

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*



Касанаве Елена Викторовна

**Соматические особенности детей с задержками психоречевого развития**

14.01.08 - Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Хачатрян Лусине Грачиковна

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКАМИ ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1. Современное представление о ЗППР различного генеза у детей (общие понятия, классификация) .....	10
1.2. Эпидемиология, этиология, диагностика ЗППР у детей .....	12
1.3. Соматический статус детей с ЗППР.....	13
1.4. Роль диетотерапии (глютен- и казеин-исключающие диеты) в терапевтической коррекции детей с ЗППР .....	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов .....	30
2.2. Общая клиническая оценка наблюдаемых детей.....	32
2.3. Лабораторные и инструментальные исследования .....	38
2.4. Методы статистической обработки данных .....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИЕТОТЕРАПИИ.....	44
3.1. Данные клинико – инструментального наблюдения.....	44
3.2. Лабораторные показатели .....	55
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ .....	74
4.1. Данные клинико – инструментального наблюдения.....	74
4.2. Лабораторные показатели .....	81
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ).....	95
ВЫВОДЫ .....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	123
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Задержки психического и речевого развития (ЗПРР) характеризуются обратимым недостаточным уровнем развития когнитивных функций - речи, памяти, внимания, мышления и восприятия. ЗПРР манифестируют в раннем детском возрасте и могут проявляться в виде стабильного дефицита либо прогрессивного улучшения с взрослением ребенка. (Скоромец А.П. и соавт., 2011).

Задержки психоречевого развития не обладают нозологической самостоятельностью и представляют собой полиморфную гетерогенную группу 5 патологий, входящих в структуру более ста заболеваний. В последние годы отмечается неуклонный рост задержек психоречевого развития различного генеза. (Garralda M.E., Raynaud J.P., 2012)

Задержки развития речи в значительной степени с неопределенной этиологией, составляют около 10% населения любой страны (Sunderajan T., 2019), часть из которых имеет установленную инвалидность, а около 4,5% приходится на детей младше 5 лет. По данным Американской Академии Неврологии и Детского Неврологического Общества процент встречаемости ЗПРР в детской популяции составляет от 5 до 10. Частота же тяжелых задержек нервно-психического развития в Российской Федерации достигает 7 на 1000 населения (Филиппова Н.В. и соавт., 2015). Также в последнее время отмечается увеличение в популяции количества детей с аутизмом и аутистическим спектром расстройств (Филиппова Н.В. и соавт., 2016). Современные эпидемиологические данные оценивают распространенность аутизма в 1–2 на 1 000 детского населения и расстройств аутистического спектра (РАС) – около 6 на 1 000 (McElhanon B.O. , McCracken C., Karpen S., Sharp W.G., 2014). У детей с РАС, имеющих аномалии поведения и когнитивные дефициты, в том числе ЗПРР, отмечается высокая частота сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая хронические

запоры и диарею (McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S., Sharp W.G., 2014). Все чаще сообщается о корреляции между расстройствами аутистического спектра и желудочно-кишечными проблемами и возможной связью между потреблением глютена и казеина. В последнее время активно используются дополнительные и альтернативные методы лечения детей с аутизмом, включая диету, исключая глютен и / или казеин. Однако имеющиеся доказательства эффективности этих диет являются сомнительными, что требует дальнейшего изучения этой проблемы. (Millward C., Ferriter M., Calver S.J., Connell-Jones G.G., 2019). Данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что у детей с РАС с симптомами ЖКТ наблюдается высокая распространенность интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации двенадцатиперстной кишки, которая, по-видимому, связана с механизмом, отличным от аутоиммунного ответа на потребление глютена. Изменение гистологии двенадцатиперстной кишки, а не статус HLA-DQ2 / DQ8, связан с клиническим ответом на аглютенную диету (Alessandria C., Caviglia G.P., Campion D., Nalbon F., Муссо А., Abate M.L., Ricetto M., Saracco G.M., 2019).

Комбинация специфических белков, влияющих негативно на пищеварение, целостность кишечного барьера, состав и функцию микробиоты на фоне РАС формирует фенотипический паттерн. Потенциальным следствием этого паттерна состояний является то, что «хрупкая» кишка некоторых детей с РАС подвержена риску возникновения симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут быть нивелированы при определенных диетических изменениях.

### **Степень разработанности темы исследования**

Появляется все больше данных, свидетельствующих о связи дисфункции кишечника с дисбактериозом и симптомами РАС. Определение факторов, которые имеют клиническую ценность, обеспечит научно обоснованный путь к индивидуальному управлению и целевым решениям, к разработке персонализированных диет для улучшения функции ЖКТ у детей с РАС

(Sanctuary M.R., Kain J.N., Angkustsiri K., German J.B., 2018).

Большинство исследований, оценивающих эффективность безглютеновой и казеиновой диеты при лечении аутизма, имеют серьезные недостатки. Доказательства в поддержку терапевтической ценности этих диеты ограничены и слабы. Диету без глютена и без казеина следует назначать только в том случае, если диагностирована аллергия или пищевая непереносимость глютена или казеина (Lange K.W., Hauser J., Reissmann A., 2015). Вместе с тем ряд авторов сообщает об эффективности и целесообразности применения элиминационных диет у детей с РАС (Бавыкина И.А., 2020).

### **Цель исследования**

Выявление особенностей соматического статуса и необходимости применения безглютеновой и безказеиновой диеты у детей с задержками психоречевого развития.

### **Задачи исследования**

1. Оценить и определить нозологическую структуру пациентов с задержками психоречевого развития.
2. Оценить физическое развитие детей с задержками психоречевого развития.
3. Оценить частоту соматических нарушений, в том числе расстройств желудочно-кишечного тракта, а также состояние кишечного барьера и микробиоты у детей с задержками психоречевого развития с помощью неинвазивных методов исследования.
4. Изучить взаимосвязь между применением безглютеновой и безказеиновой диеты (БГБКД) и нарушениями в соматическом статусе у детей с задержками психоречевого развития.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации получены данные о состоянии соматического статуса детей с ЗППР, а именно, о структуре соматических нарушений у детей с ЗППР различного генеза, изучено состояние физического

развития этих пациентов.

Впервые детально проанализирован семейный и перинатальный анамнез детей с ЗППР и определена нозологическая структура задержек психоречевого развития у детей.

Изучено состояние желудочно – кишечного тракта у детей с ЗППР различного генеза, в том числе состояние кишечной проницаемости и микробиоты.

На репрезентативной выборке проведено комплексное клиничко – лабораторно – инструментальное обследование детей с ЗППР и изучено влияние безглютеновой и безказеиновой (БГБК) диеты на соматический и психоневрологический статус этой группы пациентов.

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

Полученные выводы диссертационной работы демонстрируют нозологическую гетерогенность ЗППР, детально представляют семейный и перинатальный анамнез детей с ЗППР, описывают физическое развитие, соматический статус с определением частоты нарушений ЖКТ, состояния кишечного барьера (кишечной проницаемости), микробиоты у изучаемой когорты пациентов, свидетельствуют о наличии взаимосвязи между применением БГБК диеты и нарушением в соматическом статусе у детей с ЗППР. Основные положения диссертации изложены в научных публикациях соискателя.

Показано, что пациентам с задержкой психоречевого развития необходимо комплексное соматическое обследование с неинвазивным исследованием ЖКТ, включающим определение уровней антител к тканевой трансглутаминазе, зонулина и кальпротектина, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У детей с ЗППР обосновано применение диеты с полным исключением или ограничением глютена, казеина, а также сахаров в зависимости от исходных лабораторных данных, поскольку это во многом определяет эффективность терапевтических мероприятий. На основе полученных данных определен алгоритм маршрутизации детей с ЗППР, основанный на мультидисциплинарном подходе к

ведению этих пациентов и позволяющий повысить эффективность реабилитационных мероприятий подобного контингента пациентов.

### **Методология и методы исследования**

Методологическая основа диссертационной работы включала общенаучные и специальные методы научного познания, в том числе синтез и анализ полученных данных. Было проведено открытое рандомизированное проспективное исследование, в ходе которого были использованы клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

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

1. ЗПРР – гетерогенная группа состояний, требующая точной нозологической диагностики.
2. Соматический статус оказывает значимое влияние на психоречевое развитие детей, вследствие чего комплексная педиатрическая диагностика позволяет более эффективно корригировать ведение пациентов с ЗПРР.
3. Применение диетотерапии с исключением глютена и казеина имеет положительное влияние на динамику и исход психоречевых нарушений у детей.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.08 – Педиатрия, изучающей механизмы развития, диагностику, методы лечения и профилактики детских болезней.

### **Степень достоверности и апробация результатов работы**

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки данных. Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит

заимствованного материала без ссылки на авторов. Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Апробация диссертационного материала проходила на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) - протокол № 11 от 19.04.2022 г.

Основные результаты диссертационной работы представлены на научных конференциях:

- 1) XIV ежегодная научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», Москва, 2019;
- 2) XV ежегодная научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», Москва, 2020;
- 3) XVI ежегодная научно-практическая конференция «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному», Москва, 2021;
- 4) Российский форум с международным участием «Трудный пациент в неврологии», Казань, 2021.

#### **Внедрение результатов диссертационной работы в практику**

Результаты исследования активно применяются в практической работе психоневрологического отделения Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также используются в процессе образовательной деятельности кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет).

#### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора определяется на всех этапах проведенного научного изыскания: в выборе направления исследования, осуществлении анализа литературы по проблематике диссертационного труда, постановки цели и задач, реализации последних, в сборе, статистической обработке, концептуализации



данных, подготовке публикаций по результатам исследований, внедрении результатов исследования в практику.

### **Публикации**

По результатам проведенного исследования опубликовано 6 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 публикация в сборнике материалов конгресса с международным участием.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций. Текст диссертации иллюстрирован 33 таблицами, 16 диаграммами, 4 рисунками, 2 фото, содержит 2 клинических примера. Список литературы включает 156 источников, из них 58 отечественных и 98 иностранных публикаций.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СОСТОЯНИИ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С ЗАДЕРЖКАМИ ПСИХОРЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Современное представление о ЗПРР различного генеза у детей (общие понятия, классификация)

В настоящее время отмечается увеличение количества детей, в анамнезе у которых присутствует диагноз задержки психоречевого развития. В большинстве случаев в структуре онтогенеза подобных детей присутствуют сочетанные нарушения моторного, а зачастую и психомоторного развития. Терминология «задержка» использовалась при структурировании отдельной группы детей в момент оценки их готовности к обучению в школе, однако в настоящий момент наиболее часто его применение отмечается в случаях описания уровня оценки высших психических функций детей, если присутствует органическая, генетическая и психологическая патология развития [9].

Само понятие «задержка психоречевого развития» не несет в себе характеристики диагноза, а является лишь фактом констатации медицинского и педагогического вмешательства в детское развитие [9,12].

В большей части диагностирование выраженной задержки психоречевого развития наблюдается в сочетании с нарушениями зрительно - пространственных навыков и/или наличия двигательной неловкости. С возрастом ЗПРР может иметь положительную динамику, тем не менее небольшая недостаточность развития сохраняется в течение всей жизни. Важную роль в развитии многих случаев ЗПРР имеет наследственный фактор. ЗПРР более часто наблюдается у мальчиков по сравнению с девочками [30].

ЗПРР подразделяют на первичную и вторичную. Первичная связана с органическим поражением головного мозга либо функциональным нарушением его деятельности, определяющимся различными факторами. Вторичная ЗПРР

диагностируется при хронических соматических заболеваниях [9,10]. Кроме того, выделяют общее и системное недоразвитие речи. При общем недоразвитии речи интеллект ребенка сохранен, системное недоразвитие речи развивается на фоне недоразвития других высших психических функций [19].

Понятие ЗПРР в комбинации с большей выраженностью дефицитарности психоречевой или психоэмоциональной сферы используется для детей раннего возраста [1].

Главными клиническими признаками задержки психического развития (по М.Ш. Вроно) для детей старше 3-х лет являются: латенция онтогенеза основных психофизических функций (речи, моторных навыков, социального поведения); эмоциональная незрелость; скачкообразный механизм развития психических функций. Нарушения носят функциональный, обратимый характер [8, 17].

В России используется клинико-педагогическая классификация нарушений речи и языка у детей, согласно которой различают нарушения устной речи (нарушения фонационного (дисфония, дислалия, дизартрия) и структурно-семантического оформления (алалия, афазия) высказывания и нарушения письменной речи (дислексия и дисграфия) [12, 25].

Специфические расстройства развития речи включают такие нарушения, при которых нормальное речевое развитие страдает на ранних этапах. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра к ним относятся расстройства развития экспрессивной речи (F 80.1) и рецептивной речи (F 80.2). При этом нарушения проявляются без предшествовавшего периода нормального развития речи. Специфические расстройства развития речи – наиболее широко распространенные нарушения нервно-психического развития [19].

