 0 0 3          | 0 0 10                         |   |
| Налет<br>Пристли   | Нет                         | 8 13 21                           | 26 42 59                           | 11 18 26      | 41 58 74                           | 11 18 26       | 41 58 74                       | 0,026 / 0,32  |
|                    | Частично                    | 0 0 3                             | 0 0 10                             | 0 2 6         | 1 6 19                             | 2 5 11         | 6 16 32                        |   |
|                    | Есть                        | 11 18 26                          | 41 58 74                           | 6 11 18       | 21 35 53                           | 4 8 14         | 13 26 43                       |   |

Таблица 14 – Результаты попарных апостериорных сравнений показателей налета и микрофлоры в слюне в разные периоды в группе 111

| Период         | Среднее значение с 95% ДИ | Сравниваемые периоды | Разность средних с 95% ДИ | Стандартизованный эффект по Коэну с 95% ДИ | Скорректированная значимость $P_{Bonf}$ | График средних значений с 95%-ыми ДИ |
|----------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b>Nalet</b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО             | 0,5 0,5 0,6               | ДО и 1 месяц         | 0,05 0,10 0,14            | 0,4 0,9 1,4<br>пренебрежимо малый          | $2,8 \cdot 10^{-6}$                     |                                      |
| Через 1 месяц  | 0,4 0,4 0,5               | ДО и 3 месяца        | 0,09 0,14 0,18            | 0,7 1,2 1,8<br>Малый                       | $5,7 \cdot 10^{-10}$                    |                                      |
| Через 3 месяца | 0,4 0,4 0,4               | 1 месяц и 3 месяца   | -0,01 0,04 0,08           | -0,1 0,4 0,8                               | 0,098                                   |                                      |

Таблица 15 – Структура группы 112 по показателям налета в разные периоды времени

| Признак         | Уровень            | Период                            |                          |               |                          |                |                          | р-значение точного критерия Фишера-Фримана-Холтона / коэффициент сопряженности V Крамера |
|-----------------|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|----------------|--------------------------|--|
|                 |                    | ДО                                |                          | Через 1 месяц |                          | Через 3 месяца |                          |  |
|                 |                    | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |               |                          |                |                          |  |
|                 |                    | Человек                           | В % к численности группы | Человек       | В % к численности группы | Человек        | В % к численности группы |  |
| Налет категория | Неудовлетворительн | 19 27 36                          | 69 84 94                 | 11 17 25      | 36 53 70                 | 5 10 17        | 17 31 48                 | $7,6 \cdot 10^{-5} / 0,40$   |
|                 | Удовлетворительно  | 2 5 11                            | 6 16 31                  | 9 15 23       | 30 47 64                 | 15 22 31       | 52 69 83                 |  |
| Индекс Кр+Кри   | 0                  | 0 0 3                             | 0 0 9                    | 3 6 12        | 8 19 35                  | 3 6 12         | 8 19 35                  | $0,021 / 0,38$   |
|                 | 1                  | 8 14 22                           | 28 44 61                 | 11 17 25      | 36 53 70                 | 11 17 25       | 36 53 70                 |  |
|                 | 2                  | 8 14 22                           | 28 44 61                 | 5 9 16        | 15 28 45                 | 5 9 16         | 15 28 45                 |  |
|                 | 3                  | 1 3 8                             | 3 9 23                   | 0 0 3         | 0 0 9                    | 0 0 3          | 0 0 9                    |  |
|                 | 4                  | 0 1 5                             | 0 3 14                   | 0 0 3         | 0 0 9                    | 0 0 3          | 0 0 9                    |  |
| Налет Пристли   | Нет                | 8 14 22                           | 28 44 61                 | 11 17 25      | 36 53 70                 | 11 18 26       | 39 56 72                 | $6,0 \cdot 10^{-7} / 0,46$   |
|                 | Частично           | 0 0 3                             | 0 0 9                    | 2 5 11        | 6 16 31                  | 7 12 19        | 22 38 55                 |  |
|                 | Есть               | 11 18 26                          | 39 56 72                 | 5 10 17       | 17 31 48                 | 0 2 6          | 1 6 19                   |  |

Таблица 16 – Результаты попарных апостериорных сравнений показателей налета и микрофлоры в слюне в разные периоды в группе 112

| Период         | Среднее значение с 95% ДИ | Сравниваемые периоды | Разность средних с 95% ДИ | Стандартизированный эффект по Коэну с 95% ДИ | Скорректированная значимость $P_{Bonf}$ | График средних значений с 95%-ыми ДИ |
|----------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b>Nalet</b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО             | 0,5 0,6 0,6               | ДО и 1 месяц         | 0,1 0,1 0,2               | 0,5 1,9 1,5<br>Малый                         | $6,5 \cdot 10^{-9}$                     |                                      |
| Через 1 месяц  | 0,4 0,5 0,5               | ДО и 3 месяца        | 0,1 0,2 0,2               | 0,8 1,4 2,0<br>Малый                         | $1,5 \cdot 10^{-13}$                    |                                      |
| Через 3 месяца | 0,4 0,4 0,5               | 1 месяц и 3 месяца   | 0,0 0,0 0,1               | 0,0 0,4 0,8                                  | 0,007                                   |                                      |

На уровне значимости 0,05 также наблюдаются изменения по налету Пристли (VS-MPR=3,5 т.е. свидетельство в пользу альтернативной гипотезы слабое): снизилась доля «есть», остальные доли без изменений, т.е. результат неопределенный (рисунок 3). В обоих случаях взаимосвязь между периодом и структурой средняя

Других статистически значимых различий показателей налета в группе 111 (на фоне применения пенки с молочными ферментами) не выявлено, результаты проиллюстрированы на рисунках 25 и 26.

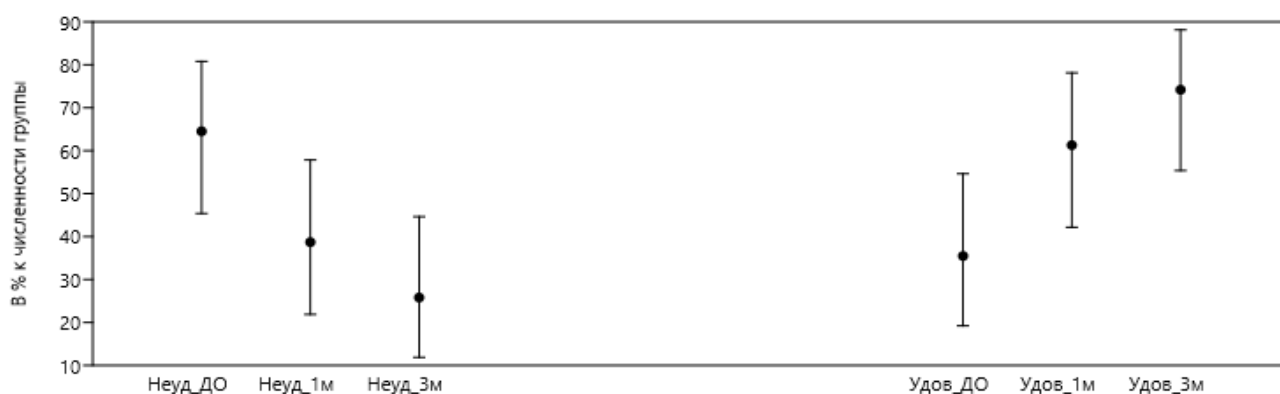


Рисунок 25 – Доли пациентов группы 111 с разным уровнем налета в каждый период времени (с 95% ДИ для долей)

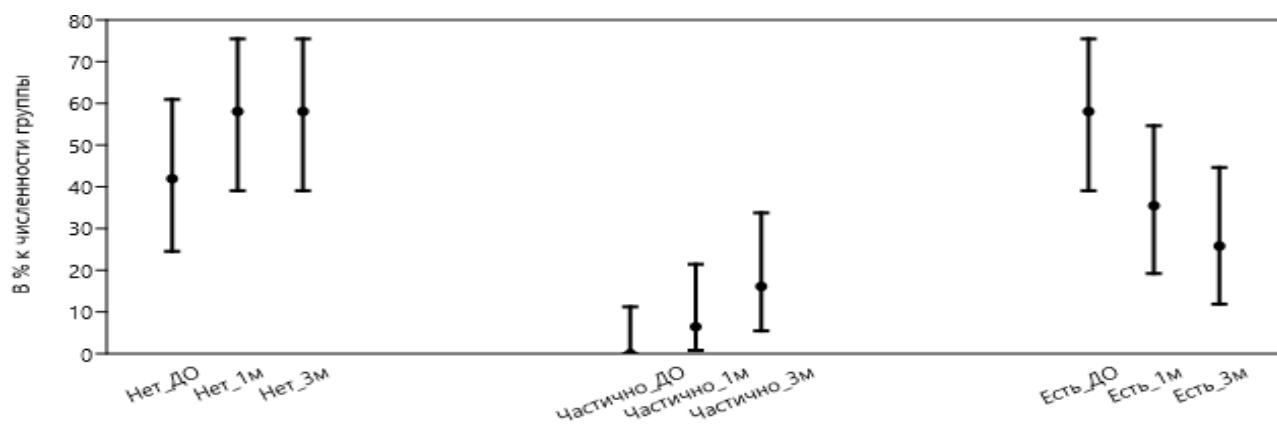


Рисунок 26 – Доли пациентов группы 111 с разным уровнем налета Пристли в каждый период времени (с 95% ДИ для долей)

Результат таблицы 15 и 16 показывает, что изменения в структуре группы 112 (младшие дети на фоне коррекции оральным пробиотиком) по индексу Кр+Кри статистически значимы на уровне 0,05 (VS-MPR=2,7, т.е. свидетельство в пользу альтернативной гипотезы пренебрежимо малое).

Различия в структуре по налету через 1 месяц по сравнению с первоначальным результатом, статистически значимы на уровне 0,05, через 3 месяца – на уровне 0,005: доля «удовлетворительно» выросла, связь между периодом и структурой сильная. Процент детей с удовлетворительной гигиеной «вырос» с  $6\ 16\ 31\ %$  до  $30\ 47\ 64\ %$  и через 3 месяца до  $52\ 69\ 83\ %$ .

Различия через 1 и через 3 месяца между собой статистически не значимы.



Рисунок 27 – Налет Пристли у пациента 3,5 лет (младшая группа)

Аналогично различия выявлялись и в структуре группы по налету Пристли. Через 1 месяц по сравнению с начальными данными (статистически значимы на уровне 0,05), через 3 месяца – на уровне 0,005: доля «есть налет» снизилась, связь между периодом и структурой сильная. Различия через 1 и через 3 месяца между собой статистически не значимы. Других статистически значимых различий показателей налета в группе 112 не выявлено, результаты проиллюстрированы на рисунках ниже (рисунки 29,30,31).

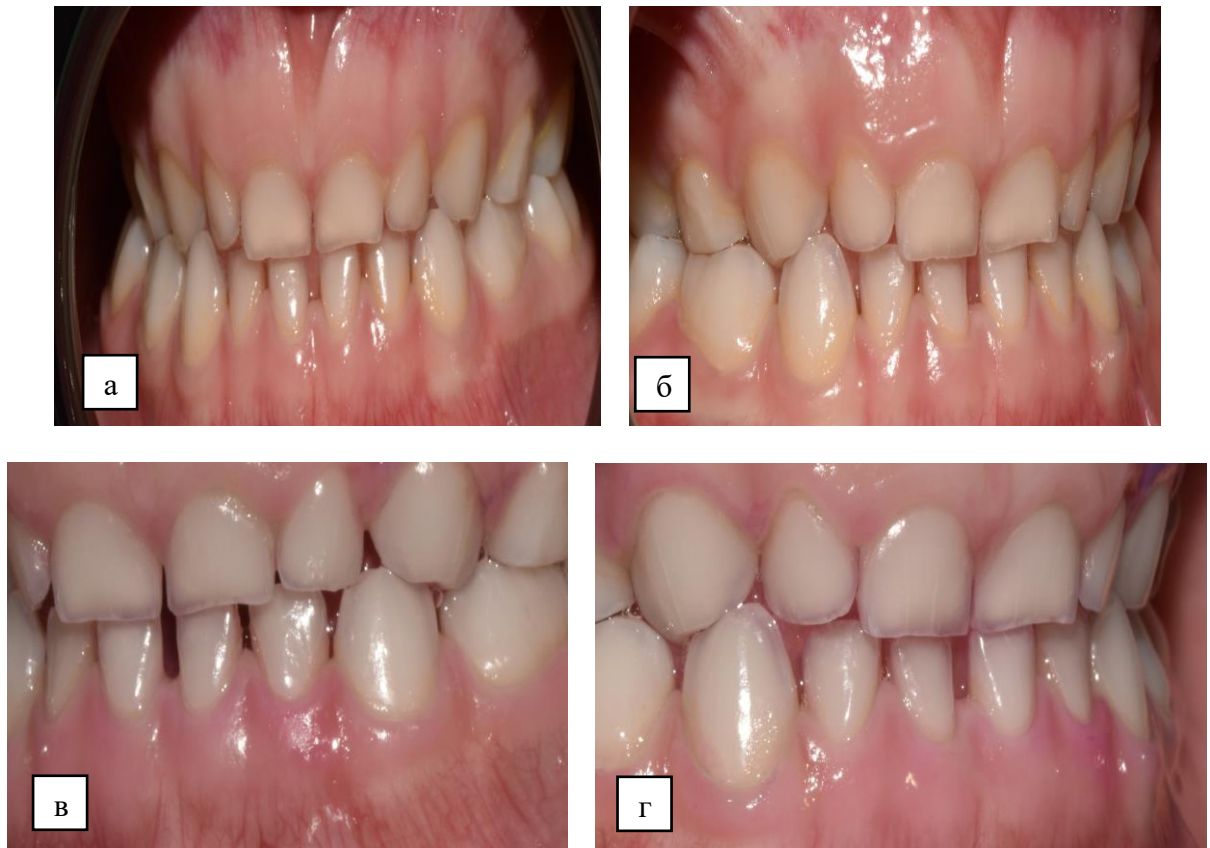


Рисунок 28 – Пациент младшей группы (5 лет). Неудовлетворительная гигиена полости рта, налет, кариес на зубах 6.5 и 8.5 (а и б); Тот же пациент младшей группы через 1 месяц после использования пенки «Сплат» (в и г)

Таким образом, в обеих группах младших детей, на фоне разных типов коррекции отмечается положительная динамика в нивелирование выраженности налета и налета Пристли через 1 и 3 месяца наблюдения.

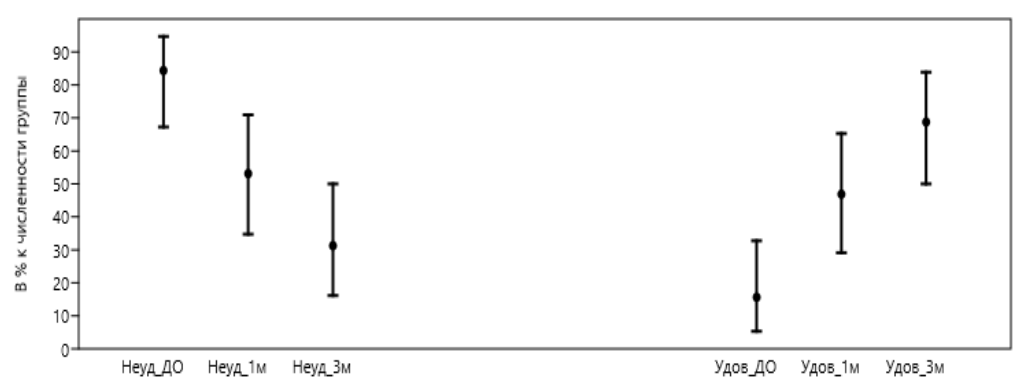


Рисунок 29 – Доли пациентов группы 112 с разным уровнем налета в каждый период времени с 95% ДИ для долей

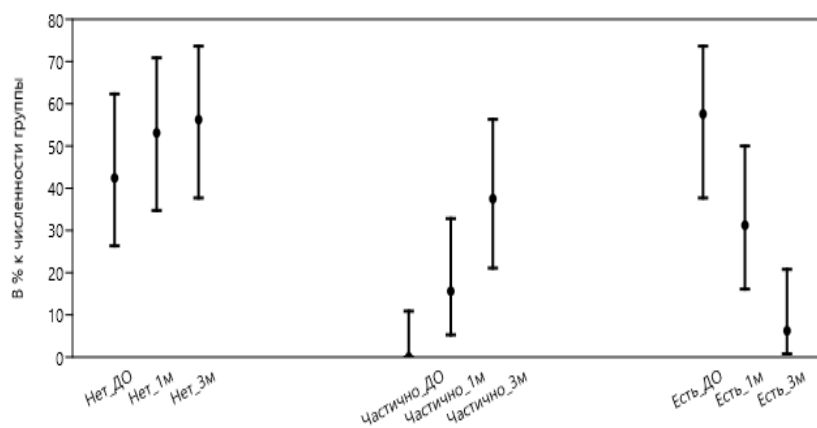
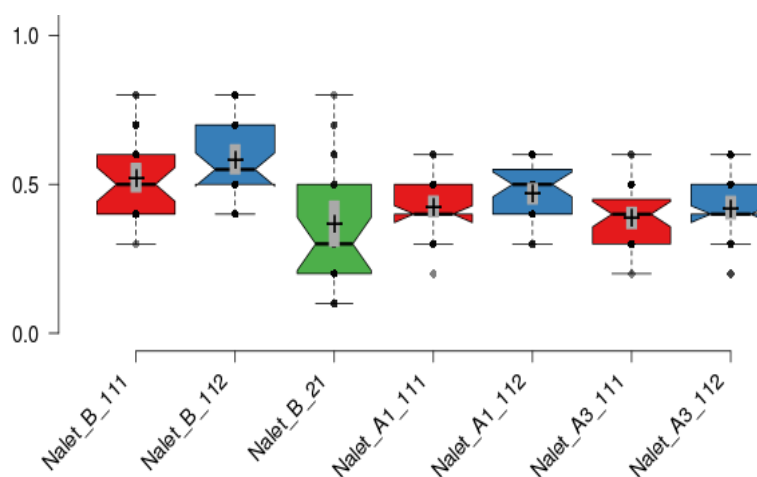


Рисунок 30 – Доли пациентов группы 112 с разным уровнем налета Пристли в каждый период времени с 95% ДИ для долей



Примечание: (нормотипичные дети обозначены – зеленым цветом, красная диаграмма группа младших детей на сплате, синяя - на бактоблисе).

Рисунок 31 – Ящичные диаграммы налета в группах младших детей «до» (B) и после (A1) лечения через месяц и через 3 месяца (A3)

#### 4.2. Динамическое наблюдение детей с расстройствами аутистического спектра старшего возраста на разных типах коррекции

Что касается пациентов старшей группы (с 5 лет 7 мес до 9 лет), то отмечались следующие результаты: индекс налета Пристли у пациентов с РАС составлял  $0,6 \pm 0,6$ , тогда как в группе сравнения  $0,2 \pm 0,3 \pm 0,4$  ( $p < 0,0001$ ) [62]. На фоне коррекции отмечается снижение выраженности налета с  $0,6 \pm 0,6$  до  $0,4 \pm 0,4$

( $p < 0,0001$ ), доля «удовлетворительно» по налету выросла с 3 10<sub>24</sub> % до 49 67<sub>81</sub> %, связь между периодом и структурой сильная (см. таблицу 17), т е через 3 месяца эффект был выраженнее, чем через месяц на фоне использования пенки с молочными ферментами.

Таблица 17 – Результаты попарных апостериорных сравнений показателей налета и микрофлоры в слюне в разные периоды в группе 121

| Период         | Среднее значение с 95% ДИ | Сравниваемые периоды | Разность средних с 95% ДИ | Стандартизированный эффект по Коэну с 95% ДИ | Скорректированная значимость $P_{Bonf}$ | График средних значений с 95%-ыми ДИ |
|----------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b>Nalet</b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО             | 0,6 0,6 0,6               | ДО и 1 месяц         | 0,1 0,1 0,2               | 0,5 1,1 1,8<br>Малый                         | $7,8 \cdot 10^{-6}$                     |                                      |
| Через 1 месяц  | 0,5 0,5 0,5               | ДО и 3 месяца        | 0,1 0,2 0,3               | 1,2 2,1 2,9<br>Средний                       | $1,4 \cdot 10^{-12}$                    |                                      |
| Через 3 месяца | 0,4 0,4 0,4               | 1 месяц и 3 месяца   | 0,0 0,1 0,1               | 0,3 0,9 1,6<br>пренебрежимо малый            | 0,0001                                  |                                      |
| <b>Grin</b>    |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО             | 2,3 2,4 2,5               | ДО и 1 месяц         | 0,1 0,2 0,2               | 0,2 0,6 1,0<br>Пренебрежимо малый            | $6,4 \cdot 10^{-5}$                     |                                      |
| Через 1 месяц  | 2,2 2,2 2,3               | ДО и 3 месяца        | 0,2 0,2 0,3               | 0,6 1,1 1,6<br>малый                         | $3,1 \cdot 10^{-11}$                    |                                      |
| Через 3 месяца | 2,1 2,1 2,2               | 1 месяц и 3 месяца   | 0,0 0,1 0,2               | 0,1 0,5 0,9<br>пренебрежимо малый            | 0,001                                   |                                      |
| <b>Fedor</b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО             | 3,0 3,3 3,6               | ДО и 1 месяц         | 0,1 0,1 0,2               | 0,1 0,2 0,3<br>Пренебрежимо малый            | 0,001                                   |                                      |
| Через 1 месяц  | 2,9 3,1 3,4               | ДО и 3 месяца        | 0,4 0,5 0,6               | 0,5 0,7 1,0<br>малый                         | $6,9 \cdot 10^{-22}$                    |                                      |
| Через 3 месяца | 2,5 2,8 3,0               | 1 месяц и 3 месяца   | 0,3 0,4 0,5               | 0,3 0,5 0,8<br>пренебрежимо малый            | $3,1 \cdot 10^{-16}$                    |                                      |



Рисунок 32 – Пациент с РАС. Состояние полости рта на момент обращения – 4,5 года (а) – и после завершения комплексного стоматологического (хирургического и консервативного) лечения – 6 лет 2 месяца (б)

По суммарному кариозному индексу (кп+КПУ) также выявлены статистически значимые различия: в группе детей с РАС индекс составлял в среднем 2,3 2,6 2,82, что более чем вдвое превышает показатели контрольной группы 0,5 0,9 1,3 ( $p < 0,0001$ ) [62]. Результаты в таблице 6 показывают, что изменения в структуре группы 121, на фоне коррекции пенкой по Индексу Кр+Кри не являются статистически значимыми, т.е. изменений не произошло.



Рисунок 33 – Фото ребенка с РАС старшей возрастной группы с налетом на зубах кариес на зубах 6.3 и 7.3, протрузия верхних резцов, сагиттальная щель, сужение верхнего зубного ряда (неправильное положение языка, вредные привычки - сосание пальца, ручек, ротовое дыхание)

Таблица 18 – Структура группы 121 по показателям налета в разные периоды времени

| Признак            | Уровень             | Период                            |                          |               |                          |                |                          | р-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера-<br>Фримана-<br>Холтона /<br>коэффициент<br>сопряженности V<br>Крамера |
|--------------------|---------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|----------------|--------------------------|--|
|                    |                     | ДО                                |                          | Через 1 месяц |                          | Через 3 месяца |                          |  |
|                    |                     | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |               |                          |                |                          |  |
|                    |                     | Человек                           | В % к численности группы | Человек       | В % к численности группы | Человек        | В % к численности группы |  |
| Налет<br>категория | Неудовлетворительно | 19 27 36                          | 76 90 97                 | 15 22 31      | 56 73 87                 | 5 10 17        | 19 33 51                 | 1,7·10 <sup>-5</sup> /<br>0,45   |
|                    | Удовлетворительно   | 1 3 8                             | 3 10 24                  | 4 8 14        | 13 27 44                 | 13 20 28       | 49 67 81                 |  |
| Индекс<br>Кр+Кри   | 0                   | 1 4 9                             | 5 13 29                  | 1 4 9         | 5 13 29                  | 5 9 16         | 16 30 48                 | 0,46   |
|                    | 1                   | 10 16 24                          | 36 53 70                 | 10 16 24      | 36 53 70                 | 10 16 24       | 36 53 70                 |  |
|                    | 2                   | 4 8 14                            | 13 27 44                 | 4 8 14        | 13 27 44                 | 2 5 11         | 7 17 33                  |  |
|                    | 3                   | 0 2 6                             | 1 7 20                   | 0 2 6         | 1 7 20                   | 0 0 3          | 0 0 10                   |  |
|                    | 4                   | 9 15 23                           | 33 50 67                 | 11 17 25      | 39 57 73                 | 11 17 25       | 39 57 73                 |  |

## Продолжение таблицы 18

|                                   |                     |          |          |          |          |          |          |              |
|-----------------------------------|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--------------|
| Налет Пристли                     | Нет                 | 9 15 23  | 33 50 67 | 11 17 25 | 39 57 73 | 11 17 25 | 39 57 73 | 0,014 / 0,33 |
|                                   | Частично            | 0 0 3    | 0 0 10   | 2 5 11   | 7 17 33  | 3 7 13   | 11 23 40 |              |
|                                   | Есть                | 9 15 23  | 33 50 67 | 4 8 14   | 13 27 44 | 3 6 12   | 9 20 37  |              |
| Индекс Грин – Вемилион категория  | Плохо               | 3 7 13   | 11 23 40 | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 0 3    | 0 0 10   | 0,001 / 0,41 |
|                                   | Неудовлетворительно | 14 21 30 | 5 70 84  | 20 28 37 | 80 93 99 | 17 24 33 | 63 80 91 |              |
|                                   | Удовлетворительный  | 0 2 6    | 1 7 20   | 0 2 6    | 1 7 20   | 3 6 12   | 9 20 37  |              |
| Индекс Федор – Володкин категория | Очень плохо         | 5 10 17  | 19 33 51 | 5 10 17  | 19 33 51 | 1 3 8    | 3 10 25  | 0,006 / 0,41 |
|                                   | Плохо               | 10 16 24 | 36 53 70 | 8 13 20  | 27 43 61 | 5 9 16   | 17 31 49 |              |
|                                   | Неудовлетворительно | 1 4 9    | 5 13 29  | 3 7 13   | 11 23 40 | 9 15 23  | 34 52 69 |              |
|                                   | Удовлетворительный  | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 0 3    | 0 0 10   | 0 2 6    | 1 7 20   |              |

Различия в структуре по налету Пристли через 1 и 3 месяца в динамике наблюдения, на фоне коррекции были статистически значимы на уровне 0,05 (VS-MPR=4,2, т.е. свидетельство в пользу альтернативной гипотезы слабое): доля «есть налет» снизилась практически в 2 раза, связь между периодом и структурой средняя (таблица 18, рисунки 35,36).

Различия в структуре группы по индексу Грин-Вермиллиона были статистически значимы на уровне 0,005, (сила связи между периодом и структурой сильная): через 1 месяц снизилась доля «плохо» с 11 23 40 % до 0 0 10 % ( $p < 0,001$  /коэф.Крамера 0,41) и 3 раза повысилась количество детей с удовлетворительной гигиеной (рисунок 34).

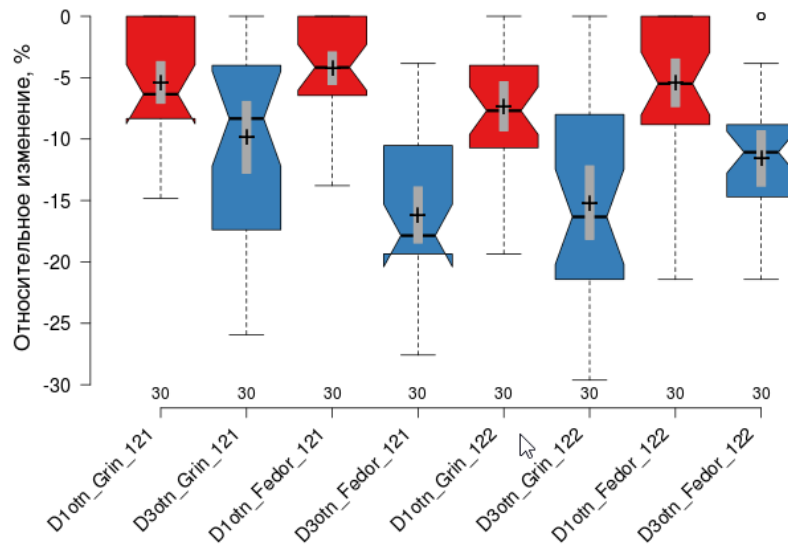


Рисунок 34 – Ящичные диаграммы относительных изменений индексов Грина-Вермиллиона и Федорова-Володкиной через 1 и 3 месяца в старшей группе детей с РАС

Различия в структуре по индексу Федорова-Володкиной статистически были значимы на уровне 0,05 (VS-MPR=11) т.е. свидетельство в пользу альтернативной гипотезы сильное): через 3 месяца увеличилась доля «неудовлетворительно», т. е. отмечался внутригрупповой «переход» детей от «очень плохо» к «неудовлетворительно» и были выявлены дети с оценкой индекса Федорова - Володкиной до 2 (т. е. удовлетворительно) (рисунок 37).