## 1.2. Эпидемиология, этиология, диагностика ЗПРР у детей

Общая распространенность задержки психического развития в структуре психических заболеваний у детей составляет 8–10 % [12]. Частота встречаемости специфических расстройств речи в детской популяции достигает не менее 5–10% [19, 70]. Важно подчеркнуть, что в настоящий момент в Российской Федерации достоверные данные о распространенности нарушений речи и языка у детей отсутствуют, поскольку они не поступают в Федеральную службу государственной статистики [55]. Если говорить о РАС, то по данным на 2022 год в мире аутизмом страдает примерно 1 ребенок из 100 [155].

Среди этиологических факторов ЗПРР выделяют: внутриутробную патологию, приводящую к наиболее серьезным нарушениям речи при патологическом воздействии в периоде бластогенеза и раннего фетогенеза (различные инфекционные агенты, гипоксия, токсико-метаболическое воздействие и пр.); травматизацию в интранатальном периоде; различные заболевания инфекционного, неврологического, соматического генеза, которыми ребенок страдает на первом году жизни; травмы головы с сотрясением головного мозга и иные повреждения центральной нервной системы; наследственные факторы (при этом наблюдается генерализованное поражение нервной системы); неблагоприятные социально-бытовые условия, приводящие к педагогической запущенности, эмоционально-волевым нарушениям и дефициту речевого развития [44].

Однако следует отметить, что этиология ЗПРР чаще всего неизвестна, это приводит к необходимости постоянного динамического наблюдения с целью прогнозирования пути дальнейшего развития [26].

Трудность диагностики ЗПРР заключается в необходимости дифференцировать задержку речевого развития от олигофрении или задержки развития при каком-либо психическом заболевании. При умственной отсталости отмечается пропорциональное нарушением речи с другими психическими

функциями, при этом при специфическом нарушении развития на фоне достаточного развития функции речи и интеллекта на первый план выступают нарушения поведения и коммуникации [13]. Поэтому при наличии общей или специфической задержки психического развития у ребенка нельзя определенно диагностировать задержку речевого развития (F80). В этом случае целесообразно выставление диагноза умственной отсталости (F70–F79) [103].

При оценке речевых/языковых навыков возможно применять метод интервьюирования, анкетирования детей и родителей, осуществлять непосредственное наблюдение за ребенком и использовать стандартизированные оценочные тесты, разработанные для детей соответствующего возраста: опросники языкового (LDS – Language Development Survey), коммуникативного развития Макарга–Бейтса (MacArthur–Bates Communicative Development Inventory), опросник развития Battelle, дошкольный скрининг BRIGANCE, Денверский скрининговый тест (DENVER II) и др. [12] Ввиду того, что нарушение речи и языка может быть связано с РАС, целесообразно осуществлять раннюю диагностику этих состояний с учетом клинических особенностей, а также с использованием специализированных тестов (анкет), в том числе шкал рейтинга детского аутизма (CARS; Childhood Autism Rating Scale, Schopler et al., 1988; Ранговая шкала детского аутизма) [143] и оценки лечения аутизма (АТЕС; Autism Treatment Evaluation Checklist). [74] При выраженной задержке развития необходимо исследование кариотипа, показателей обмена (аминокислот, органических кислот и др.), а также проведение генетического исследования [124]. Для исключения нарушения слуха детям со значительной задержкой речи и языка требуется аудиометрия. Кроме того, показано проведение ЭЭГ и МРТ головного мозга. [12, 153]

### **1.3. Соматический статус детей с ЗППР**

Среди детей с ЗППР, а именно, РАС по сравнению с нормотипичной

популяцией чаще встречаются некоторые соматические нарушения, частота которых варьируется по различным данным от 10,5 до 77 % [1, 4, 21, 61]. Однако атипичное проявление симптоматики затрудняет диагностику соматической патологии у этой когорты детей. Наиболее часто у детей с РАС наблюдаются изменения со стороны ЖКТ (в сравнении с нормотипичными детьми в 4 раза чаще). Частота встречаемости гастроинтестинальных нарушений у пациентов с РАС достигает 70% [122].

К наиболее частым соматическим патологиям у детей с РАС относят: нарушения ЖКТ (запор, диарея), отмечается выраженная избирательность в приеме пищи, аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, пищевая аллергия), нарушение контроля тазовых функций. Родители часто предъявляют жалобы на проблемы со сном у этих детей. [45, 70] Агрессия и самоповреждение у этой группы детей могут являться индикаторами абдоминального болевого синдрома и скрытой соматической патологии [21].

### **Влияние микробиологического статуса на функционирование нервной системы**

Микробиота является необходимым условием функционирования всех систем организма человека, составляя порядка ста миллиардов клеток микроорганизмов. Микробиом отражает физиологическое состояние организма, поэтому восстановление нарушенного микробиоценоза настолько важно. [56, 65, 68]

Микробиологический статус человека представляет собой эволюционно сложившуюся экосистему различных микроорганизмов, заселяющих открытые полости организма и участвующих в процессах биохимического, иммунологического, метаболического равновесия важного для поддержания гомеостаза [19]. Наибольшая часть микробной популяции локализуется в желудочно-кишечном тракте, преимущественно в толстом кишечнике [102]. По данным исследователей на данную экологическую нишу приходится от 400 до

1500 видов микроорганизмов, а общий геном бактерий ЖКТ содержит около 3 млн генов, что в 150 раз превышает размер генома человека [93].

Показано, что изменение микробиоценоза кишечника приводит к атопической патологии (в виде атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита) [59]. Имеющийся дисбиоз кишечной микрофлоры влияет на развитие нейродегенеративных заболеваний головного мозга [17].

Метаболиты микроорганизмов, заселяющих кишечник, имеют важное значение в формировании и деятельности головного мозга, развитии когнитивных функций и социального поведения ребенка [87]. Результаты исследования фекалий детей с РАС показали снижение содержания микроорганизмов трех бактериальных родов: *Prevotella*, *Coprococcus* и *Veillonellaceae* [84]. Согласно А. Ekiel и соавт. (2010), микробиом детей с РАС чаще содержит *Clostridium* и *Enterococcus* и реже – *Lactobacillus* [85]. Показано, что фекальная трансплантация от здоровых доноров детям с РАС, положительно влияет на социальное поведение последних [86].

Микробиота рассматривается в настоящее время как симбиотический партнер в поддержании здоровья человека, в том числе психического здоровья. Имеются данные о воздействии микробиоты на структуры и функции головного мозга, предполагается, что определенные особенности комбинации кишечных микроорганизмов способны детерминировать некоторые психические и психосоматические девиации и заболевания. Подобное влияние происходит при взаимодействии микробиома кишечника с центральной нервной системой – при помощи нервных, иммунных, эндокринных путей [54, 57].

Также опубликованы данные о влиянии микробиоты ЖКТ на функционирование головного мозга в общем [58] и развитие психической патологии в частности [62].

В более ранней публикации по этой проблеме [74] показано, что одно из наиболее существенных доказательств влияния микробиома кишечника заключается в известной концепции оси «кишечник – мозг», в настоящий момент расширенное до оси «микробиота – кишечник – мозг» [24]. Ряд исследователей

рассматривают кишечник, как «наибольший сенсорный орган в теле человека», выраженно воздействующий на психику и поведение [35, 57].

Ось мозг – кишечник представляет собой двунаправленную систему коннекции между ЦНС и ЖКТ [55].

Исследования доказали имеющуюся взаимосвязь между поведением, возникающим под влиянием кишечной микробиоты, и поведенческими паттернами, которые имеют в основе интактную серотонинергическую нейротрансмиссию [66]. В основе этого лежат механизмы, предположительно связанные со способностью микробиоты кишечника реализовывать контроль метаболизма триптофана вдоль пути кинуренина, что приводит к уменьшению доли, доступной для синтеза серотонина, и увеличивает синтез нейроактивных метаболитов [54].

Выявлена корреляция между микробиомом и поведенческими проявлениями при шизофрении и РАС. Механизмы их этиологии и патогенеза в данный момент до конца не ясны. Доказательством связи РАС и шизофрении с микробиотой является то, что часто они наблюдаются в комплексе у больных с патологией ЖКТ. [81].

Фекальная трансплантация положительно влияет на проявление симптомов РАС. Так было проведено клиническое исследование трансплантации фекальной микробиоты от здоровых детей, проведенное на выборке в 18 детей с РАС. Оно доказало одновременное улучшение симптомов дисфункции ЖКТ и аномалий поведения, которые регистрировались при повышении титров *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Desulfovibrio* в микробиоте [57].

Таким образом в научной литературе имеются доказательства связи состава микробиома с аффективными нарушениями и с эндогенными дисфункциями при расстройствах социального взаимодействия.

Ряд исследований демонстрирует существенное влияние бактерий кишечника на когнитивную сферу как у нормотипичных исследуемых, так и у пациентов с нейродегенеративными нарушениями. Тем не менее истинно



когнитивное функционирование при учете влияния микрoэкологического статуса человека также изучены лишь при участии относительно здоровых участников. [90,91, 105]

Исследование E.E. Fröhlich с коллегами (2016) определило, что распознавание объектов нарушается у обработанных антибиотиками мышей. Такого рода когнитивный дефицит обусловлен некоторыми специфичными изменениями в головном мозге и дисрегуляцией мозговых сигнальных молекул, которые являются следствием нарушенной микробиоты кишечника на фоне применения антибактериальных препаратов [86, 87].

C. O'Hagan с соавторами (2017) при изучении особенностей памяти и поведения у пожилых крыс обнаружили, что диетическая добавка, включающая многовидовые живые микроорганизмы вида *Bifidobacteria* и *Lactobacillus* способна изменять метаболиты мозга и оказывать положительное влияние на пространственную координацию, а также различные виды памяти. В исследовании M. Gareau с коллегами (2014) оценивалось поведение животных после инфицирования *Citrobacter rodentium*. При этом после острого дистресса был диагностирована дисфункция памяти, выявлявшейся после инфицирования и стресса, но имевшей положительную динамику на фоне терапии инфицированных мышей пробиотическими препаратами [94].

В 2018 году было опубликовано первое исследование по связи когнитивных функций и микробиоты, при участии детей младенческого возраста, в котором получены результаты, различные с доклиническим исследовательским опытом их коллег. Исследование соответствия у 89 детей их когнитивных функций (зарегистрированными с использованием Малленских шкал раннего обучения и структурной МРТ) в один и два года и состава фекальной микробиоты показало, что в двухлетнем возрасте у этих детей более высокое альфаразнообразие микробиоты коррелировало с более низкими оценками по трем показателям когнитивного функционирования: суммарному комбинированному баллу, шкале визуального восприятия и шкале экспрессивной речи [58]. Анализ данных МРТ

показал, что интестинальный микробиом минимально влияет на объем мозга и регионального кровотока в возрасте 1 и 2 лет [65].

### **Различные варианты чувствительности к глютену и их влияние на нервную систему**

Согласно современным представлениям выделяют три формы непереносимости глютена: целиакия, нецелиакийная чувствительность к глютену (НЦЧГ) - неаутоиммунная неаллергическая непереносимость глютена, и аллергия к пшенице [27]. Наиболее изученной является целиакия - хроническая иммуноопосредованная форма энтеропатии, вызванная употреблением глютена у генетически восприимчивых лиц [18].

С начала XX века известно, что при целиакии может поражаться нервная система. По различным данным неврологические нарушения регистрируются у 6—50% больных целиакией [102]. У детей, страдающих целиакией, вовлечение нервной системы встречается реже, чем у взрослых [6]. Кроме того, у 50—57% людей с неврологическими расстройствами неясного генеза при иммунологическом исследовании выявляют положительные АГА [70].

Наиболее часто из неврологических осложнений НЦЧГ и целиакии встречается глютеновая атаксия (ГА), или идиопатическая спорадическая атаксия, ассоциирующаяся с АГА (IgG, IgA, IgG + IgA). ГА занимает 15% всех атаксий и 40% идиопатических спорадических атаксий [59]. ГА определялась в 41% случаев спорадической атаксии, в 14% - наследственной атаксии, в 15% - мультисистемной атрофии (в контрольной группе АГА выявлялись в 12% случаев) [80, 90]. Помимо того, к типичным проявлениям ГА относят дизартрию, дисфонию, глазодвигательные нарушения, пирамидный синдром [38]. ГА нередко сочетается с сенсомоторной аксональной полиневропатией [16, 95]. Полученные в последнее время данные демонстрируют, что только у 40% больных ГА выявляются морфологические изменения в слизистой оболочке тонкой кишки, определяемые при целиакии [71].

Целиакия и НЦЧГ рассматриваются как причины развития периферических невропатий, протекающих чаще всего в форме полиневропатий [44]. Полиневропатии диагностируют у 40—50% больных целиакией, в ряде случаев это сопровождается обнаружением олигоклональных антител в спинномозговой жидкости [63]. Для целиакии и НЦЧГ характерно развитие дистальной симметричной сенсорной полиневропатии, а моторные полиневропатии в процессе прогрессирования приобретают черты смешанной, моторно-сенсорной, полиневропатии [10, 17].

Помимо прочего целиакия и НЦЧГ могут быть ассоциированы с аутизмом, синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), мигренью, рассеянным склерозом и другими очаговыми поражениями вещества головного мозга [7, 30]. Некоторые наблюдения демонстрируют взаимосвязь целиакии с эпилепсией, миелопатией, системным васкулитом с церебральными проявлениями [7, 12, 16, 31—33]. Эпилепсия с целиакией и внутримозговыми кальцификатами входит в состав триады симптомов редко встречающегося (в основном среди жителей Испании, Италии и Аргентины) синдрома. Показана генетическая связь между целиакией и кальцинирующей ангиодисплазией, которая проявляется в наличии одних и тех же фенотипов гена HLA даже в отсутствие других характерных для целиакии изменений у пациентов с церебральными кальцинатами [34]. В общем эпилепсия отмечается у больных целиакией в 5,5% случаев [63].

Рассматривая патогенетические механизмы развития когнитивных нарушений при целиакии и непереносимости глютена, следует отметить, что встречаются данные, свидетельствующие о роли мозжечка и его связей в реализации когнитивных и эмоционально-аффективных функций, что не связано с собственно мозжечковым моторным дефектом. К встречающимся при поражении мозжечка когнитивным синдромам относятся нарушения регуляторных функций в виде речевых нарушений (аграмматизма, диспросодии) способности к планированию, абстрактному мышлению, беглости речи, расстройства зрительно-пространственных функций [38]. Помимо этого, возможно развитие

эмоционально-личностных нарушений в виде несдержанности аффективных реакций [15].

В последнее время активное внимание привлекает НЦЧГ, частота которой в популяции составляет 0,63—6% случаев [41]. Патогенез ее не ясен, клинические проявления могут быть схожи с синдромом раздраженного кишечника или проявляться исключительно в виде головной боли, сонливости, депрессии, тревожности, иных нарушений нервной системы, а также шизофрении [42].

В диагностике глютеновой энтеропатии и НЦЧГ одно из ведущих значений имеют серологические тесты. Одним из наиболее чувствительных (74-100%) исследований является определение Anti-ЕМА, IgA. Оно превосходит по чувствительности определение АГА и сопоставимо с чувствительностью исследования Anti-tTG, IgA. Положительный результат Anti-ЕМА, IgA у пациента с клиническими признаками заболевания является основанием для проведения ЭГДС. Помимо этого, тест на Anti-ЕМА показан при получении отрицательного результата на Anti-tTG у пациента с явными признаками целиакии. Определение Anti-ЕМА очень высоко специфично (99-100%). Оно относится к самым специфичным исследованиям для диагностики целиакии, поэтому возможно его использование в целях подтверждения теста при положительном результате других, менее специфичных анализов, к примеру, на АГА (специфичность 70-98 %) или Anti-tTG (97-99 %) [94].

Важную роль в модификации пептидов глиадина играет 7 тканевая трансглутаминаза-2, фермент, катализирующий реакцию деамидирования аминокислот с заменой глутамина на глутаминовую кислоту. Под действием тканевой трансглутаминазы в молекуле глиадина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает сродство (аффинность) пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и способствует прочному соединению HLA молекулы с рецепторами Т - лимфоцитов. Презентация пептидов глиадина Т - лимфоцитам в составе молекул HLA Активированные CD4 клетки продуцируют провоспалительные цитокины (IFN $\gamma$ ,

TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , IL10, IL1 $\beta$ , TGF $\beta$ ), повреждающие эпителиоциты слизистой оболочки кишечника, а также стимулируют В-лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе и структурам слизистой оболочки тонкой кишки (эндомизию), которые попадают в системную циркуляцию и могут быть выявлены при проведении серологического исследования [32].

Зонулин является аналогом холерного токсина (zonula occludens toxin – ZOT), синтез его происходит в печени, эпителиальных клетках кишечника. Зонулин возможно выделить из мембранного комплекса claudin-occludin-guanylate kinase-like zonula occludens (ZO) proteins 1, 2 и 3, который образует плотные соединения в апикальной части эндотелия кишечника. Это позволяет считать зонулин одним из базисных факторов, реализующих механизм «ворот кишечника» и обратимо влияющих на плотность соединений [45]. Зонулин, который секретируется в просвет ЖКТ, стимулирует активированные протеазой рецепторы и рецепторы эпидермального фактора роста, которые в свою очередь индуцируют сложный процесс «открытия» эпителиальных соединений, вызывая повышенную парацеллюлярную проницаемость и позволяя молекулам с молекулярной массой более 3,5 кДа преодолевать кишечный барьер. Таким образом, идентификация зонулина в кале может свидетельствовать о скорости его выработки в энтероцитах [45, 100]. В большинстве исследований зонулин определяют в двух биологических средах (кровь и кал) [45,87,102,125]. Роль маркера в зависимости от биосреды его определения обусловлена патологией. Зонулин способен активировать врожденный иммунный ответ и захватываться макрофагами и клетками Браунича–Купфера в печени. [33, 45, 122].

Глютеновая энтеропатия имеет выраженную генетическую основу. Согласно современным представлениям выделяют три формы непереносимости глютена. Наиболее изученной является целиакия - хроническая иммуноопосредованная форма энтеропатии, вызванная употреблением глютена у генетически восприимчивых лиц [4]. Ее распространенность в разных странах мира, по разным данным, составляет 0,3-2% населения. Кроме целиакии, выделяют также аллергию

на глютен и так называемую нецелиакийную чувствительность к глютену (НЦЧГ) - неаутоиммунную неаллергическую непереносимость глютена [36]. Пока единственным вариантом эффективной терапии всех трех форм НГ является строгая безглютеновая диета, купирующая симптомы заболевания [6].

У детей с РАС антитела к глиадину (IgG) выявляются у 12,1—13,8%, гаплотипы DQ2/DQ8 — у 41,9%;

Преобладающей формой непереносимости глютена у детей с РАС является чувствительность к нему, которая может встречаться у 40—50% больных. Целиакия может быть в единичных случаях, хотя предрасположенность к ней имеется у 41,9%.

Перед началом БГД пациентам необходимо проведение лабораторных тестов с целью диагностики различных форм непереносимости глютена и дальнейшего применения безглютеновой диеты.

На сегодняшний день нет достаточных оснований для включения БГД в протоколы РАС, однако аспекты патогенетического значения непереносимости глютена в развитии РАС требуют дальнейшего изучения, уточнения и индивидуализации [6].

#### **1.4. Роль диетотерапии (глютен- и казеин-исключающие диеты) в терапевтической коррекции детей с ЗПРР**

Диетотерапия – лечебное питание или лечебный метод, заключающийся в терапии различных заболеваний специальной диетой.

По статистике, в США 20% семей, которых затронула проблема аутизма, обращаются к использованию альтернативных средств, и более половины из них прибегают к помощи специальных лечебных диет. Наибольшую популярность среди них получила безглютеновая и безказеиновая диета - модель питания, полностью исключающая наличие молочного белка (казеина) и клейковины (глютена или белка злаковых).

И хотя эффективность диеты все еще ожидает грамотного научного подтверждения, сегодня можно уверенно заявить, что более чем 20-летняя история ее применения в качестве альтернативного метода в лечении симптомов РАС помогла многим семьям [1-7].

В 1971 году исследователем М. Гудвином была отмечена аномальная реакция мозга на глютен. Десятилетием позднее другими учеными было заявлено, что дети, получавшие сбалансированное питание, не содержащее глютена и казеина, демонстрировали лучшее в сравнении с их сверстниками когнитивное восприятие, поведение и более развитую речь [27].

Новый виток развития получили в последние годы исследования механизмов влияния желудочно-кишечного тракта на возникновение расстройств и обоснование использования диет в комплексном лечении [4, 5].

В объективе научных исследований в основном находятся глютен, казеин и углеводы пищи как основные компоненты питания, элиминация из пищи которых может способствовать улучшению течения заболевания [2]. Наиболее изученной и широко распространенной среди пациентов с РАС является безглютеновая диета (БГД). В исследованиях последних лет установлена высокая частота встречаемости непереносимости глютена у детей с РАС. В одном из них у 41,9% пациентов установлено наличие генетической предрасположенности к целиакии, а у 13,8% определяется чувствительность к глютену. Следует отметить, что необходимо использовать индивидуальный подход при назначении и оценке эффективности БГД [2, 59].

Влияние глютен-содержащих продуктов на состояние детей с РАС объясняют тем, что не полностью переваренные пептиды, токсины и провоспалительные цитокины пересекают гемато-энцефалический барьер, попадая в кровотоки и достигая центральной нервной системы. Предполагается, что не полностью переваренные пептиды, действующие как агонисты опиоидов, снижают болевую чувствительность и увеличивают тяжесть поведения, характерного для аутизма [63].

J. W. Blackett с соавторами [59] изучили структуру заболеваемости пациентов, проходящих лечение в медицинском центре Колумбийского университета в 2011–2016 гг., придерживающихся диетотерапии. Авторами установлено, что из 769 стационарных больных 63,6% не имели целиакии. Остальные пациенты имели такую патологию, как воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника, заболевания щитовидной железы, системная красная волчанка, что позволяет предположить, что пациенты с данными заболеваниями используют диетотерапию как дополнительный терапевтический фактор, несмотря на необоснованную доказательную базу [2,7]. Существует исследование, подтверждающее использование БГД на момент опроса или в прошлом 31,5% детьми с РАС в возрасте 30–68 месяцев. Родители всех пациентов отмечают клинический эффект от использования как со стороны желудочно-кишечного тракта, так и психоневрологического статуса. При этом из всех пациентов, когда-либо использовавших БГД, лишь в половине (50,7%) случаев диетотерапия была назначена врачом [8]. Ряд исследований подтверждают повышение титров серологических маркеров непереносимости глютена (антител к глиадину и деамидированным пептидам глиадина) при проведении лабораторной диагностики у детей с РАС [12]. Н. D. Pusponogo с соавт. [132] в своем исследовании демонстрируют противоположные данные. Ученые провели рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование с участием 74 пациентов детского возраста с аутизмом, которым было предложено соблюдать БГД в течение недели. После подведения итогов установлено отсутствие клинического эффекта. F. Navarro с соавт. [119] предложили детям с РАС 4-недельный курс БГД, при этом они также не отмечали наличие клинического эффекта [1, 2].

Литературные данные об использовании безказеиновой диеты (БКД) крайне ограничены в связи с тем, что практически в 100% случаев исключение казеина происходит совместно с ограничением в питании глютена, а данные по использованию также противоречивы. A. Piwowarczyk с соавторами [135]



наблюдали 214 детей с РАС, половина которых соблюдала БГД и БКД, при этом не отмечали, за редким исключением, статистически значимых различий в основных симптомах патологии между группами детей в зависимости от приверженности к диетотерапии. Однако авторы научной работы установили существенные улучшения в отношении показателей «коммуникация» и «социальное взаимодействие» согласно Гиллиамской шкале оценки аутизма (GARS; Gilliam Autism Rating Scale; Gilliam и соавторы, 1995; Рейтинговая шкала аутизма Гиллиама). При анализе по стандартизированной датской схеме показатели «аутичные черты», «общение» и «социальный контакт» у детей, соблюдающих диету, также значительно превышали таковые у обследуемых, не имеющих ограничений в питании. Другие отличия, которые были установлены, касались родительской оценки. При этом не отмечалось негативных последствий от соблюдения диеты [86]. После проведения анализа литературы, имеющейся на 2019 г., С. Millward с соавторами [115] сделали вывод о том, что проведенные ранее научные исследования демонстрируют хорошие результаты использования БГД и БКД у детей с РАС, однако, по мнению ученых, недостаточно данных для того, чтобы включать диетотерапию в курс терапии РАС, необходимо проведение крупномасштабных, рандомизированных контролируемых исследований [2, 89].

К. W. Lange с соавторами [101] проанализировали питание детей с РАС, проживающих в Великобритании. Установлено, что более 80% обследованных используют диетотерапию, при этом практически треть (29%) из них придерживаются БГД/БКД. При этом, со слов родителей, отмечается значительное улучшение основных клинических проявлений заболевания [2]. Опрос 387 родителей пациентов детского возраста с РАС показал, что при использовании БГД/БКД отмечается положительная динамика в поведении детей, их социализации, а также снижение симптомов нарушения со стороны пищеварительной системы в сравнении с опрошенными, не соблюдающими диету [84]. Имеются сведения о том, что существенное значение в отношении

эффективности имеет возраст ребенка на момент начала использования диетотерапии [82].