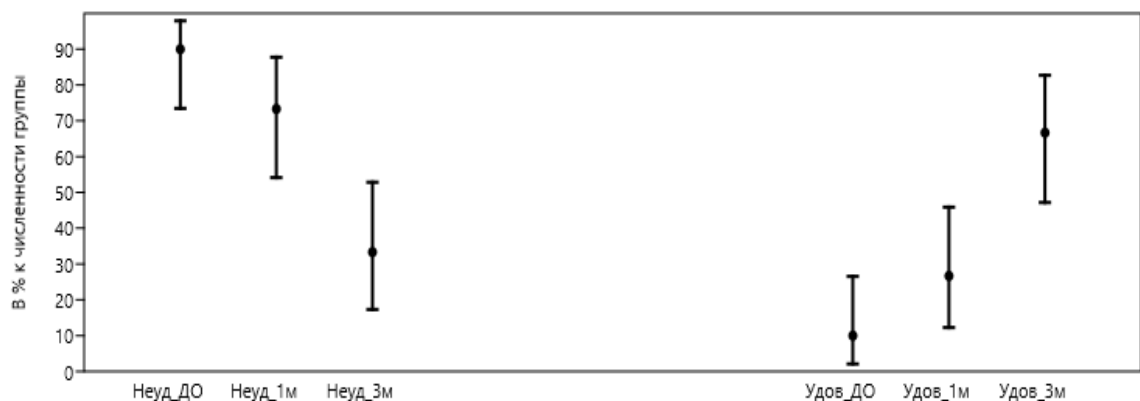


Рисунок 35 – Доли пациентов группы 121 с разным уровнем налета в каждый период времени с 95% ДИ для долей

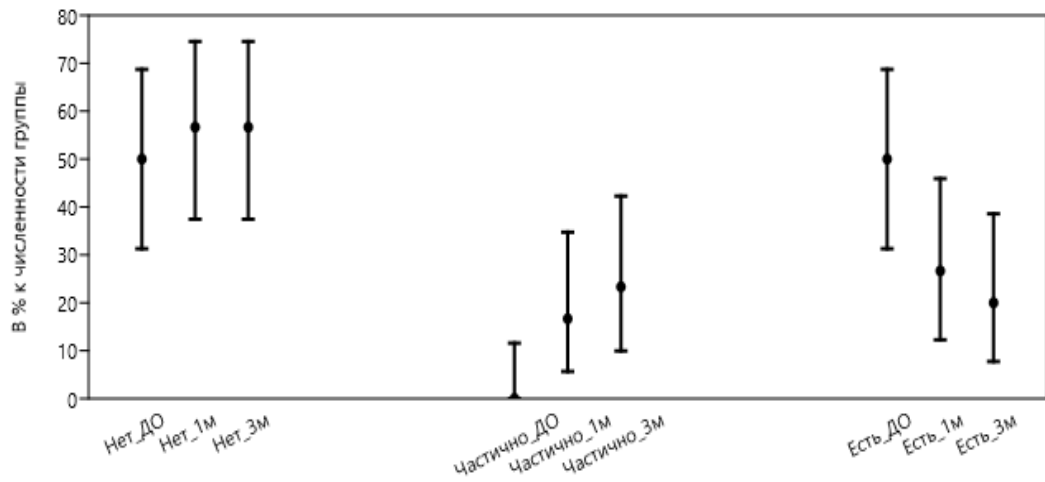


Рисунок 36 – Доли пациентов группы 121 с разным уровнем налета Пристли в каждый период времени с 95% ДИ для долей

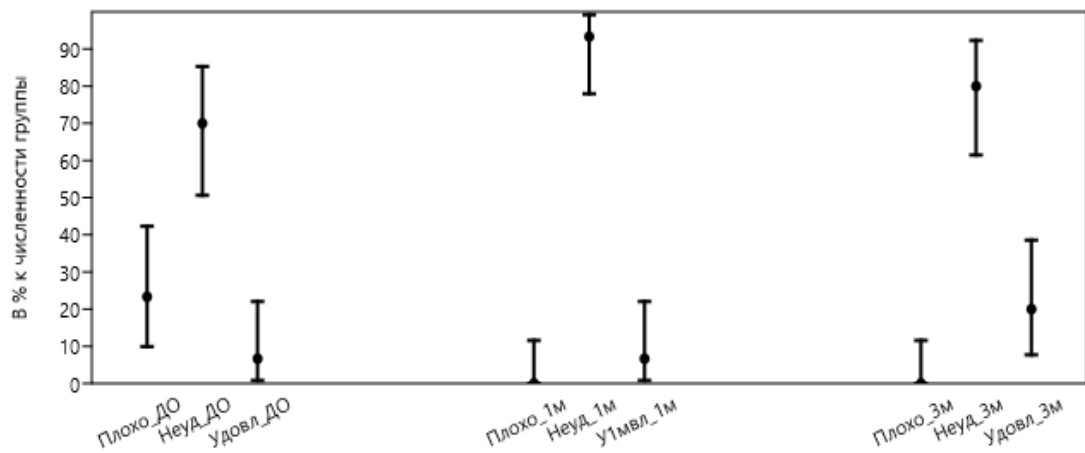


Рисунок 37 – Доли пациентов группы 121 с разным уровнем индекса Грина-Вермиллиона в каждый период времени с 95% ДИ для долей

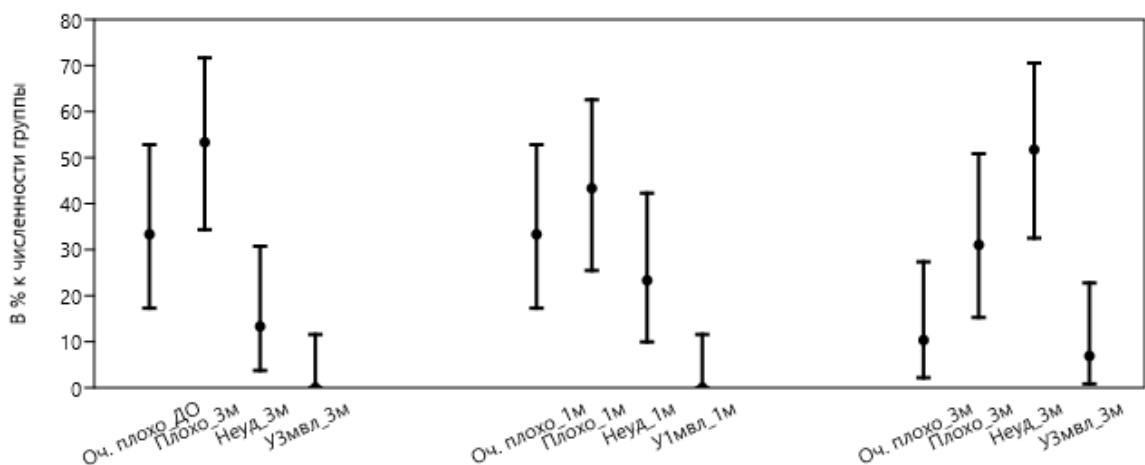


Рисунок 38 – Доли пациентов группы 121 (с использованием пенки) с разным уровнем индекса Федорова-Володкиной в каждый период времени с 95% ДИ для долей

Таблица 19 – Результаты попарных апостериорных сравнений показателей налета в разные периоды в группе 122 (на фоне терапии оральным пробиотиком)

| Период         | Среднее значение с 95% ДИ | Сравниваемые периоды | Разность средних с 95% ДИ | Стандартизированный эффект по Коэну с 95% ДИ | Скорректированная значимость $p_{Bonf}$ | График средних значений с 95%-ыми ДИ |
|----------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b>Nalet</b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО             | 0,5 0,6 0,6               | ДО и 1 месяц         | 0,0 0,1 0,1               | 0,3 0,8 1,4<br>Пренебрежимо малый            | $8,9 \cdot 10^{-5}$                     |                                      |
| Через 1 месяц  | 0,5 0,5 0,5               | ДО и 3 месяца        | 0,1 0,2 0,2               | 1,0 1,7 2,4<br>Средний                       | $5,0 \cdot 10^{-12}$                    |                                      |
| Через 3 месяца | 0,4 0,4 0,4               | 1 месяц и 3 месяца   | 0,0 0,1 0,1               | 0,3 0,8 1,3<br>пренебрежимо малый            | 0,0002                                  |                                      |
| <b>Grin</b>    |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО             | 2,5 2,6 2,7               | ДО и 1 месяц         | 0,1 0,2 0,3               | 0,5 1,0 1,6<br>малый                         | $9,7 \cdot 10^{-7}$                     |                                      |
| Через 1 месяц  | 2,3 2,4 2,4               | ДО и 3 месяца        | 0,3 0,4 0,5               | 1,3 2,1 2,9<br>Средний                       | $1,8 \cdot 10^{-16}$                    |                                      |
| Через 3 месяца | 2,1 2,2 2,2               | 1 месяц и 3 месяца   | 0,1 0,2 0,3               | 0,5 1,0 1,6<br>малый                         | $6,8 \cdot 10^{-7}$                     |                                      |
| <b>Fedor</b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО             | 3,1 3,3 3,5               | ДО и 1 месяц         | 0,1 0,2 0,3               | 0,1 0,3 0,5<br>Пренебрежимо малый            | $8,6 \cdot 10^{-6}$                     |                                      |
| Через 1 месяц  | 2,9 3,1 3,3               | ДО и 3 месяца        | 0,3 0,4 0,5               | 0,4 0,7 1,0<br>малый                         | $2,1 \cdot 10^{-8}$                     |                                      |
| Через 3 месяца | 2,7 2,9 3,1               | 1 месяц и 3 месяца   | 0,1 0,3 0,3               | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый            | $8,3 \cdot 10^{-16}$                    |                                      |

На фоне терапии оральным пробиотиком *Streptococcus salivarius* K12 (см. таблицу 19 и 20) различия в структуре по налету через 3 месяца по сравнению с первоначальными данными (0,5 0,6 0,6) были достоверно статистически значимы, по сравнению с периодом «через месяц» - 0,0 0,1 0,1 ( $p < 0,002$ , коэфф. Коуэна 1,0 1,7 2,4, средний), доля «удовлетворительная» гигиена выросла в 2,2 раза с 5 13 28 % до 15 29 46 %, доля «неудовлетворительно» снизилась практически снизилась в 2,7 раз (с 72 87 95 % до 18 32 50 %).

Через 1 месяц статистически значимых изменений по сравнению с первоначальными наблюдалось с достоверностью 0,05.

Различия в структуре по индексу Кр+Кри: через 1 месяц повысилась доля «0», далее не изменялась.

Различия в структуре по налету Пристли: через 3 месяца по сравнению с первоначальными доля детей с налетом снизилась с  $_{26} 42_{59} \%$  до  $_{6} 16_{32} \%$ , а через 3 месяца до  $_{1} 6_{19} \%$  ( $p < 0,002$ ,  $V$  Крамера = 0,38).

Таблица 20 – Структура группы 122 по показателям налета в разные периоды времени (на фоне применения орального пробиотика)

| Признак  | Уровень                     | Период                            |                                     |               |                                     |                |                                     | p-значение<br>точного<br>критерия<br>Фишера-<br>Фримана-<br>Холтона /<br>коэффициент<br>сопряженнос<br>ти V<br>Крамера |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------|--|
|  |                             | ДО                                |                                     | Через 1 месяц |                                     | Через 3 месяца |                                     |  |
|  |                             | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                                     |               |                                     |                |                                     |  |
|  |                             | Челове<br>к                       | В % к<br>численно<br>сти груп<br>пы | Человек       | В % к<br>численно<br>сти груп<br>пы | Человек        | В % к<br>численно<br>сти груп<br>пы |  |
| Налет<br>категор<br>ия                             | Неудовле<br>творитель<br>но | 19 27 36                          | 72 87 95                            | 15 22 31      | 54 71 85                            | 5 10 17        | 18 32 50                            | 2,4·10 <sup>-5</sup> / 0,43  |
|  | Удовлетв<br>орительно       | 1 4 9                             | 5 13 28                             | 5 9 16        | 15 29 46                            | 14 21 30       | 50 68 82                            |  |
| Индекс<br>Кр+Кри                                   | 0                           | 0 0 3                             | 0 0 10                              | 6 11 18       | 21 35 53                            | 6 11 18        | 21 35 53                            | 1,2·10 <sup>-4</sup> / 0,46  |
|  | 1                           | 4 8 14                            | 13 26 43                            | 7 12 19       | 23 39 56                            | 7 12 19        | 23 39 56                            |  |
|  | 2                           | 10 16 24                          | 35 52 68                            | 3 7 13        | 11 23 39                            | 3 7 13         | 11 23 39                            |  |
|  | 3                           | 3 6 12                            | 9 19 36                             | 0 1 5         | 0 3 14                              | 0 1 5          | 0 3 14                              |  |
|  | 4                           | 0 1 5                             | 0 3 14                              | 0             | 0 0 0                               | 0              | 0 0 0                               |  |
| Налет<br>Пристли                                   | Нет                         | 11 18 26                          | 41 58 74                            | 14 21 30      | 50 68 82                            | 17 25 34       | 64 81 91                            | 0,002/ 0,38  |
|  | Частично                    | 0 0 3                             | 0 0 10                              | 2 5 11        | 6 16 32                             | 1 4 9          | 5 13 28                             |  |
|  | Есть                        | 8 13 21                           | 26 42 59                            | 2 5 11        | 6 16 32                             | 0 2 6          | 1 6 19                              |  |
| Индекс<br>Грин –<br>Вемили<br>он<br>категор<br>ия  | Плохо                       | 8 13 21                           | 26 42 59                            | 0 1 5         | 0 3 14                              | 0 0 3          | 0 0 10                              | 6,8·10 <sup>-10</sup> / 0,58   |
|  | Неудовле<br>творитель<br>но | 11 18 26                          | 41 58 74                            | 22 30 39      | 86 97 100                           | 14 21 30       | 50 68 82                            |  |
|  | Удовлетв<br>орительно       | 0 0 3                             | 0 0 10                              | 0 0 2,9667    | 0 0 10                              | 5 10 17        | 18 32 50                            |  |
| Индекс<br>Федор –<br>Володки<br>н<br>категор<br>ия | Очень<br>плохо              | 6 11 18                           | 21 35 53                            | 3 7 13        | 11 23 39                            | 1 4 9          | 5 13 29                             | 0,109  |
|  | Плохо                       | 11 17 25                          | 38 55 71                            | 12 19 27      | 44 61 77                            | 10 16 24       | 36 53 70                            |  |
|  | Неудовле<br>творитель<br>но | 1 3 8                             | 3 10 24                             | 2 5 11        | 6 16 32                             | 5 10 17        | 19 33 51                            |  |

При оценке индекса Федорова-Володкиной, отражающего уровень гигиены, также были выявлены статистически значимые различия: в группе детей с РАС более 80% обследованных демонстрировали неудовлетворительный гигиенический статус, тогда как в группе сравнения доля таких детей не превышала 20% ( $p < 0,0001$ ) [62].

Результат (таблица 20) показывает, что изменения в структуре группы 122 (на фоне применения орального пробиотика *Streptococcus salivarius* K12) по индексу Федорова-Володкиной не являются статистически значимыми, т.е. изменений не произошло [62].

По остальным показателям изменения в структуре в целом по трем периодам статистически значимы на уровне 0,005, взаимосвязь между периодом и структурой сильная.

Различия в структуре по индексу Грина-Вермиллиона: через 1 месяц значительно снизилась доля «плохо» (более  $>2,6$ ) с 26 42 59 %, до 0 3 14 % ( $p < 0,0001$ ), повысилась доля «неудовлетворительно». Через 3 месяца по сравнению с первоначальными данными достоверно повысилась доля «удовлетворительно» у 18 32 50 % детей старшей группы (рисунок 42).

Других статистически значимых различий показателей налета в группе 122 не наблюдалось, результаты проиллюстрированы на рисунках ниже (рисунки 39,40,41).

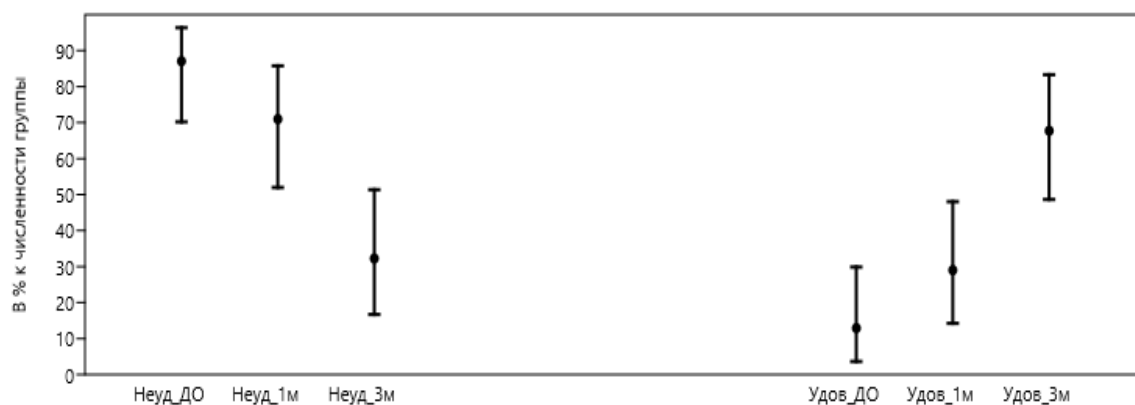


Рисунок 39 – Доли пациентов группы 122 с разным уровнем налета в каждый период времени на фоне коррекции пробиотиком с *Streptococcus salivarius* K12 (с 95% ДИ для долей)

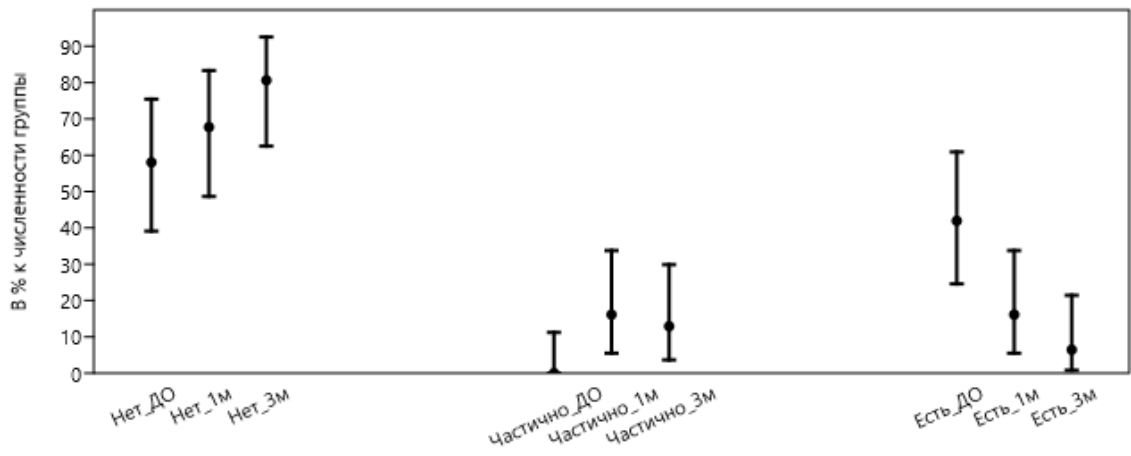


Рисунок 40 – Доли пациентов группы 122 с разным уровнем налета Пристли в каждый период времени с 95% ДИ для долей

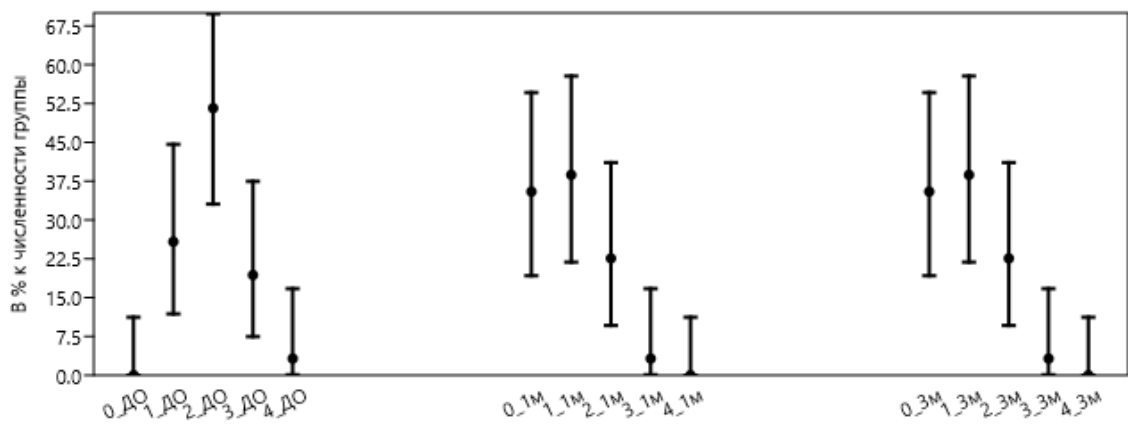


Рисунок 41 – Доли пациентов группы 122 с разным уровнем индекса Кр+Кри в каждый период времени с 95% ДИ для долей

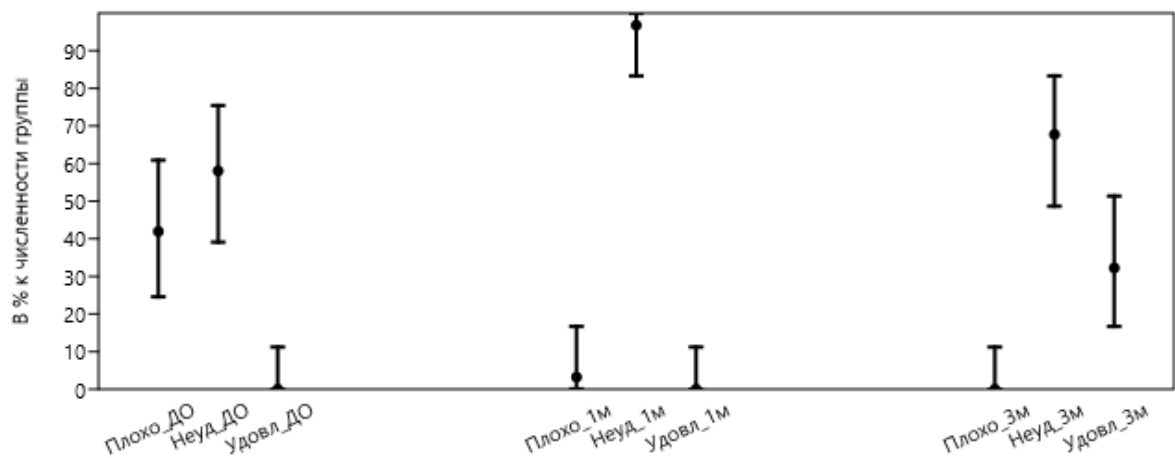


Рисунок 42 – Доли пациентов группы 122 с разным уровнем индекса Грина-Вемилiona в каждый период времени с 95% ДИ для долей

Таким образом, результаты сравнения разных методов коррекции показали, что у пациентов старшей группы отмечалось достоверное снижение индекса налета с  $0,6 \pm 0,6$  до  $0,2 \pm 0,3$  (в группе детей, применяющих пенку молочными ферментами с  $0,2 \pm 0,6$  до  $0,0 \pm 0,2$  (в группе детей, получающих пробиотик *Streptococcus salivarius* K12) коэффициент эффекта по Коэну составил  $2,9 \pm 1,4$  и  $2,7 \pm 2,0$  соответственно, что соответствует высокому уровню клинической значимости и указывает на выраженное снижение микробной нагрузки в полости рта (рисунок 43) [62].

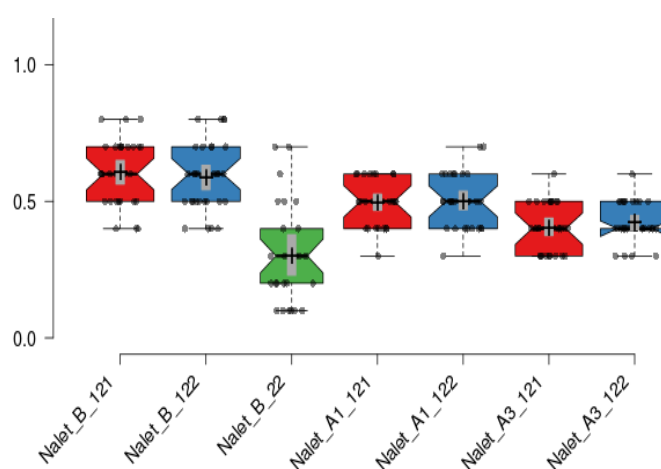


Рисунок 43– Ящичные диаграммы налета в группах старших детей до (В) и после (А) лечения (нормотипичные – зеленая диаграмма): 121 – группа на коррекции пенкой; 122 – группа с коррекцией оральным пробиотиком

Результаты попарных апостериорных сравнений показателей индекса Федорова- Володкиной в разные периоды показали достоверное его снижение с  $3,1 \pm 3,3 \pm 3,5$  до  $2,7 \pm 2,9 \pm 3,1$  ( $p < 0,0003$ ) при использовании пенки с молочными ферментами и с  $3,0 \pm 3,3 \pm 3,6$  до  $2,5 \pm 2,8 \pm 3,0$  ( $p < 0,0001$ ) при применении пробиотического комплекса *Streptococcus salivarius* K12 [62].

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами, в группе детей, получавших пробиотик *Streptococcus salivarius* K12, отмечалась более выраженная линейность снижения показателя, что может свидетельствовать о потенциальной предсказуемости клинического ответа [62].

Дополнительно зарегистрировано снижение удельного веса пациентов с крайне неудовлетворительным гигиеническим индексом (значения выше 3,5) на

22% в группе детей, принимавших пробиотик *Streptococcus salivarius* K12, что имеет важное профилактическое значение [62].

Сравнительный анализ групп на разных методах коррекции показывает, что происходит снижение показателей налета за 1 месяц во всех группах снижение практически одинаковое (вырезы – ДИ медианы накладываются для всех групп). За 3 месяца в старших группах снижение значительнее, чем в младших (рисунки 44 и 45).

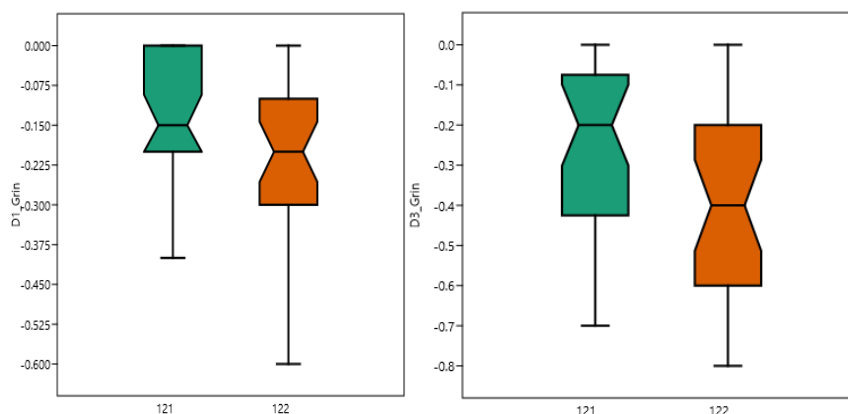


Рисунок 44 – Ящичные диаграммы абсолютных изменений индекса Грина-Вемиллиона через 1 и 3 месяца в старших группах с аутизмом. На рисунке можно увидеть, что снижение за 1 месяц практически одинаковое, а за 3 месяца на бактоблисе снижение сильнее

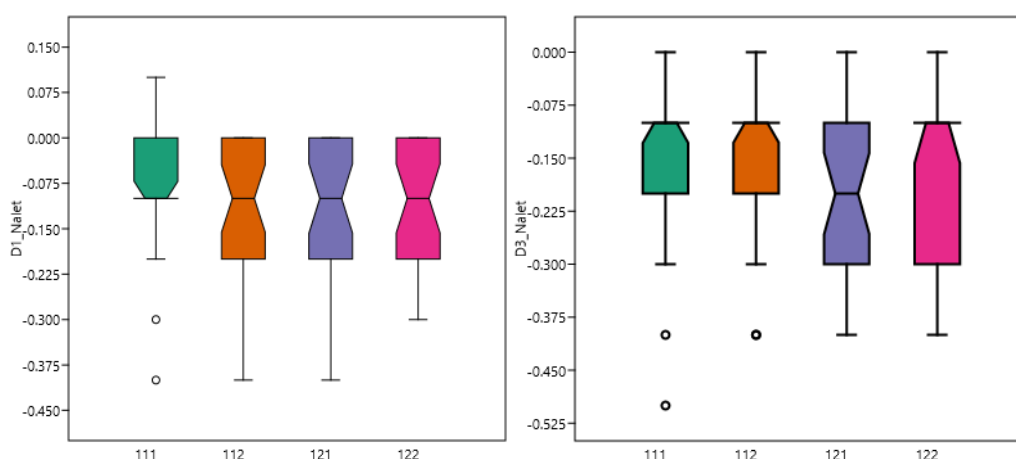


Рисунок 45 – Ящичные диаграммы абсолютных изменений налета через 1 и 3 месяца во всех группах с аутизмом: 111 – группа младших детей с коррекцией пенки; 112 – группа младших детей с коррекцией оральным пробиотиком; 121 – группа старших детей с коррекцией пенки; 122 – группа младших детей с коррекцией оральным пробиотиком

Анализ полученных данных по индексу  $kr+K_{pi}$  выявляет, что достоверных изменений в динамике на фоне применения как пенки с молочными ферментами, так и орального пробиотика не произошло, была только тенденция к достоверной разнице, что в настоящее время считается недостаточным, поэтому данные результаты неопределенные, требующие подтверждения [62].

На рисунке 46 показано отсутствие статистически значимых межгрупповых различий у детей с РАС на фоне терапии пенкой и оральном пробиотиком по структуре налета Пристли.

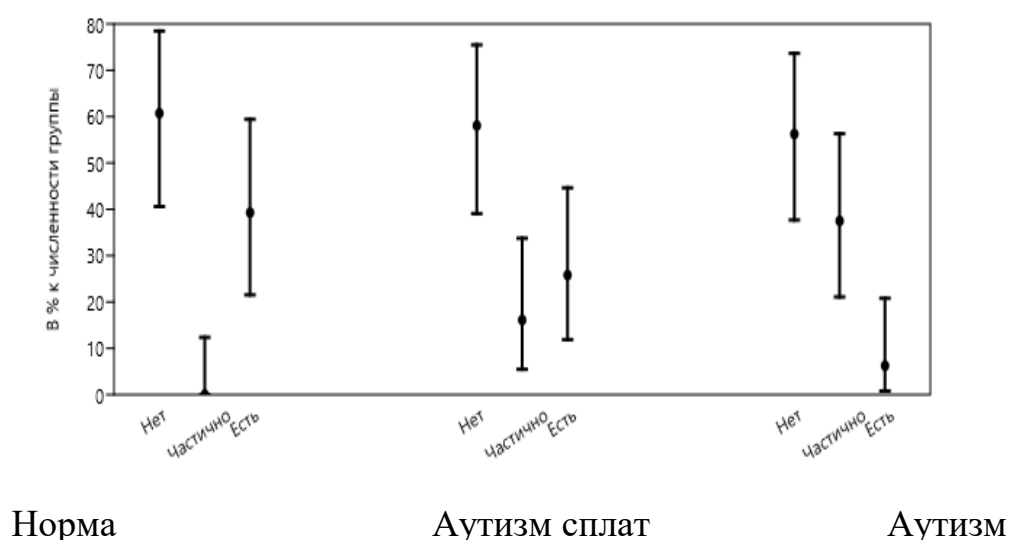


Рисунок 46 – Доли младших детей с разным уровнем налета Пристли через 3 месяца после лечения с 95% ДИ для долей

Таким образом, на фоне достоверной положительной динамики по показателям гигиены у детей с РАС на фоне коррекции через 1 и 3 месяца, ни в одном периоде нет статистически значимых различий в подгруппах детей с РАС на пенке с молочными ферментами и на оральном пробиотике по структуре и по категориям налета. Нет оснований считать, что в группах с разным типом коррекции в каком-либо периоде чаще /реже встречается какой-то уровень налета. Таким образом, выбор корректирующего средства должен быть сделан с учетом других клинико – лабораторно – микробиологических критериев.

### 4.3. Родительская оценка удовлетворенности лечением

В таблицах и на рисунках ниже показаны результаты оценки удовлетворенности стоматологическим лечением родителей детей различных групп и подгрупп через 1 и через 3 месяца.

В каждой таблицы также приведены результаты расчета точного критерия Фишера-Фримана-Холтона для сравнения структур в разные периоды или в разных подгруппах.

Таблица 21 – Структура подгруппы 111 (младшая группа на сплате) по родительским оценкам через 1 и 3 месяца

| Родительская оценка результатов эффективности терапии | Через 1 месяц                     |                          | Через 3 месяца |                          | р-значение точного критерия Фишера / V-коэффициент сопряженности Крамера |
|---|-----------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|--|
|   | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |                |                          |  |
|   | Человек                           | В % к численности группы | Человек        | В % к численности группы |  |
| Нейтрально  | 9 15 24                           | 32 48 65                 | 0 2 6          | 1 6 19                   | 0,0002 / 0,50  |
| Удовлетворен  | 10 16 25                          | 35 52 68                 | 18 26 37       | 68 84 94                 |  |
| Полностью удовлетворен                                | 0 0 3                             | 0 0 10                   | 1 3 8          | 3 10 24                  |  |
| Всего   | 31                                | 100                      | 31             | 100                      |  |

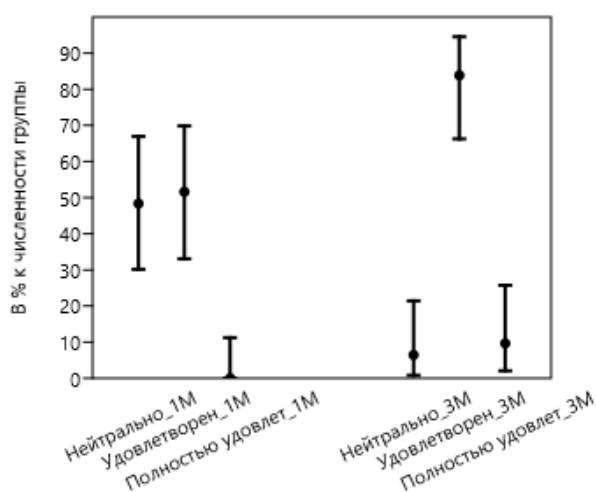


Рисунок 47 – Доли родителей подгруппы 111 с разными оценками эффективности лечения через 1 и 3 месяца с 95%-ыми ДИ для долей

Результаты в таблице 21 и на рисунке 47 показывают, что в младшей подгруппе детей с аутизмом структура родительских оценок статистически значимо на уровне 0,005 изменилась через 3 месяца по сравнению с периодом через 1 месяц. Через 3 месяца ниже доля оценок «нейтрально» до 16,19% (по сравнению с 48,65%, (V Крамера 0,6); выше доля оценок «Удовлетворён» (различия значимы на уровне 0,05) до 84,94%. Связь между периодом и структурой сильная.

Таблица 22 – Структура подгруппы 112 (младшая группа на оральной пробиотике) по родительским оценкам через 1 и 3 месяца

| Родительская оценка результатов эффективности терапии | Через 1 месяц                     |                          | Через 3 месяца |                          | p-значение точного критерия Фишера / V-коэффициент сопряженности Крамера |
|---|-----------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|--|
|   | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |                |                          |  |
|   | Человек                           | В % к численности группы | Человек        | В % к численности группы |  |
| Нейтрально  | 7                                 | 22,29                    | 0              | 0,00                     | 3,8·10 <sup>-5</sup> / 0,51  |
| Удовлетворен  | 13                                | 41,94                    | 20             | 64,52                    |  |
| Полностью удовлетворен                                | 0                                 | 0,00                     | 1              | 3,13                     |  |
| Всего   | 31                                | 100                      | 31             | 100                      |  |

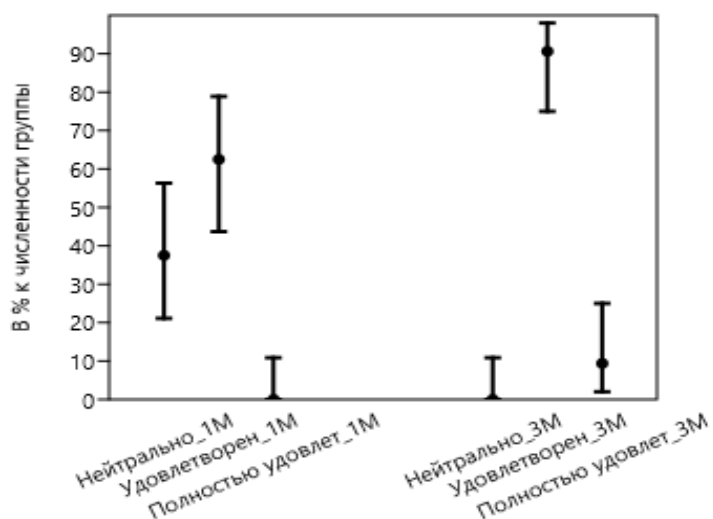


Рисунок 48 – Доли родителей подгруппы 112 с разными оценками эффективности лечения через 1 и 3 месяца с 95%-ыми ДИ для долей

Структура родительских оценок в подгруппе 112 на бактоблесе статистически значимо на уровне 0,005 изменилась через 3 месяца по сравнению с периодом через 1 месяц. Через 3 месяца доля оценок «удовлетворён» возросла до

77 91 97 % в структуре группы (различия значимы на уровне 0,05) (таблица 22, рисунок 48).