Использование кетогенной диеты (КГД) — относительно недавнее направление в коррекции питания детей с аутизмом. О. El-Rashidy с соавторами [2] обследовали 45 детей в возрасте 3–8 лет, которых разделили на 3 группы по 15 человек в каждой. Первую группу составили пациенты, использующие КГД, вторую — соблюдающие БГД/БКД, а в третью группу включены дети, не имеющие ограничений в питании (контрольная группа). Анализ состояния неврологического статуса, антропометрические данные и оценка по шкалам рейтинга детского аутизма (CARS; Childhood Autism Rating Scale, Schopler et al., 1988; Ранговая шкала детского аутизма) [74] и оценки лечения аутизма (АТЕС; Autism Treatment Evaluation Checklist) проведены до начала диетотерапии и через полгода после ее введения детям всех обследуемых групп. В результате обе группы детей, приверженных к диетам, продемонстрировали существенное улучшение показателей АТЕС и CARS в сравнении с группой контроля, при этом данные обследования пациентов из 1-й группы превосходили таковые при анализе познавательности и коммуникабельности у детей 2-й группы [48].

Н. Sekici и N. Sanlier [65] утверждают, что для пациентов с РАС может быть одинаково полезно использование БГД, БКД, КГД, куркумина, верблюжьего молока, пробиотиков и ферментных препаратов. Все это может приводить к нивелированию симптомов РАС, а употребление сахара, пестицидов, добавок, генетически модифицированных продуктов, неорганически обработанных пищевых продуктов и трудноперевариваемых крахмалов может привести к усугублению симптомов патологии [2].

Особенно хочется отметить, что, вводя ограничения в питание детей, нельзя забывать о возможных нарушениях в состоянии нутритивного статуса растущего организма. В литературе неоднократно описывались изменения, возникающие на фоне использования диетотерапии, характерные для детского возраста. Согласно результатам собственных исследований, изменения в состоянии нутритивного

статуса у детей и подростков с РАС проявляются у 21,9% пациентов повышением индекса массы тела, а у 18,7% — его снижением. Ожирение 1–2 степени имеют 12,5%, при этом у 6,2% обследуемых определяется белково-энергетическая недостаточность 1-й степени. Снижение уровня сывороточного железа отмечается у 37,3% детей, а общего кальция у 45,1% пациентов. Вышеперечисленные изменения отмечаются равномерно, вне зависимости от приверженности к соблюдению БГД, однако нами выявлены несколько закономерностей. Так, у детей, длительно соблюдающих БГД, показатель сывороточного железа с возрастом достоверно возрастает, в то время как при несоблюдении диеты — незначительно снижается ( $p < 0,05$ ) [2].

Другие исследователи, поддерживающие теорию избытка опиоидов, часто давали противоречивые результаты. Поддержка этой теории почерпнута из сообщений о повышенной проницаемости кишечника, а также повышенном уровне пептидов в моче. Например, D'Eufemia и коллеги обнаружили аномальную проницаемость кишечника у 43% испытуемых с аутизмом, но ни у одного из контрольной популяции. В отличие от этого исследования, Робертсон и его коллеги не обнаружили различий в желудочно-кишечном тракте между детьми с нарушениями интеллекта или развития и типично развивающимися детьми. Точно так же Reichelt, Knivsberg и Nodland обнаружили повышенный уровень пептидов в моче у детей с РАС, но Cass и коллеги не обнаружили существенных различий в уровнях пептидов в моче между детьми с РАС и типично развивающимися детьми [59].

Концептуально БГБК диета может показаться логичным лечением РАС, поскольку она исключает из рациона два соединения с опиоидными свойствами (то есть глютен и казеин) [63]. Если дети с РАС действительно имеют повышенный уровень опиоидов и повышенную проницаемость кишечника (сочетание которых может привести к нарушению функции мозга), то отказ от пищи с опиоидными свойствами должен снизить уровень опиоидов и, в свою очередь, устранить или, по крайней мере, уменьшить нарушение функции мозга. Однако эти предполагаемые

желудочно-кишечные различия (то есть повышенный уровень опиоидов и повышенная проницаемость кишечника) у детей с РАС не наблюдаются последовательно, что уменьшает концептуальную и научную связь между РАС и БГБК диетой [92, 123].

Исследования по специфическому ограничению глютена и казеина в рационе детей с аутизмом относительно ограничены, несмотря на их популярность в качестве лечения аутизма. Сторонники диеты БГБК предполагают преимущества для широкого спектра симптомов, связанных с аутизмом, причем наиболее часто отмечаются изменения в социальной вовлеченности и вербальных навыках. Однако поддержка диеты БГБК исходит в основном от клиницистов, родителей и педагогов и основана в основном на самоотчетах, а не на прямых измерениях, что ограничивает достоверность результатов [73,104].

Исследователи, изучающие поведенческие эффекты диеты БГБК на детей с аутизмом, дают противоречивые результаты [126, 136, 142]. Книвсберг и его коллеги провели несколько исследований, оценивающих влияние диет БГБК на поведение, а также биологические маркеры людей с аутизмом. Среди наиболее экспериментально строгих, сравнивали тестовую группу детей, которые получали диету БГБК, с контрольной группой детей, которые не испытывали никаких изменений в диете. Как тестовая, так и контрольная группы состояли из детей с аутизмом и аномальными паттернами мочевых пептидов. Был использован один слепой дизайн, и измерения поведения были собраны с использованием проверенных измерительных приборов в базовой линии, а затем снова через год. Результаты показали значительно большее улучшение в группе диеты по сравнению с контрольной группой по рейтингам внимания, социального и эмоционального поведения, коммуникативных способностей, когнитивных факторов, сенсорного/моторного поведения и общего нарушения. Однако это исследование (как и большинство исследований по диетам БГБК) было ограниченным, поскольку родители, учителя и участники не были слепы к

условиям лечения, а первичные данные были субъективными по своей природе и получены из интервью с родителями [2, 34,145] .

Хотя в этих более поздних исследованиях начинают рассматриваться ограничения предыдущих исследований, они по-прежнему ограничены с точки зрения использования относительно небольших размеров выборки и не оценивают влияния диеты в течение длительного периода времени. Некоторые исследования показали, что изменение поведения в результате диеты БГБК происходит не сразу, а после нескольких месяцев воздействия диеты. Тем не менее, когда рассматриваются основные ограничения экспериментальной строгости (например, участники не знают о фазе лечения, поведенческие изменения основаны на непосредственном наблюдении), исследования склонны предполагать, что диеты БГБК не лечат симптомы, связанные с РАС [139, 156].

Таким образом, можно сделать вывод, что на сегодняшний день нет достаточных исследований, которые могли бы лечь в основу изменения протоколов лечения пациентов с РАС и включению в них какой-либо диетотерапии. Однако нельзя игнорировать имеющиеся сведения об успешном использовании ограничений в питании для облегчения течения заболевания. Применение диетотерапии должно быть строго индивидуально, проходить при медицинском сопровождении специалистов, со строгим объективным анализом результатов диет. Существует необходимость в дальнейшем изучении данного вопроса, проведении крупных многоцентровых исследований для выработки общей терапевтической тактики.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Исследование проводилось в период с 2018 г. по 2021 г. на базе Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (главный врач - д.м.н., профессор С.И. Валиева) и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Геппе). Дети были обследованы и наблюдались в отделении психоневрологии Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая отделением – И.Ю. Ожегова) и лечебно - диагностического отделения Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая отделением – С. Н. Жучкова).

Под наблюдением находились 105 детей с задержками психоречевого развития различного генеза 34 девочки (32%) и 71 мальчик (68%) в возрасте от 1,5 лет до 6 лет 7 месяцев (средний возраст  $3,9 \pm 1,4$  лет). Наблюдаемые дети были разделены на две группы (рандомно, но при условии согласия родителей на соблюдение безглютеновой и безказеиновой диеты): 53 ребенка, которые получали диетотерапию с исключением продуктов, содержащих глютен и казеин, и 52 пациента на обычном дошкольном питании.

**Критериями включения** пациентов в исследование были: диагностированная задержка психоречевого развития; возраст детей от 1,5 до 7 лет; добровольное информированное согласие родителей на диагностику, наблюдение детей, а также их комплаентность в вопросе диетотерапии.

**Критерии невключения:** дети младше 1,5 лет и старше 7 лет; пациенты, не имеющие задержек в психоречевом развитии на момент начала исследования.

**Критерии исключения:** отказ родителя от участия в исследовании; пациенты с низкой комплаентностью.

**Дизайн исследования** включал в себя:

1. Клиническую оценку наблюдаемых детей:
  - анализ анамнестических данных;
  - анализ данных объективного осмотра со шкальной оценкой с использованием: Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 и 2, Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale (IMPSS) и шкалы Вонга – Бейкера.
2. Лабораторную и инструментальную диагностику:
  - общеклиническое исследование (общий анализ крови, общий анализ мочи);
  - биохимическое исследование крови: лактат, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), общий билирубин и фракции (прямой и непрямой билирубин), глюкоза, креатинфосфокиназа (КФК), показатели электролитного баланса;
    - исследование крови на гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин (Т4);
    - иммунологическое исследование крови: суммарные иммуноглобулины классов А, М, G, Е (IgA, IgM, IgG, IgE); антитела к тканевой трансглутаминазе классов А (Anti-tTG IgA), G (Anti-tTG IgG ); антитела к глиадину классов А (AGA-IgA), G (AGA-IgG); антитела к эндомизию класса А (Anti-ЕМА); антитела к казеину классов IgE, IgG;
    - определение микробиома путем анализа микробных маркеров методом газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-ХМС) с использованием венозной крови;

- копрологические исследования: определение концентрации в кале зонулина и кальпротектина методом иммуноферментного анализа (ИФА);
  - генетический анализ: полное секвенирование экзона, исследование кариотипа (количественные и структурные аномалии хромосом) по лимфоцитам периферической крови (по показаниям врача-генетика);
  - ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, сердца;
  - исследование мозгового кровообращения методом транскраниальной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) сосудов головного мозга;
  - оценка состояния структур головного мозга путем проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ);
  - исследования функционального состояния головного мозга с использованием электроэнцефалографии (ЭЭГ).
3. Консультацию специалистов:
- невролога, психиатра, генетика, сурдолога, нейропсихолога и дефектолога.

## **2.2. Общая клиническая оценка наблюдаемых детей**

Все дети были комплексно осмотрены и обследованы до начала наблюдения, далее через 6 и 12 месяцев.



Таблица 1 - Общая оценка наблюдаемых пациентов

Признак	Уровни признака	Без диеты (n=52)		С диетой (n=53)		р-значение точного критерия Фишера / Фишера-Фр имана-Холто на
		Абс.	В % к численности группы с 95% ДИ	Абс.	В % к численности группы с 95% ДИ	
Пол	Женский	17	21 33 46	17	21 32 45	1,000
	Мужской	35	54 67 79	36	55 68 79	
Перинатальный анамнез	Не отягощен	19	24 37 50	17	21 32 45	0,584
	Отягощен	28	40 54 67	27	38 51 64	
	Сильно отягощен	5	4 10 20	9	9 17 29	
Психические заболевания в семье	Нет	37	58 71 82	37	57 70 81	1,000
	Есть	15	18 29 42	16	19 30 43	
Психоречевое развитие	Задержка	4	3 8 17	18	22 34 47	0,03
	Грубая задержка	32	48 62 74	21	27 40 53	
	Отсутствие речи	16	20 31 44	14	16 26 39	
Нарушение сна	Нет	18	23 35 48	12	13 23 35	0,235
	Засыпание	29	42 56 69	31	45 58 71	
	Засыпание и сон	5	4 10 20	10	10 19 31	
Нарушение моторной сферы	Нет	31	46 60 72	39	61 74 84	0,288
	Задержка	19	24 37 50	12	13 23 35	
	Отставание	2	1 4 12	2	1 4 12	

Продолжение Таблицы 1

Пищевое поведение	Нет	22	30 42 56	32	47 60 73	0,080
	Стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов	30	44 58 70	21	27 40 53	
Нарушение физического развития	Нет	46	78 88 95	38	59 72 82	0,050
	Есть	6	5 12 22	15	18 28 41	
Стимы	Нет	9	9 17 29	15	18 28 41	0,350
	Есть	31	46 60 72	25	34 47 60	
	Выражены	12	13 23 36	13	15 25 37	
Микробиота	Норма	35	54 67 79	31	45 58 71	0,421
	Нарушение	17	21 33 46	22	29 42 55	
CARS	1	9	9 17 29	11	12 21 33	0,570
	2	13	15 25 38	17	21 32 45	
	3	30	44 58 70	25	34 47 60	
АТЕС	Легкий	3	2 6 15	6	5 11 22	0,589
	Средний	21	28 40 54	18	22 34 47	
	Тяжелый	28	40 54 67	29	41 55 68	
Шкала Вонга Бейкера	0	0	0 0 0	11	12 21 33	0,001
	1	27	39 52 65	19	24 36 49	
	2	24	33 46 60	20	26 38 51	
	3	1	0 2 9	3	2 6 14	
Нарушение жевания	Нет	35	54 67 79	42	67 79 88	0,191
	Есть	17	21 33 46	11	12 21 33	

Анализ анамнестических данных основывался на уточнении у всех исследуемых анамнеза жизни (перинатального и наследственного), анамнеза заболевания (нарушения моторной сферы, физического развития, сна, пищевого поведения, наличия/отсутствие стим). Было выявлено, что из 105 детей перинатальный анамнез был отягощен у 69 (65,7%). В семейном анамнезе обращало внимание наличие у 31 (29,5%) наблюдаемых в семье различных психических заболеваний у родственников первой и второй линии родства, а также наличие онкологических заболеваний у 28 детей (26,7%). Тщательный анализ оценки двигательной сферы выявил, что у 4 (3,8%) детей отмечалось грубое отставание в моторном развитии, у 31 (29,5%) наблюдались умеренные нарушения в виде недостаточности мелкой моторики и дискоординации. У всех наблюдаемых детей выявлялась в разной степени дефицитарность психоречевого развития (Таблица 1): у 24 детей (22,8%) отмечалась умеренная задержка, у половины - 53 (50,5%) – грубое отставание. У 30 детей (28,5%) полностью отсутствовала речь на фоне грубого когнитивного дефицита.

Всем детям после консультации психиатра был поставлен диагноз задержки психоречевого развития аутистического спектра. По шкале CARS врачебной оценки нарушения когнитивного развития у 20 (19%) был выявлен умеренный дефицит, у 30 (28,6%) – выраженный и у 55 (52,4%) детей – грубый уровень нарушения психоречевого развития и эмоционально – поведенческой сферы.

Также детальная оценка психоневрологического статуса показала наличие стереотипных движений (стим) у 81 ребенка (77,1%), из них у 25 (31%) – в сильно выраженной степени по типу «стряхивания рук» и «прыгание и кружения на месте» на фоне возбуждения и периодически спонтанно.

Особое внимание уделялось оценке соматического статуса, а именно, изучению гастроэнтерологических нарушений: болевого абдоминального синдрома, нарушений пищевого поведения в виде стереотипности выбора продуктов, нарушений стула и жевания у детей до диетотерапии, во время и после ее окончания.

По шкале клинической оценки болевого синдрома у неговорящих пациентов Вонга – Бейкера (Таблица 2) у 44 (42%) детей отмечались косвенные клинические проявления боли, у 27% были выявлены проблемы с жеванием и у 48,6% - нарушение пищевого поведения и стереотипность в виде приема ограниченного набора продуктов. Как видно из Таблицы 1 статистическая оценка однородности групп по Фишеру/Фишеру-Фриману-Холтону показала отсутствие достоверной разницы между двумя группами на диетотерапии и без нее.

Таблица 2 - Шкала клинической оценки боли Вонга - Бейкера (по мимике), баллы

Улыбчивое	Не болит	0
Легкая улыбка	Слегка болит	1
Нейтральное	Легкая болит	2
Брови слегка нахмурены	Средняя боль	3
Брови нахмурены	Сильная боль	4
Плачет	Очень сильная боль	5

Таблица 3 - Шкала IMAS - 1 врачебной оценки соматического статуса

Признаки	0 баллов	1 балл	2 балла
Беспокоен после еды	Нет	Да	
Характер стула	Норма	Диарея	Запоры
Сформирован ли навык туалета	Да	Нет	
Есть ли самостоятельный стул	Да	Раздражение ануса	Микроклизмы со слабительным эффектом
Жует ли твердую пищу	Да	Нет	
Самостоятельно ест	Да	Нет	
Аллергия пищевая	Да	Нет	
Другая аллергия	Да	Нет	
Частые ОРВИ (более 5 раз в год)	Нет	Да	
Аденоиды	Нет	Да	

## Продолжение Таблицы 3

Отиты	Нет	Да	
Тонзиллиты	Нет	Да	
Заболевания дыхательной системы	Нет	Да	
Обструктивные бронхиты	Нет	Да	
Бронхиальная астма	Нет	Да	
Дальнозоркость	Нет	Да	
Астигматизм	Нет	Да	
Стигмы дизэмбриогенеза	Нет	Да	

Оценка динамики клинических проявлений и переносимости диеты достигалась с использованием шкалы Integrative Medicine Patients Parent Scale (IMPSS) (Таблица 4), заполняемой родителями; шкалы IMAS -1 и IMAS -2 (врачебной оценки) (Таблица 3, Таблица 5) и общепринятой во всем мире для оценки динамики задержки психоречевых навыков у детей аутистического спектра шкалы АТЕС.

Таблица 4 - Шкала IMPSS (Integrative Medicine Patients Parent Scale)  
Оценка эффективности диетотерапии (родительская), баллы

1	Крайне не удовлетворен
2	Не удовлетворен
3	Нейтрально
4	Удовлетворен
5	Полностью удовлетворен

Таблица 5 - Интегральная шкала врачебной оценки (IMAS - 2), баллы

4	Значительное улучшение
3	Умеренное, незначительное улучшение
2	Без изменений
1	Ухудшение

CARS (Childhood Autism Rating Scale) – диагностическая шкала раннего детского аутизма, относится к одному из наиболее распространенных в США для первичного скрининга признаков и степени тяжести РАС. Основанием для ответов является поведение ребенка, игровая деятельность и коммуникации. Тест рекомендован для детей от 2 до 6 лет. Вопросы разделены на 15 групп. К каждому из них предлагается 4 варианта ответа с разным количеством баллов [143].

### 2.3. Лабораторные и инструментальные исследования

**Лабораторные исследования крови и мочи** проводились на базе Централизованной лабораторно-диагностической службы (межклинической иммунологической лаборатории, межклинической биохимической лаборатории, межклинической клинико-диагностической лаборатории) ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), «Лабораторной службы Хеликс» и «Центра молекулярной диагностики»

Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (лаборатория CMD).

**Общеклинические исследования крови и мочи** имели цель исключения островоспалительных процессов в организме (в том числе мочевой системы).

**Биохимический анализ крови** проводился для исключения нарушений функции печени и нейропсихических расстройств, развивающихся на фоне тяжелых поражений печени (печеночной энцефалопатии) [31]. Исследование в венозной крови лактата осуществлялось кинетическим колориметрическим методом, единицы измерения – ммоль/л, референсные значения: 0,5 - 2,2 ммоль/л.

**Исследование крови на гормоны щитовидной железы** являлось определяющим в исключении нарушений функции щитовидной железы, как возможной причины когнитивных расстройств.

**Иммунологическое исследование венозной крови** с количественным определением суммарных IgA, IgM, IgG проводилось методом иммунотурбидиметрии с целью оценки гуморального иммунитета, диагностики/исключения иммунодефицитных состояний (в том числе изолированного дефицита IgA), аутоиммунной патологии. Суммарные IgE в сыворотке крови определялись методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич»-метод) для уточнения фоновых аллергических состояний.

С целью диагностики целиакии, приверженности аглиадиновой диеты и оценки ее эффективности в сыворотке крови определялись специфические показатели: Anti-tTG IgA, Anti-tTG IgG, AGA-IgA, AGA-IgG, Anti-EMA. Исследование Anti-tTG IgA, Anti-tTG IgG проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа, референсные значения составили для всех детей < 7 Ед/мл. AGA-IgA, AGA-IgG определялись методом иммуноферментного анализа (ИФА), результаты были выражены в Ед/мл, референсные значения составили в исследуемой возрастной группе детей 0 - 12,5 Ед/мл. Для уточнения

концентрации Anti-EMA применялась непрямая реакция иммунофлюоресценции, референсные значения: титр <1:5.

С целью диагностики аллергических реакций к казеину, а также не-IgE-зависимых реакций пищевой непереносимости казеина, приверженности аказеиновой диеты и оценки ее эффективности в крови количественно определяли специфические IgE к казеину с помощью метода иммунофлюоресценции на твердой фазе (ImmunoCAP), результат выражался в кЕдА/л (килоединица аллергена на литр) с референсными значениями 0-0,35 кЕдА/л, и антитела к казеину класса IgG в ходе иммунохемилюминесцентного анализа, референсные значения которых составляли 0-10 мг/л.

**Копрологические исследования** с определением концентрации в кале зонулина и кальпротектина осуществлялись методом иммуноферментного анализа (ИФА). Референсные значения зонулина, основного маркера кишечной проницаемости, определялись как < 83,15нг/мл, фекального кальпротектина <50 мкг/г.

**Оценка микробиологического статуса** осуществлялась с помощью метода газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-ХМС) микробных маркеров 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.). ГХ-ХМС позволяет мультиионно селективно детектировать микробиоту тонкой кишки по содержащимся в клеточной стенке микроорганизмов длинноцепочечным жирным кислотам (ЖК) и жирным альдегидам фосфолипидов– микробным маркерам. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров включает прямое извлечение высших жирных кислот с помощью химической пробоподготовки из исследуемого образца (биотопа), их разделение на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения с последующим анализом состава в динамическом режиме на масс-спектрометре и обработкой полученных данных с помощью компьютерной программы



автоматического анализа. Таким образом количественно определяется состав микроорганизмов пристеночной микробиоты кишечника [24]. Метод является высокочувствительным, экспрессным (2,5 часа на полный цикл исследования), универсальным, экономичным и имеет широкий диагностический спектр: позволяет одновременно контролировать маркеры практически всех клинически значимых (более  $10^4$  клеток/мл) микроорганизмов – симбионтов человека. Для проведения анализа венозную кровь в количестве не менее 0,1мл отбирают в пробирку с гепарином или ЭДТА. Нативные образцы подлежат незамедлительному исследованию, при невозможности последнего – кровь хранят в холодильнике (-5-180°С). Результаты проведенного анализа оформляются в виде микро-биограммы с количественной и графической характеристикой каждого исследованного маркера бактерий, вирусов и грибов [26].

Всем наблюдаемым детям первично была проведена **магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга** с целью исключения морфологического дефицита. Исследование осуществлялось с помощью томографа «1,5 TE и 3,0 TE GE SIGNA Twin speed» (General Electrics, USA) с закрытым контуром и разрешающей способностью 1,5 и 3 Тесла в стандартных режимах T1, T2, FLAIR. В ходе обследования оценивали состояние паренхимы, ликворо – сосудистой системы, наличие или отсутствие кавитации, атрофии, врожденных пороков развития головного мозга, последствий нейроинфекций на T1 и T2 - взвешенных изображениях.

Проведение **электроэнцефалографии (ЭЭГ)** осуществлялось на аппарате «Энцефалан-131-03». Исследование проводилось в моно/биполярных отведениях с расположением электродов по международной системе «10-20», оценивались уровень и организация биоэлектрической активности мозга, структура и частота волн, симметричность, наличие или отсутствие эпилептической активности, иктальных паттернов, а также их частота и интенсивность.

Всем пациентам было выполнено УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца, транскраниальная ультразвуковая доплерография сосудов головы и

ультразвуковая доплерография сосудов шеи с использованием ультразвукового аппарата Sonix OP (Ultrasonic Medical corporation) с секторными датчиками 5–2 МГц и линейным датчиком 14–15МГц.

#### **2.4. Методы статистической обработки данных**

Для оценки результатов полученных данных проведен всесторонний статистический анализ: описательный, корреляционный и сравнительный. Для описательного анализа количественных признаков использована программа PAST, в которой реализованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно - перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло (Hammer et al., 2001). Для статистического описания этих показателей проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми доверительными интервалами.

Для описательного анализа категориальных признаков использована программа IBM SPSS Statistics 27.

Перед сравнением данных в разные периоды или в разных группах проводили проверку согласия распределения количественных признаков с нормальным распределением с помощью критериев Андерсона-Дарлинга, Шапиро-Уилка, Лиллефорса и Харке-Бера с использованием оценки *P*-значений методом Монте-Карло.

Для статистических сравнений использовали параметрические критерии: *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, ранговый *U*-критерий Манна-Уитни, дисперсионный анализ с повторениями, точный критерий для таблиц сопряженности Фишера или Фишера – Фримана – Холтона. Апостериорные сравнения выполнены с поправкой на множественные сравнения Тьюки или Бонферрони.

Согласно рекомендациям, восходящим к А.Н. Колмогорову и подтвержденным около 50 лет спустя (Sterne, Davey Smith, 2001), а также обоснованным с бейзовской точки зрения (Colquhoun, 2014; Johnson, 2013), в качестве критического (порогового) уровня значимости использовали значение 0,005, поскольку преодоление 0,05 следует рассматривать как очень слабое доказательство против нулевой гипотезы (Benjamin et al., 2018), а также Daniel J. Benjamin & James O. Berger (2019).