Таблица 23 – Структура подгруппы 121 (старшая, на фоне коррекции пенкой с молочными ферментами) по родительским оценкам через 1 и 3 месяца

| Родительская оценка результатов эффективности терапии | Через 1 месяц                     |                          | Через 3 месяца |                          | р-значение точного критерия Фишера / V-коэффициент сопряженности Крамера |
|---|-----------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|--|
|   | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |                |                          |  |
|   | Человек                           | В % к численности группы | Человек        | В % к численности группы |  |
| Не удовлетворен                                       | 0 1 5                             | 0 3 15                   | 0 0 3          | 0 0 10                   | 0,003 / 0,44   |
| Нейтрально  | 8 14 22                           | 30 47 64                 | 1 4 9          | 5 13 29                  |  |
| Удовлетворен  | 9 15 24                           | 33 50 67                 | 14 22 32       | 56 73 87                 |  |
| Полностью удовлетворен                                | 0 0 3                             | 0 0 10                   | 1 4 9          | 5 13 29                  |  |
| Всего   | 30                                | 100                      | 30             | 100                      |  |

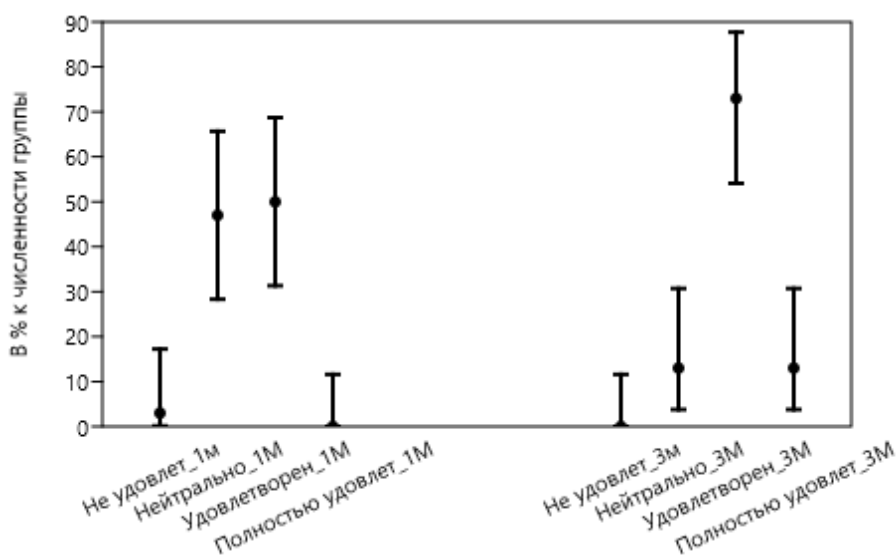


Рисунок 49 – Доли родителей подгруппы 121 с разными оценками эффективности лечения через 1 и 3 месяца с 95%-ыми ДИ для долей

Результаты Таблица 23 и рисунок 49 показывают, что в подгруппе 121 структура родительских оценок статистически значимо на уровне 0,005 изменилась через 3 месяца по сравнению с периодом через 1 месяц: понизилась доля оценок «нейтрально» с 30 47 64 до 5 13 29 %, доли остальных оценок статистически значимо не изменились. Связь между периодом и структурой сильная.

Таблица 24 – Структура подгруппы 122 (старшая на оральной пробиотике) по родительским оценкам через 1 и 3 месяца

| Родительская оценка результатов эффективности терапии | Период                            |                          |                |                          | р-значение точного критерия Фишера / V-коэффициент сопряженности Крамера |
|---|-----------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|--|
|   | Через 1 месяц                     |                          | Через 3 месяца |                          |  |
|   | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |                |                          |  |
|   | Человек                           | В % к численности группы | Человек        | В % к численности группы |  |
| Нейтрально  | 9 15 24                           | 32 48 65                 | 0 2 6          | 1 6 19                   | 0,0002 / 0,49  |
| Удовлетворен  | 10 16 25                          | 35 52 68                 | 19 27 38       | 72 87 95                 |  |
| Полностью удовлетворен                                | 0 0 3                             | 0 0 10                   | 0 2 6          | 1 6 19                   |  |
| Всего   | 31                                | 100                      | 31             | 100                      |  |

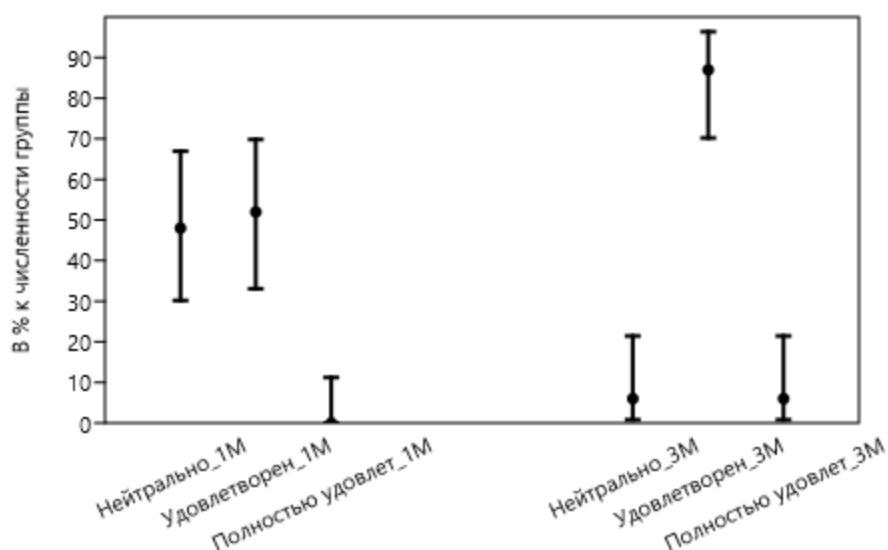


Рисунок 50 – Доли родителей подгруппы 122 с разными оценками эффективности лечения через 1 и 3 месяца с 95%-ыми ДИ для долей

Таблица 25 – Структура младших подгрупп по родительским оценкам через 1 месяц

| Родительская оценка результатов эффективности терапии | Подгруппа на пенке                |                          | Подгруппа оральной пробиотике |                          | р-значение точного критерия Фишера |
|---|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
|   | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |                               |                          |                                    |
|   | Человек                           | В % к численности группы | Человек                       | В % к численности группы |                                    |
| Нейтрально  | 9 15 24                           | 32 48 65                 | 7 12 20                       | 22 38 55                 | 0,450                              |
| Удовлетворен  | 10 16 25                          | 35 52 68                 | 13 20 30                      | 45 63 78                 |                                    |
| Всего   | 31                                | 100                      | 32                            | 100                      |                                    |

Таблица 26 – Структура младших подгрупп по родительским оценкам через 3 месяца

| Родительская оценка результатов эффективности терапии | Подгруппа на пенке                |                          | Подгруппа оральной пробиотике |                          | р-значение точного критерия Фишера |
|---|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
|   | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |                               |                          |                                    |
|   | Человек                           | В % к численности группы | Человек                       | В % к численности группы |                                    |
| Нейтрально  | 0 2 6                             | 1 6 19                   | 0 0 3                         | 0 0 9                    | 0,508                              |
| Удовлетворен  | 18 26 37                          | 68 84 94                 | 20 29 40                      | 77 91 97                 |                                    |
| Полностью удовлетворен                                | 1 3 8                             | 3 10 24                  | 1 3 8                         | 3 9 23                   |                                    |
| Всего   | 31                                | 100                      | 32                            | 100                      |                                    |

Результаты таблицы 24 (рисунок 50) показывают, что в подгруппе 122 структура родительских оценок статистически значимо на уровне 0,005 изменилась через 3 месяца по сравнению с периодом через 1 месяц: значительно увеличилась доля пациентов, удовлетворенных терапией оральным пробиотиком до 72 87 95 %. Связь между периодом и структурой сильная. Сравнительный межгрупповой анализ не выявил достоверной разницы в родительской оценке на разных видах терапии ни у детей младшей, ни у детей старшей группы (значение р-значения точного критерия Фишера составляло от 0,39 до 1,0, (см. таблицы 25,26,27,28).

Таблица 27 – Структура старших подгрупп по родительским оценкам через 1 месяц

| Родительская оценка результатов эффективности терапии | Подгруппа на пенке                |                          | Подгруппа на оральной пробиотике |                          | р-значение точного критерия Фишера |
|---|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
|   | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |                                  |                          |                                    |
|   | Человек                           | В % к численности группы | Человек                          | В % к численности группы |                                    |
| Не удовлетворен                                       | 0 1 5                             | 0 3 15                   | 0 0 3                            | 0 0 10                   | 1,0                                |
| Нейтрально  | 8 14 22                           | 30 47 64                 | 9 15 24                          | 32 48 65                 |                                    |
| Удовлетворен  | 9 15 24                           | 33 50 67                 | 10 16 25                         | 35 52 68                 |                                    |
| Всего   | 30                                | 100                      | 31                               | 100                      |                                    |

Таблица 28 – Структура старших подгрупп по родительским оценкам через 3 месяца

| Родительская оценка результатов эффективности терапии | Подгруппа на пенке                |                          | Подгруппа на оральном пробиотике |                          | р-значение точного критерия Фишера |
|---|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
|   | Статистические оценки с 95%-ми ДИ |                          |                                  |                          |                                    |
|   | Человек                           | В % к численности группы | Человек                          | В % к численности группы |                                    |
| Нейтрально  | 1 4 9                             | 5 13 29                  | 0 2 6                            | 1 6 19                   | 0,399                              |
| Удовлетворен  | 14 22 32                          | 56 73 87                 | 19 27 38                         | 72 87 95                 |                                    |
| Полностью удовлетворен                                | 1 4 9                             | 5 13 29                  | 0 2 6                            | 1 6 19                   |                                    |
| Всего   | 30                                | 100                      | 31                               | 100                      |                                    |

Таким образом, у детей с РАС выявляются выраженные нарушения по всем основным гигиеническим показателям полости рта по сравнению с нейротипичными сверстниками, что подтверждает необходимость комплексного сопровождения, включающего адаптированное обучение гигиеническим навыкам, родительскую поддержку и междисциплинарное наблюдение. Применения пенок с молочными ферментами и кальцием, и оральное пробиотика с *Streptococcus salivarius* K12 значительно улучшает состояние полости рта по всем гигиеническим индексам, что позволит предотвратить развитие серьезных стоматологических проблем [62].

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ И ЕЕ ДИНАМИКИ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ КОРРЕКЦИИ

### 5.1. Результаты исследования микробиоты слюны и кишечника у детей с расстройствами аутистического спектра

Оценка микробиоты проводилась по нескольким направлениям [62]:

1. Оценка микробиоты слюны у детей с РАС младшей и старшей группы и нормотипичных.
2. Оценка микробиоты кишечника младшей и старшей группы детей с РАС и нормотипичных.
3. Корреляция между микробиотой ротовой полости и кишечника у всех наблюдаемых детей.
4. Влияние профилактических средств - орального пробиотика *Streptococcus salivarius K12* и пенки с молочными ферментами на «микробный пейзаж» ротовой полости у детей с РАС через месяц и через 3 месяца от начала их использования.

Учитывая многообразие микробиоты (было проанализировано 57 микроорганизмов и выбраны наиболее значимые) они были разделены по микробному пейзажу на две части: наиболее актуальные микробы - *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans* и *Helicobacter* и микроорганизмы, роль которых до конца не выяснена, но предполагается их негативное влияние на проявление расстройств, соматический и стоматологический статус этих пациентов (*Cl.perfringens*, *Cl.difficile*, *Cl. ramosum*, *Lactobacteria*, *Candida alb.*).

Результаты таблицы 29 показывают, что, кроме уровня *Helicobacter* в слюне, по всем остальным показателям группы младших детей с РАС и без аутизма статистически значимо на уровне 0,005 различаются: в группе нормотипичных детей средние / медианные значения всех показателей ниже, чем в группе детей с аутизмом:

*Strep.mutans* 1 \* (кишечник) – 283 302 323 и 34 47 61- (нормотипичные,  $p < 0,0001$ , эффект по Коэну 3,2 4,0 4,7, т е разница выраженная);

*Strep.mutans* 2\*\* (слюна) 116 125 135 (37 46 56) ( $p < 0,0001$ , эф по Коэну, - 1,7 2,2 2,8, т е разница существенная);

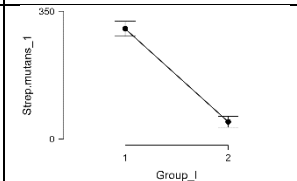
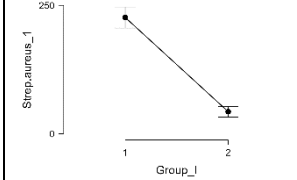
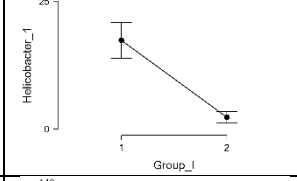
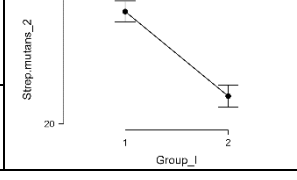
*Stap.aureus* 1 - 207 227 247 (кишечник) - 33 43 53 (нормотипичные) ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну 2,4 3,0 3,6, т е разница выраженный);

*Strap.aureus* 2\*\* (слюна) 59 71 82 (18 23 28) ( $p < 0,0001$ , эф по Коэну, - 0,9 1,4 1,9 т е разница небольшая);

*Helicobacter* 1 - 14 17 21 (кишечник) - 1 2 3 (нормотипичные) ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну 1,0 1,5 2,0, т е эффект умеренный);

*Helicobacter* 2\*\* (слюна) 7 9 11 и 4 6 9 ( $p < 0,014$ , эф по Коэну, - 0,1 0,3 0,8. т е разница минимальна и не достоверна).

Таблица 29 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента / Уэлча для независимых выборок и U-критерия Манна-Уитни в каждом периоде для подгрупп младших детей с РАС

| Признак                  | Статистические оценки с 95%-ми ДИ            |               |                            |                                   | р-значение перестановочное | Средние значения в группах с 95%-ДИ   |
|--------------------------|--|---------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|---|
|                          | Среднее / медианное* значение в группе детей |               | Разность средних / медиан* | Стандартизованный эффект по Коэну |                            |   |
|                          | С аутизмом                                   | Нормотипичные |                            |                                   |                            |   |
| <i>Strep.mutans</i> _1 * | 283 302 323                                  | 34 47 61      | 231 255 280                | 3,2 4,0 4,7                       | 0,0001                     |  |
| <i>Strap.aureus</i> _1   | 207 227 247                                  | 33 43 53      | 161 184 206                | 2,4 3,0 3,6                       | 0,0001                     |  |
| <i>Helicobacter</i> _1   | 14 17 21                                     | 1 2 3         | 12 15 19                   | 1,0 1,5 2,0                       | 0,0001                     |  |
| <i>Strep.mutans</i> _2** | 116 125 135                                  | 37 46 56      | 66 79 93                   | 1,7 2,2 2,8                       | 0,0001                     |  |
|                          | 108 111 119                                  | 29 35 41      | 65 75 84                   | -                                 | 0,0001                     |   |

## Продолжение таблицы 29

|   |           |          |          |              |        |  |
|---|-----------|----------|----------|--------------|--------|--|
| Strap.aureus_2  | 59 71 82  | 18 23 28 | 34 49 59 | 0,9 1,4 1,9  | 0,0001 |  |
|   | 42 56 101 | 20 23 28 | 20 33 69 | -            | 0,0001 |  |
| Helicobacter_2  | 7 9 11    | 4 6 9    | -1 3 6   | -0,1 0,3 0,8 | 0,144  |  |
|   | 8 9 11    | 0 3 8    | 0 2 7    | -            | 0,121  |  |
| Примечание:<br>*Для U-критерия Манна-Уитни приводится разность медиан Ходжеса-Лемана<br>1 *микробиота кишечника / 2** микробиота ротовой полости. |           |          |          |              |        |  |

В младшей группе разница «обсеменённости» слюны и кишечника по сравнению с нейротипичными детьми была выражена и практический эффект различий был следующий (вывод делается по нижней границе ДИ стандартизированного эффекта по Коэну):

- *Strap.aureus* в кишечнике - эффект малый, слабый;
- *Helicobacter* в кишечнике - эффект средний умеренный;
- *Strep.mutans* в кишечнике – большой, сильный;
- *Strap.aureus* в слюне– очень большой, очень сильный;
- *Strep.mutans* - в слюне– исключительно, чрезвычайно большой, сильный.

Ниже приведены графики «грозовой тучи» (одновременно показаны индивидуальные значения признака в каждой группе, ящичные диаграммы и гистограммы) для каждого показателя у всех пациентов младшего возраста.

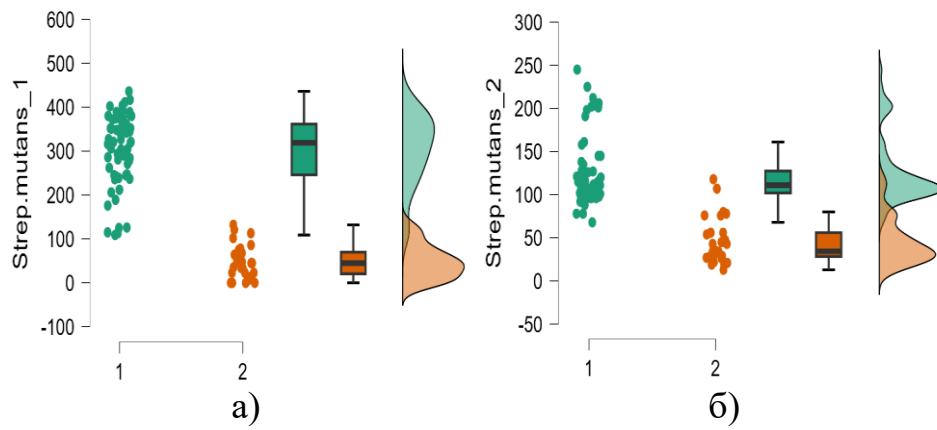


Рисунок 51 – Графики «грозовой тучи» уровня *Strep. Mutans* в кишечнике и слюне в группах младших детей с РАС (1) и нормотипичных (2)

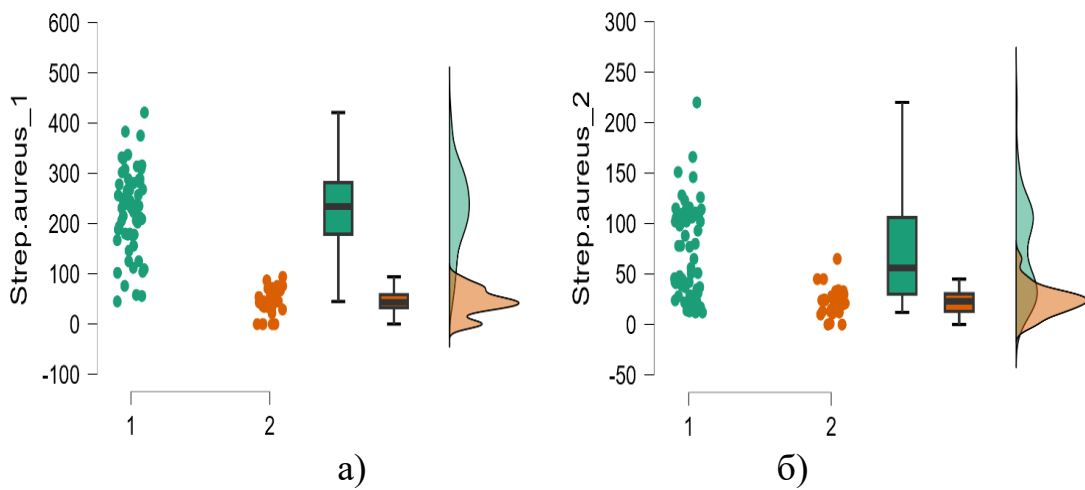


Рисунок 52 – Графики «грозовой тучи» уровня *Stap. Aureus* в кишечнике и слюне в группах младших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

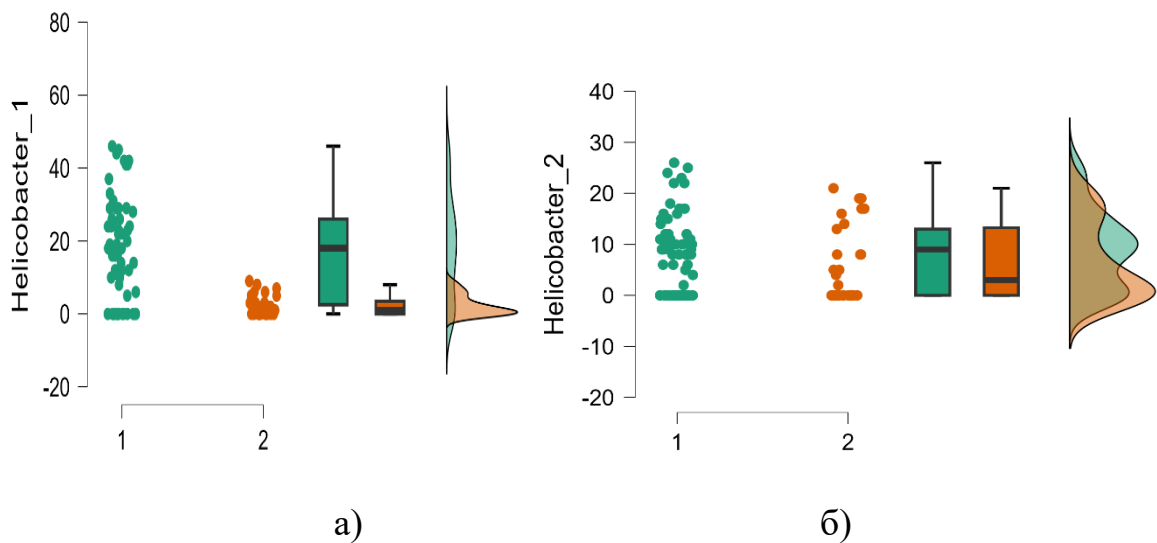
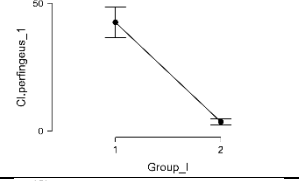
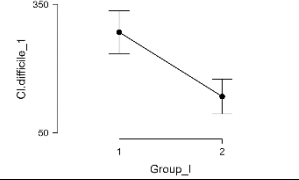
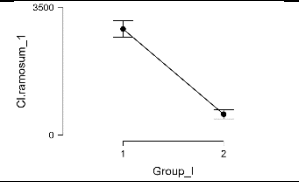
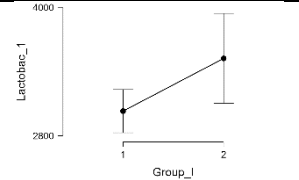
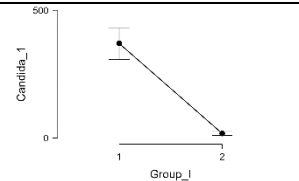
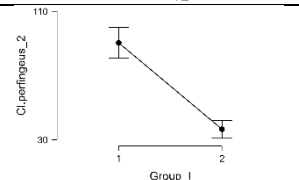
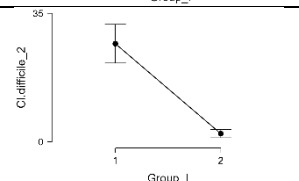
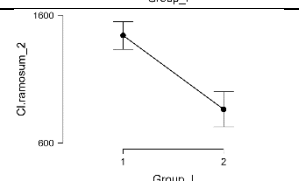
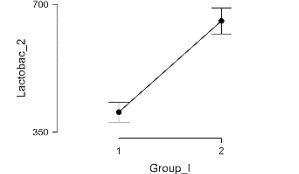
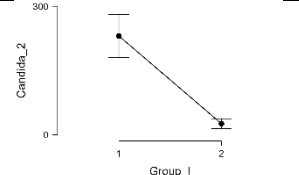


Рисунок 53 – Графики «грозовой тучи» уровня *Helicobacter* в кишечнике (а) и слюне (б) в группах младших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

Таблица 30 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента / Уэлча для независимых выборок и U-критерия Манна-Уитни для подгрупп младших детей с аутизмом и без РАС

| Признак         | Статистические оценки с 95%-ми ДИ            |                |  |                                     | р-значение перестановочное / VS-MPR | Средние значения в группах с 95%-ДИ   |
|-----------------|--|----------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|---|
|                 | Среднее / медианное* значение в группе детей |                | Разность средних / разность медиан Ходжеса-Лемана* | Стандартизированный эффект по Коэну |                                     |   |
|                 | С аутизмом                                   | Нормотипичные  |  |                                     |                                     |   |
| Cl.perfingens_1 | 37 43 48                                     | 2 4 5          | 32 39 44   | 1,7 2,3 2,9                         | 0,001                               |    |
| Cl.difficile_1  | 236 285 333                                  | 98 135 173     | 87 150 210   | 0,5 0,9 1,4                         | 0,0003                              |    |
| Cl.ramosum_1    | 2692 2909 3126                               | 454 570 693    | 2093 2339 2582                                     | 2,8 3,5 4,1                         | 0,0001                              |   |
| Lactobac_1      | 2832 3030 3221                               | 3133 3523 3918 | 46 493 935   | 0,1 0,5 1,0                         | 0,018 / 5,2                         |  |
| Candida_1       | 309 370 432                                  | 11 18 25       | 292 352 412  | 1,4 2,0 2,6                         | 0,0001                              |  |
| Cl.perfingens_2 | 81 90 100                                    | 31 37 42       | 43 53 64   | 1,1 1,6 2,1                         | 0,0001                              |  |
| Cl.difficile_2  | 22 27 326                                    | 1 2 3          | 19 25 30   | 1,1 1,6 2,2                         | 0,0001                              |  |
| Cl.ramosum_2    | 1335 1443 1545                               | 737 864 996    | 417 579 747  | 0,9 1,5 2,0                         | 0,0001                              |  |

## Продолжение таблицы 30

|  |                 |             |                 |             |        |   |
|--|-----------------|-------------|-----------------|-------------|--------|---|
| Lactobac_2                                 | 378 405 4<br>31 | 620 655 688 | 208 250 29<br>3 | 1,8 2,4 3,0 | 0,0001 |  |
| Candida_2                                  | 183 231 2<br>80 | 15 26 37    | 154 205 25<br>4 | 0,9 1,4 1,9 | 0,0001 |  |
| Примечание: *1 – в кишечнике, 2 – в слюне. |                 |             |                 |             |        |   |

Результаты (таблицы 30 и 31) показывают, что группы младшего возраста детей с аутизмом и без, статистически различаются по всем показателям кроме уровня *Lactobacteria* в кишечнике у детей с РАС.

Таблица 31 – Интерпретация практического эффекта различий средних значений в группах в соответствии со стандартизированным эффектом по Коэну [40]

| Малый, слабый  | Средний, умеренный                                   | Большой, сильный | Очень большой, очень сильный |
|----------------|--|------------------|------------------------------|
| Cl.difficile_1 | Candida_1  | Cl.perfingeus_1  | Cl.ramosum_1                 |
| Cl.ramosum_2   | Cl.difficile_2<br>Cl.perfingeus_2<br>Cl.perfingeus_2 | Lactobac_2       |                              |

Ниже приведены графики «грозовой тучи», одновременно показаны индивидуальные значения признака в каждой группе и для каждого показателя в обеих группах младшего возраста



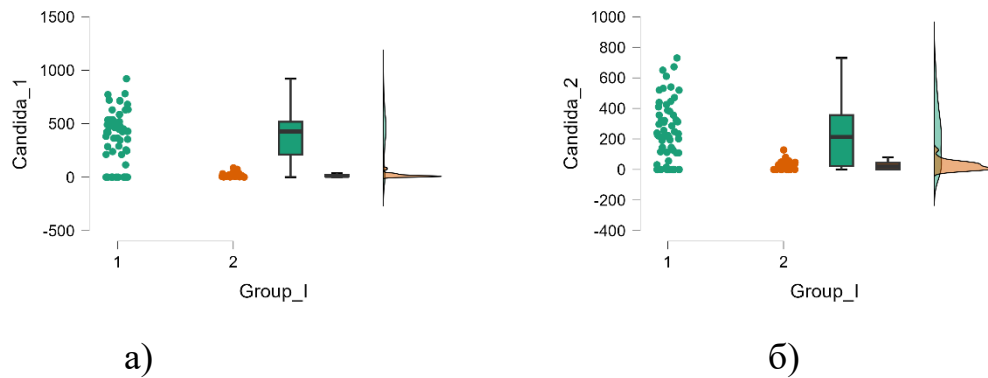


Рисунок 57 – Графики «грозовой тучи» уровня *Candida* в кишечнике и в слюне в группах младших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

Большое значение имело выявления изменений по уровню *Candida* в кишечнике и слюне, так как наши наблюдения показывали, что помимо корреляции между кишечником и слюной, отмечалась связь между наличием кандиды у матерей этих пациентов во время беременности и в постнатальном периоде. Выявлено, что у 60,3% матерей этих детей был неоднократный эпизод обострения кандидоза мочеполовых путей.

Таблица 32 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента / Уэлча для независимых выборок и U-критерия Манна-Уитни в каждом периоде для подгрупп старших детей с РАС

| Признак        | Статистические оценки с 95%-ми ДИ            |               |                            |                                   | р-значение перестановочное | Средние значения в группах с 95%-ДИ |
|----------------|--|---------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
|                | Среднее / медианное* значение в группе детей |               | Разность средних / медиан* | Стандартизованный эффект по Коэну |                            |                                     |
|                | С аутизмом                                   | Нормотипичные |                            |                                   |                            |                                     |
| Strep.mutans_1 | 264 282 300                                  | 28 39 49      | 222 243 265                | 3,5 4,3 5,1                       | 0,0001                     |                                     |
| Strep.aureus_1 | 231 252 272                                  | 35 47 59      | 181 205 229                | 2,6 3,3 3,9                       | 0,0001                     |                                     |
| Helicobacter_1 | 9 12 15                                      | 1 2 3         | 7 10 13                    | 0,7 1,2 1,7                       | 0,0002                     |                                     |
|                | 0 14 18                                      | 1 1 4         | 0 11 15                    | -                                 | 0,023                      |                                     |

## Продолжение таблицы 32

|                |             |          |            |              |        |  |
|----------------|-------------|----------|------------|--------------|--------|--|
| Strep.mutans_2 | 122 136 151 | 44 59 74 | 52 77 102  | 0,9 1,4 1,9  | 0,0001 |  |
|                | 109 113 129 | 34 45 72 | 54 70 86   | -            | 0,0001 |  |
| Strep.aureus_2 | 99 114 128  | 8 13 17  | 86 101 117 | 1,8 2,4 3,0  | 0,0001 |  |
|                | 91 127 128  | 0 14 20  | 71 87 108  | -            | 0,0001 |  |
| Helicobacter_2 | 5 7 9       | 2 5 7    | -1 2 5     | -0,2 0,3 0,7 | 0,252  |  |
|                | 0 5 10      | 0 0 13   | 0 0 5      | -            | 0,261  |  |

Примечание: \*Для U-критерия Манна-Уитни приводится разность медиан Ходжеса-Лемана.

Подробный анализ демонстрируется ниже:

Strep.mutans\_1 \* (кишечника) – 264 282 300 и 28 39 49 (нормотипичные,  $p < 0,0001$ , эффект по Коэну 3,5 4,3 5,1 – т. е. разница выраженная)

Strep.mutans\_2\*\* (слюна) 122 136 151 и 44 59 74 ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну, - 0,9 1,4 1,9 т. е. разница несущественная)

Strep.aureus\_1 - 231 252 272 (кишечника) - 35 47 59 (нормотипичные) ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну 2,6 3,3 3,9, т. е. эффект выраженный)

Strep.aureus 2\*\* (слюна) 99 114 128 (8 13 17) ( $p < 0,0001$ , эф по Коэну, - 1,8 2,4 3,0 т. е. разница небольшая)

Helicobacter\_1 - 9 12 15 (кишечника) - 1 2 3 (нормотипичные) ( $p < 0,0002$ , эффект по Коэну 0,7 1,2 1,7, т. е. эффект умеренный)

Helicobacter 2\*\* (слюна) 5 7 9 и 2 5 7 (нормотипичные) ( $p < 0,252$ , эффект по Коэну ничтожный - 0,2 0,3 0,7)

Практический эффект различий средних значений разный:

- Strep.mutans 2 (слюна) - эффект малый, слабый;
- Helicobacter 1 (кишечник) - эффект малый, слабый;
- Strep.aureus 2 (слюна) – большой, сильный;
- Strep.aureus 1 (кишечник) – очень большой, очень сильный;

– *Strep.mutans*1 (кишечник) – исключительно, чрезвычайно большой, сильный.

Ниже приведены графики «грозовой тучи» (одновременно показаны индивидуальные значения признака в каждой группе, ящичные диаграммы и гистограммы) для каждого показателя в обеих группах старшего возраста.