Кроме Р-значения, в соответствии с современными рекомендациями, обязательным является расчет стандартизированного эффекта и доверительного интервала разности сравниваемых параметров (средних значений, медианных значений и т.п.). Для таблиц сопряженности в случае наблюдаемого  $0,005 < p$ -значения  $< 0,05$  дополнительно рассчитывали фактор Бейза  $BF_{10}$ . Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый «размер эффекта» (Kraemer, Frank, Kupfer, 2011; Newcombe, 2012).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИЕТОТЕРАПИИ

### 3.1. Данные клинико – инструментального наблюдения

В основную группу вошли 53 ребенка в возрасте от 1,5 до 6,5 лет (средний возраст  $3,9 \pm 1,4$  лет) с направляющим диагнозом задержка психоречевого развития (ЗПРР), которые получали диетотерапию с исключением из рациона глютен- и казеин-содержащих продуктов и наблюдались нами в течение года. Элиминационная диета основывалась на Федеральных клинических рекомендациях [39,46], из рациона полностью исключались продукты, содержащие глютен и его следы, а также казеин.

Детальное клинико – параклиническое исследование, включавшее генетические методы, показало широкий диапазон диагнозов у наблюдаемых, объединенный синдромом ЗПРР:

- 20 (37,7%) – детей были с диагнозом дезинтегративное расстройство детства;
- 14 (26,4%) – с последствиями органического поражения нервной системы;
- 4 (7,5%) – с ранним детским аутизмом;
- 4 (7,5%) – с синдромом Мартина - Бэлла (или фрагильной хромосомы);
- 3 (5,7%) – с синдромом Аспергера;
- 3 (5,7%) – с синдромом Ангельмана;
- 2 (3,7%) – с синдром Прадера - Вилли;
- 1 (1,8%) – с синдромом Потоцки - Лупски;
- 1 (1,8%) – с синдромом Кабуки;
- 1 (1,8%) – с синдромом Вольфрама I типа.

Таблица 6 - Общая оценка наблюдаемых пациентов

Признак	Уровни признака	С диетой (n=53)	
		Абс.	% с 95% ДИ
Пол	Женский	17	21 32 45
	Мужской	36	55 68 79
Перинатальный анамнез	Не отягощен	17	21 32 45
	Отягощен	27	38 51 64
	Сильно отягощен	9	9 17 29
Психические заболевания в семье	Нет	37	57 70 81
	Есть	16	19 30 43
Психоречевое развитие	Задержка	18	22 34 47
	Грубая задержка	21	27 40 53
	Отсутствие речи	14	16 26 39
Нарушение сна	Нет	12	13 23 35
	Засыпание	31	45 58 71
	Засыпание и сон	10	10 19 31
Нарушение моторной сферы	Нет	39	61 74 84
	Задержка	12	13 23 35
	Отставание	2	1 4 12
Пищевое поведение	Нет	32	47 60 73
	Стереотипность	21	27 40 53
Нарушение физического развития	Нет	38	59 72 82
	Есть	15	18 28 41
Стимы	Нет	15	18 28 41
	Есть	25	34 47 60
	Выражены	13	15 25 37
Микробиота	Норма	31	45 58 71
	Нарушение	22	29 42 55
CARS	1	11	12 21 33
	2	17	21 32 45
	3	25	34 47 60
АТЕС	Легкий	6	5 11 22
	Средний	18	22 34 47
	Тяжелый	29	41 55 68
Шкала Вонга - Бейкера	0	11	12 21 33
	1	19	24 36 49
	2	20	26 38 51
	3	3	2 6 14
Нарушение жевания	Нет	42	67 79 88
	Есть	11	12 21 33

Из Таблицы 6 видно, что мальчиков было в 2 раза больше (68%), чем девочек (32%). Анализ анамнестических данных выявил, что 37,7 % (дети с дезинтегративным расстройством) в среднем до  $16 \pm 3,7$  месяцев, со слов родителей и по медицинским документам, имели нормотипичное развитие.

Перинатальный анамнез был отягощен гипоксией и (или) внутриутробной инфекцией у 36 (68%) пациентов, что привело к нарушению только интеллектуальной сферы, а у 14 детей (27%) еще и к разной степени дефицитарности двигательной сферы, особенно мелкой моторики и координации. Нарушение сна были выявлены у большинства детей (78%) и они касались в основном процесса засыпания. По опросу родителей пациентов основной группы в среднем процесс засыпания длился более  $40 \pm 12,5$  мин. Интересным был факт наличия в семейном анамнезе у трети пациентов отягощенности по психическим и (или) онкологическим заболеваниям у родственников первого и второго круга родства.

У 38 наблюдаемых (72%) отмечались стереотипные движения (стимы) в виде «стряхивания» рук, подпрыгивания и кручения на месте.

Детальный анализ соматического статуса выявил нарушения в виде задержки физического развития у 6 (12 %) детей. Все эти пациенты с дефицитом роста – весовых показателей имели основное врожденное генетическое или хромосомное заболевание, задержка роста и нутритивная недостаточность не являлись следствием нарушенного пищевого поведения, а были детерминированы наследственным фактором.

При этом у 31 (58,4%) ребенка с различного рода расстройствами пищевого поведения не отмечалось достоверных нарушений физического развития, за исключением 2 детей с синдромом Прадера-Вилли, имевших избыточный вес вследствие булемии. У 21 ребенка (40%) выявлялись стереотипность приема пищи, выбор ограниченного набора, а также порядка приема продуктов. 33 % пациентов основной группы имели сложности с процессом пережевывания пищи и, несмотря на возраст (дети старше 3,5 лет) и полную дентацию, они

употребляли только гомогенизированную пищу. Оценка по шкале IMAS врачебного наблюдения показала, что у 83% детей (44 ребенка) имелись проблемы с дефекацией: у 5 детей была тенденция к диарее, у остальных (39 детей) - к выраженным, у 18 из них (34% из общего количества детей основной группы) был «вертикальный» стул и отсутствие центрального контроля тазовых функций.

Консультация психиатра и невролога, а также оценка по шкале CARS позволили определить уровень задержки психоречевого развития, а также с помощью шкалы АТЕС проследить динамику психоневрологического статуса через 6 и 12 месяцев.

Из Таблицы 3.1 видно, что из 53 детей у 25 (47,1%) выявлялась тяжелая степень задержки психоречевого развития, что достоверно коррелировало со шкалой динамического контроля АТЕС - 29 (54,7%) и 17 (32%) - 6 (11,3%) с умеренными нарушениями.

Учитывая тот факт, что большинство детей имели проблемы с экспрессивной и импрессивной речью, в качестве субъективной оценки болей в животе была выбрана шкала Вонга – Бейкера, которая условно выявляла детей с болями, в частности, с выраженными абдоминалгиями. Таких детей было не более 3 (5,6%). Со слов родителей, боли не были связаны с приемом пищи. Всем пациентам основной группы до начала диетотерапии было проведено ультразвуковое исследование брюшной полости: у 8 детей (15%) были выявлены реактивные изменения поджелудочной железы. Двум пациентам с выраженным абдоминальным болевым синдромом была выполнена эзофагогастродуоденоскопия, верифицировавшая катаральный гастрит.

Таблица 7 – Структура 53 пациентов основной группы по категориальным признакам в разные периоды времени

Признак	Группа	До начала наблюдения		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		Р-значение точного критерия	V Крамера
		Абс.	В % к численности группы с 95% ДИ	Абс.	В % к численности группы с 95% ДИ	Абс.	В % к численности группы с 95% ДИ		
Стимы	Нет	15	18 28 41	22	29 42 55	35	53 66 78	0,0002	0,33
	Есть	25	34 47 60	30	43 57 69	18	22 34 47		
	Выражены	13	15 25 37	1	0 2 8	0*	0 0 7		
Пищевое поведение	Нет	32	47 60 73	44	71 83 91	48	81 91 96	0,001	0,31
	Стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов	21	27 40 53	9	9 17 29	5	4 9 19		
Микробиота	Норма	31	45 58 71	42	67 79 88	45	74 85 93	0,006	0,26
	Нарушение	22	29 42 55	11	12 21 33	8	7 15 26		
АТЕС	Легкий	6	5 11 22	13	15 25 37	13	15 25 37	0,001	0,24
	Средний	18	22 34 47	27	38 51 64	30	43 57 69		
	Тяжелый	29	41 55 68	13	15 25 37	10*	10 19 31		
Переносимость диеты	Неудовлетворительно	12	13 23 35	5	4 9 19	5	4 9 19	0,006	0,23
	Удовлетворительно	22	29 42 55	23	31 43 57	12	13 23 35		
	Хорошо	17	21 32 45	25	34 47 60	35	53 66 78		
	Отлично	2	1 4 12	0	0 0 0	1	0 2 8		



Продолжение Таблицы 7

Шкала Вонга Бейкера	0	11	12 21 33	21	27 40 53	25	34 47 60	0,000	0,33
	1	19	24 36 49	27	38 51 64	26	36 49 62		
	2	20	26 38 51	5	4 9 19	2*	1 4 12		
	3	3	2 6 14	0	0 0 7	0	0 0 7		
	Нет	42	67 79 88	42	67 79 88	43	69 81 90		
Нарушение жевания	Есть	11	12 21 33	11	12 21 33	10	10 19 31	1,000	-
Интегральная оценка эффективности диетотерапии родителем	Удовлетворен	-	-	10	10 19 31	13	15 25 37	0,198	-
	Частично удовлетворен	-	-	18	22 34 47	11	12 21 33		
	Нейтрально	-	-	23	31 43 57	29	41 55 68		
	не удовлетворен	-	-	2	1 4 12	0	0 0 7		
	Крайне не удовлетворен	-	-	0	0 0 7	0	0 0 7		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии врачом	Значительное улучшение	-	-	11	12 21 33	16	19 30 43	0,215	-
	Незначительное улучшение	-	-	22	29 42 55	15	18 28 41		
	Без изменений	-	-	18	22 34 47	22	29 42 55		
	Ухудшение	-	-	2	1 4 12	0	0 0 7		

Примечание – \*- статистически значимое на уровне 0,005 различие с периодом «До начала наблюдения»

Динамическое клиническое наблюдение детей с детальной комплексной оценкой на фоне проводимой диетотерапии показало (Таблица 7), что достоверно у 71,6% детей со стимулами (38 человек), из которых выраженные стереотипы имели 13 детей и 25 - умеренные, через 6 месяцев только у 1 ребенка навязчивые движения сохранялись с высокой интенсивностью, а у 12 - стали умеренными. Что касается пациентов с умеренными стимулами (возбуждение при эмоциональной нагрузке, стрессовых ситуациях, т. е. индуцированные стимулы), то у 7 детей они полностью нивелировались. При оценке через 12 месяцев от момента наблюдения общее количество детей без стимулов было 35 (66%) вместо первоначальных 15 наблюдаемых (28,3%) ( $p < 0,002$ ), а у всех 13 детей со значительно выраженными стереотипами последние стали умеренными.

Нарушение пищевого поведения у детей в виде приема ограниченного количества продуктов, нарушения жевания, стереотипности процесса приема пищи отмечалось у 21 ребенка (39,6%). Это значительно влияло на качество жизни семьи, отнимало много времени на подготовку специальной консистенции продукта и т.д. Через 6 месяцев улучшение в пищевом поведении отмечались у 12 детей (22,6%) ( $p < 0,001$ ) и оставались без ухудшений в течение 12 месяцев наблюдения, при этом только одному ребенку из 11 с нарушением жевания удалось освоить этот навык.

Оценка психоневрологического статуса наблюдаемых детей с использованием динамической шкалы АТЕС выявила положительные изменения у 19 детей с тяжелым поражением и у 7 с умеренным нарушением ( $p < 0,001$ ).

Оценка по шкале невербальной оценки боли Вонга – Бейкера, на которую мы частично ориентировались вследствие ее относительной объективности, показала у 14 детей положительную динамику по уменьшению эпизодов боли в животе и у 18 детей ( $p < 0,0003$ ) их полное нивелирование через 1 месяцев на фоне диетотерапии.

По шкале родительской интегральной оценки переносимости диеты практически половина родителей (23 ребенка) отмечали хорошую ее

переносимость и у 29 (54,7%) - отмечалась частичная удовлетворенность диетой (Диаграмма 1). По шкале врачебной оценки переносимости диеты значительное улучшение регистрировалось у 23 (43,4%) детей.

Результаты клинического наблюдения, таким образом, показывают, что в основной группе на диетотерапии достоверно по периодам наблюдалась положительная динамика:

1. По стимулам: через 12 месяцев увеличилась доля отсутствия стиму, через 6 месяцев снизилась доля выраженных (Диаграмма 2);

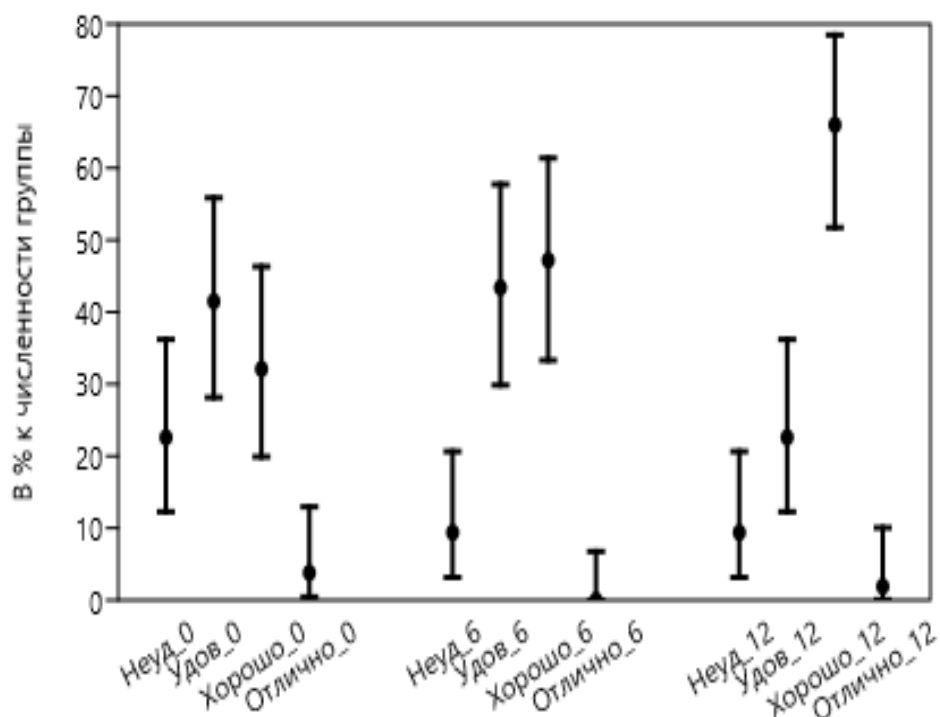


Диаграмма 1 – Структура группы с диетой по переносимости диеты в разные периоды времени с 95%-ными доверительными интервалами для долей

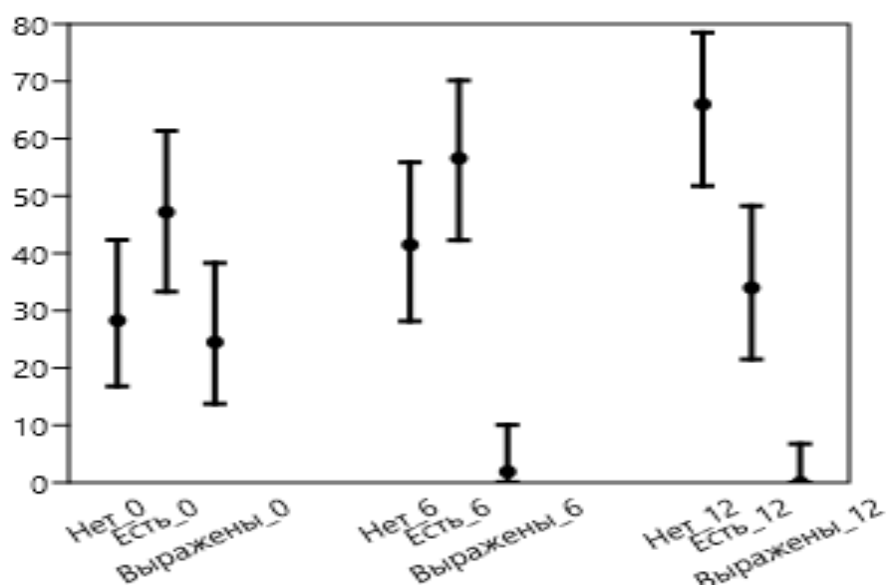


Диаграмма 2 – Структура группы с диетой по стимулам в разные периоды времени с 95%-ными доверительными интервалами для долей

2. В пищевом поведении: через 12 месяцев увеличилась доля с отсутствием проблем с пищеварением и снизилась доля детей со стереотипами (Диаграмма 3);

3. АТЕС - через 6 месяцев снизилась доля пациентов с тяжелыми нарушениями (Диаграмма 4);

4. Согласно шкале Вонга-Бейкера через 6 месяцев снизилась доля пациентов с уровнем «2», т.е. с болевыми проявлениями (Диаграмма 5).

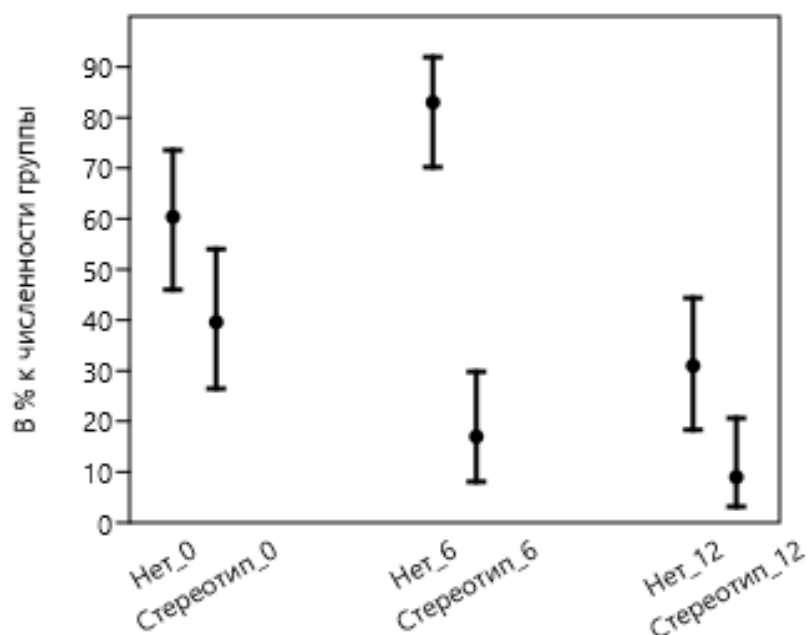


Диаграмма 3 – Структура группы с диетой по пищевому поведению в разные периоды времени с 95%-ными доверительными интервалами для долей

Всем пациентам была проведена комплексная неврологическая диагностика: электроэнцефалография, транскраниальная ультразвуковая доплерография (до начала диетотерапии, через 6 и 12 месяцев), а также для верификации диагноза – магнитно-резонансная томография и вызванные потенциалы со слухового анализатора. По данным МРТ головного мозга изменения органического характера были выявлены только у 17 (32%) детей, из них 14 были с последствиями перинатального поражения ЦНС, 3 детей с хромосомно – генетическими нарушениями.

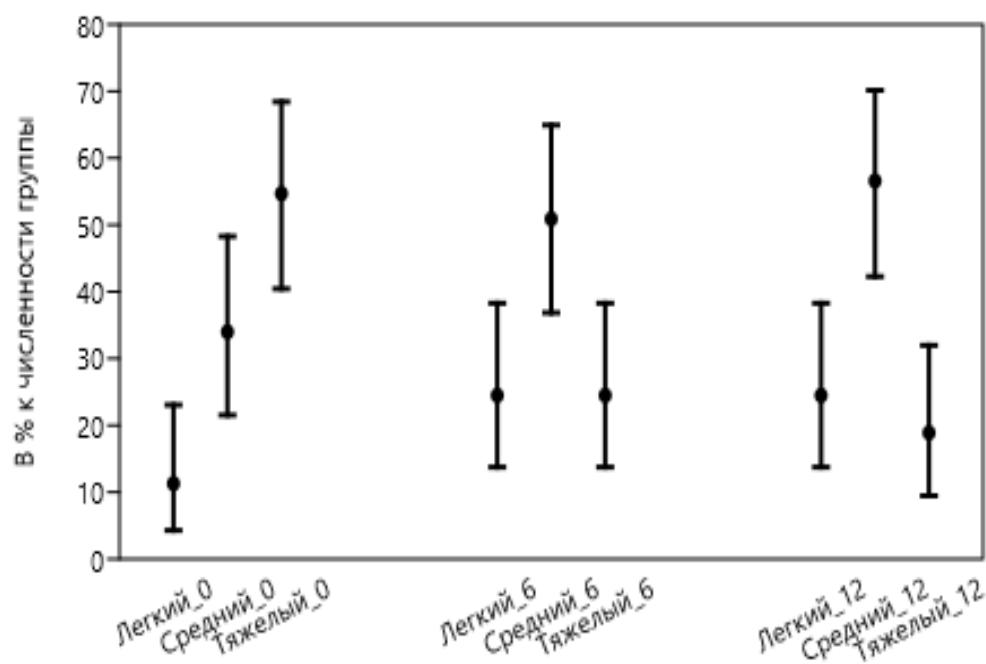


Диаграмма 4 – Структура группы с диетой по уровню АТЕС в разные периоды времени с 95%-ными доверительными интервалами для долей

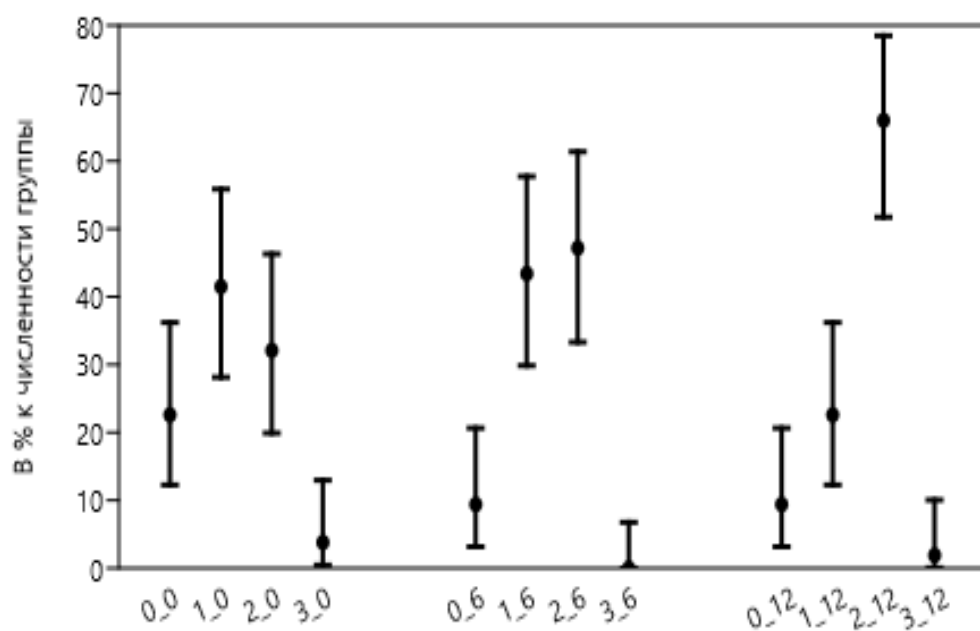


Диаграмма 5 – Структура группы с диетой по шкале Вонга-Бейкера в разные периоды времени с 95%-ными доверительными интервалами для долей

Дефицит мозгового вещества проявлялся атрофией лобно - височно - теменных областей, विकарной гидроцефалией и дисплазией или гипоплазией мозолистого тела, что, безусловно, влияло на уровень психоречевого развития этих пациентов.

На ЭЭГ головного мозга регистрировалась дезорганизация биоэлектрической активности головного мозга, задержка формирования корковой ритмики практически в трети случаев – 19 (35,8%) детей, а у 8 (15,1%) детей отмечалась эпилептическая активность в виде доброкачественных эпилептических разрядов детства. Достоверное изменение ЭЭГ у детей регистрировалось через 12 месяцев наблюдение в виде снижения амплитуды и частоты дисфункции головного мозга и нивелирования судорожной активности у 3 детей без противосудорожной терапии, что коррелировало с клиническим улучшением в психоречевом развитии.

Что касается оценки проведения импульса по слуховым нервам, то у 18 (34%) наблюдаемых выявлялись разной степени изменения импульса по коротким и длинным слуховым волокнам, чаще всего на стволовом уровне. Через 12 месяцев отмечалась положительная динамика у 6 (11,3%) детей.

Транскраниальная ультразвуковая доплерография была проведена 48 пациентам из 53 в связи со сложностью проведения детям с грубым нарушением поведения. Практически у 58% детей было выявлено нарушение кровотока по магистральным сосудам и нарушение венозного оттока разной степени выраженности, что требовало сосудистой коррекции, которая достигалась дополнительными назначениями невролога. Через 6 месяцев у 25% детей отмечалось улучшение по показателям скоростей по базисным мозговым артериям и у 16,6% - нормализация венозного оттока. При контрольном обследовании через 12 месяцев наблюдалось достоверное улучшение еще у 5 пациентов (10,4%). Таким образом, у 35,4% детей выявлялось объективное улучшение кровоснабжения мозга.