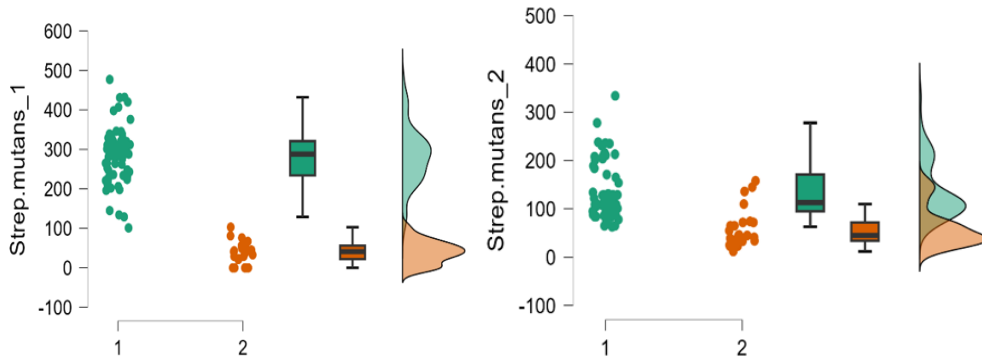


Рисунок 58 – Графики «грозовой тучи» уровня *Strep. Mutans* в кишечнике и в слюне в группах старших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

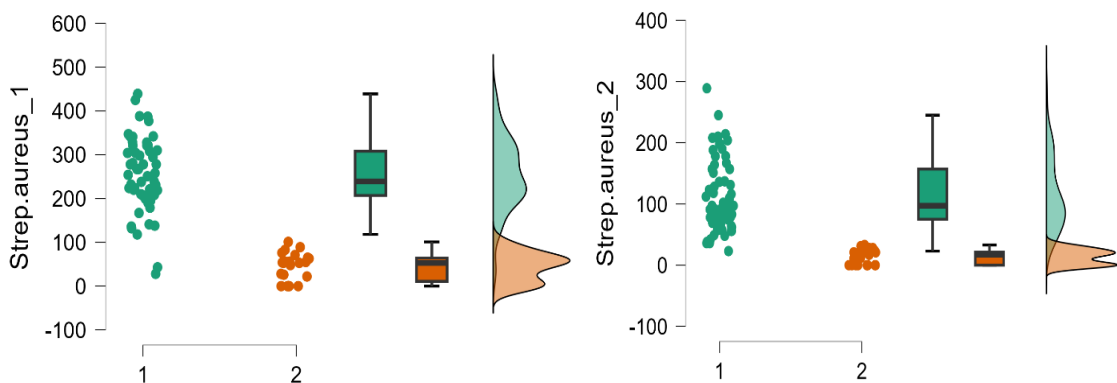


Рисунок 59 – Графики «грозовой тучи» уровня *Stap. Aureus* в кишечнике и в слюне в группах старших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

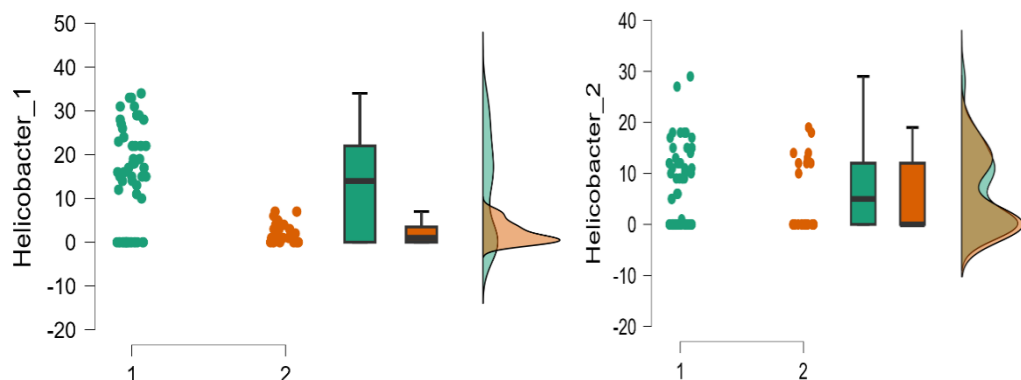


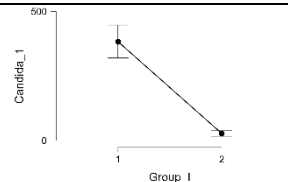
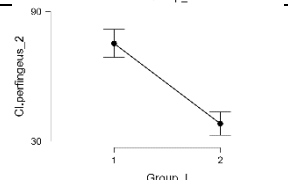
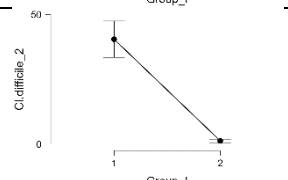
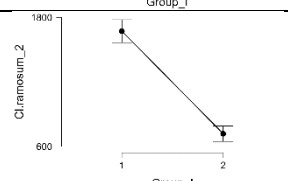
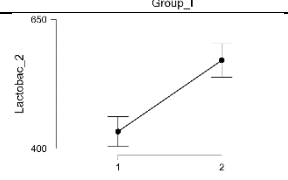
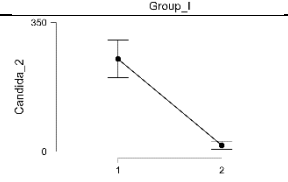
Рисунок 60 – Графики «грозовой тучи» уровня *Helicobacter* в кишечнике в группах старших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

Таким образом, детей старшего возраста с РАС выявлено, что кроме уровня *Helicobacter* в слюне, по всем остальным показателям группы старших детей с аутизмом и без аутизма статистически различались на уровне 0,005. т. е. достоверно выявлено, что микробная обсеменённость патогенными бактериями в группе нейротипичных детей (средние и медианные значения) значительно ниже, чем в группе детей с аутизмом. Исключение составлял уровень *хеликобактера* в слюне (как и у детей младшей группы): медианные значения статистически значимо не различались (95% ДИ разности медиан накрывает 0), VS-MPR<10, т.е. (свидетельство в пользу альтернативной гипотезы умеренное (слабое)).

Таблица 33 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента / Уэлча для независимых выборок и U-критерия Манна-Уитни для подгрупп старших детей с РАС и нормотипичных

| Признак          | Статистические оценки с 95%-ми ДИ            |                |  | p-значение перестановочное / VS-MPR | Средние значения в группах с 95%-ДИ |  |
|------------------|--|----------------|--|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
|                  | Среднее / медианное* значение в группе детей |                | Разность средних / разность медиан Ходжеса-Лемана* |                                     |                                     |  |
|                  | С РАС  | Нормотипичные  |  |                                     |                                     |  |
| Cl.perfringens_1 | 46 52 58                                     | 2 4 5          | 42 48 55   | 2,2 2,9 3,6                         | 0,0001                              |  |
| Cl.difficile_1   | 278 309 340                                  | 75 106 138     | 159 203 249  | 1,3 1,8 2,3                         | 0,0001                              |  |
| Cl.ramosum_1     | 2895 31485 3400                              | 689 842 991    | 2007 2306 2593                                     | 2,4 3,0 3,6                         | 0,0001                              |  |
| Lactobac_1       | 3200 3452 3701                               | 3474 3791 4108 | -794 -339 117                                      | -0,8 -0,3 0,1                       | 0,143                               |  |

## Продолжение таблицы 33

|  |                   |             |              |             |        |   |
|--|-------------------|-------------|--------------|-------------|--------|---|
| Candida_1                                  | 321 383 445       | 18 27 37    | 293 356 420  | 1,4 2,0 2,6 | 0,0001 |    |
| Cl.perfingens_2                            | 75 69 82          | 33 38 43    | 29 37 45     | 1,3 1,8 2,4 | 0,0001 |    |
| Cl.difficile_2                             | 33 40 47          | 1 1 2       | 32 39 46     | 1,4 2,0 2,6 | 0,0001 |    |
| Cl.amosum_2                                | 1570<br>1673 1777 | 652 719 784 | 833 954 1072 | 2,3 3,0 3,6 | 0,0001 |    |
| Lactobac_2                                 | 404 433 461       | 541 571 602 | 95 138 181   | 0,9 1,4 1,9 | 0,0001 |   |
| Candida_2                                  | 201 251 300       | 7 17 27     | 183 234 284  | 1,1 1,6 2,2 | 0,0001 |  |
| Примечание: *1 – в кишечнике, 2 – в слюне. |                   |             |              |             |        |   |

Результаты (таблица 33) показывают, что в группе детей старшего возраста с РАС и нейротипичных статистически значимая разница на уровне достоверности 0,005 обнаруживается по всем показателям, кроме *Lactobac.* в кишечнике. При этом эффект разницы (см. таблицу 34) по инфицированности *Cl.amosum* и *Cl.perfingens* очень высокий и умеренный по показателям *Candida* (показатель Коуэна 1,1 1,6 2,2 в слюне и 1,4 2,0 2,6 в кишечнике).

Таблица 34 – Интерпретация практического эффекта различий средних значений в группах в соответствии со стандартизированным эффектом по Коэну [40]

| Малый, слабый      | Средний, умеренный  | Очень большой, очень сильный                     |
|--------------------|---|--|
|                    | 1   | <i>Cl.ramosum</i> _1<br><i>Cl.perfringens</i> _1 |
| <i>Lactobac</i> _2 | <i>Cl.difficile</i> _2<br><i>Cl.perfringens</i> _2<br><i>Candida</i> _2 | <i>Cl.ramosum</i> _2                             |

Ниже приведены графики «грозовой тучи» (одновременно показаны индивидуальные значения признака в каждой группе) для каждого показателя в обеих группах старшего возраста.

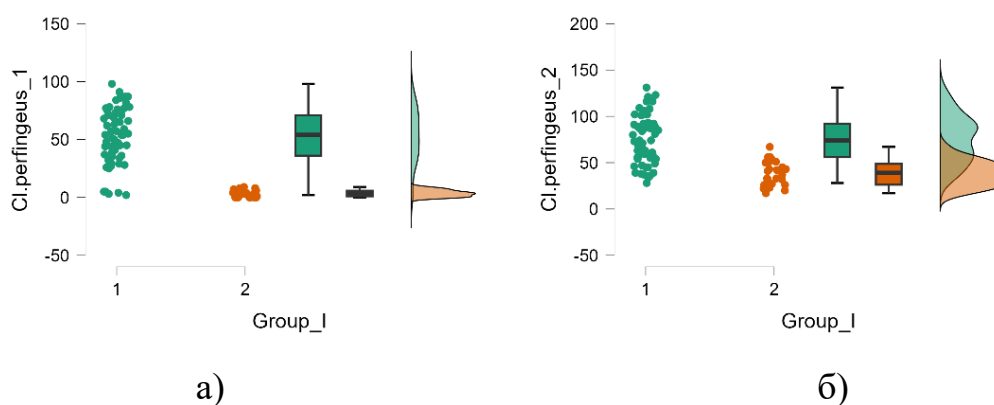


Рисунок 61 – Графики «грозовой тучи» показателя *Cl. Perfringens* в кишечнике и в слюне в группах старших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

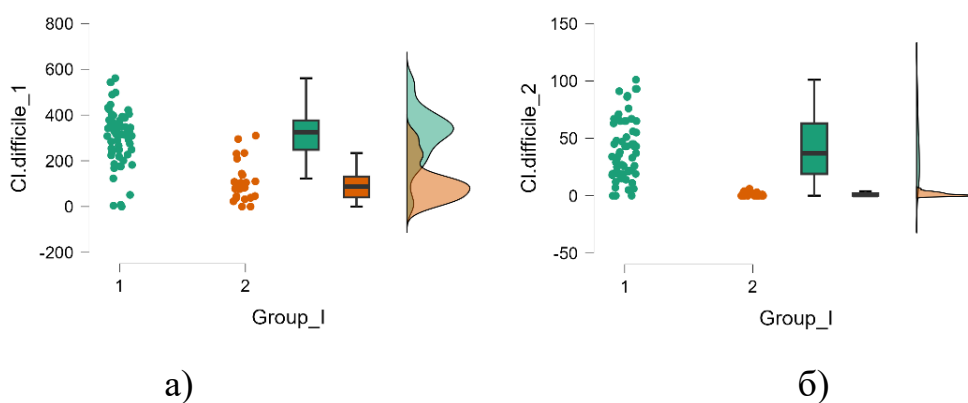


Рисунок 62 – Графики «грозовой тучи» *Cl. difficile* в кишечнике и в слюне в группах старших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

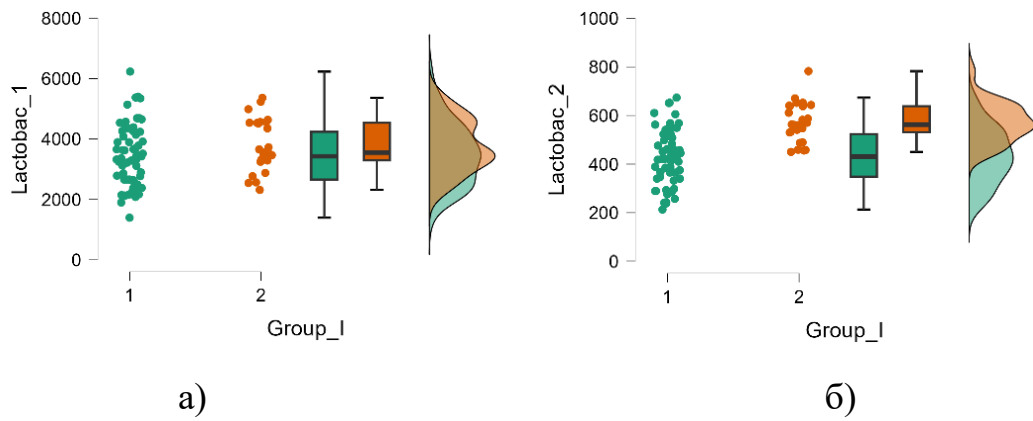


Рисунок 63 – Графики «грозовой тучи» уровня *Lactobac* в кишечнике и в слюне в группах старших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

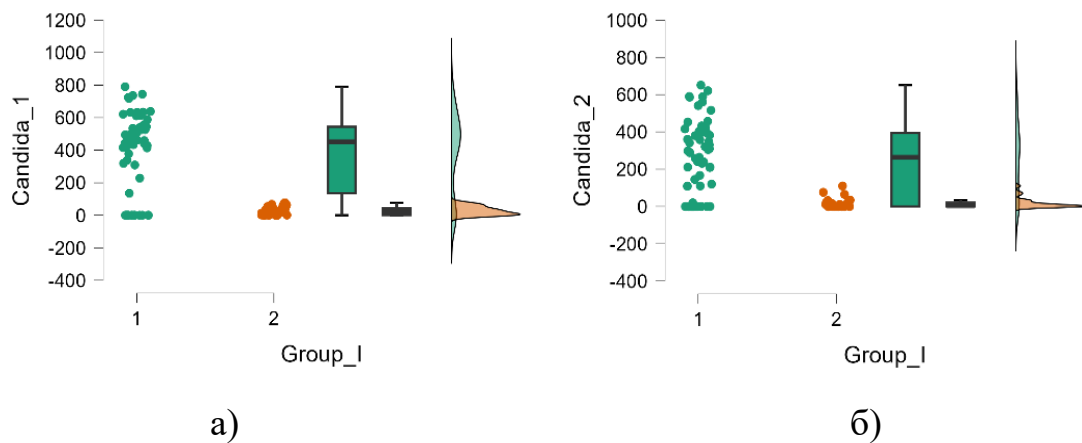
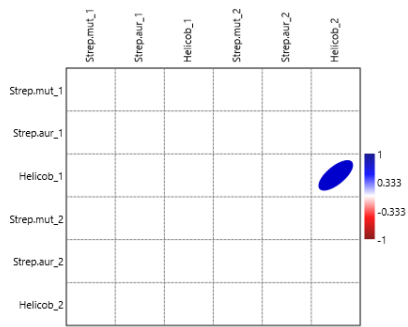
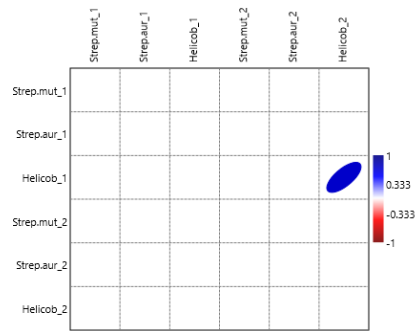


Рисунок 64 – Графики «грозовой тучи» уровня *Candida* в кишечнике и в слюне в группах старших детей с аутизмом (1) и нормотипичных (2)

На рисунках ниже (65 - 67) представлены корреляционные матрицы уровня содержания микробов в кишечнике и в слюне, приведены только статистически значимые на уровне 0,05 коэффициенты корреляции.



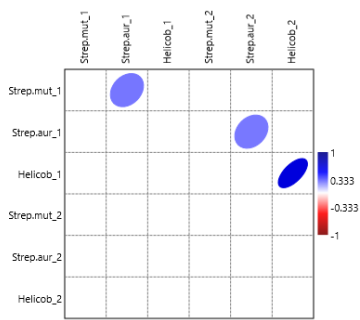
а)



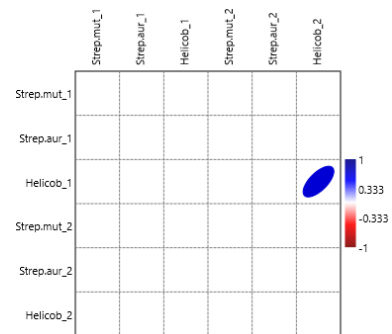
б)

Примечание: Теснота взаимосвязи на рисунках иллюстрируется эллипсом: чем более он вытянут и наклонен, тем теснее взаимосвязь; чем ближе форма эллипса к кругу и меньше наклон, тем слабее взаимосвязь. Цвет означает направление взаимосвязи (синий – связь прямая, красный – связь обратная), чем теснее связь, тем насыщенней цвет.

Рисунок 65 – Статистически значимые (на уровне 0,05) коэффициенты корреляции Пирсона (а) и Спирмена (б) в группе «Дети с аутизмом младшие»

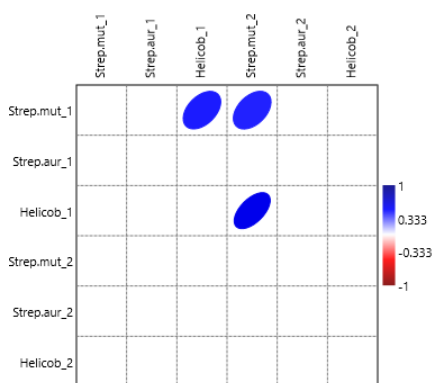


а)

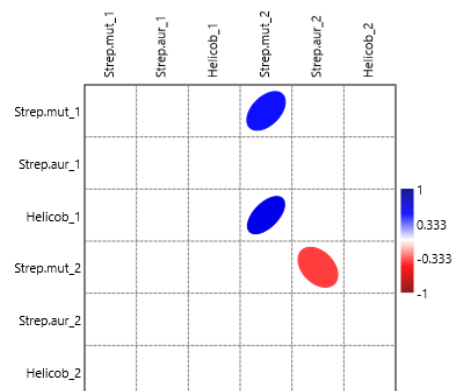


б)

Рисунок 66 – Статистически значимые (на уровне 0,05) коэффициенты корреляции Пирсона (а) и Спирмена (б) в группе «Дети с аутизмом старшие»



а)



б)

Рисунок 67 – Статистически значимые (на уровне 0,05) коэффициенты корреляции Пирсона (а) и Спирмена (б) в группе «Нормотипичные дети младшие»

Таблица 35 – Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами одноименных микробиологических показателей в кишечнике и слюне у детей с РАС

| Группа                | Признаки       |   | Линейный коэффициент корреляции Пирсона |                     | Ранговый коэффициент корреляции Спирмена |                     | Вывод о направлении и тесноте взаимосвязи |  |
|-----------------------|----------------|---|---|---------------------|--|---------------------|---|--|
|                       |                |   | Коэффициент, $r$ , с 95%-ным ДИ         | Р-значение / VS-MPR | Коэффициент, $\rho$ , с 95%-ным ДИ       | Р-значение / VS-MPR |   |  |
| Аутизм младшие        | Helicobacter_1 | - | Helicobacter_2                          | 0,56 0,70 0,83      | 2,1·10 <sup>-6</sup>                     | 0,54 0,70 0,83      | 1,3·10 <sup>-10</sup>                     | Прямая, заметная   |
| Аутизм старшие        | Stap.mutans_1  | - | Stap.aureus_1                           | 0,05 0,27 0,45      | 0,037 / 3,0                              | 0,06 0,19 0,43      | 0,134                                     | Прямая, практического значения не имеет. Свидетельство в пользу альтернативной гипотезы умеренное (слабое) |
|                       | Stap.aureus_1  | - | Stap.aureus_2                           | 0,03 0,27 0,46      | 0,039 / 2,9                              | 0,04 0,22 0,45      | 0,094                                     | Прямая, практического значения не имеет. Свидетельство в пользу альтернативной гипотезы пренебрежимо малое |
|                       | Helicobacter_1 | - | Helicobacter_2                          | 0,44 0,64 0,80      | 3,5·10 <sup>-8</sup>                     | 0,46 0,67 0,84      | 4,6·10 <sup>-9</sup>                      | Прямая, умеренная  |
| Нормотипичные младшие | Strep.mutans_1 | - | Helicobacter_1                          | 0,00 0,45 0,77      | 0,018 / 5,2                              | 0,00 0,37 0,73      | 0,050 / 2,5                               | Статистически значимая взаимосвязь отсутствует   |
|                       | Strep.mutans_1 | - | Strep.mutans_2                          | 0,10 0,44 0,75      | 0,021 / 4,6                              | 0,09 0,47 0,77      | 0,012 / 7,0                               | Прямая, практического значения не имеет. Свидетельство в пользу альтернативной гипотезы умеренное (слабое) |
|                       | Helicobacter_1 | - | Strep.mutans_2                          | 0,23 0,57 0,84      | 0,001                                    | 0,22 0,58 0,80      | 0,001                                     | Прямая, практического значения не имеет  |

В таблице 35 - 37 приведены все статистически значимые на уровне 0,05 коэффициенты корреляции с доверительными интервалами микробиологических показателей в кишечнике и в слюне у наблюдаемых детей.

Таблица 36 – Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами одноименных микробиологических показателей в кишечнике и слюне у младших детей с РАС

| Признаки, 1 – кишечник, 2 - слюна |   |                | Линейный коэффициент корреляции Пирсона |                      | Ранговый коэффициент корреляции Спирмена |                      | Вывод о направлении и тесноте взаимосвязи       |
|-----------------------------------|---|----------------|---|----------------------|--|----------------------|---|
|                                   |   |                | Коэффициент, $r$ , с 95%-ным ДИ         | Р-значение           | Коэффициент, $\rho$ , с 95%-ным ДИ       | Р-значение           |   |
| Candida_1                         | - | Candida_2      | 0,82 0,88 0,92                          | $3,9 \cdot 10^{-21}$ | 0,78 0,88 0,94                           | $2,2 \cdot 10^{-21}$ | Прямая, тесная                                  |
| Helicobacter_1                    | - | Helicobacter_2 | 0,55 0,70 0,82                          | $2,1 \cdot 10^{-10}$ | 0,53 0,70 0,83                           | $1,3 \cdot 10^{-10}$ | Прямая, заметная                                |
| Lactobac_1                        | - | Lactobac_2     | 0,06 0,26 0,46                          | 0,044                | 0,04 0,27 0,49                           | 0,033                | Прямая, слабая. Практического значения не имеет |

Таблица 37 – Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами одноименных микробиологических показателей в кишечнике и слюне у детей старшей группы с РАС

| Признаки, 1 – кишечник, 2 - слюна |   |                 | Линейный коэффициент корреляции Пирсона |                      | Ранговый коэффициент корреляции Спирмена |                      | Вывод о направлении и тесноте взаимосвязи          |
|-----------------------------------|---|-----------------|---|----------------------|--|----------------------|--|
|                                   |   |                 | Коэффициент, $r$ , с 95%-ным ДИ         | Р-значение           | Коэффициент, $\rho$ , с 95%-ным ДИ       | Р-значение           |  |
| Candida_1                         | - | Candida_2       | 0,84 0,89 0,94                          | $7,6 \cdot 10^{-22}$ | 0,75 0,87 0,94                           | $8,8 \cdot 10^{-20}$ | Прямая, тесная                                     |
| Helicobacter_1                    | - | Helicobacter_2  | 0,45 0,64 0,80                          | $3,5 \cdot 10^{-8}$  | 0,48 0,67 0,83                           | $4,6 \cdot 10^{-9}$  | Прямая, умеренная                                  |
| Cl.perfingeus_1                   | - | Cl.perfingeus_2 | 0,33 0,56 0,72                          | $3,2 \cdot 10^{-6}$  | 0,25 0,51 0,70                           | $3,2 \cdot 10^{-5}$  | Прямая, умеренная. Практического значения не имеет |

Если сравнивать значения соответствующих коэффициентов корреляции по вышеизложенным таблицам, можно сделать вывод, что наибольшую корреляцию имеет место у детей младшего и старшего возраста в слюне и в кишечнике имеет уровень *Candida albicans*, что подтверждает ее важную патогенетическую роль в нарушениях функции ЖКТ у детей с аутизмом и необходимость применения антикандидозной диеты (исключения блюд с высоким содержанием сахаров) и применения «ощелачивающих» продуктов. Верифицировано, что у детей с РАС в среднем в 8-12 раз обсемененность кандидой в ротовой полости и в кишечнике выше, чем у нормотипичных детей той же возрастной группы.

На рисунках ниже приведены эллипсы рассеяния одноименных показателей в кишечнике и слюне, взаимосвязи которых имеют практическое значение, в группе детей с аутизмом.

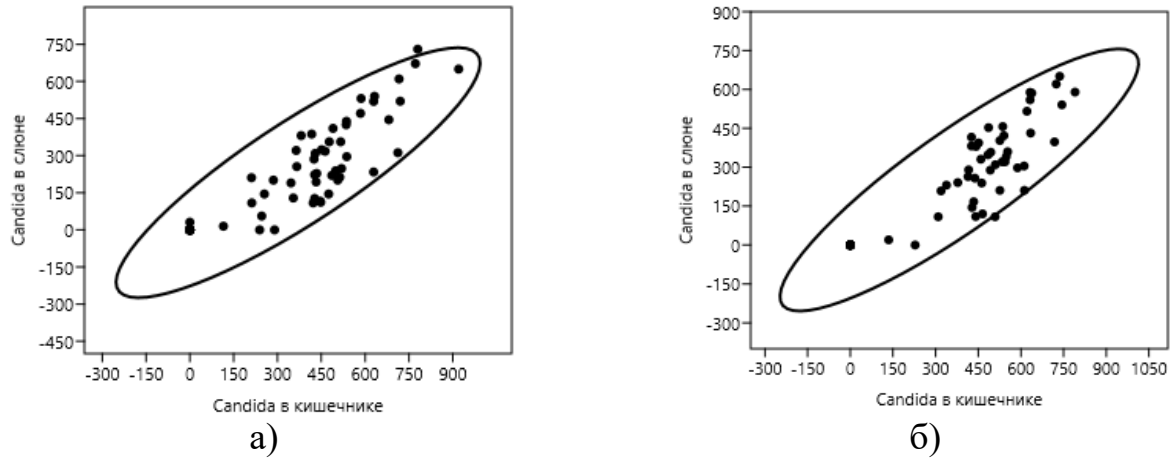


Рисунок 68 – Эллипсы рассеяния уровня *Candida* в кишечнике и слюне в группах детей с аутизмом младших (а) и старших (б)

На рисунках 69 и 70 представлены корреляционные матрицы уровня содержания микробов в кишечнике и в слюне, приведены только статистически значимые на уровне 0,05 коэффициенты корреляции по «остальным» показателям микробного пейзажа.

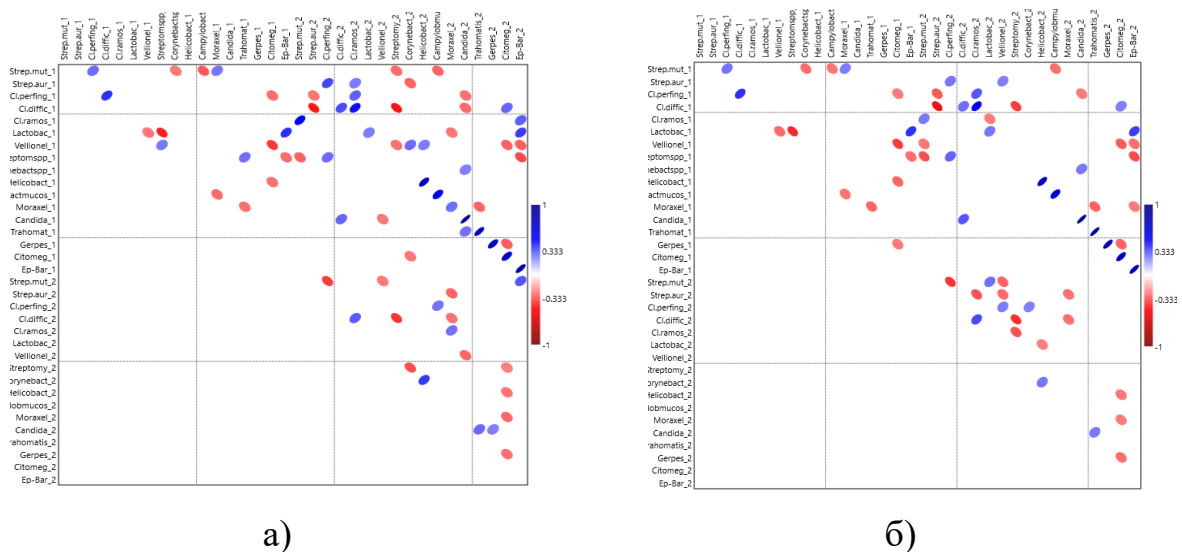


Рисунок 69 – Статистически значимые (на уровне 0,05) коэффициенты корреляции Пирсона (а) и Спирмена (б) в группе младших детей с РАС

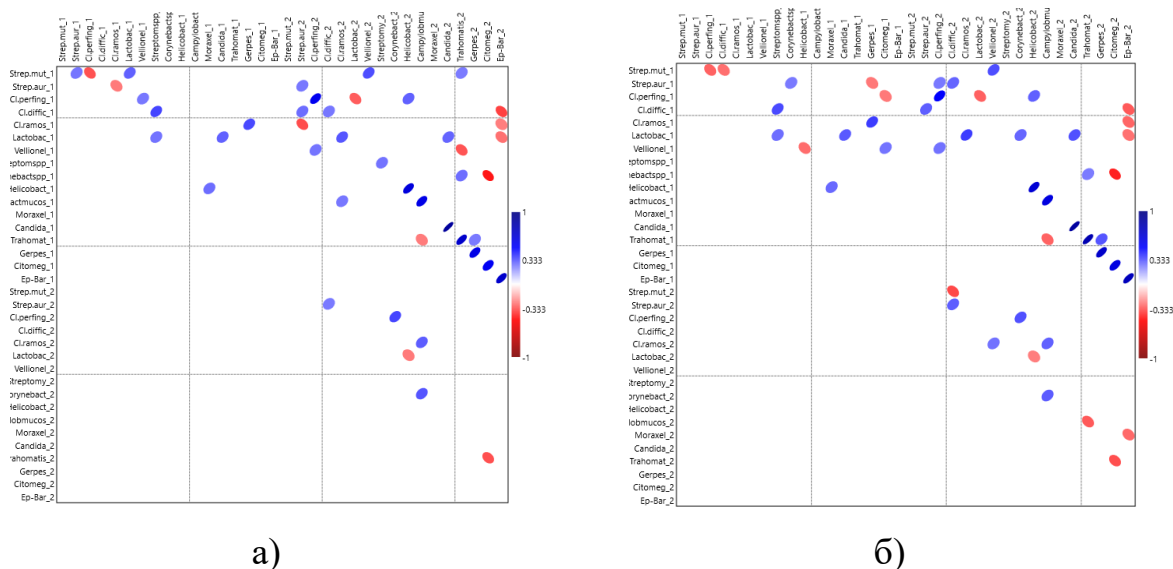


Рисунок 70 – Статистически значимые (на уровне 0,05) коэффициенты корреляции Пирсона (а) и Спирмена (б) в группе старших детей с РАС

Таким образом, исходя из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. у детей с РАС микробное обсеменение по всем изучаемым показателям патогенным и условно-патогенным (*Strep.mutans*, *Stap.aureus*, *Cl.difficili*, *Candida*, *Cl.perfingens* *Cl.ramosum*) в слюне и кишечнике значительно превышает титры нейротипичных детей такого же возраста.

Исключение составляет только уровень *Hellicobacter* в слюне и количество облигатного *Lactobacter* в кишечнике.

2. Отмечается достоверная корреляция между микробиотой слюны и кишечника у детей старшего и младшего возраста по следующим микроорганизмам: *Candida*, *Cl.perfingens* *Cl.ramosum*, *Cl.difficili*, *Hellicobacter* и отсутствует достоверная корреляция (но есть тенденция) между *Streptococcus.mutans*, *Stap.aureus*.

## 5.2. Сравнительная оценка микробиоты слюны в динамике на фоне разных видов коррекции

### Результаты наблюдения у детей младшей группы (от 3-х до 5,5 лет)

Первоначальный подробный анализ микробиоты слюны у детей с РАС во всех группах не выявил их разнородности вследствие чего динамическое наблюдение пациентов на фоне применения пенки с молочными ферментами и оральным пробиотиком имело верифицированные результаты.

Как показано в таблице 38 на фоне применения пенки у детей младшего возраста обнаружено достоверное (на уровне 0,005) снижение всех видов патогенной флоры в слюне, однако эффект различий был небольшой, о чем свидетельствует невысокие показатели эффекта по Коуэну (от 0,1 до 0,7).

Наибольший эффект был выявлен по показателю *Strep.mutans* (VS-MPR=  $1,3 \cdot 10^{-13}$ ) до и через 3 месяца после терапии и по показателю *Helicobacter* (VS-MPR=  $5,6 \cdot 10^{-7}$ ) (рисунки 71,72,73).

Такая же тенденция отмечалась в группе детей младшего возраста, получавших терапию оральным пробиотиком, что продемонстрировано в таблице 39 и на рисунках 72-74.

Таблица 38 – Результаты попарных апостериорных сравнений показателей микрофлоры в слюне в разные периоды в группе младших детей с РАС на фоне применения пенки с молочными ферментами

| Период              | Среднее значение с 95% ДИ | Сравниваемые периоды | Разность средних с 95% ДИ | Стандартизированный эффект по Коуэну с 95% ДИ | Скорректированная значимость $p_{Bonf}$ | График средних значений с 95%-ыми ДИ |
|---------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|---|---|--------------------------------------|
| <b>Strep.mutans</b> |                           |                      |                           |   |   |                                      |
| ДО                  | 116 131 146               | ДО и 1 месяц         | 5 12 19                   | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый             | $3,5 \cdot 10^{-4}$                     |                                      |
| Через 1 месяц       | 105 119 134               | ДО и 3 месяца        | 26 33 40                  | 0,5 0,8 1,2<br>Малый                          | $2,3 \cdot 10^{-16}$                    |                                      |
| Через 3 месяца      | 87 98 109                 | 1 месяц и 3 месяца   | 14 21 28                  | 0,3 0,5 0,8<br>пренебрежимо малый             | $1,2 \cdot 10^{-9}$                     |                                      |

Продолжение таблицы 38

| <b>St.aureus</b>     |                   |                       |             |                                   |                      |  |
|----------------------|-------------------|-----------------------|-------------|-----------------------------------|----------------------|--|
| ДО                   | 51 67 84          | ДО и 1<br>месяц       | 3 9 14      | 0,1 0,2 0,3<br>пренебрежимо малый | $6,1 \cdot 10^{-4}$  |  |
| Через 1<br>месяц     | 44 58 73          | ДО и 3<br>месяца      | 11 16 22    | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый | $2,1 \cdot 10^{-9}$  |  |
| Через 3<br>месяца    | 39 51 64          | 1 месяц и 3<br>месяца | 2 7 13      | 0,0 0,2 0,3                       | 0,004                |  |
| <b>Cl.perfingens</b> |                   |                       |             |                                   |                      |  |
| ДО                   | 76 89 104         | ДО и 1<br>месяц       | 2 6 11      | 0,0 0,2 0,3<br>пренебрежимо малый | 0,004                |  |
| Через 1<br>месяц     | 69 83 96          | ДО и 3<br>месяца      | 11 16 21    | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый | $6,5 \cdot 10^{-11}$ |  |
| Через 3<br>месяца    | 62 73 85          | 1 месяц и 3<br>месяца | 5 10 14     | 0,1 0,2 0,4<br>пренебрежимо малый | $3,1 \cdot 10^{-5}$  |  |
| <b>Cl.difficile</b>  |                   |                       |             |                                   |                      |  |
| ДО                   | 20 28 36          | ДО и 1<br>месяц       | 2 4 7       | 0,1 0,2 0,4<br>пренебрежимо малый | 0,001                |  |
| Через 1<br>месяц     | 17 24 30          | ДО и 3<br>месяца      | 6 9 12      | 0,2 0,5 0,7<br>пренебрежимо малый | $9,6 \cdot 10^{-10}$ |  |
| Через 3<br>месяца    | 13 19 25          | 1 месяц и 3<br>месяца | 2 5 8       | 0,1 0,2 0,4<br>пренебрежимо малый | 0,001                |  |
| <b>Cl.ramosum</b>    |                   |                       |             |                                   |                      |  |
| ДО                   | 1391 1556<br>1720 | ДО и 1<br>месяц       | 65 146 227  | 0,1 0,3 0,6<br>пренебрежимо малый | $1,2 \cdot 10^{-4}$  |  |
| Через 1<br>месяц     | 1248 1410<br>1569 | ДО и 3<br>месяца      | 242 323 404 | 0,4 0,7 1,1<br>пренебрежимо малый | $1,3 \cdot 10^{-13}$ |  |
| Через 3<br>месяца    | 1118 1233<br>1357 | 1 месяц и 3<br>месяца | 96 177 258  | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый | $3,8 \cdot 10^{-6}$  |  |
| <b>Lactobac</b>      |                   |                       |             |                                   |                      |  |
| ДО                   | 367 405 445       | ДО и 1<br>месяц       | -55 -26 3   | -0,5 -0,3 0,0                     | 0,089                |  |
| Через 1<br>месяц     | 396 432 467       | ДО и 3<br>месяца      | 20 49 78    | 0,1 0,5 0,8<br>пренебрежимо малый | $3,2 \cdot 10^{-4}$  |  |
| Через 3<br>месяца    | 421 454 487       | 1 месяц и 3<br>месяца | -52 -23 6   | -0,5 -0,2 0,1                     | 0,179                |  |

Продолжение таблицы 38

| Helicobacter      |             |                       |           |                                   |                     |
|-------------------|-------------|-----------------------|-----------|-----------------------------------|---------------------|
| ДО                | 6 9 12      | ДО и 1<br>месяц       | 0 1 2     | 0,0 0,2 0,3                       | 0,047               |
| Через 1<br>месяц  | 6 8 11      | ДО и 3<br>месяца      | 2 3 4     | 0,2 0,5 0,7<br>пренебрежимо малый | $2,1 \cdot 10^{-9}$ |
| Через 3<br>месяца | 4 6 8       | 1 месяц и 3<br>месяца | 1 2 3     | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый | $2,9 \cdot 10^{-5}$ |
| Candida           |             |                       |           |                                   |                     |
| ДО                | 137 206 278 | ДО и 1<br>месяц       | 7 29 51   | 0,0 0,2 0,3                       | 0,007               |
| Через 1<br>месяц  | 115 178 241 | ДО и 3<br>месяца      | 18 40 62  | 0,1 0,2 0,3<br>пренебрежимо малый | $1,3 \cdot 10^{-4}$ |
| Через 3<br>месяца | 103 167 229 | 1 месяц и 3<br>месяца | -11 11 33 | -0,1 0,1 0,2                      | 0,664               |

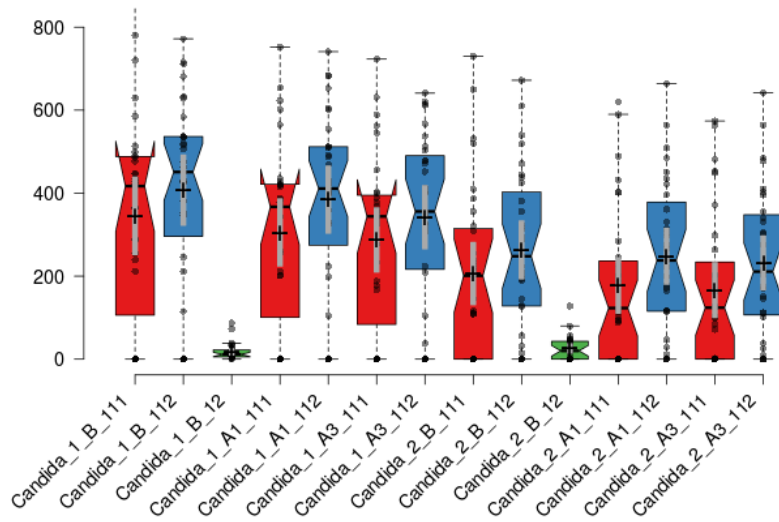
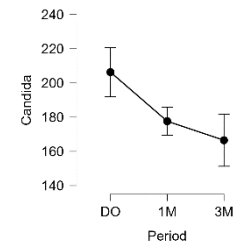
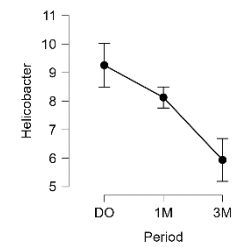


Рисунок 71 – Ящичные диаграммы *Candida* в кишечнике (1) и в слюне (2) в группах младших детей до терапии (В) и после терапии (А) лечения (111 – группа на пенке, 112 – группа на оральном пробиотике)

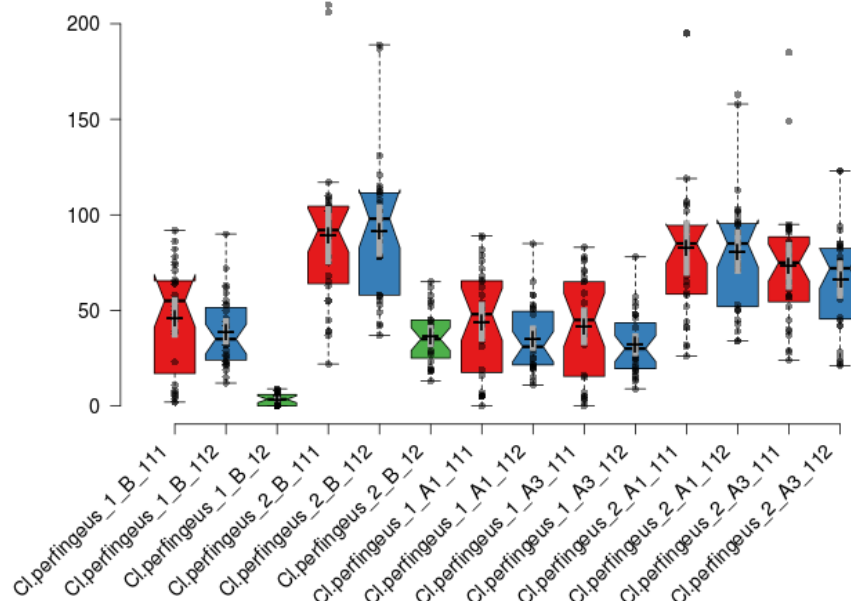


Рисунок 72 – Ящичные диаграммы *Cl. gamosum* в кишечнике (1) и в слюне (2) в группах младших детей до (В) и после (А) лечения (111 – группа на пенке, 112 – группа на оральном пробиотике)

Полученные результаты (см. таблицу 39, рисунки 72-74) показывают, что на фоне терапии отмечается положительная динамика по уровню микрофлоры в слюне у детей младшей группы на фоне применения орального пробиотика, в виде достоверного снижения (на уровне 0,005) патологических микроорганизмов, особенно по показателям *Cl.perfringens* VS-MPR=  $(3,0 \cdot 10^{-12})$ , *Strep.mutans* (VS-MPR=  $7,6 \cdot 10^{-12}$ ) и *Strap.aureus* (VS-MPR=  $2,7 \cdot 10^{-6}$ ). Эффект различий малый, но существеннее, чем при использовании пенки сплат. При этом Значение  $\eta^2$  показывающая какая доля вариации изучаемого показателя вызвана временем, в случае с *Strep.mutans* (он равен 0,61) означает, что 61% вариации налета обусловлены изменением времени, а 39% - другими факторами, а  $\eta^2$  *Strap.aureus*= 0,47, что объективирует большую вероятность влияния орального пробиотика, чем временного фактора.

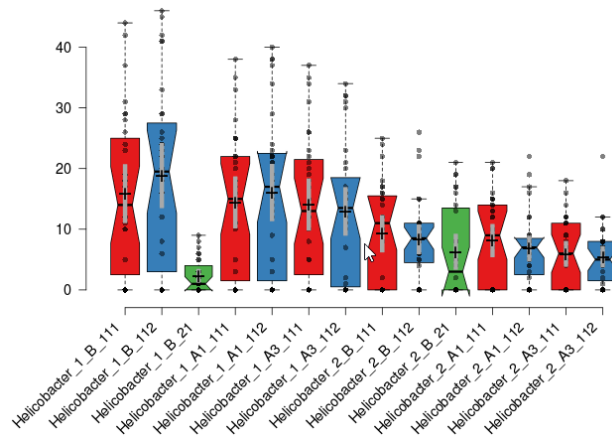


Рисунок 73 – Ящичные диаграммы *Helicobacter* в кишечнике (1) и в слюне (2) в группах младших детей до терапии (В) и после терапии (А) (111 – группа на пенке, 112 – группа на оральном пробиотике)

Таблица 39 – Результаты попарных апостериорных сравнений показателей микрофлоры в слюне в разные периоды в группе младших детей с РАС на фоне применения орального пробиотика

| Период                       | Среднее значение с 95% ДИ | Сравниваемые периоды | Разность средних с 95% ДИ | Стандартизованный эффект по Коэну с 95% ДИ | Скорректированная значимость $P_{Bonf}$ | График средних значений с 95%-ыми ДИ |
|------------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b><i>Strep.mutans</i></b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО                           | 108 119 131               | ДО и 1 месяц         | 4 9 14                    | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый          | $3,5 \cdot 10^{-4}$                     |                                      |
| Через 1 месяц                | 99 110 121                | ДО и 3 месяца        | 15 20 25                  | 0,4 0,6 0,9<br>пренебрежимо малый          | $2,3 \cdot 10^{-16}$                    |                                      |
| Через 3 месяца               | 89 99 110                 | 1 месяц и 3 месяца   | 6 11 16                   | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый          | $1,2 \cdot 10^{-9}$                     |                                      |
| <b><i>Strep.aureus</i></b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО                           | 59 74 89                  | ДО и 1 месяц         | 8 18 27                   | 0,2 0,5 0,8<br>пренебрежимо малый          | $4,0 \cdot 10^{-5}$                     |                                      |
| Через 1 месяц                | 44 56 67                  | ДО и 3 месяца        | 18 28 37                  | 0,4 0,8 1,2<br>пренебрежимо малый          | $1,4 \cdot 10^{-9}$                     |                                      |
| Через 3 месяца               | 36 46 56                  | 1 месяц и 3 месяца   | 1 10 20                   | 0,0 0,3 0,6                                | 0,031                                   |                                      |
| <b><i>Cl.perfringens</i></b> |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО                           | 79 92 104                 | ДО и 1 месяц         | 6 11 16                   | 0,2 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый          | $2,0 \cdot 10^{-6}$                     |                                      |
| Через 1 месяц                | 70 81 91                  | ДО и 3 месяца        | 20 25 30                  | 0,5 0,8 1,1<br>малый                       | $1,2 \cdot 10^{-18}$                    |                                      |
| Через 3 месяца               | 57 66 75                  | 1 месяц и 3 месяца   | 10 14 19                  | 0,2 0,5 0,7<br>пренебрежимо малый          | $1,8 \cdot 10^{-9}$                     |                                      |

Продолжение таблицы 39

| <b>Cl.difficile</b> |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
|---------------------|-------------------|--|-----------------------|-------------|-----------------------------------|--|----------------------|
| ДО                  | 19 25 32          |  | ДО и 1<br>месяц       | 2 6 9       | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый |  | $8,7 \cdot 10^{-6}$  |
| Через 1<br>месяц    | 14 19 24          |  | ДО и 3<br>месяца      | 8 11 14     | 0,4 0,7 1,0<br>пренебрежимо малый |  | $1,7 \cdot 10^{-12}$ |
| Через 3<br>месяца   | 10 15 19          |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 2 5 8       | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый |  | $6,6 \cdot 10^{-4}$  |
| <b>Cl.ramosum</b>   |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                  | 1214 1333<br>1455 |  | ДО и 1<br>месяц       | 53 103 153  | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый |  | $1,1 \cdot 10^{-5}$  |
| Через 1<br>месяц    | 1113 1230<br>1347 |  | ДО и 3<br>месяца      | 175 225 275 | 0,4 0,7 0,9<br>пренебрежимо малый |  | $7,1 \cdot 10^{-16}$ |
| Через 3<br>месяца   | 1011 1108<br>1212 |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 72 122 172  | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый |  | $3,3 \cdot 10^{-7}$  |
| <b>Lactobac</b>     |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                  | 368 404 440       |  | ДО и 1<br>месяц       | 15 41 67    | 0,1 0,5 0,8<br>пренебрежимо малый |  | $6,4 \cdot 10^{-4}$  |
| Через 1<br>месяц    | 418 445 471       |  | ДО и 3<br>месяца      | 63 90 115   | 0,6 1,0 1,5<br>малый              |  | $1,8 \cdot 10^{-11}$ |
| Через 3<br>месяца   | 470 493 518       |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 22 48 74    | 0,2 0,6 0,9<br>пренебрежимо малый |  | $7,8 \cdot 10^{-5}$  |
| <b>Helicobacter</b> |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                  | 6 8 11            |  | ДО и 1<br>месяц       | 0 1 3       | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый |  | 0,002                |
| Через 1<br>месяц    | 5 7 9             |  | ДО и 3<br>месяца      | 2 3 4       | 0,2 0,5 0,7<br>пренебрежимо малый |  | $2,3 \cdot 10^{-8}$  |
| Через 3<br>месяца   | 4 5 7             |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 0 1 2       | 0,0 0,2 0,4                       |  | 0,008                |
| <b>Candida</b>      |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                  | 189 255 322       |  | ДО и 1<br>месяц       | 6 15 24     | 0,0 0,1 0,1                       |  | $2,0 \cdot 10^{-4}$  |
| Через 1<br>месяц    | 175 240 305       |  | ДО и 3<br>месяца      | 22 30 39    | 0,1 0,2 0,2<br>пренебрежимо малый |  | $7,9 \cdot 10^{-12}$ |
| Через 3<br>месяца   | 163 225 285       |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 7 15 24     | 0,0 0,1 0,1                       |  | $1,3 \cdot 10^{-4}$  |

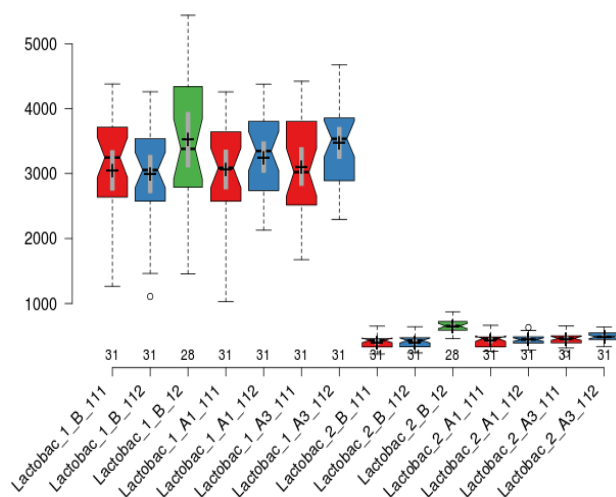


Рисунок 74 – Ящичные диаграммы *Lactobac* в кишечнике (1) и в слюне (2) в группах младших детей до терапии (В) и после терапии (А) (111 – группа на пенке, 112 – группа на оральном пробиотике)

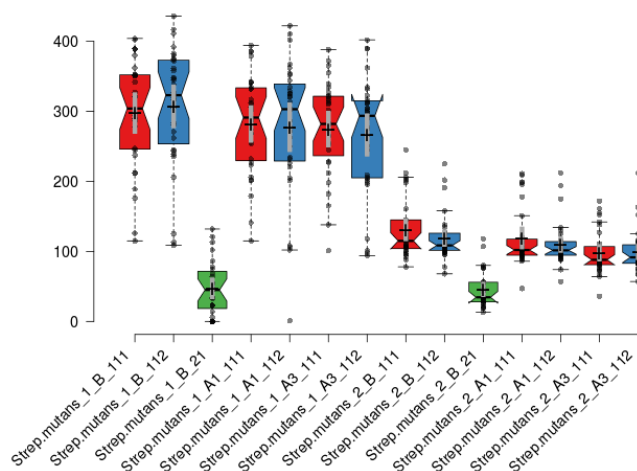


Рисунок 75 – Ящичные диаграммы *Strep. mutans* в кишечнике (1) и в слюне (2) в группах младших детей до терапии (В) и после (А) (111 – группа на пенке, 112 – группа на оральном пробиотике)

Таким образом, у детей младшей группы на фоне применения пенки с молочными ферментами и орального пробиотика *Streptococcus salivarius* K12 отмечалась достоверная нормализация показателей микробиоты слюны:

- *Helicobacter* - через 1 мес.
- *Staph. aureus* - через 1 мес.
- *Streptococcus mutans* - через 1 мес.
- *Cl. ramosus* через -1 мес.
- *Candida* - через 1 и 3 месяца.

- *Lactobacteria*- через 1 и 3 месяца.

Статистически значимых различий в группах, применявшей пенку с молочными ферментами и оральным пробиотиком (на уровне 0,005) ни по одному показателю ни в одном периоде не наблюдалось, эффект различий был минимальный, т.е. оба средства продемонстрировали положительный, практически равноценный результат, с небольшим преимуществом в пользу орального пробиотика *Streptococcus salivarius* K12.

### Результаты наблюдения у детей старшей группы (с 5 лет 7 мес до 9 лет)

Результаты наблюдений у детей старшей возрастной группы (см. таблицу 40) демонстрируют, что достоверно (на уровне 0,005) определялась положительная динамика в показателях микрофлоры в слюне в группе детей, применяющих пенку с молочными ферментами и кальцием, по уровню *Strep.mutans* (VS-MPR= 2,4), *Strap.aureus* (VS-MPR=2,6), *Cl.ramosum* (VS-MPR= 1,8), *Candida* (VS-MPR=1,6), однако динамика эффекта различий Коуэна была также небольшой (от 0,1- 0,6), как у детей младшей группы.

Таблица 40 – Результаты попарных апостериорных сравнений показателей микрофлоры в слюне в разные периоды в группе, получавшей пенку с молочными ферментами

| Период              | Среднее значение с 95% ДИ | Сравниваемые периоды | Разность средних с 95% ДИ | Стандартизованный эффект по Коэну с 95% ДИ | Скорректированная значимость $P_{Bonf}$ | График средних значений с 95%-ыми ДИ |
|---------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b>Strep.mutans</b> |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО                  | 111 133 158               | ДО и 1 месяц         | 7 14 20                   | 0,1 0,3 0,4<br>пренебрежимо малый          | $9,5 \cdot 10^{-6}$                     |                                      |
| Через 1 месяц       | 101 120 138               | ДО и 3 месяца        | 21 28 34                  | 0,3 0,5 0,7<br>пренебрежимо малый          | $2,0 \cdot 10^{-14}$                    |                                      |
| Через 3 месяца      | 89 106 124                | 1 месяц и 3 месяца   | 7 14 20                   | 0,1 0,2 0,4<br>пренебрежимо малый          | $6,6 \cdot 10^{-6}$                     |                                      |
| <b>Strap.aureus</b> |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО                  | 97 119 141                | ДО и 1 месяц         | 2 7 12                    | 0,0 0,1 0,2                                | 0,002                                   |                                      |
| Через 1 месяц       | 92 111 131                | ДО и 3 месяца        | 18 23 28                  | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый          | $1,6 \cdot 10^{-15}$                    |                                      |
| Через 3 месяца      | 77 96 115                 | 1 месяц и 3 месяца   | 11 16 21                  | 0,1 0,3 0,4<br>пренебрежимо малый          | $1,0 \cdot 10^{-9}$                     |                                      |

## Продолжение таблицы 40

| <b>Cl.perfringens</b> |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
|-----------------------|-------------------|--|-----------------------|-------------|-----------------------------------|--|----------------------|
| ДО                    | 60 70 79          |  | ДО и 1<br>месяц       | 1 3 5       | 0,0 0,1 0,2                       |  | 0,002                |
| Через 1<br>месяц      | 57 67 76          |  | ДО и 3<br>месяца      | 9 11 13     | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый |  | $2,2 \cdot 10^{-19}$ |
| Через 3<br>месяца     | 50 59 68          |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 6 8 10      | 0,3 0,5 0,4<br>пренебрежимо малый |  | $1,6 \cdot 10^{-14}$ |
| <b>Cl.difficile</b>   |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                    | 34 45 55          |  | ДО и 1<br>месяц       | 0 2 4       | 0,0 0,1 0,1                       |  | 0,159                |
| Через 1<br>месяц      | 32 43 53          |  | ДО и 3<br>месяца      | 7 10 12     | 0,2 0,3 0,4<br>пренебрежимо малый |  | $1,4 \cdot 10^{-14}$ |
| Через 3<br>месяца     | 26 35 45          |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 5 8 10      | 0,1 0,3 0,4<br>пренебрежимо малый |  | $2,3 \cdot 10^{-11}$ |
| <b>Cl.ramosum</b>     |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                    | 1710 1846<br>1991 |  | ДО и 1<br>месяц       | 109 162 215 | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый |  | $9,9 \cdot 10^{-10}$ |
| Через 1<br>месяц      | 1545 1684<br>1824 |  | ДО и 3<br>месяца      | 177 230 283 | 0,3 0,6 0,8<br>пренебрежимо малый |  | $6,5 \cdot 10^{-15}$ |
| Через 3<br>месяца     | 1479 1616<br>1756 |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 15 68 121   | 0,0 0,2 0,3                       |  | 0,007                |
| <b>Helicobacter</b>   |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                    | 4 8 11            |  | ДО и 1<br>месяц       | 0 2 3       | 0,0 0,2 0,4                       |  | 0,003                |
| Через 1<br>месяц      | 3 6 9             |  | ДО и 3<br>месяца      | 0 2 3       | 0,0 0,2 0,3                       |  | 0,007                |
| Через 3<br>месяца     | 4 6 9             |  | 1 месяц и 3<br>месяца | -1 0 1      | -0,1 0,0 0,1                      |  | 1,0                  |
| <b>Candida</b>        |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                    | 157 226 295       |  | ДО и 1<br>месяц       | 2 14 24     | 0,0 0,1 0,1                       |  | 0,012                |
| Через 1<br>месяц      | 146 212 280       |  | ДО и 3<br>месяца      | 17 28 39    | 0,1 0,1 0,2<br>пренебрежимо малый |  | $8,5 \cdot 10^{-8}$  |
| Через 3<br>месяца     | 134 198 261       |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 4 15 26     | 0,0 0,1 0,1                       |  | 0,003                |

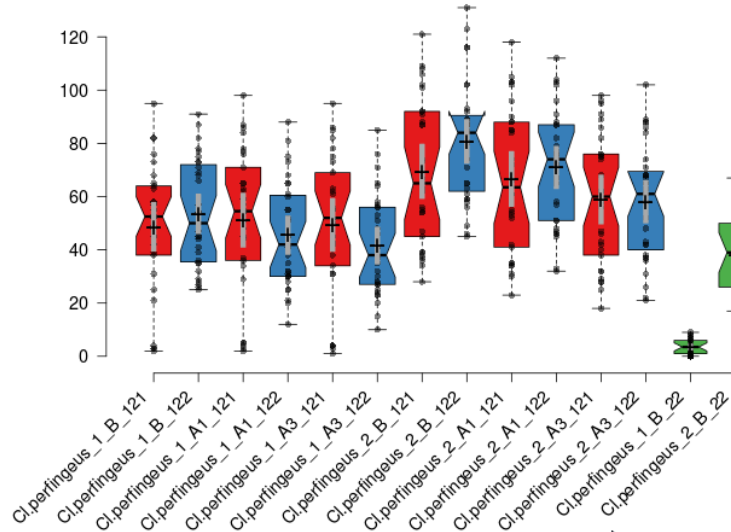


Рисунок 76 – Ящичные диаграммы *Cl. perfringens* в кишечнике (1) и в слюне (2) в группах старших детей до (В) и после (А) лечения оральным пробиотиком

Таблица 41 – Результаты попарных апостериорных сравнений показателей налета и микрофлоры в слюне в разные периоды в группе старших детей, получавших коррекцию оральным пробиотиком

| Период                       | Среднее значение с 95% ДИ | Сравниваемые периоды | Разность средних с 95% ДИ | Стандартизированный эффект по Коэну с 95% ДИ | Скорректированная значимость $p_{Bonf}$ | График средних значений с 95%-ыми ДИ |
|------------------------------|---------------------------|----------------------|---------------------------|--|---|--------------------------------------|
| <b><i>Strep.mutans</i></b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО                           | 123 140 158               | ДО и 1 месяц         | 13 19 24                  | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежительно малый        | $9,0 \cdot 10^{-11}$                    |                                      |
| Через 1 месяц                | 106 121 138               | ДО и 3 месяца        | 32 37 43                  | 0,5 0,8 1,1 малый                            | $1,3 \cdot 10^{-23}$                    |                                      |
| Через 3 месяца               | 87 102 117                | 1 месяц и 3 месяца   | 14 19 25                  | 0,2 0,4 0,6<br>пренебрежимо малый            | $2,3 \cdot 10^{-11}$                    |                                      |
| <b><i>Strep.aureus</i></b>   |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО                           | 90 109 128                | ДО и 1 месяц         | 12 16 21                  | 0,2 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый            | $2,6 \cdot 10^{-11}$                    |                                      |
| Через 1 месяц                | 76 93 110                 | ДО и 3 месяца        | 26 31 36                  | 0,4 0,6 0,8<br>пренебрежимо малый            | $4,2 \cdot 10^{-23}$                    |                                      |
| Через 3 месяца               | 62 78 94                  | 1 месяц и 3 месяца   | 10 15 20                  | 0,2 0,3 0,4<br>пренебрежимо малый            | $3,8 \cdot 10^{-10}$                    |                                      |
| <b><i>Cl.perfringens</i></b> |                           |                      |                           |  |   |                                      |
| ДО                           | 73 81 89                  | ДО и 1 месяц         | 6 10 13                   | 0,2 0,5 0,7<br>пренебрежимо малый            | $1,0 \cdot 10^{-8}$                     |                                      |
| Через 1 месяц                | 64 71 79                  | ДО и 3 месяца        | 19 23 26                  | 0,6 1,0 1,4<br>малый                         | $8,4 \cdot 10^{-23}$                    |                                      |
| Через 3 месяца               | 50 58 66                  | 1 месяц и 3 месяца   | 9 13 16                   | 0,3 0,6 0,480 малый                          | $2,4 \cdot 10^{-12}$                    |                                      |

Продолжение таблицы 41

| <b>Cl.difficile</b> |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
|---------------------|-------------------|--|-----------------------|-------------|-----------------------------------|--|----------------------|
| ДО                  | 28 36 45          |  | ДО и 1<br>месяц       | 3 6 11      | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый |  | 0,0004               |
| Через 1<br>месяц    | 21 30 38          |  | ДО и 3<br>месяца      | 10 13 18    | 0,3 0,6 0,9<br>пренебрежимо малый |  | $4,1 \cdot 10^{-11}$ |
| Через 3<br>месяца   | 16 23 29          |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 3 7 11      | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый |  | 0,0002               |
| <b>Cl.ramosum</b>   |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                  | 1379 1504<br>1627 |  | ДО и 1<br>месяц       | 130 196 262 | 0,3 0,6 0,9<br>пренебрежимо малый |  | $2,4 \cdot 10^{-9}$  |
| Через 1<br>месяц    | 1199 1308<br>1425 |  | ДО и 3<br>месяца      | 269 336 402 | 0,6 1,0 1,4<br>малый              |  | $7,7 \cdot 10^{-18}$ |
| Через 3<br>месяца   | 1073 1168<br>1262 |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 74 140 206  | 0,2 0,4 0,7<br>пренебрежимо малый |  | $7,7 \cdot 10^{-6}$  |
| <b>Helicobacter</b> |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                  | 4 6 8             |  | ДО и 1<br>месяц       | 0 1 2       | 0,0 0,2 0,4                       |  | 0,009                |
| Через 1<br>месяц    | 3 5 6             |  | ДО и 3<br>месяца      | 2 3 4       | 0,3 0,5 0,8<br>пренебрежимо малый |  | $1,4 \cdot 10^{-8}$  |
| Через 3<br>месяца   | 2 3 5             |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 0 2 2       | 0,1 0,3 0,5<br>пренебрежимо малый |  | 0,001                |
| <b>Candida</b>      |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                  | 205 276 343       |  | ДО и 1<br>месяц       | 7 17 26     | 0,0 0,1 0,1                       |  | 0,0001               |
| Через 1<br>месяц    | 194 258 324       |  | ДО и 3<br>месяца      | 22 31 40    | 0,1 0,2 0,2<br>пренебрежимо малый |  | $1,1 \cdot 10^{-10}$ |
| Через 3<br>месяца   | 181 245 305       |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 4 13 23     | 0,0 0,1 0,1                       |  | 0,002                |
| <b>Lactobac</b>     |                   |  |                       |             |                                   |  |                      |
| ДО                  | 389 427 465       |  | ДО и 1<br>месяц       | 10 30 49    | 0,1 0,3 0,6<br>пренебрежимо малый |  | 0,001                |
| Через 1<br>месяц    | 426 457 488       |  | ДО и 3<br>месяца      | 75 94 114   | 0,6 1,0 1,4 малый                 |  | $9,2 \cdot 10^{-17}$ |
| Через 3<br>месяца   | 494 521 548       |  | 1 месяц и 3<br>месяца | 45 65 84    | 0,4 0,7 1,0<br>пренебрежимо малый |  | $1,1 \cdot 10^{-10}$ |

Результаты таблицы 41 (рисунок 76) показывают, что также как и в группе детей с РАС, применявших пенку, достоверно (на уровне 0,005) определялась

положительная изменения в показателях микрофлоры в слюне в группе детей, на оральной пробиотике, особенно по уровню *Strep.mutans* (VS-MPR= 6,3), *Strap.aureus* (VS-MPR=5,2), *Cl.ramosum* (VS-MPR= 2,4) и менее выражена была динамика по обсеменности *Candida* (VS-MPR=3,5) в ротовой полости.

В обеих возрастных группах (рисунок 77) на фоне коррекции пробиотиком *Streptococcus salivarius* K12 отмечалось более выраженное снижение медианных значений, но 95% ДИ частично пересекались и эффект различий (коэффициент Коуэна) был малый, по разным признакам и составлял от от 0,4 до 1,6 , самый большой - по *Strep.mutans\_* и *Cl.ramosum* и *Cl.difficile*.

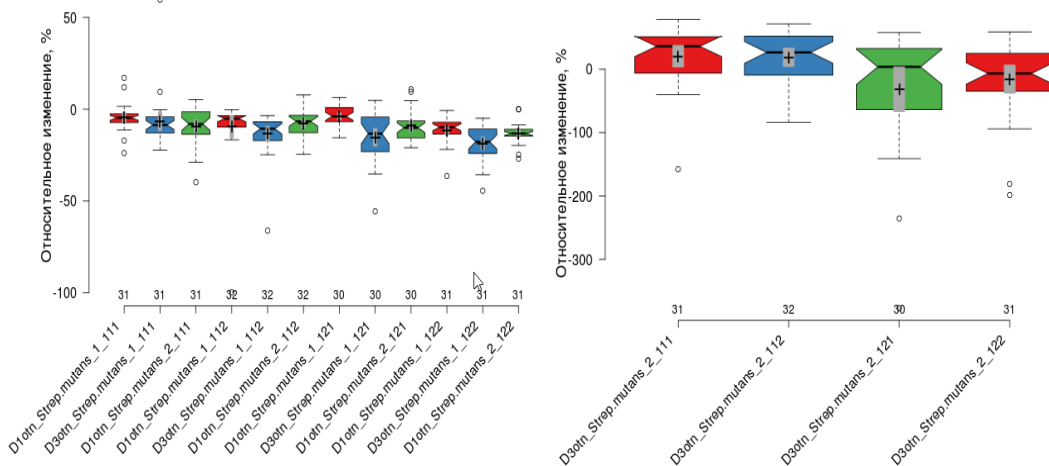


Рисунок 77 – Ящичные диаграммы относительных изменений *Strep.mutans* в кишечнике (1) и в слюне (2) через 1 и 3 месяца во всех группах с показателями без значительных выбросов (а) и со значительными выбросами (б)

Таким образом, верифицировано, что применение дополнительных терапевтических средств в виде пенки с молочными ферментами и орального пробиотика *Streptococcus salivarius* K12 значительно влияют на микробный ландшафт ротовой полости, что безусловно влияет на стоматологическое здоровье детей с РАС.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой обширную и гетерогенную группу расстройств нейроразвития, включающую широкий спектр симптомокомплексов, формирующихся на фоне различных патогенетических механизмов. Классическая клиническая дуада симптомов РАС включает в себя нарушения социального взаимодействия и повторяющиеся, девиантные и ритуализированные формы поведения, которые часто сопровождаются различными коморбидными состояниями соматического, неврологического и стоматологического характера [7, 9, 37, 46, 62, 64, 71, 133, 146].

Проблема РАС является мультидисциплинарной. В последние годы значительное внимание уделяется вопросам поддержания оптимальной гигиены полости рта, состава микробиоты ротовой полости и кишечника у этой когорты детей. По данным литературы, известно, что выявленные нарушения состояния полости рта во многом связаны со сложностью гигиенических процедур у детей с РАС [15, 37, 46, 58, 62, 96, 106, 107, 111].

Для профилактики заболеваний полости рта, помимо ежедневной гигиены и посещения врача-стоматолога, необходимо и рациональное питание. У детей с РАС питание имеет свои особенности, часто наблюдается стереотипность пищевого поведения: в рационе преобладает мягкая пища, которую дети подолгу удерживают во рту, в связи с чем происходит недостаточное развитие твердых тканей зубов, а также формирование нетипичной микрофлоры ротовой полости. Отмечается повышенное количество зубочелюстных аномалий по сравнению с детьми такого же возраста, не страдающих аутизмом [32, 39, 41, 60, 65]. Заметные различия в распределении микробов полости рта обнаружены у детей с РАС по сравнению с нейротипичными детьми [34, 62, 69, 104, 118, 128].

При изучении профилей микробиома полости рта у детей с РАС и типично развитых детей были идентифицированы восемь оральных таксонов, которые могли бы отличить детей с РАС от типично развитых детей. Кроме того, было также идентифицировано 28 таксонов, которые различают детей с РАС с

нарушениями желудочно-кишечного тракта и без них. В литературе есть публикации, где высказывают предположение, что нарушения состава микрофлоры кишечника потенциально могут распространяться и на ротоглотку [62, 89, 129, 189, 214]. Кроме того, хронические гастродуодениты, особенно ассоциированные с моторно-эвакуаторными нарушениями, приводят к снижению базальной секреции слюны, уменьшению содержания ионизированного кальция и изменению водородного показателя ротовой жидкости. В результате наблюдается высокая распространённость и интенсивность кариеса зубов у детей с РАС [161, 165, 168].

Также был предложен анализ микробиома полости рта для облегчения клинической диагностики РАС [65, 66, 69, 93, 104, 158, 195, 214, 229].

Высокая распространённость стоматологических заболеваний у детей с РАС подчёркивает актуальность проблемы и необходимость дальнейшего изучения особенностей клинических проявлений и проведения комплексных лечебно-профилактических мероприятий у данной когорты.

Настоящее проспективное контролируемое исследование было проведено в период с 2020 по 2024 гг. на базе кафедры детской, профилактической стоматологии и ортодонтии Института стоматологии имени Е.В. Боровского, кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и Института Здоровья детей и развития «ДЕЛТА».

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №21/23 от 16.11.2023 г.

Критериями включения были: установленный диагноз расстройства аутистического спектра у детей в возрасте от 3 до 9 лет, наличие подписанного родителями / законными представителями информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие острых воспалительных заболеваний, прием системных антибиотиков за последний месяц,

тяжелые сопутствующие соматические состояния, препятствующие участию в исследовании [62].

В исследование были включены 178 детей в возрасте от 3-х до 9 лет; из них 124 пациента с расстройствами аутистического спектра и 54 нормотипичных ребенка, которые составили группу сравнения. Помимо этого, все дети в зависимости от стадии формирования прикуса были разделены на две возрастные группы: младшую (3–5,5 лет) и старшую (5 лет 7 мес – 9 лет). По принципу простой рандомизации были определены подгруппы детей с РАС в зависимости от использования стоматологических средств: первая подгруппа получала пенку с молочными ферментами «Splat Junior», содержащую биодоступный органический кальций, в дозировке 2–3 нажатия дозатора один раз в день после чистки зубов, курсом 30 дней, вторая - пероральный пробиотик *Streptococcus salivarius* K12, в дозе 1 таблетка на ночь в течение 30 дней. Выбор данных профилактических средств был не случаен, т.к. оба средства имеют хорошие характеристики, достаточную эффективность и безопасность для использования в детской популяции, а также удобную форму для приема, что особенно ценно у детей с РАС [62].

Эффективность используемых препаратов оценивалась после месячного приема и через 2 месяца после завершения курса, т.е. через 1 месяц и через 3 месяца [62].

Всем детям проводили качественный и количественный состав микробиоты полости и кишечника путем анализа микробных маркеров методом газовой хромато-масс-спектрометрии, а также оценивали гигиенические индексы и индекса кариеса (кп+КПУ) [62].

Для обработки полученных данных использовались программы IBM SPSS Statistics 27 и PAST.

## 6.1. Гигиенический статус у детей с расстройствами аутистического спектра

Для всех пациентов, включенных в исследование, выявляли возраст первого обращения к стоматологу и отмечали его причины (профосмотр, жалобы ребенка, что-то встревожило родителей).

Прежде всего, нами была выявлена большая разница среднего возраста первого обращения к стоматологу для нормотипичных детей и детей с аутизмом: возраст первого обращения к стоматологу для детей с аутизмом составил  $3,9 \pm 1,6$  года, а у нормотипичных детей  $2,9 \pm 1,5$  года ( $p < 0,0001$ ).

Среди причин обращения у нормотипичных детей на первом месте стояло желание родителей провести профилактический осмотр (56%), на втором месте – жалобы ребенка (26%), на третьем месте – выявление родителями каких-то особенностей (18%). В противовес этому в группе детей с аутистическим спектром на первом месте по частоте стояло выявление родителями каких-то особенностей (67,2%), на втором – поведение ребенка, указывающее на наличие проблем в полости рта (20,8%), на третьем – желание провести профосмотр. Таких родителей было всего 12 %.

Также был проведен анализ частоты ежедневной чистки зубов в обеих возрастных группах. У детей младшей группы (от 3 - до 5,6 лет) достоверной разницы между основной и контрольной группой выявлено не было (VS-MPR 0,229), однако структура по частоте была разной. В основной младшей группе детей с РАС только  $19 \ 29 \ 41 \ %$  дважды чистили зубы, а в контрольной группе (нормотипичных детей) -  $26 \ 43 \ 61 \ %$ . В отличие от детей младшей группы, у детей с 5,7 лет отмечалась достоверная разница в частоты ежедневной чистки зубов между детьми с РАС и нормотипичными детьми: в группе детей с аутизмом статистически значимо выше была частота встречаемости «чистка 1 раз» и статистически значимо ниже частота встречаемости «2 раза» [62].

При сравнительном анализе гигиенического статуса полости рта у детей младшей возрастной группы были выявлены статистически значимые различия между исследуемыми когортами: индекс налета и индекс КП оказался достоверно

выше у детей с РАС по сравнению с группой сравнения у детей с аутизмом составлял 2,6, а у нормотипичных детей 0,7 ( $p < 0,0001$ ), т.е. частота кариеса у детей с РАС была *3,7 раз больше*, а индекс налета составлял 0,5 0,6 0,6 (у нормотипичных 0,3 0,4 0,4 ( $p < 0,0001$ )), т.е. был 1,5 раза выше [62].

У детей старшей возрастной группы этот показатель был значительно хуже, даже встречались удаленные из-за осложнений кариеса зубы в эстетически значимой зоне. По суммарному кариозному индексу (кп+КПУ) выявлялись статистически значимые различия: в группе детей с РАС индекс составлял в среднем 2,3 2,6 2,82, что более чем вдвое превышает показатели контрольной группы 0,5 0,9 1,3 ( $p < 0,0001$ ). Это было обусловлено не только нарушениями в питании и гигиене, но и изменениями микробного ландшафта полости рта. Индекс налета Пристли у пациентов с РАС составлял 0,6 0,6 0,6, тогда как в группе сравнения — 0,2 0,3 0,4 ( $p < 0,0001$ ), т.е. в 2 раза была выше. Все вышеизложенное свидетельствовало о стойком нарушении навыков гигиены у детей с РАС, что может быть связано как с сенсорной гиперчувствительностью, так и с особенностями поведения и восприятия [62].

Было установлено, что индекс Федора – Володкина в группах старших детей с аутизмом был в 2,6 раза больше, чем у нормотипичных детей. Эффект по Коэну составлял 3,3 **4,1** 5,0, что говорит об очень значимом различии. При оценке индекса Федорова-Володкиной, отражающего уровень гигиены, также были выявлены статистически значимые различия: в группе детей с РАС более 70% обследованных демонстрировали неудовлетворительный гигиенический статус, тогда как в группе сравнения доля таких детей не превышала 20% ( $p < 0,0001$ ) [62].

Так же была выявлена достоверная разница в индексе *Грина*—Вермиллиона, который составлял 2,4 2,5 2,5 (0,5 0,7 0,9,  $p < 0,0001$ ), эффект различий по Коэну был очень высокий = 3,2 4,5 5,8. Т.е. индекс *Грина*—Вермиллиона у детей старшей группы был 3,5 раза больше, чем у нейротипичных детей.

Таким образом, у детей как младшего, так и старшего возраста с РАС отмечается выраженные нарушения по всем основным гигиеническим показателям по сравнению с нейротипичными сверстниками, что подтверждает необходимость

комплексного сопровождения, включающего адаптированное обучение гигиеническим навыкам, родительскую поддержку и междисциплинарное наблюдение [62].

Важным показателем была также оценка пищевых предпочтений и характера жевания и глотания. Было показано, что достоверно на уровне 0,005 подгруппы у детей с РАС и нормотипичных различались по следующим признакам [62]:

- Наличие в меню продуктов, которые нужно жевать (непереработанных): в основной группе с РАС доля таких детей в 2 раза была меньше, чем в контрольной, 68 86 94 % против 33 44 57% ( $p < 0,0002$ ) в младшей группе и у старших детей доля таких детей в 2,2 раза была меньше, чем в контрольной, 87 100 100 % против 32 44 57% ( $p < 0,0001$ ).

- Наличие в меню сырых фруктов: в основной группе старших детей доля таких была меньше, чем в контрольной, 37 49 61 и 64 82 92 ( $p < 0,003$ , нижняя граница 95%-ДИ /1,5) у детей младшей группы и 37 49 62 и 58 77 90 ( $p < 0,01$ ).

- у 64% дети младшего возраста с РАС отмечался более длительный прием пищи более 35 минут, чем у нейротипичных детей в контрольной группе (не более 36%, из них только у 7% - процесс приема пищи более 35 минут).

- Частота пищевых нарушений и стереотипности пищевого поведения была в 1,2 раза выше у детей с РАС.

- У 61% детей младшей группы и у 46% детей старшей группы доминировал инфантильный тип глотания.

Нормотипичные дети глотали со сомкнутыми губами, при этом визуально круговая мышца рта была неподвижна, лицо спокойное, язык располагался позади верхних резцов, у неба.

Некоторые полученные нами данные коррелируют с данными литературы, однако есть и противоречивые моменты о большей частоте пищевых стереотипов, что вероятно связано с разнородностью расстройств аутистического спектра [32, 41, 46, 52, 102, 113, 142, 143].

## 6.2. Анализ микробиоты слюны и кишечника у наблюдаемых пациентов с расстройствами аутистического спектра

Важнейшей задачей было изучение микробиоты детей с РАС. Немногочисленные публикации, посвященные данной проблеме очень разноречивы, что не позволяет оценить характер нарушений микробиома ротовой полости и кишечника, и степени корреляции двух «микробных систем».

Нами было выявлено, что у детей младшего и старшего возраста по – разному нарушается микробиота слюны и кишечника. Показано, что по основным патогенным и условно-патогенным микроорганизмам у детей с 3 – 5,5 лет отмечается достоверная разница между детьми с аутизмом и без аутизма (статистически значимо на уровне 0,005):

*Strep.mutans\_1* \* (кишечник). – 283 302 323 и 34 47 61- (нормотипичные,  $p < 0,0001$ , эф по Коэну 3,2 4,0 4,7, т е разница выраженная).

*Strep.mutans\_2\*\** (слюна) 116 125 135 (29 35 41) ( $p < 0,0001$ , эф по Коэну, - 1,7 2,2 2,8, т е разница существенная).

*Strap.aureus\_1* - 207 227 247 (кишечник). - 33 43 53 (нормотипичные) ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну 2,4 3,0 3,6, т е разница выраженный).

*Strap.aureus 2\*\** (слюна) 59 71 82 (18 23 28) ( $p < 0,0001$ , эф по Коэну, - 0,9 1,4 1,9 т е разница небольшая).

*Helicobacter\_1* - 14 17 21 (кишечник) - 1 2 3 (нормотипичные) ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну 1,0 1,5 2,0 т е эффект умеренный).

*Helicobacter 2\*\** (слюна) 7 9 11 (0 3 8) ( $p < 0,014$ , эф по Коэну, - 0,1 0,3 0,8. т е разница минимальна и не достоверна).

*Candida\_1* (кишечник) 309 370 432 (11 18 25) ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну 1,4 2,0 2,6 т .е. эффект сильный).

*Candida\_2* (слюна) 183 231 280 (15 26 37)  $p < 0,0001$ , эффект по Коэну 0,9 1,4 1,9 т.е. эффект умеренный).

Таким образом, кроме показателя Хеликобактера в слюне, по остальным показателям отмечается достоверная разница значительного содержания патогенных микроорганизмов у детей с РАС по сравнению с нормотипичными. Кроме этого, выявлялось достоверное повышение показателей клостридий, в слюне и кишечнике и корреляция между этими микроорганизмами.

Был проведен корреляционный анализ, который выявил тесную связь между показателями в слюне и кишечнике: по *Helicobacter*  $r = 0,56$   $0,70$   $0,83$  (с 95%-ным ДИ), и между *Strep.mutans* и *Stap.aureus* в кишечнике  $r = 0,05$   $0,27$   $0,45$  (с 95%-ным ДИ), *Candida\_1/Candida\_2*  $r = 0,82$   $0,88$   $0,92$  (с 95%-ным ДИ), *Lactobac 1/Lactobac 2*  $r = 0,06$   $0,26$   $0,46$  (с 95%-ным ДИ).

У детей старшего возраста с аутизмом и без аутизма по всем показателям статистически значимо на уровне 0,005, также выявлялись повышение по всем изучаемым патогенным микроорганизмам по сравнению с нормотипичными детьми (в группе нормотипичных детей средние и медианные значения всех показателей ниже, чем в группе детей с аутизмом). Исключение составляет уровень хеликобактера в слюне: медианные значения статистически значимо не различаются (95% ДИ разности медиан накрывает 0), VS-MPR<10 и лактобактерии (в кишечнике, достоверность не получена).

*Strep.mutans\_1* \* (кишечника) –  $264$   $282$   $300$  и  $28$   $39$   $49$  (нормотипичные,  $p < 0,0001$ , эффект по Коэну  $3,5$   $4,3$   $5,1$  – т. е. разница выраженная).

*Strep.mutans\_2*\*\* (слюна)  $122$   $136$   $151$  ( $44$   $59$   $74$ ) ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну, -  $0,9$   $1,4$   $1,9$  т. е. разница несущественная).

*Stap.aureus\_1* -  $231$   $252$   $272$  (кишечника) -  $35$   $47$   $59$  (нормотипичные) ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну  $2,6$   $3,3$   $3,9$ , т. е. эффект выраженный).

*Stap.aureus\_2*\*\* (слюна)  $99$   $114$   $128$  ( $8$   $13$   $17$ ) ( $p < 0,0001$ , эф по Коэну, -  $1,8$   $2,4$   $3,0$  т. е. разница небольшая).

*Helicobacter\_1* -  $9$   $12$   $15$  (кишечника) -  $1$   $2$   $3$  (нормотипичные) ( $p < 0,0002$ , эффект по Коэну  $0,7$   $1,2$   $1,7$ , т. е. эффект умеренный).

*Helicobacter\_2*\*\* (слюна)  $5$   $7$   $9$  ( $2$   $5$   $7$  - нормотипичные) ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну ничтожный -  $-0,2$   $0,3$   $0,7$ ).

*Candida\_1* (кишечник)  $321\ 383\ 445\ (18\ 27\ 37)$  ( $p < 0,0001$ , эффект по Коэну  $1,4\ 2,0\ 2,6$  т.е. эффект сильный).

*Candida\_2* (слюна)  $201\ 251\ 300\ (7\ 17\ 27)$   $p < 0,0001$ , эффект по Коэну  $1,9\ 1,6\ 2,2$  т.е. эффект умеренный).

*Lactobac* (кишечник)  $3200\ 3452\ 3701\ (3474\ 3791\ 4108)$   $p < 0,143$ , эффект по Коэну  $0,8 - 0,3\ 0,1$  т.е. ничтожный).

*Lactobac* (слюна)  $404\ 433\ 461\ (541\ 571\ 602)$   $p < 0,0001$ , эффект по Коэну  $0,9\ 1,4\ 1,9$  т.е. эффект умеренный).

Таким образом, практический эффект различий средних значений составлял:

*Strep.mutans 2* и *Helicobacter\_1* эффект малый, слабый;

– *Stap.aureus 2* – большой, сильный;

– *Stap.aureus 1* – очень большой, очень сильный;

– *Strep.mutans 1* – исключительно, чрезвычайно большой, сильный [40].

Если сравнивать значения соответствующих коэффициентов корреляции, то можно сделать вывод, что наибольшую корреляцию между кишечником и слюной было выявлено по уровням *Helicobacter*  $r = 0,78\ 0,86\ 0,94$  (с 95%-ным ДИ), *Candida\_1/ Candida\_2*  $r = 0,79\ 0,87\ 0,93$  (с 95%-ным ДИ).

Таким образом:

1. у детей с РАС микробное обсеменение по всем изучаемым показателям патогенным и условно-патогенным (*Strep. mutans*, *Stap.aureus*, *Cl.difficili*, *Candida*, *Cl.perfingens* *Cl. ramosum*) в слюне и кишечнике значительно превышает титры нормотипичных детей такого возраста, (исключение составляет только концентрация *Hellicobacter* в слюне и количество облигатного *Lactobacter* в кишечнике).

2. Отмечается достоверная корреляция между микробиотой слюны и кишечника у детей старшего и младшего возраста:

*Candida*, *Cl.perfingens* *Cl. ramosum*, *Cl.difficili*, *Hellicobacter*, особенно у *Candida* и отсутствует достоверная корреляция (но есть тенденция) между *Strep. mutans*, *Stap.aureus*.

3. Наибольшая корреляция и у детей младшего и старшего возраста в слюне и в кишечнике по уровню *Candida albicans*, что подтверждает ее важную патогенетическую роль в нарушениях функции ЖКТ у детей с аутизмом и необходимость применения антикандидозной диеты (а именно исключения блюд с высоким содержанием сахаров), а также применения «ощелачивающих» продуктов. Верифицировано, что у детей с РАС в среднем в 8-12 раз обсемененность кандидой в ротовой полости и в кишечнике выше, чем у нормотипичных детей той же возрастной группы [62].

### **6.3. Динамическое наблюдение детей на фоне применения пенки с молочными ферментами и оральным пробиотиком *Streptococcus salivarius***

#### **К12**

В группе пациентов младшей группы, применявших пенку, средние значения индекса налета на момент включения в исследование составляли  $0,5 \ 0,5 \ 0,6$ . Через месяц было отмечено достоверное снижение до  $0,4 \ 0,4 \ 0,5$ , и спустя два месяца после завершения терапии индекс оставался стабильным —  $0,4 \ 0,4 \ 0,5$  ( $p < 0,0001$ ) [62].

В группе младших пациентов, получавших пробиотик *Streptococcus salivarius* К12, исходное значения индекса налета составляло  $0,5 \ 0,6 \ 0,7$ . Через 3 месяца показатель составил  $0,4 \ 0,4 \ 0,5$ , что свидетельствует о более отсроченном, но продолжительном терапевтическом эффекте. Структура группы, применявшей пенку по индексу кп статистически значимо не изменилась. Через 3 месяца по сравнению с началом коррекции наблюдались статистически значимые на уровне 0,05 (VS-MPR=10,2, т.е. свидетельство в пользу альтернативной гипотезы сильное) изменения по налету: снизилась доля «неудовлетворительно», повысилась доля «удовлетворительно» практически в 2 раза ( $21 \ 35 \ 53$  %, через месяц  $44 \ 61 \ 77$  % и через 3 месяца -  $57 \ 74 \ 87$  % пациентов, ( $p < 0,007$ , V Крамера 0,31) [62, 74]. На уровне значимости 0,05 также наблюдаются изменения по налету Пристли (VS-MPR=3,5): снизилась доля «есть», остальные доли без изменений, т.е. результат

неопределенный. В обоих случаях взаимосвязь между периодом и структурой была средней.

У младших детей, применявших оральный пробиотик, по индексу КП показатели были статистически значимы на уровне 0,05 ( $VS-MPR=2,7$ ), т е неопределенные. Различия в структуре по налету через 1 месяц по сравнению с первоначальным результатом, статистически были значимы на уровне 0,05, через 3 месяца – на уровне 0,005: доля «удовлетворительно» выросла, связь между периодом и структурой сильная. Процент детей с удовлетворительной гигиеной «вырос» с  $6\ 16_{31}\%$  до  $30\ 47_{64}\%$  и через 3 месяца до  $52\ 69_{83}\%$ .

Таким образом, в обеих группах младших детей, на фоне разных типов коррекции отмечается положительная динамика в нивелирование выраженности налета и налета Пристли через 1 и 3 месяца наблюдения и отмечается тенденция к улучшению в структуре обеих подгрупп ( $p<0,05$ ) по индексу КП.

Что касается пациентов старшей группы (с 5 лет 7 мес до 9 лет), то отмечались следующие результаты [62]:

1. индекс налета Пристли у пациентов с РАС составлял  $0,6\ 0,6_{0,6}$ , тогда как в группе сравнения  $0,2\ 0,3_{0,4}$  ( $p<0,0001$ ).

2. на фоне коррекции отмечалась снижение выраженности налета с  $0,6\ 0,6_{0,6}$  до  $0,4\ 0,4_{0,4}$  ( $p<0,0001$ ), доля «удовлетворительно» по налету выросла с  $3\ 10_{24}\%$  до  $49\ 67_{81}\%$ , связь между периодом и структурой была сильная, т е через 3 месяца эффект был выраженнее, чем через месяц.

По суммарному кариозному индексу (КП+КПУ) также выявлены статистически значимые различия: в группе детей с РАС индекс составлял в среднем  $2,3\ 2,6_{2,82}$ , что более чем вдвое превышает показатели контрольной группы  $0,5\ 0,9_{1,3}$  ( $p<0,0001$ ). Изменения в структуре старшей группы на фоне коррекции пенкой по индексу Кр+Кри не выявили достоверной динамики [62].

На фоне терапии пенкой с молочными ферментами по индексу Грин-Вермиллиона отмечались статистически значимы на уровне 0,005 изменения, сила связи между периодом и структурой сильная: через 1 месяц снизилась доля

«плохо» с 11,23<sub>40</sub> % до 0,0<sub>10</sub> % ( $p < 0,001$  /коэф. Крамера 0,41), в 3 раза повысилась количество детей с удовлетворительной гигиеной.

Различия в структуре по индексу Федора-Володкина статистически были значимы на уровне 0,05 (VS-MPR=11) и через 3 месяца увеличилась доля «неудовлетворительно», т. е. отмечался внутригрупповой «переход» детей от «очень плохо» к «неудовлетворительно» и были выявлены дети с оценкой индекса Федора-Володкина до 2 (т. е. удовлетворительно).

На фоне терапии оральным пробиотиком различия в структуре по налету через 3 месяца по сравнению с первоначальными данными (0,5<sub>0,6</sub> 0,6) были достоверно статистически значимы, по сравнению с периодом «через месяц» - 0,0<sub>0,1</sub> 0,1 (  $p < 0,002$ , коэфф. Коуэна 1,0<sub>1,7</sub> 2,4, средний), доля «удовлетворительная» гигиена выросла в 2,2 раза с 5<sub>13</sub> 28 % до 15<sub>29</sub> 46 %, доля «неудовлетворительно» снизилась практически снизилась в 2,7 раз (с 72<sub>87</sub> 95 % до 18<sub>32</sub> 50 %). Через 1 месяц статистически значимых изменений по сравнению с первоначальными наблюдалось с достоверностью 0,05.

Различия в структуре по индексу Кр+Кри: через 1 месяц повысилась доля «0», далее не изменялась.

Различия в структуре по налету Пристли: через 3 месяца по сравнению с первоначальными доля детей с налетом снизилась с 26<sub>42</sub> 59 % до 6<sub>16</sub> 32 %, а через 3 месяца до 1<sub>6</sub> 19 % ( $p < 0,002$ , V Крамера = 0,38).

Результаты попарных апостериорных сравнений показателей индекса Федорова- Володкиной в разные периоды показали достоверное его снижение с 3,1<sub>3,3</sub> 3,5 до 2,7<sub>2,9</sub> 3,1 ( $p < 0,0003$ ) при использовании пенки и с 3,0<sub>3,3</sub> 3,6 до 2,5<sub>2,8</sub> 3,0 ( $p < 0,0001$ ) при применении пробиотического комплекса *Streptococcus salivarius* K12 [62].

Различия в структуре по индексу Грин-Вемилион: через 1 месяц значительно снизилась доля «плохо» (более (>2,6 раз)) с 26<sub>42</sub> 59 %, до 0<sub>3</sub> 14 % ( $p < 0,0001$ ). Через 3 месяца по сравнению с первоначальными данными повысилась доля «удовлетворительно» у 18<sub>32</sub> 50 % детей старшей группы.

Таким образом, результаты сравнения разных методов коррекции показали, что у пациентов старшей группы отмечалось достоверное снижение индекса налета с  $0,6 \pm 0,6$  до  $0,2 \pm 0,3$  (в группе детей, применяющих пенку и с  $0,2 \pm 0,6$  до  $0,0 \pm 0,2$  в группе детей, получающих пробиотик *Streptococcus salivarius* K12; коэффициент эффекта по Коэну составил  $2,9 \pm 2,1$  и  $2,7 \pm 2,0$  соответственно, что соответствует высокому уровню клинической значимости и указывает на выраженное снижение микробной нагрузки в полости рта [62].

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в эффективности между группами, в группе детей, получавших оральный пробиотик отмечалась более выраженная линейность снижения показателя, что может свидетельствовать о потенциальной предсказуемости клинического ответа [62].

Дополнительно зарегистрировано снижение удельного веса пациентов с крайне неудовлетворительным гигиеническим индексом (значения выше 3,5) на 22% в группе детей, принимавших пробиотик *Streptococcus salivarius* K12, что имеет важное профилактическое значение [62].

Сравнительный анализ групп на разных методах коррекции показывает, что происходит снижение показателей налета за 1 месяц во всех группах (вырезы – ДИ медианы накладываются для всех групп).

По показателям микробиоты кишечника и слюны у детей младшей группы на фоне коррекции отмечалась положительная динамика, представленная в таблице 42. Достоверной разницы между группами с разной коррекцией получено не было.

Таблица 42 – Динамика показателей микробиоты на фоне терапии у детей младшего возраста [31]

| Микробиота | Достоверная разница результатов ( $p < 0,005$ )  | Отсутствие достоверной разницы  |
|------------|--|---|
| Слюна      | <i>Helicobacter</i> через 1 мес<br><i>Staph aureus</i> через 1 мес<br><i>Streptococcus mutans</i> через 1 мес<br><i>Cl.ramosus</i> через 1 мес<br><i>Candida</i> через 1 и 3 месяца<br><i>Lactobact</i> через 1 и 3 месяца | <i>Candida</i> через 1 месяц, через 3 месяца<br><i>Helicobacter</i> через 1 месяц, через 3 месяца<br><i>Helicobacter</i> через 3 месяца<br><i>Strep.mutans</i> через 3 месяца |

## Продолжение таблицы 42

|                |  |   |
|----------------|--|---|
| Кишечная флора | <i>Helicobacter</i> через 1 и 3 мес<br><i>Staph aureus</i> через 1 и 3 мес<br><i>Streptococcus mutans</i> через 1 и 3 мес<br><i>Cl.ramosus</i> через 1 и 3 мес<br><i>Candida</i> через 1 месяц | <i>Lactobac</i> через 1 месяц и через 3 месяца<br><i>Candida</i> через 3 месяца<br><i>Cl.perfingens</i> через 1 месяц, через 3 месяца |
|----------------|--|---|

У детей старшего возраста различия статистически значимые изменения по показателям микробиоты слюны отмечались по показателям *Strep.mutans* (VS-MPR= 6,3), *Strap.aureus* (VS-MPR=5,2) и *Lactobac* (VS-MPR=9,2).

Межгрупповое сравнение не выявило статистически значимых различий, однако в группе детей, получавших пробиотик *Streptococcus salivarius* K12, в ряде случаев отмечался более стойкий эффект, что, вероятно, связано с механизмом колонизации слизистой полезными штаммами и блокировкой патогенных бактерий через продукцию BLIS-субстанций [62].

Таблица 43 – Динамика показателей микробиоты на фоне терапии у детей старшего возраста [31]

| Микробиота     | Достоверная разница результатов (p<0,005)   | Отсутствие достоверной разницы  |
|----------------|---|---|
| Слюна          | <i>Staph aureus</i> через 1 мес<br><i>Streptococcus mutans</i> через 1 мес<br><i>Lactobact</i> через 1 и 3 месяца<br><i>Cl.perfingens</i> через 1 и 3 месяца  | <i>Candida</i> через 1 месяц, через 3 месяца<br><i>Helicobacter</i> через 1 месяц, через 3 месяца<br><i>Strep.mutans</i> через 3 месяца |
| Кишечная флора | <i>Helicobacter</i> через 1 и 3 мес<br><i>Staph aureus</i> через 1 и 3 мес<br><i>Streptococcus mutans</i> через 1 и 3 мес<br><i>Cl.ramosus</i> через 1 и 3 мес<br><i>Cl.perfingens</i> через 3 месяца<br><i>Cl.difficile</i> через 3 месяца | <i>Cl.perfingens</i> через 1 месяц,<br><i>Cl.difficile</i> через 3 месяца   |

Такие данные указывают на возможность транслокации патогенных микроорганизмов в условиях нарушенного местного и общего иммунитета, что требует дальнейшего изучения оценки роли микробиоты в патогенезе стоматологических и гастроинтестинальных проявлений у детей с РАС.

Анализ родительской оценки коррекции показал, что применению пенки с молочными ферментами и оральным пробиотиком у детей младшего возраста выявил большую удовлетворенность от коррекции в группе орального пробиотика у (77 91<sub>97/68</sub> 84<sub>94</sub>,  $p < 0,508$ ).

У детей старшего возраста полностью удовлетворены коррекцией были родители в группе, получавшей пенку с молочными ферментами (практически в 2 раза больше, чем на оральном пробиотике (5 13<sub>29/1</sub> 6<sub>19</sub>  $p < 0,399$ ).

Однако общее число родителей, которые были удовлетворены терапией оральным пробиотиком *Streptococcus salivarius* K12, было больше (72 87<sub>95/56</sub> 73<sub>87</sub>). Статистические расчеты не выявили достоверной разницы между группами коррекции по показателям родительской оценки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные подтверждают высокую распространенность стоматологических заболеваний у детей с РАС и необходимость разработки специализированных профилактических подходов для этой категории пациентов. Результаты исследования демонстрируют, что дети с РАС значительно чаще имеют выраженный зубной налет и кариозные поражения по сравнению с нормотипичными сверстниками [62]. С учетом таких нарушений необходима своевременная маршрутизация этой когорты детей, со стороны неврологов и психиатров к стоматологам для превентации и коррекции проблем ротовой полости.

Осложнения в проведение гигиенических процедур у детей с РАС являются следствием комплекса таких факторов, как нарушение сенсорной интеграции, отвращение к зубной щетке, низкая мотивация и трудности в обучении навыкам самообслуживания. Это делает актуальным поиск простых, биодоступных и нейтральных по сенсорному восприятию профилактических средств, таких как пенка с кальцием и молочными ферментами и пероральные пробиотики [62].

Особое внимание заслуживают изменения в составе микробиоты. Полученные результаты подтверждают наличие выраженного дисбиоза у детей с РАС как в полости рта, так и в кишечнике. При этом отмечается перекрестная корреляция по патогенным штаммам (*S. aureus*, *H. pylori*), что свидетельствует о системном характере нарушений микробиоты. Эти данные подтверждают гипотезу «ось кишечник–мозг–ротовая полость» и подчеркивают значимость микробиологического мониторинга у данной когорты пациентов [62].

Все вышеизложенное диктует необходимость мультидисциплинарного сопровождение этой когорты детей со стороны неврологов, психиатров, гастроэнтерологов, стоматологов.

Важно отметить, что достоверных различий между двумя типами профилактики по конечной эффективности выявлено не было. Это указывает на равнозначность применения как пенки с кальцием, так и пробиотика в рамках

мультифакторной профилактики, а также дает врачу возможность индивидуализировать выбор профилактического средства с учетом предпочтений семьи и сенсорного профиля ребенка [62].

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют рекомендовать включение пенки с молочными ферментами и пробиотика *S. salivarius* K12 в программу профилактики стоматологических заболеваний у детей с РАС.

## ВЫВОДЫ

1. Дети с расстройствами аутистического спектра получают стоматологическую помощь в среднем на год позже, чем нормотипичные дети ( $3,9 \pm 1,6$  лет и  $2,9 \pm 1,5$  лет соответственно,  $p < 0,0001$ ), что связано со сложностями коммуникации этих детей, с одной стороны, и решением комплекса коморбидных задач, с другой стороны.

2. Дети с РАС реже нормотипичных детей придерживаются традиционной двукратной гигиенической процедуры чистки зубов: в младшей группе - в 2 раза реже (только 19 29 41%), а в старшей - в 3,5 раза. При сравнительном анализе гигиенического состояния полости рта у детей с РАС младшей возрастной группы (3-5,5 лет) выявлены статистически значимые различия между индексом налета и индексом КП по сравнению с нормотипичными детьми (2,6 и 0,7 соответственно,  $p < 0,0001$ ), т. е. частота кариеса у детей с РАС в 3,7 раз больше, а индекс налета составлял  $0,5 \ 0,6 \ 0,6$  (у нормотипичных  $0,3 \ 0,4 \ 0,4$  ( $p < 0,0001$ )), т. е. был 1,5 раза выше.

3. У детей старшей возрастной группы с РАС (5 лет 7 мес. – 9 лет) индекс КП+КПУ составлял в среднем  $2,3 \ 2,6 \ 2,82$ , что более чем вдвое превышало показатели контрольной группы  $0,5 \ 0,9 \ 1,3$  ( $p < 0,0001$ ). Индекс Федорова – Володкиной был в 2,6 раза больше, чем у нормотипичных детей (эффект по Коэну составлял  $3,3 \ 4,1 \ 5,0$ ,  $p < 0,0001$ ), а индекс Грина—Вермиллиона – в 3,5 раза больше ( $2,4 \ 2,5 \ 2,5 / 0,5 \ 0,7 \ 0,9 / p < 0,0001$ , эффект различий по Коэну был также очень высокий =  $3,2 \ 4,5 \ 5,8$ ).

4. У детей с РАС установлены значительные проблемы с пищевым поведением, жеванием и глотанием: наличие в меню переработанных продуктов было в 2 раза меньше, чем в контрольной группе,  $68 \ 86 \ 94$  % против  $33 \ 44 \ 57$  % ( $p < 0,0002$ ) в младшей и старшей группах доля таких пациентов в 2,2 раза меньше, чем в контрольной,  $87 \ 100 \ 100$  % против  $32 \ 44 \ 57$  % ( $p < 0,0001$ ). Наличие в меню сырых фруктов у детей старшего возраста с РАС было меньше, чем в контрольной группе,  $37 \ 49 \ 61$  и  $64 \ 82 \ 92$  ( $p < 0,003$ , нижняя граница 95% - ДИ /1,5), а у детей младшей группы  $37 \ 49 \ 62$  и  $58 \ 77 \ 90$  ( $p < 0,01$ ). У 61% детей с РАС младшей группы и у 46% детей старшей группы доминировал инфантильный тип глотания.

5. У детей с РАС младшей группы отмечено существенное повышение уровня *Strep.mutans*, *Strep.aureus*, *Helicobacter*, *Candida*, *Clostridia* в кишечнике и слюне (за исключением *Helicobacter* в слюне) -  $7,9_{11}$  ( $0,3_{8}$ ) ( $p < 0,014$ , эффект по Коэну,  $-0,1_{0,3}$   $0,8_{0,8}$ ). Корреляционный анализ выявил тесную связь между показателями в слюне и кишечнике: *Helicobacter* ( $r = 0,56_{0,70}$   $0,83_{0,83}$ ) (с 95%-ным ДИ), *Candida* ( $r = 0,82_{0,88}$   $0,92_{0,92}$  (с 95%-ным ДИ)), *Lactobacter* ( $r = 0,06_{0,26}$   $0,46_{0,46}$ ) (с 95%-ным ДИ).

6. У детей старшего возраста с РАС выявлено достоверное повышение количества основных патогенных микроорганизмов: *Strep.mutans*, *Strep.aureus*, *Helicobacter*, *Candida*, *Clostridia*, *Lactobacter* по сравнению с нормотипичными детьми (кроме *Helicobacter* в слюне, медианные значения статистически значимо не различались (95% ДИ разности медиан накрывало 0, VS-MPR < 10). Наибольшая корреляция в слюне и в кишечнике у детей старшего возраста была установлена по содержанию *Candida albicans*, ( $r = 0,79_{0,87}$   $0,93_{0,93}$ , с 95%-ным ДИ), что верифицировало ее важную патогенетическую роль в нарушениях функции ЖКТ.

7. У пациентов младшей группы, применявших пенку с молочными ферментами, через месяц было отмечено достоверное снижение средних значений индекса налета до  $0,4_{0,4}$   $0,5_{0,5}$ , и через 3 месяца индекс оставался стабильным —  $0,4_{0,4}$   $0,5_{0,5}$  ( $p < 0,0001$ ). Индекс кп статистически значимо не изменился (VS-MPR = 10,2). В группе пациентов младшего возраста, получавших пробиотик *Streptococcus salivarius* K12, исходное значение индекса налета составляло  $0,5_{0,6}$   $0,7_{0,7}$ , через 3 месяца -  $0,4_{0,4}$   $0,5_{0,5}$ , что свидетельствует о более отсроченном, но продолжительном терапевтическом эффекте. По индексу кп показатели статистически были значимы на уровне 0,05 (VS-MPR = 2,7). Процент детей с удовлетворительной гигиеной вырос с  $6_{16}$   $31_{31}$  % до  $30_{47}$   $64_{64}$  % и через 3 месяца до  $52_{69}$   $83_{83}$  %.

8. У детей старшей группы на фоне коррекции пенкой с молочными ферментами отмечалось снижение выраженности зубного налета с  $0,6_{0,6}$   $0,6_{0,6}$  до  $0,4_{0,4}$   $0,4_{0,4}$  ( $p < 0,0001$ ), доля «удовлетворительно» по налету выросла с  $3_{10}$   $24_{24}$  % до  $49_{67}$   $81_{81}$  %, через 3 месяца эффект был выраженнее, чем через месяц. По индексу

кп+КПУ достоверных изменений получено не было. Индекс Грина -Вермиллиона через 1 месяц снизился по доли «плохо» с  $11\ 23\ 40\ %$  до  $0\ 10\ %$  ( $p < 0,001$  /коэф. Крамера 0,41), в 3 раза повысилось количество детей с удовлетворительной гигиеной рта.

9. На фоне терапии оральным пробиотиком *Streptococcus salivarius* K12 у детей старшей группы показатель зубного налета достоверно снизился с  $0,2\ 0,6\ 0,9$  до  $0,0\ 0,2\ 1,2$ , (коэффициент эффекта по Коэну составил  $2,9\ 2,1\ 1,4$ ), доля «удовлетворительная гигиена» выросла в 2,2 раза с  $5\ 13\ 28\ %$  до  $15\ 29\ 46\ %$ , доля «неудовлетворительно» снизилась в 2,7 раза (с  $72\ 87\ 95\ %$  до  $18\ 32\ 50\ %$ ). По индексу кп+КПУ достоверной разницы получено не было, что возможно требовало более длительного наблюдения. По индексу Грина-Вермиллиона: через 1 месяц значительно снизилась доля детей с плохой гигиеной рта с  $26\ 42\ 59\ %$ , до  $0\ 3\ 14\ %$  ( $p < 0,0001$ ), а через 3 месяца повысилась доля «удовлетворительно» у  $18\ 32\ 50\ %$  детей старшей группы. В группе детей, получавших пробиотик *Streptococcus salivarius* K12 отмечался более стойкий эффект, что, вероятно, связано с механизмом колонизации слизистой оболочки полезными штаммами и блокировкой патогенных бактерий через продукцию BLIS-субстанций.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети с РАС значительно чаще имеют выраженный зубной налет и кариозные поражения по сравнению с нормотипичными сверстниками; с учетом этого необходима своевременная маршрутизация такой когорты детей со стороны неврологов и психиатров к стоматологам для превенции проблем ротовой полости не позднее 2,5-3-летнего возраста.

2. Наличие выраженного дисбиоза у детей с РАС как в полости рта, так и в кишечнике диктует необходимость их мультидисциплинарного сопровождения со стороны неврологов, психиатров, гастроэнтерологов, стоматологов.

3. Применение разработанной и адаптированной под детей с РАС шкалы нарушения пищевого поведения, жевания и глотания позволит своевременно выделить подобных пациентов и сформировать персонализированные задачи перед врачами-неврологами и психиатрами, а также АВА-педагогами для контроля и инкрементности этих важнейших функций.

4. Дети с РАС требуют большого временного фактора подготовки к стоматологическому приему, психологических приемов адаптации с элементами игровой деятельности, что диктует наличие специальных знаний и навыков у врача-стоматолога.

5. Полученные результаты эффективности и безопасности применяемой пенки с кальцием и молочными ферментами и пробиотика *S. salivarius* K12 позволяют рекомендовать их в программу профилактики стоматологических заболеваний у детей с РАС. Равнозначность эффективности применения как пенки с кальцием, так и пробиотика в рамках мультифакторной профилактики дают возможность врачу индивидуализировать выбор профилактического средства с учетом предпочтений семьи и сенсорного профиля ребенка, а также с учетом стоматологического статуса пациента. В тяжелых случаях выраженного кариозного процесса и микробной обсемененности можно рекомендовать совместное использование профилактических средств.

Пенку с молочными ферментами, содержащую биодоступный органический кальций, применяют в дозировке 2–3 нажатия дозатора один раз в день после чистки зубов, курсом 30 дней. Пероральный пробиотик *Streptococcus salivarius* K12 - в дозе 1 таблетка на ночь не менее 30 дней (вопрос о более длительном приеме решается персонализировано, до 60- 90 дней).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

РАС – расстройства аутистического спектра

МКБ – международная классификация болезней

ДРД – дезинтегративное расстройства детства

ДОРР – другие общие расстройства развития

Синдром ФМД – синдром Фелана-МакДермида

кп – кариес+пломба

КПУ – кариес+пломба+удаленные зубы

111 группа - дети с подтвержденным РАС, в возрасте до 5 лет 6 мес, применявшие для коррекции гигиенического статуса пенку с молочными ферментами

112 группа – дети с подтвержденным РАС, в возрасте с 5 лет 7 мес. до 9 лет, применявшие для коррекции гигиенического статуса пенку с молочными ферментами

121 группа - дети с подтвержденным РАС, в возрасте до 5,5 лет, применявшие для коррекции гигиенического статуса ротовой полости оральный пробиотик *Streptococcus salivarius* K12

122 группа - дети с подтвержденным РАС, в возрасте от 5 лет 6 мес до 9 лет, применявшие для коррекции гигиенических проблем оральный пробиотик *Streptococcus salivarius* K12

21 – нормотипичные дети младшего возраста

22 – нормотипичные дети старшего возраста

*Candida alb* – *Candida albicans*

*Stapyl.aureus* – *Staphylococcus aureus*

*Cl.perfingeus* – *Clostridia perfingeus*

*Cl.ramnosum* - *Clostridia rhamnosum*

*Lact.* – *Lactobacteria*

*Strep.mutans* - *Streptococcus mutans*

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамова, И. В. Особенности стоматологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра / И. В. Абрамова, Е. С. Побережная // Проблемы стоматологии. – 2020. – Т. 15. – № 2. – С. 45-50.
2. Алексеева, Е. О. Эффективность программы профилактики стоматологических заболеваний у детей с аутизмом / Е. О. Алексеева, А. М. Ковалевский // Клиническая стоматология. – 2019. – № 3. – С. 62-63.
3. Алимский, А. В. Организация стоматологической помощи детям с ограниченными возможностями здоровья: методические рекомендации / А. В. Алимский, О. В. Зайцева. – Москва: МГМСУ, 2019. – 64 с.
4. Алимский, А. В. Современные подходы к коррекции микробиома полости рта / А. В. Алимский // Стоматолог. – 2022. – № 4. – С. 55-60.
5. Баранова, Н. Ю. Микробиом полости рта как фактор риска развития кариеса у детей с РАС / Н. Ю. Баранова, С. М. Кривцова // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 45-51.
6. Безгодова, А. А. Этиопатогенез расстройств аутистического спектра: современные аспекты проблемы / А. А. Безгодова, М. В. Злоказова // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 25-28.
7. Белова, А. Н. Нейробиологические основы расстройств аутистического спектра / А. Н. Белова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 8. – С. 112-118.
8. Благонравова, А. С. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 1. Особенности кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра / А. С. Благонравова, Т. В. Жилыева, Д. В. Квашнина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98. – № 1. – С. 65-72. – DOI: 10.36233/0372-9311-62.

9. Вагнер, В. Д. Стоматологическая заболеваемость у детей с нарушениями психоневрологического развития / В. Д. Вагнер, В. В. Грошенков // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 12-16.
10. Васюков, С. А. Применение методов прикладного анализа поведения для снижения тревожности у детей с аутизмом на стоматологическом приеме / С. А. Васюков, М. П. Лебедева // Аутизм и нарушения развития. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 23-30.
11. Влияние дисбиоза кишечника на течение расстройств аутистического спектра у детей: обзор литературы / Э. О. Григорьянц, Ю. В. Червинец, В. М. Червинец, Е. С. Румянцева // Астраханский медицинский журнал. – 2024. – Т. 19. – № 4. – С. 16-30. – DOI: 10.17021/1992-6499-2024-4-16-30.
12. Влияние омега-3 жирных кислот на высшие когнитивные функции у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью / Л. Г. Хачатрян, Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова [и др.] // Детская и подростковая реабилитация. – 2024. – № 1(51). – С. 19-31.
13. Вопросы оказания стоматологической помощи детям с заболеваниями психоневрологического спектра / при консульт. поддерж. С. А. Николаенко. – Красноярск, ООО «Торза». – 32 с.
14. Гайдомак, К. И. Особенности лечения и адаптации детей с аутистическими расстройствами на стоматологическом приеме / К. И. Гайдомак, Е. В. Екимов // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 2. – № 4. – С. 40-48. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50115571>.
15. Горюнова, А. В. Классификационные метаморфозы аутизма в детской психиатрии / А. В. Горюнова, А. В. Горюнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 11-2. – С. 5-11.
16. Григорьева, О. В. Влияние пробиотиков на состояние кишечной микробиоты и поведенческие симптомы у детей с РАС / О. В. Григорьева, Т. К. Семенова // Педиатрия. – 2022. – Т. 101. – № 3. – С. 156-162.
17. Грошенков, В. В. Анализ стоматологического здоровья детей с РАС / В. В. Грошенков // Институт стоматологии. – 2021. – № 2(89). – С. 78-79.

18. Дегтяренко, Е. В. Стоматологическая патология у детей с атопическим дерматитом и дисэлементозом: особенности патогенеза, клинического течения, лечения и профилактики : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Дегтяренко Елена Васильевна; ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России. – Донецк, 2025. – 321 с.
19. Денисова, Е. Г. Клинико-иммунологические аспекты связи кишечника и мозга при аутизме / Е. Г. Денисова, В. П. Медведев // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – № 5. – С. 512-519.
20. Диспраксия у детей / под ред. В. М. Шайтор, В. Д. Емельянова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 108 с.
21. Дмитриенко, С. В. Анатомия зубов человека: учебное пособие / С. В. Дмитриенко, В. М. Яковлева. – Волгоград: ВолгМУ, 2020. – 120 с.
22. Донцова, А. С. Совершенствование стоматологической абилитации детей с расстройствами аутистического спектра : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Донцова Альбина Салаватовна; Кубанский государственный медицинский университет. – Краснодар, 2025. – 165 с.
23. Еловикова, Т. М. Комплексная реабилитация детей с РАС в стоматологии / Т. М. Еловикова, Н. В. Кобиас // Стоматолог-практик. – 2019. – № 3. – С. 34-38.
24. Ермакова, М. К. Сравнительный анализ эффективности различных методов чистки зубов у детей с расстройствами аутистического спектра / М. К. Ермакова // Стоматолог-практик. – 2023. – № 2. – С. 28-33.
25. Жукова, И. В. Роль семьи в формировании гигиенических навыков полости рта у ребенка с аутизмом / И. В. Жукова // Семейная медицина. – 2022. – № 5. – С. 67-72.
26. Зайцева, О. В. Применение визуальных расписаний в стоматологии для детей с РАС / О. В. Зайцева // Детская стоматология и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 55-60.
27. Зотова, Л. Н. Психологическая подготовка детей с РАС к стоматологическим вмешательствам с использованием технологий виртуальной реальности / Л. Н.

- Зотова, А. Б. Петров // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реанимации. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 88-95.
28. Иванов, С. Ю. Карлес зубов у детей с аутизмом / С. Ю. Иванов // Российский стоматологический журнал. – 2018. – № 22(1). – С. 40-43.
29. Ильина, С. Г. Особенности метаболизма кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра / С. Г. Ильина // Биомедицинская химия. – 2021. – Т. 67. – № 4. – С. 311-320.
30. Казаковцев, Б. А. МКБ-10. Психические расстройства и расстройства поведения / Б. А. Казаковцев, В. В. Голланд. – Москва: Прометей, 2020. – 584 с.
31. Касанаве, Е. В. Соматические особенности детей с задержками психоречевого развития : специальность 14.01.08. «Педиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Касанаве Елена Викторовна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 141 с.
32. Кисельникова, Л. П. Оказание стоматологической помощи детям с расстройствами аутистического спектра / Л. П. Кисельникова, Л. Н. Дроботько, К. Б. Милосердова // Аутизм и нарушения развития. – 2017. – Т. 15. – № 3. – С. 9-15.
33. Кисельникова, Л. П. Современные подходы к профилактике кариеса у детей с сенсорными нарушениями / Л. П. Кисельникова, Л. Н. Дроботько // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2020. – № 2. – С. 102-107.
34. Кобиас, Н. В. Психологические аспекты стоматологического приема детей с РАС / Н. В. Кобиас // Стоматология для всех. – 2021. – № 4. – С. 26-29.
35. Ковалева, А. Ю. Эффективность применения пробиотика Бактоблис для профилактики заболеваний полости рта / А. Ю. Ковалева, И. А. Эйдельштейн, Н. С. Ковалева // Актуальные проблемы детской стоматологии и ортодонтии : Сборник научных статей XI международной научно-практической конференции по детской стоматологии в рамках IV Дальневосточного Стоматологического конгресса, Хабаровск, 15 октября 2021 года / Под редакцией А.А. Антоновой. –

Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2021. – С. 101-104.

36. Коваленко, Ю. Ю. Анализ стоматологической помощи детям с ОВЗ в крупном мегаполисе / Ю. Ю. Коваленко, О. П. Сидоренко // Организация здравоохранения. – 2020. – № 3. – С. 55-62.

37. Комплексная оценка эффективности безглютеновой и безказеиновой диеты у детей с задержками психоречевого развития / Л. Г. Хачатрян, Е. В. Касанаве, Д. Е. Вадиян [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20. – № 2. – С. 5-16. – DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-5-16.

38. Королева, В. А. Генетические и эпигенетические факторы риска развития аутизма / В. А. Королева // Медицинская генетика. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 3-10.

39. Кунин, А. А. Состояние тканей пародонта у детей с расстройствами аутистического спектра / А. А. Кунин, С. Т. Сохов // Пародонтология. – 2019. – Т. 24. – № 2(91). – С. 132-135.

40. Кусраева, Д. Т. Оптимизация методов комбинированной терапии гангренозной пиодермии на основании разработки диагностического алгоритма обследования больного : специальность 3.1.23. «Дерматовенерология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Кусраева Диана Теймуразовна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 175 с.

41. Лапин, С. В. Взаимосвязь между тяжестью стоматологического заболевания и уровнем сенсорной чувствительности у детей с РАС / С. В. Лапин // Стоматология для всех. – 2023. – № 1(112). – С. 44-49.

42. Лепехова, А. А. Разработка диагностических биомаркеров для персонифицированной терапии больных тяжелыми буллезными дерматозами : специальности 3.1.23. Дерматовенерология, 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Лепехова Анфиса Александровна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский

университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2026. – 355 с.

43. Луцкая, И. К. Визуальная поддержка как метод адаптации ребенка с РАС в стоматологии / И. К. Луцкая, Ю. О. Федорова // Клиническая стоматология. – 2022. – № 1. – С. 84-87.

44. Любченко, А. В. Хирургическая коррекция средней зоны лица у пациентов с врожденными, генетическими и эндокринологическими заболеваниями : специальность 3.1.16. «Пластическая хирургия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Любченко Анастасия Викторовна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 152 с.

45. Лямцева, М. П. Пути повышения эффективности стоматологической реабилитации у детей с расстройствами аутистического спектра : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Лямцева Мария Петровна; Российский университет медицины. – Москва, 2023. – 149 с.

46. Макушкин, Е. В. Распространенность аутизма: подлинная и мнимая / Е. В. Макушкин, И. В. Макаров, В. Э. Пашковский // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 2. – С. 80-86. – DOI: 10.17116/jnevro201911902180.

47. Мартыненко, Д. М. Клинико-морфологическое исследование влияния новой коронавирусной инфекции SARS-COV-2 на манифестацию и течение хронических дерматозов : специальность 3.1.23. «Дерматовенерология» ; 3.3.2. «Патологическая анатомия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Мартыненко Дарья Марковна ; Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 130 с.

48. Михайлова, Е. С. Применение пробиотиков в комплексной профилактике кариеса у детей / Е. С. Михайлова, Е. А. Сатыго // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 205-210.

49. Мнацаканян, А. Г. Опыт применения методов АВА-терапии для формирования навыков гигиены полости рта / А. Г. Мнацаканян, С. В. Чуйкин // Аутизм и нарушения развития. – 2020. – Т. 18. – № 1 (66). – С. 45-52.
50. Морозов, А. В. Новые подходы к диагностике и коррекции oral-motor нарушений у детей с аутизмом / А. В. Морозов, Е. Д. Сафронова // Дефектология. – 2021. – № 5. – С. 34-42.
51. Нарушение сна у детей: сложности диагностики и коррекции / Л. Г. Хачатрян, Н. А. Геппе, Д. Е. Вадиян [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19. – № 6. – С. 66-76.
52. Никифорова, Е. В. Эффективность использования безглютеновой диеты у детей с РАС и сопутствующей гастроэнтерологической патологией / Е. В. Никифорова // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20. – № 4. – С. 25-31.
53. Олескин, А. В. Межмикробные химические взаимодействия и диалог микробиота–хозяин: роль нейромедиаторов / А. В. Олескин, Г. И. Эль-Регистан, Б. А. Шендеров // Микробиология. – 2016. – Т. 85. – № 1. – С. 3-25.
54. Орлова, М. Ю. Микроэкология полости рта и ее коррекция у детей с нервно-психическими нарушениями / М. Ю. Орлова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65. – № 9. – С. 567-573.
55. Особенности жевания и пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра / Д. Е. Вадиян, О. И. Адмакин, Л. Г. Хачатрян [и др.] // Эндодонтия Today – 2025. – Т. 23. – № 4. – С. 717-728.
56. Особенности микробиома крови у детей с ожирением / И. В. Кирилина, А. В. Шестопалов, А. М. Гапонов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 5. – С. 15-22. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-5-15-22.
57. Особенности оказания стоматологической помощи детям с расстройствами аутистического спектра / Д. Е. Суетенков, И. В. Фирсова, Л. В. Саютина [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 2 (80). – С. 19-24.
58. Особенности стоматологического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра / С. И. Гажва, Е. Ю. Белоусова, Е. А. Княщук, А. С. Куликов // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – С. 36.

59. Павлова, Т. Н. Комплексный подход к реабилитации детей с РАС в условиях стоматологической поликлиники / Т. Н. Павлова // Ортодонтия. – 2023. – № 1(101). – С. 60-65.
60. Перова, Е. Г. Гигиена полости рта у детей с особенностями развития / Е. Г. Перова. – Санкт-Петербург: Человек, 2019. – 96 с.
61. Побережная, Е. С. Оценка эффективности программ гигиены для детей с РАС / Е. С. Побережная // Стоматолог. – 2023. – № 1. – С. 18-22.
62. Профилактика стоматологических проблем у детей с расстройствами аутистического спектра: миссия выполнима? / Д. Е. Вадиян, О. И. Адмакин, Л. Г. Хачатрян [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2025. – Т. 25. – № 3. – С. 257-269.
63. Распространенность расстройств аутистического спектра в Российской Федерации: ретроспективное исследование / Н. В. Устинова, Л. С. Намазова-Баранова, А. Я. Басова [и др.] // Consortium Psychiatricum. – 2022. – Т. 3. – № 4. – С. 28-37. – DOI: 10.17816/CP211.
64. Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2022. – С. 24-38.
65. Рогинский, В. В. Вопросы диеты и пищевого поведения в стоматологии детей с РАС / В. В. Рогинский, О. И. Арсенина // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87. – № S5. – С. 112-113.
66. Романова, О. С. Опыт применения пребиотиков для коррекции микробиоценоза кишечника у детей с аутизмом / О. С. Романова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 4. – С. 78-84.
67. Ряполова, Т. Л. От МКБ-10 к DSM-V и МКБ-11: методические и методологические аспекты (ЧАСТЬ I) / Т. Л. Ряполова // Психиатрия и медицинская психология. – 2018. – № 3. – С. 65-77.
68. Сазонова, К. А. Сравнительная оценка стоматологического статуса детей с синдромом Аспергера и детским аутизмом / К. А. Сазонова // Наука и инновации в медицине. – 2022. – Т. 7. – № 4. – С. 112-117.

69. Сатыго, Е. А. Микробиом полости рта и кариес: возможности коррекции / Е. А. Сатыго // Медицинский совет. – 2022. – № 5. – С. 98-104.
70. Современный взгляд к новым теориям расстройств аутистического спектра. – ОФ «Международный научно-исследовательский центр «Endless Light in Science». – 2024.
71. Соматические особенности и диетотерапия детей с задержками психоречевого развития аутистического спектра / Е. В. Касанаве, Д. Г. Хачатрян, Д. Е. Вадиян [и др.] // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 58-65. – DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-58-65.
72. Сохов, С. Т. Распространенность бруксизма у детей с РАС / С. Т. Сохов // Неврологический вестник. – 2019. – Т. 51. – № 2. – С. 45-49.
73. Стоматологический статус и коррекция гигиенического статуса у детей с расстройствами аутистического спектра / Д. Е. Вадиян, О. И. Адмакин, Л. Г. Хачатрян [и др.] // Стоматология для всех. – 2025. – № 2(111). – С. 52-57. – DOI: 10.35556/idr-2025-2(111)52-57.
74. Тавитова, А. Р. Клинико-патогенетическая оценка эффективности терапии метотрексатом несегментарного витилиго : специальность 3.1.23. «Дерматовенерология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Тавитова Алана Руслановна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2023. – 119 с.
75. Тарасова, Н. В. Проблемы организации стоматологической помощи в детских психоневрологических учреждениях в современных условиях / Н. В. Тарасова, В. Г. Галонский // Российский стоматологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 45-50.
76. Тихомирова, Л. П. Влияние перинатальных факторов на риск развития расстройств аутистического спектра / Л. П. Тихомирова // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 5. – С. 34-40.
77. Федорова Ю. О. Социальные истории в стоматологии для детей с аутизмом / Ю. О. Федорова // Специальное образование. – 2021. – № 3. – С. 121-129.

78. Федосеева, А. Р. Роль оксидативного стресса в патогенезе аутизма / А. Р. Федосеева // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 101-108.
79. Хамадеева, А. М. Руководство по профилактике стоматологических заболеваний / А. М. Хамадеева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 184 с.
80. Хаустов, А. В. Организация образования обучающихся с расстройствами аутистического спектра в Российской Федерации: результаты Всероссийского мониторинга 2018 года / А. В. Хаустов, М. А. Шумских // Аутизм и нарушения развития. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 3-11. – DOI: 10.17759/autdd.2019170301.
81. Хворостенко, Е. А. Ортодонтическое лечение пациентов с аномалиями зубных рядов с применением несъемных аппаратов и ортодонтических минивинтов : специальность 3.1.7. «Стоматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Хворостенко Екатерина Александровна; Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии». – Москва, 2023. – 211 с.
82. Царев, В. Н. Стоматологический статус детей с нарушениями развития / В. Н. Царев // Стоматология. – 2018. – Т. 97. – № 6. – С. 71-74.
83. Цветкова, Д. А. Организация "сенсорно-безопасной" среды в стоматологическом кабинете для приема детей с РАС / Д. А. Цветкова // Медицинская сестра. – 2023. – № 2. – С. 38-42.
84. Чуйкин, С. В. Стоматологический статус детей с аутизмом, проживающих в регионе с экотоксикантами / С. В. Чуйкин, Р. В. Галеев, Р. Р. Галеева // Проблемы стоматологии. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 84-88.
85. Чуйкин, С. В. Формирование навыков гигиены полости рта у детей с РАС / С. В. Чуйкин // Дефектология. – 2022. – № 2. – С. 60-68.
86. Шаковец, Н. В. Комплексный подход к лечению кариеса у детей с аутизмом / Н. В. Шаковец // Медицинские новости. – 2020. – № 4 (313). – С. 50-53.
87. Янушевич, О. О. Общероссийский мониторинг стоматологического здоровья детей с ОВЗ / О. О. Янушевич, А. В. Алимский // Стоматология. – 2021. – Т. 100. – № 6. – С. 91-95.

88. A Comparative Analysis of Chewing Function and Feeding Behaviors in Children with Autism / A. K. Şahan, N. Öztürk, N. Demir [et al.] // *Dysphagia*. – 2021. – Vol. 36(6). – P. 993-998. – DOI: 10.1007/s00455-020-10228-6.
89. A Meta-Analysis of Oral Health Status of Children with Autism / X. Pi, C. Liu, Z. Li [et al.] // *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2020. – Vol. 44(1). – P. 1-7. – DOI: 10.17796/1053-4625-44.1.1.
90. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial / A. Pärty, M. Kalliomäki, P. Wacklin [et al.] // *Pediatric Research*. – 2015. – Vol. 77(6). – P. 823-828. – DOI: 10.1038/pr.2015.51.
91. A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs) / R. Grimaldi, J. P. Gibson, S. K. Vulevic [et al.] // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6(1). – P. 133. – DOI: 10.1186/s40168-018-0523-3.
92. A prevalence study of Autism Spectrum Disorder in Russia / Romanova R.S., J. E. Kuznetsova, V. A. Manasevich, K. V. Lind [et al.] // *Front. Psychiatry*. – 2026. – Vol. 17. – P. 1790306. – DOI: 10.3389/fpsyt.2026.1790306.
93. A Revolutionizing Approach to Autism Spectrum Disorder Using the Microbiome / D. Johnson, V. Letchumanan, S. Thurairajasingam, L. H. Lee // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(7). – P. 1983.
94. Al-Anazi, M. M. Dental caries experience among autistic children in Saudi Arabia / M. M. Al-Anazi // *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. – 2022. – Vol. 46(2). – P. 112-117.
95. Al-Beltagi, M. Autism medical comorbidities / M. Al-Beltagi // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2021. – Vol. 10(3). – P. 15-28. – DOI: 10.5409/wjcp.v10.i3.15.
96. Alhaija, N. M. Malocclusion and oral habits in children with neurodevelopmental disorders / N. M. Alhaija // *European Journal of Paediatric Dentistry*. – 2020. – Vol. 21(2). – P. 143-146.
97. Alsayouf, H. A. The role of nutrition in autism spectrum disorders: A systematic review / H. A. Alsayouf, W. Talo, B. Krishnan // *Metabolic Brain Disease*. – 2021. – Vol. 36(3). – P. 351-367. – DOI: 10.1007/s11011-020-00660-w.

98. Alteration of plasma glutamate and glutamine levels in children with high-functioning autism / C. Shimmura, S. Suda, K. J. Tsuchiya [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6(10). – Art. e25340. – DOI: 10.1371/journal.pone.0025340.
99. Alterations in gut glutamate metabolism associated with changes in gut microbiota composition in children with autism spectrum disorder / M. Wang, J. Wan, H. Rong [et al.] // *mSystems*. – 2019. – Vol. 4(1). – P. e00321-e00318. – DOI: 10.1128/mSystems.00321-18.
100. Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls / Y. Qiao, M. Wu, Y. Feng [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8(1). – Art. 1597. – DOI: 10.1038/s41598-018-19982-y.
101. Altered gut microbial metabolites in amyotrophic lateral sclerosis / K. Chen, Y. Fu, Y. Wang [et al.] // *Microbiome*. – 2023. – Vol. 11(1). – P. 42. – DOI: 10.1186/s40168-023-01482-4.
102. Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder / S. Liu, E. Li, Z. Sun [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9(1). – P. 287. – DOI: 10.1038/s41598-018-36430-z.
103. American Academy of Pediatric Dentistry. Management of dental patients with special health care needs // *Pediatric Dentistry*. – 2023. – Vol. 45(3). – P. 217-225.
104. Anwar, A. Gut Microbiome: A New Organ System in Body / A. Anwar, M. U. Saleem // *Parasitology Research*. – 2023. – Vol. 122(2). – P. 441-457. – DOI: 10.1007/s00436-022-07753-9.
105. Arachidonic acid-derived dihydroxy fatty acids in neonatal cord blood relate symptoms of autism spectrum disorders and social adaptive functioning: Hamamatsu birth cohort for mothers and children (HBC Study) / T. Hirai, N. Umeda, T. Harada [et al.] // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2024. – № 13710. – DOI: 10.1111/pcn.13710.
106. Autism spectrum disorder / C. Lord, M. Elsabbagh, G. Baird, J. Veenstra-Vanderweele // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392(10146). – P. 508-520. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2.

107. Autism spectrum disorder / L. Campisi, N. Imran, A. Nazeer [et al.] // *British Journal of Hospital Medicine*. – 2022. – Vol. 79(10). – P. 1-9. – DOI: 10.12968/hmed.2017.0284.
108. Autism spectrum disorder and the gut microbiota in children: a systematic review / N. Bezawada, T. H. Phang, G. L. Hold, R. Hansen // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2020. – Vol. 76(1). – P. 1-14. – DOI: 10.1159/000505363.
109. Autism spectrum disorders and intestinal microbiota / M. De Angelis, R. Francavilla, M. Piccolo [et al.] // *Gut Microbes*. – 2015. – Vol. 6(3). – P. 207-213. – DOI: 10.1080/19490976.2015.1035855.
110. Autism spectrum disorders and oral health status: review of the literature / G. F. Ferrazzano, C. Salerno, C. Bravaccio [et al.] // *European Journal of Paediatric Dentistry*. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 9-12. – DOI: 10.23804/ejpd.2020.21.01.02.
111. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota / A. Fattorusso, L. Di Genova, G. Dell'Isola [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(3). – P. 521. – DOI: 10.3390/nu11030521.
112. Bassoukou, J. L. Oral health in children with autism in Greece / J. L. Bassoukou // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2019. – Vol. 49(5). – P. 2183-2188.
113. Blood microbiome of a clinically healthy person – myth or reality? (literature review) / N. M. Kargaltseva, A. Yu. Mironov, O. Yu. Borisova [et al.] // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. – 2024. – Vol. 69. – № 4. – P. 142-150. (in Russ.).
114. Burton, J. P. Influence of *Streptococcus salivarius* M18 on oral health parameters: a series of meta-analyses / J. P. Burton // *Journal of Dental Research*. – 2023. – Vol. 102(2). – P. 125-134.
115. Cekici, H. Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review of the literature / H. Cekici, N. N. Sanlier // *Journal of Functional Foods*. – 2019. – Vol. 54. – P. 381-397. – DOI: 10.1016/j.jff.2019.01.040.
116. Chaidez, V. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development / V. Chaidez, R. L. Hansen, I. Hertz-Picciotto // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2014. – Vol. 44(5). – P. 1117-1127. – DOI: 10.1007/s10803-013-1973-x.

117. Characterization of the blood microbiota in children with Celiac disease / I. Mehrotra, G. Serena, M. Cetinbas [et al.] // *Current Research in Microbial Sciences*. – 2021. – № 2. – Art. 100069. – DOI: 10.1016/j.crmicr.2021.100069.
118. Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches / M. R. Mason, S. Chambers, S. M. Dabdoub [et al.] // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6(1). – P. 67. – DOI: 10.1186/s40168-018-0443-2.
119. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Iglesias-Vázquez, G. Van Ginkel Riba, V. Arija, J. Canals // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12(3). – P. 792. – DOI: 10.3390/nu12030792.
120. Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples / N. Segata, S. K. Haake, P. Mannon [et al.] // *Genome Biology*. – 2012. – Vol. 13(6). – Art. R42. – DOI: 10.1186/gb-2012-13-6-r42.
121. Comprehensive description of blood microbiome from healthy donors assessed by 16S targeted metagenomic sequencing / S. Paise, C. Valle, F. Servant [et al.] // *Transfusion*. – 2016. – Vol. 56(5). – P. 1138-1147.
122. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder – A Randomized, Controlled 12-Month Trial / J. B. Adams, T. Audhya, S. McDonough-Means [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10(3). – P. 369. – DOI: 10.3390/nu10030369.
123. Darveau, R. P. *Porphyromonas gingivalis* as a potential community activist for disease / R. P. Darveau, G. Hajishengallis, M. A. Curtis // *Journal of Dental Research*. – 2012. – Vol. 91(9). – P. 816-820. – DOI: 10.1177/0022034512453589.
124. De Angelis, M. Diet influences the functions of the human intestinal microbiome / M. De Angelis, M. Gobbetti // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10(1). – P. 4247. – DOI: 10.1038/s41598-020-61192-y.
125. Did the Brain and Oral Microbiota Talk to Each Other? A Review of the Literature / Y. Maitre, P. Micheneau, A. Delpierre [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9(12). – P. 3876. – DOI: 10.3390/jcm9123876.

126. Differences in fecal microbial metabolites and microbiota of children with autism spectrum disorders / D. W. Kang, Z. E. Ilhan, N. G. Isern [et al.] // *Anaerobe*. – 2018. – Vol. 49. – P. 121-131. – DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.12.007.
127. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms / D. R. Rose, H. Yang, G. Serena [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2018. – Vol. 70. – P. 354-368. – DOI: 10.1016/j.bbi.2018.03.025.
128. Ding, H. T. The gut microbiome as a biomarker for autism spectrum disorder / H. T. Ding, Y. Taur, J. T. Walkup // *Gut Microbes*. – 2020. – Vol. 11(5). – P. 1357-1372. – DOI: 10.1080/19490976.2020.1762526.
129. Doenyas, C. Gut microbiota, inflammation, and probiotics on neural development in autism spectrum disorder / C. Doenyas // *Neuroscience*. – 2018. – Vol. 374. – P. 271-286. – DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.01.060.
130. Does blood of healthy subjects contain bacterial ribosomal DNA? / S. I. J. Nikkari, W. Bi. McLaughlin, D. E. Dodge, D. A. Relman // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2001. – Vol. 39(5). – P. 1956-1959.
131. Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report / T. Buie, D. B. Campbell, G. J. Fuchs [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125. – Suppl. 1. – P. S1-S18. – DOI: 10.1542/peds.2009-1878C.
132. Factors influencing the severity of dental caries among Indonesian children with autism spectrum disorder – a pilot study / N. Hariyani, R. H. Soebekti, D. Setyowati [et al.] // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. – 2019. – Vol. 11. – P. 227-233. – DOI: 10.2147/CCIDE.S210356.
133. Fakhoury, M. Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis / M. Fakhoury // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2015. – Vol. 43. – P. 70-77. – DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.04.003.
134. Farmer, J. E. Pediatric neuropsychological intervention: A critical review of science & practice / J. E. Farmer, E. M. Donders, S. Warschusky // Cambridge University Press. – 2022. – 450 p.

135. Foley, K. A. Management of Self-Injurious Behaviors in Children with Neurodevelopmental Disorders: A Pharmacotherapy Overview / K. A. Foley, A. S. MacFarlane // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29(5). – P. 380-396. – DOI: 10.1089/cap.2019.0016.
136. Frye, R. E. Metabolic and Mitochondrial Disorders Associated with Autism Spectrum Disorder / R. E. Frye // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. – 2022. – Vol. 160(3). – P. 227-239. – DOI: 10.1002/ajmg.c.31534.
137. Gagnon, K. N. Sensory Processing in Autism Spectrum Disorders: A Multidisciplinary Perspective / K. N. Gagnon, S. T. M. Minshew // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2021. – Vol. 51(12). – P. 4271-4287. – DOI: 10.1007/s10803-021-04963-4.
138. Gastrointestinal alterations in autism spectrum disorder: What do we know? / G. Bjørklund, M. Dadar, J. J. Anderson, S. Chirumbolo // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2020. – Vol. 118. – P. 766-783. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.09.003.
139. Gastrointestinal Conditions in Children With Autism Spectrum Disorder: Developing a Research Agenda / D. L. Coury, P. Ashwood, A. Fasano [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130. – Suppl. 2. – P. S160-S168. – DOI: 10.1542/peds.2012-0900N.
140. Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia / A. Tomova, V. Husarova, S. Lakatosova [et al.] // *Physiology & Behavior*. – 2015. – Vol. 138. – P. 179-187. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2014.10.033.
141. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis / B. O. McElhanon, C. McCracken, S. Karpen, W. G. Sharp // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133(5). – P. 872-883. – DOI: 10.1542/peds.2013-3995.
142. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence / C. Hologue, C. J. Newill, L. C. Lee [et al.] // *Autism Research*. – 2018. – Vol. 11(1). – P. 24–36. – DOI: 10.1002/aur.1854.
143. Genovese, A. The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations / A. Genovese, M. G. Butler // *Genes*. – 2023. – Vol. 14(3). – P. 677. – DOI: 10.3390/genes14030677.

144. Ghaheri, S. M. Food selectivity and mealtime problems in autism / S. M. Ghaheri // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2017. – Vol. 47(2). – P. 439-446.
145. Global prevalence of autism: A systematic review update / J. Zeidan, E. Fombonne, J. Scora [et al.] // *Autism Research*. – 2022. – Vol. 15(5). – P. 778-790. – DOI: 10.1002/aur.2696.
146. Gough, N. Autism and asperger syndrome: dental management / N. Gough // *Vital*. – 2012. – Vol. 9. – P. 38-40.
147. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease / R. Krajmalnik-Brown, C. Lozupone, D. W. Kang, J. B. Adams // *Microbial Ecology in Health and Disease*. – 2015. – Vol. 26. – Art. 26914. – DOI: 10.3402/mehd.v26.26914.
148. Gut microbial dysbiosis in Indian children with autism spectrum disorders / J. Pulikkan, A. Maji, D. B. Dhakan [et al.] // *Microbial Ecology*. – 2018. – Vol. 76(4). – P. 1102-1114. – DOI: 10.1007/s00248-018-1176-2.
149. Gut microbiota in autism and mood disorders / F. Mangiola, G. Ianiro, F. Franceschi [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 22(1). – P. 361-368.
150. Gut pathogen colonization: A risk factor to bloodstream infections in preterm neonates admitted in the neonatal intensive care unit – a prospective cohort study / F. Iqbal, N. Siva, P. A. Shenoy [et al.] // *Neonatology*. – 2025. – Vol. 122(2). – P. 151-160. – DOI: 10.1159/000542335.
151. Gut-to-brain axis in autism spectrum disorders: Central role for the microbiome / A. D. Kraneveld, K. Szklany, C. G. De Theije, J. Garssen // *International Review of Neurobiology*. – 2016. – Vol. 131. – P. 263-287. – DOI: 10.1016/bs.irn.2016.09.001.
152. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial of a probiotic and/or prebiotic supplementation / E. Santocchi, L. Guiducci, F. Fulceri [et al.] // *European Child & Adolescent Psychiatry*. – 2020. – Vol. 29(1). – P. 117-129. – DOI: 10.1007/s00787-019-01364-w.
153. Hakansson, S. Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis / S. Hakansson, K. Kallen // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2003. – Vol. 33(6). – P. 757-764.

154. Harris, J. C. Intellectual disability: understanding its development, causes, classification, evaluation, and treatment / J. C. Harris. – Oxford University Press, 2020. – 320 p.
155. How valid is the checklist for autism spectrum disorder when a child has apraxia of speech? / C. Tierney, S. Mayes, S. R. Lohs [et al.] // *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. – 2015. – Vol. 36(8). – P. 569-574. – DOI: 10.1097/DBP.0000000000000189.
156. Hsiao, E. Y. Immune dysregulation in autism spectrum disorder / E. Y. Hsiao // *International Review of Neurobiology*. – 2023. – Vol. 113. – P. 317-341. – DOI: 10.1016/bs.irn.2023.09.002.
157. Hughes, H. K. The gut microbiota and dysbiosis in autism spectrum disorders / H. K. Hughes, D. Rose, P. Ashwood // *Current Neurology and Neuroscience Reports*. – 2018. – Vol. 18(11). – P. 81. – DOI: 10.1007/s11910-018-0887-6.
158. Infant microbes and metabolites point to childhood neurodevelopmental disorders / A. P. Ahrens, T. Hyotylainen, J. R. Petrone [et al.] // *Cell*. – 2024. – Vol. 187 (8). – P. 1853-1873. – DOI: 10.1016/j.cell.2024.02.035.
159. Influence of maternal oral microbiome on newborn oral microbiome in healthy pregnancies / M. Russo, M. G. Calevo, G. D. Alessandro [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2023. – № 49. – P. 140. – DOI: 10.1186/s13052-023-01520-w.
160. International Conference on Business Economics, Engineering Technology, Medical and Health Sciences : Conference Proceedings, Morrisville, USA, 30 ноября 2019 года. – Morrisville, USA: SPO «Professional science», 2019. – 54 p. – ISBN 978-1-7947-8742-1.
161. Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders / M. R. Iovene, F. Bombace, R. Maresca [et al.] // *Mycopathologia*. – 2017. – Vol. 182(3-4). – P. 349-363. – DOI: 10.1007/s11046-016-0068-6.
162. Jaber, M. A. Dental caries in children with autism spectrum disorder / M. A. Jaber // *Journal of Contemporary Dental Practice*. – 2018. – Vol. 19(4). – P. 373-377.
163. James, D. M. The role of the gut-brain axis in modulating cognitive function in animal models of autism spectrum disorder / D. M. James, M. A. B. Aljohani, R. E. Smith

- // Behavioural Brain Research. – 2022. – Vol. 418. – P. 113643. – DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113643.
164. Kalfin, E. Chlamydia-like microorganisms live in donor's blood as normal flora / E. Kalfin // International Journal of Internal Medicine. – 2004. – Vol. 5(2). – P. 1-7.
165. Kaluzna-Czaplinska, J. The role of probiotics in children with autism spectrum disorders / J. Kaluzna-Czaplinska, M. Michalska, J. Rynkowski // Food Research International. – 2020. – Vol. 128. – P. 108793. – DOI: 10.1016/j.foodres.2019.108793.
166. Kopycka-Kedzierawski, D. T. Prevalence of dental caries in autistic children: A meta-analysis / D. T. Kopycka-Kedzierawski // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2021. – Vol. 51(8). – P. 2909-2919.
167. Kuter, B. Evaluation of oral health status and oral disorders of children with autism spectrum disorders by gender / B. Kuter, I. Uzel // Archives de Pédiatrie. – 2021. – Vol. 28(1). – P. 33-38. – DOI: 10.1016/j.arcped.2020.10.009.
168. Leader, G. Feeding Problems, Gastrointestinal Symptoms, Challenging Behavior and Sensory Issues in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder / G. Leader, A. Mannion // Journal of Autism and Developmental Disorders. – 2016. – Vol. 46(9). – P. 2978-2991. – DOI: 10.1007/s10803-016-2834-1.
169. Li, Q. The gut microbiota and autism spectrum disorders / Q. Li, J. M. Zhou // Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2022. – Vol. 11. – P. 201. – DOI: 10.3389/fncel.2017.00201.
170. Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota / D. W. Kang, J. B. Adams, A. C. Gregory [et al.] // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9(1). – P. 5821. – DOI: 10.1038/s41598-019-42183-0.
171. Louis, T. A. Effective communication of standard errors and confidence intervals / T. A. Louis, S. L. Zeger // Biostatistics. – 2009. – Vol. 10(1). – P. 1-2. – DOI: 10.1093/biostatistics/kxn014.
172. Luna, R. A. The Brain-Gut-Microbiome Axis: What Role Does It Play in Autism Spectrum Disorder? / R. A. Luna, J. A. Foster // Biological Psychiatry. – 2022. – Vol. 77(2). – P. 108-114. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.08.018.

173. Madra, M. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder / M. Madra, J. H. Ringel, K. L. Margolis // *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. – 2020. – Vol. 29(3). – P. 501-513. – DOI: 10.1016/j.chc.2020.02.005.
174. Markova, N. Dysbiotic microbiota in autistic children and their mothers: persistence of fungal and bacterial wall-deficient L-form variants in blood / N. Markova // *Scientific Reports*. – 2019. – № 9. – P. 13401. – DOI: 10.1038/s41598-019-49768-9.
175. Markova, N. L-form bacteria cohabitants in human blood: significance for health and diseases / N. Markova // *Discovery Medicine*. – 2017. – № 128. – P. 305-313.
176. Marques, L. R. Periodontal condition in autistic individuals / L. R. Marques // *Journal of Periodontology*. – 2019. – Vol. 90(10). – P. 1133-1138.
177. Marshall, J. Oral hygiene and autistic spectrum disorder / J. Marshall // *British Dental Journal*. – 2020. – Vol. 228(7). – P. 503-507.
178. Mayer, E. A. Gut/brain axis and the microbiota / E. A. Mayer, K. Tillisch, A. Gupta // *Journal of Clinical Investigation*. – 2015. – Vol. 125(3). – P. 926-938. – DOI: 10.1172/JCI76304.
179. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders / E. Y. Hsiao, S. W. McBride, S. Hsien [et al.] // *Cell*. – 2013. – Vol. 155(7). – P. 1451-1463. – DOI: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
180. Molecular epidemiological study of vertical transmission of vaginal *Lactobacillus* species from mothers to newborn infants in Japanese, by arbitrarily primed polymerase chain reaction / Y. Matsumiya, N. Kato, K. Watanabe, H. Kato // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2002. – Vol. 8(1). – P. 43-49. – DOI: 10.1007/s101560200005.
181. Morphology of blood microbiota in healthy individuals assessed by light and electron microscopy / B. Tsafarova, Y. Hodzhev, G. Yordanov [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – № 12. – Art. 1091341. – DOI: 10.3389/fcimb.2022.1091341.
182. Mulle, J. G. The gut microbiome: a new frontier in autism research / J. G. Mulle, W. G. Sharp, J. F. Cubells // *Current Psychiatry Reports*. – 2019. – Vol. 15(12). – P. 417. – DOI: 10.1007/s11920-013-0417-9.

183. Multi-method characterization of the human circulating microbiome / E. Whittle, M. O. Leonard, R. Harrison [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2019. – № 9. – Art. 03266. – DOI: 10.3389/fmicb.2018.03266.
184. Nadal, A. M. The Impact of Diet and Exercise on the Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorder / A. M. Nadal, M. J. G. de la Guardia // *Pediatric Exercise Science*. – 2021. – Vol. 33(3). – P. 135-142. – DOI: 10.1123/pes.2020-0193.
185. Nascimento, G. G. Autism spectrum disorder and oral health: a systematic review / G. G. Nascimento // *European Archives of Paediatric Dentistry*. – 2021. – Vol. 22(1). – P. 1-10.
186. Navarro, F. Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? / F. Navarro, Y. Liu, J. M. Rhoads // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22(46). – P. 10093-10102. – DOI: 10.3748/wjg.v22.i46.10093.
187. New and Preliminary Evidence on Altered Oral and Gut Microbiota in Individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD): Implications for ASD Diagnosis and Subtyping Based on Microbial Biomarkers / X. Kong, J. Liu, M. Cetinbas [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11(9). – P. 2128. – DOI: 10.3390/nu11092128.
188. New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders / F. Strati, D. Cavalieri, D. Albanese [et al.] // *Microbiome*. – 2017. – Vol. 5(1). – Art. 24. – DOI: 10.1186/s40168-017-0242-1.
189. O'Hara, A. M. The gut flora as a forgotten organ / A. M. O'Hara, F. Shanahan // *EMBO Reports*. – 2020. – Vol. 7(7). – P. 688-693. – DOI: 10.1038/sj.embor.7400731.
190. Olsen, I. Oral microbiota and autism spectrum disorder (ASD) / I. Olsen, S. D. Hicks // *Journal of Oral Microbiology*. – 2020. – Vol. 12(1). – Art. 1702806. – DOI: 10.1080/20002297.2019.1702806.
191. Onore, C. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism / C. Onore, M. Careaga, P. Ashwood // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2012. – Vol. 26(3). – P. 383-392. – DOI: 10.1016/j.bbi.2011.08.007.
192. Oral assessment of children with autism spectrum disorder in Rawalpindi, Pakistan / F. Suhaib, A. Saeed, H. Gul, M. Kaleem // *Autism*. – 2019. – Vol. 23(1). – P. 81-86. – DOI: 10.1177/1362361317730299.

193. Oral health status of children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review of case-control studies and meta-analysis / P. P. Lam, R. Du, S. Peng [et al.] // *Autism*. – 2020. – Vol. 24(5). – P. 1047-1066. – DOI: 10.1177/1362361319877337.
194. Oral microbiome activity in children with autism spectrum disorder / S. D. Hicks, R. Uhlig, P. Afshari [et al.] // *Autism Research*. – 2018. – Vol. 11(9). – P. 1286-1299. – DOI: 10.1002/aur.1972.
195. Parent-child microbiota relationships involved in childhood obesity: A CORALS ancillary study / B. De Cuevillas, J. I. Riezu-Boj, F. I. Milagro [et al.] // *Nutrition*. – 2024. – № 130. – P. 112603.
196. Parra, J. M. G. Oral Health Status and Needs of Children with Autism Spectrum Disorder in Spain: A Case-Control Study / J. M. G. Parra, A. B. G. Lopez // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12(5). – P. 1923. – DOI: 10.3390/jcm12051923.
197. Peterson, C. T. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics / C. T. Peterson // *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. – 2020. – Vol. 25. – P. 1-10. – DOI: 10.1177/2515690X20957225.
198. Pleomorphic bacteria-like structures in human blood represent not-living membrane vesicles and protein particles / J. Martel, Ch-Y. Wu, P-R. Huang, W-Y. Cheng // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – Art. 10650. – DOI: 10.1038/s41598-017-10479-8.
199. Popple, B. Managing problem behavior in children with autism during dental visits / B. Popple // *Journal of Applied Behavior Analysis*. – 2016. – Vol. 49(2). – P. 1-15.
200. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years – Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018 / M. J. Maenner, K. A. Shaw, A. V. Bakian [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*. – 2021. – Vol. 70(11). – P. 1-16. – DOI: 10.15585/mmwr.ss7011a1.
201. Rodrigues, Kh. M. Microbiota of human milk / Kh. M. Rodrigues // *Consilium Medicum. Pediatriya (Prilozhenie)*. – 2016. – № 4. – P. 35-40. (in Russ.).

202. Satokari, R. Modulation of the gut microbiota with prebiotics and probiotics: applications in gastrointestinal disorders and mental health / R. Satokari // *Current Nutrition Reports*. – 2020. – Vol. 9(4). – P. 315-326. – DOI: 10.1007/s13668-020-00334-0.
203. Sensory over-responsivity and anxiety in typically developing children and children with autism and attention deficit hyperactivity disorder: cause or coexistence? / B. O. McElhanon, C. McCracken, S. Karpen, W. G. Sharp // *American Journal of Occupational Therapy*. – 2022. – Vol. 68(4). – P. 453-463. – DOI: 10.5014/ajot.2014.012781.
204. Srikantha, P. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder / P. Srikantha, M. H. Mohajeri // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20(9). – P. 2115. – DOI: 10.3390/ijms20092115.
205. Stein, T. Sensory adaptation in dental care for children with autism spectrum disorder / T. Stein // *Special Care in Dentistry*. – 2018. – Vol. 38(1). – P. 56-62.
206. Subtyping the Autism Spectrum Disorder: Comparison of Children with High Functioning Autism and Asperger Syndrome / C. De Giambattista, P. Ventura, P. Trerotoli [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2019. – Vol. 49(1). – P. 138-150. – DOI: 10.1007/s10803-018-3689-4.
207. Suganya, K. Gut-Brain Axis: Role of Gut Microbiota on Neurological Disorders and How Probiotics/Prebiotics Beneficially Modulate Microbial and Immune Pathways to Improve Brain Functions / K. Suganya, B. S. Koo // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(20). – P. 7551. – DOI: 10.3390/ijms21207551.
208. Tagg, J. R. The use of *Streptococcus salivarius* in oral health promotion / J. R. Tagg // *Beneficial Microbes*. – 2015. – Vol. 6(2). – P. 105-111.
209. Tan, T. Y. Parent-reported prevalence of food allergies in children with autism spectrum disorder: National health interview survey, 2011-2015 / T. Y. Tan, S. Thomas, B. K. Lee // *Autism Research*. – 2019. – Vol. 12(5). – P. 802-805. – DOI: 10.1002/aur.2106.
210. Tang, J. L. Oral health status and behaviors of children with autism spectrum disorder / J. L. Tang // *Autism Research*. – 2021. – Vol. 14(5). – P. 1025-1034.

211. Tedeshi, G. G. Incorporation of nucleosides and amino-acids in human erythrocyte suspensions: possible relation with a diffuse infection of mycoplasmas or bacteria in the L-form / G. G. Tedeshi, D. Amici, M. Paparelli // *Nature*. – 1969. – № 222. – P. 1285-1286.
212. Thapar, A. Genetic Advances in Autism / A. Thapar, M. Rutter // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2021. – Vol. 51(12). – P. 4321-4332. – DOI: 10.1007/s10803-020-04685-z.
213. The Alteration of Salivary Immunoglobulin A in Autism Spectrum Disorders / W. Gong, Y. Qiao, B. Li [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – Art. 669193. – DOI: 10.3389/fpsy.2021.669193.
214. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut–brain communication / P. Bercik, A. Park, D. Sinclair [et al.] // *Neurogastroenterology & Motility*. – 2011. – Vol. 23(12). – P. 1132-1139. – DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x.
215. The Central Nervous System and the Gut Microbiome / G. Sharon, T. R. Sampson, D. H. Geschwind, S. K. Mazmanian // *Cell*. – 2016. – Vol. 167(4). – P. 915-932. – DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.027.
216. The effect of dietary education on ADHD: a systematic review and meta-analysis / F. Ghalichi, J. Ghaemmaghami, A. Malek, Z. Ostadrahimi // *Journal of Attention Disorders*. – 2021. – Vol. 25(10). – P. 1470-1481. – DOI: 10.1177/1087054720925886.
217. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis / N. Salari, S. Rasoulpoor, S. Rasoulpoor [et al.] // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2022. – Vol. 48(1). – Art. 112. – DOI: 10.1186/s13052-022-01310-w.
218. The gut and blood microbiome in IgA-nephropathy and healthy controls / N. Shah, S. Nigwekar, S. Kalim [et al.] // *Kidney 360*. – 2021. – Vol. 2(8). – P. 1261-1274. – DOI: 10.34007/KID.0000132021.
219. The healthy human blood microbiome: fact or fiction? / D. J. Castillo, R. Rifkin, D. A. Cowan, M. Potgieter // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2019. – № 9. – P. 148. – DOI: 10.3389/fcimb.2019.00148.

220. The influence of food intake on the gut microbiota in autism spectrum disorder / A. Tomova, V. Husarova, S. Lakatosova [et al.] // *Physiological Research*. – 2022. – Vol. 71(1). – P. 13-23. – DOI: 10.33549/physiolres.934856.
221. The Microbiota-Gut-Brain Axis / J. F. Cryan, K. J. O'Riordan, C. S. M. Cowan [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2019. – Vol. 99(4). – P. 1877-2013. – DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
222. The profile of blood microbiome in new-onset type 1 diabetes children / X. Yuan, X. Yang, Z. Xu [et al.] // *Journal of Science*. – 2024. – Vol. 27. – P. 110252. – DOI: 10.1016/j.isci.2024.110252.
223. Udhya, J. Oral health status and behavior of autistic children in India / J. Udhya // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2018. – Vol. 12(6). – P. 5-8.
224. Umbrello, G. Microbiota and neurologic diseases: Potential effects of probiotics / G. Umbrello, S. Esposito // *Journal of Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 14(1). – Art. 298. – DOI: 10.1186/s12967-016-1058-7.
225. Unmet dental needs and barriers to dental care among children with autism spectrum disorders / B. Lai, M. Milano, M. W. Roberts, S. R. Hooper // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2012. – Vol. 42(7). – P. 1294-1303. – DOI: 10.1007/s10803-011-1362-2.
226. Unraveling mechanistic insights into the role of microbiome in neurogenic hypertension: a comprehensive review / Y. Dai, Z. Shen, D. E. Vadiyan [et al.] // *Pathology Research and Practice*. – 2023. – № 249. – P. 154740. – DOI: 10.1016/j.prp.2023.154740.
227. Van De Sande, M. M. H. The role of the gut microbiota in autism spectrum disorder: A state-of-the-art review / M. M. H. Van De Sande, Y. E. M. Van De Sande // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2023. – Vol. 68(3). – P. 348-355. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000002218.
228. Verma, P. Dental caries experience among children with autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis / P. Verma // *Journal of Dentistry*. – 2023. – Vol. 131. – Art. 104456. – DOI: 10.1016/j.jdent.2023.104456.

229. Viable bacteria associated with red blood cells and plasma in freshly drawn blood donations / C. Damgaard, K. Magnussen, C. Enevold [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – № 10. – P. e0120826.
230. Vuong, H. E. Emerging roles for the gut microbiome in autism spectrum disorder / H. E. Vuong, E. Y. Hsiao // *Biological Psychiatry*. – 2017. – Vol. 81(5). – P. 411-423. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.08.024.
231. Vuong, H. E. The gut microbiome in neurodevelopment and behavior / H. E. Vuong, E. Y. Hsiao // *Comprehensive Physiology*. – 2022. – Vol. 12(4). – P. 3667-3690. – DOI: 10.1002/cphy.c210007.
232. Wasilewska, J. Gastrointestinal abnormalities in children with autism spectrum disorder / J. Wasilewska, M. Jarocka-Cyrta // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2019. – Vol. 69(5). – P. 597-601. – DOI: 10.1097/MPG.0000000000002457.
233. Weil, T. N. Nutritional status and oral health in autistic children / T. N. Weil // *Pediatric Dentistry*. – 2019. – Vol. 41(2). – P. 120-125.
234. Williams, C. B. The effect of maternal obesity on the offspring / C. B. Williams, K. C. Mackenzie, S. Gahagan // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. – 2014. – Vol. 57(3). – P. 508-515. – DOI: 10.1097/GRF.0000000000000043.
235. Winter, S. E. The dynamics of gut-associated microbial communities during inflammation / S. E. Winter, C. A. Lopez, A. J. Bäumlner // *EMBO Reports*. – 2013. – Vol. 14(4). – P. 319-327. – DOI: 10.1038/embor.2013.27.
236. Withdrawn: Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder / C. Millward, M. Ferriter, S. J. Calver, G. G. Connell-Jones // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – Vol. 2019(4). – Art. CD003498. – DOI: 10.1002/14651858.CD003498.pub4.
237. Xu, Y. The role of probiotics in preventing dental caries in children: a systematic review / Y. Xu // *Journal of Evidence-Based Dental Practice*. – 2022. – Vol. 22(1). – Art. 101712. – DOI: 10.1016/j.jebdp.2021.101712.
238. Yashoda, R. Oral hygiene status of children with autism / R. Yashoda // *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*. – 2018. – Vol. 36(1). – P. 22-25.

239. Zakharova, I. N. Microbiome, microbiota. What's new? / I. N. Zakharova // *Meditinskiy Sovet*. – 2016. – № 16. – P. 92-97. (in Russ.). – DOI: 10.21518/2079-701Kh-2016-16-92-97.
240. Zerman, N. Dental care for autistic children: a review / N. Zerman // *European Journal of Paediatric Dentistry*. – 2020. – Vol. 21(1). – P. 89-92.
241. Zhao, J. Association between autism spectrum disorder and oral health status: A meta-analysis / J. Zhao // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2022. – Vol. 52(5). – P. 2303-2315.
242. Zhou, L. The efficacy of visual pedagogy in dental care for children with autism: a systematic review / L. Zhou // *International Journal of Paediatric Dentistry*. – 2021. – Vol. 31(6). – P. 712-725.
243. Zink, A. G. Behavioral and sensory factors in dental care for autistic children / A. G. Zink // *Journal of Dentistry for Children*. – 2019. – Vol. 86(2). – P. 87-92.