### **3.2. Лабораторные показатели**

Все дети были оценены лабораторно – параклинически до начала диетотерапии и в процессе ее получения через 6 и 12 месяцев. Для объективизации переносимости глютена и казеина всем детям были взяты анализы, а именно антитела к глиадину, казеину, тканевой трансглутаминазе, эндомицину, а

также анализы кала на микробиоту, зонулин и кальпротектин.

Таблица 8 – Лабораторные характеристики показателей у детей основной группы на диетотерапии: до начала наблюдения, через 6 и 12 месяцев после применения диетотерапии

№ п/п	Показатель	Размах варьирования		Среднее, М с 95%-ным ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме с 95%-ным ДИ	Коэффициент вариации, CV, % с 95%-ным ДИ
		Min	Max				
1.	Возраст	1,5	6,7	3,5 3,9 4,2	1,2	3,5 3,8 4,5	25,9 31,4 37,1
2.	Kaz_0	3,4	9,7	6,4 6,7 7,1	1,3	6,7 6,8 7,3	15,2 18,9 22,7
3.	Kaz_6	3,8	9,2	6,0 6,3 6,6	1,3	6,4 6,4 7,2	16,5 20,0 23,7
4.	Kaz_12	2,9	8,8	5,7 6,0 6,3	1,2	6,3 6,2 6,4	15,4 19,7 23,8
5.	GI_0	4,2	10,8	6,4 6,8 7,2	1,4	6,7 6,9 7,3	17,0 21,1 25,0
6.	GI_6	4,2	9,3	5,9 6,2 6,5	1,2	5,9 6,3 6,8	15,5 18,9 22,3
7.	GI_12	3,2	9,7	5,6 5,9 6,2	1,2	5,9 5,9 6,6	15,8 20,2 24,5
8.	TGI_0	2,3	8,4	4,9 5,3 5,8	1,7	5,1 5,3 6,2	26,1 31,6 37,1
9.	TGI_6	2,2	7,8	4,6 5,0 5,4	1,5	4,4 4,9 5,7	25,4 29,9 34,8
10.	TGI_12	2	8,2	4,4 4,8 5,2	1,5	4,6 4,8 5,2	24,9 30,6 36,3
11.	End_0	1,1	6,1	3,1 3,4 3,7	1,2	3,1 3,4 3,9	29,6 35,1 40,8
12.	End_6	1,3	5,4	3,1 3,3 3,6	0,9	3,1 3,2 3,7	23,4 28,6 33,7
13.	End_12	1,7	5,2	2,9 3,2 3,4	0,9	2,8 3,1 3,6	23,9 28,1 32,5
14.	Kpt_0	13,4	63,6	32,9 36,3 39,6	12,7	32,7 37,1 38,7	28,7 35,0 41,7
15.	Kpt_6	11,3	51,8	20,6 23,4 26,2	10,7	21,2 23,2 25,8	38,6 45,5 52,5
16.	Kpt_12	9,8	53,8	21,8 24,5 27,4	10,3	20,9 23,4 23,8	35,1 41,9 48,3
17.	Zon_0	11,8	136,1	58,8 67,3 75,8	31,9	53,2 53,9 84,2	40,2 47,4 55,5
18.	Zon_6	11,3	120,8	42,8 49,9 57,4	27,0	38,8 43,8 52,8	45,4 54,1 63,4
19.	Zon_12	11,9	123,6	36,4 43,3 50,5	26,4	29,2 33,8 46,7	50,8 60,9 70,8
20.	Lkt_0	0,5	1,9	1,4 1,5 1,6	0,3	1,5 1,5 1,7	18,0 23,3 28,2
21.	Lkt_6	0,9	2,0	1,3 1,3 1,4	0,2	1,3 1,3 1,5	14,1 17,6 21,1
22.	Lkt_12	0,8	1,8	1,3 1,3 1,4	0,3	1,3 1,3 1,5	16,6 20,0 23,2
23.	IMAS_0	2	19	9 10 11	4	8 9 11	30,8 38,8 47,2
24.	IMAS_6	2	16	8 9,8 10	3	8 8 10	30,6 38,6 46,8
25.	IMAS_12	2	16	7 8 9	3	8 8 10	30,5 39,1 47,5

Примечание – Kaz - антитела к казеину, мг/л; GI - антитела к глиадину, Ед/мл; TGI - антитела к трансглутаминазе, Ед/мл; End - антитела к эндомизию, титр; Kpt - кальпротектин, мкг/л; Zon - зонулин, нг/мл; Lkt - лактат, ммоль/л; IMAS - интегральная оценка соматического статуса



Как показано в Таблице 8, средние исходные показатели IgG к казеину составляли  $6,7 \pm 1,4$  (при норме до 10 мг/л), но отмечалась достоверная динамика по этому показателю на фоне диетотерапии через 6 и 12 месяцев. Аналогичная ситуация была замечена по данным антител к глиадину, где до начала коррекции средний показатель был в пределах референсных значений и составлял  $6,8 \pm 1,4$  (при норме до 10 Ед/мл) и через 6 и 12 месяцев отмечались достоверные изменения. У 28% детей были выявлены повышенные показатели до  $10,8 \pm 1,4$  Ед/мл с дальнейшей нормализацией уровня AGA до  $9,7 \pm 1,2$  Ед/мл ( $p < 0,002$ ) на фоне соблюдения диеты. Наиболее релевантным показателем, характеризующим переносимость глютена, были антитела к тканевой трансглутаминазе. Практически у всех детей группы на диетотерапии Anti-tTG IgA были в пределах нормы (кроме 2 пациентов, у которых отмечалось повышение в 1,3 раза), Anti-tTG IgG были незначительно повышены до  $8,4 \pm 1,7$  Ед/мл (при норме до 7 Ед/мл) у 9 детей (17%).

Учитывая высокую вариативность величин, был рассчитан коэффициент вариации (отношение стандартного отклонения к среднему значению), который по некоторым позициям превышал 40%. В этих случаях для статистической оценки результатов важное значения имела оценка показателя медианы.

Таблица 9 – Результаты дисперсионного анализа в группе на диетотерапии (53 пациента)

№ подпункта	Признак	Число ст. св. Df	F-критерий	p-значение / p-значение с коррекцией на сферичность	Эффект различий $\eta^2$
1	Антитела к казеину	1,822	29,165	$5,0 \cdot 10^{-10}$	0,36
2	Антитела к глиадину	1,775	63,824	$5,7 \cdot 10^{-17}$	0,55
3	Антитела к трансклутаминазе	2	31,601	$1,9 \cdot 10^{-11}$	0,38
4	Антитела к эндомизию	1,287	3,361	0,061	0,06
5	Кальпротектин	1,747	39,686	$4,1 \cdot 10^{-12}$	0,43
6	Зонулин	1,8	60,49	$1,4 \cdot 10^{-16}$	0,54
7	Лактат	2	3,98	0,022	0,07
8	IMAS	1,579	63,339	$2,7 \cdot 10^{-15}$	0,55

В соответствии со статистическими расчетами (Таблица 9) достоверно видно, что положительная динамика отмечалась по показателям иммунологии, а именно антител к глиадину, казеину и трансклутаминазе. Несмотря на первоначальный относительно нормативный результат, мы отметили в динамике улучшение всех этих показателей. Для статистического анализа между переносимостью проводимой диетотерапии и уровнем трансклутаминазы, а именно, для анализа взаимосвязи порядкового признака «Переносимость диеты» и количественного признака «Антитела к трансклутаминазе» был использован непараметрический критерий Джонкхиера-Терпстры. Группы с «хорошей» и «отличной» переносимостью диеты через 12 месяцев были объединены в одну группу «хорошо и отлично» (Таблицы 10, 11, 12, 13). Как видно из Таблицы 10, родители 48 пациентов (90,5%) оценили переносимость диеты на «хорошо» и «удовлетворительно». Половина родителей пациентов отмечали сложности организационного плана и перестройки питания, но уже со второй недели они стали отмечать улучшение в поведении детей, а с 3-4 недели уменьшение стимуляции и нормализацию функционирования желудочно – кишечного тракта в виде нивелирования запоров и метеоризма. Также интересным было наблюдение родителей относительно приема сладкого (конфет, сладкого печенья и других «быстрых» углеводов), который оказывал на детей возбуждающее действие.

Таким образом, подавляющее большинство родителей положительно

оценили влияние диетотерапии на психосоматический статус детей, что коррелировало с данными IMAS (интегральной шкалы врачебной оценки соматического статуса) и уровнем антител к трансглутаминазе. Только у 5 детей отмечались сложности с приемом определенного набора продуктов, поддержания диетотерапии, что отразилось на отрицательной оценке их родителей.

Таблица 10 – Численность пациентов в группах по уровню переносимости диеты

Период	Категории	Количество пациентов, чел.
Через 6 месяцев	Неудовлетворительно	5
	Удовлетворительно	23
	Хорошо	25
	Отлично	0
Через 12 месяцев	Неудовлетворительно	5
	Удовлетворительно	12
	Хорошо	35
	Отлично	1

Таблица 11 – Результаты расчета критерия Джонкхиера-Терпстры

Показатель	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Стандартная статистика Джонкхиера-Терпстры	2,923	2,836
Точная знч. (двухсторонняя)	0,003	0,004
Размер эффекта $\epsilon^2$	0,17	0,16

Таблица 12 – Результаты попарных апостериорных сравнений антител к трансглутаминазе при разных уровнях переносимости диеты через 6 месяцев

Уровень переносимости диеты	Медианное значение антител к трансглутаминазе с 95% ДИ	Сравниваемые уровни	Скорректированная значимость $P_{Bonf}$
Неудовлетворительно	3,0 4,8 6,2	Неудовлетворительно-Удовлетворительно	1,000
Удовлетворительно	3,7 4,1 4,7	Неудовлетворительно-Хорошо	0,336
Хорошо	5,1 5,5 6,4	Удовлетворительно-Хорошо	0,012

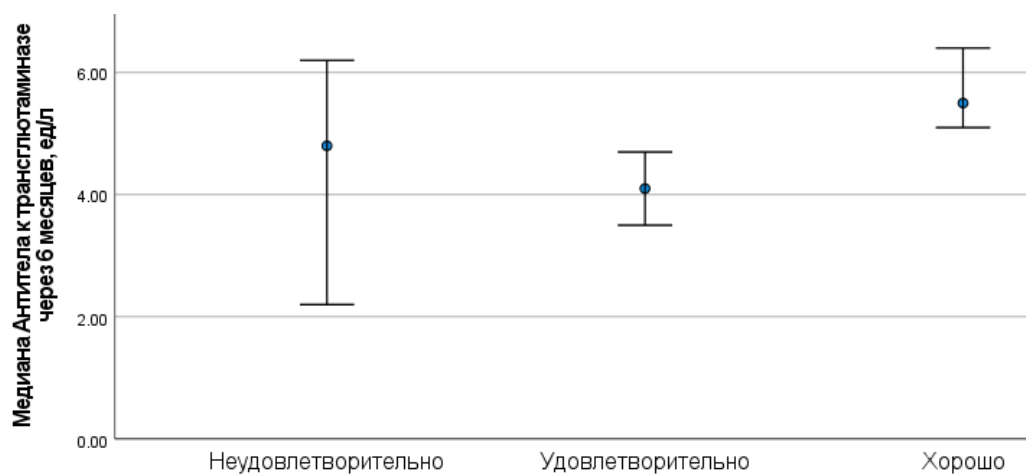


Диаграмма 6 – Показатели сравнения переносимости диеты и уровня антител к трансглутаминазе (медианные значения)

Таблица 13 – Результаты попарных апостериорных сравнений антител к транглутаминазе при разных уровнях переносимости диеты через 12 месяцев

Уровень переносимости диеты	Медиана Anti-tTG с 95% ДИ	Сравниваемые уровни	Скорректированная значимость $P_{Bonf}$	Медианные значения с 95%-ыми ДИ
Неудовлетворительно	2,8 4,7 5,8	Неудовлетворительно-Удовлетворительно	1,000	
Удовлетворительно	3,4 3,5 4,2	Неудовлетворительно-Хорошо и отлично	0,562	
Хорошо и отлично	5,1 5,2 6,1	Удовлетворительно-Хорошо и отлично	0,014	

Из Таблицы 12 и Диаграммы 5 видно, что через 6 и 12 месяцев между переносимостью диеты и уровнем антител к транглутаминазе имеется взаимосвязь, так как по уровням переносимости диеты медианные значения антител достоверно различались ( $p < 0,005$ ).

По критериям Джонкхиера-Терпстры (показатели зонулина через 6 (0,500) и 12 месяцев (0,556)) было верифицировано отсутствие корреляции между уровнем зонулина и переносимостью диеты.

Также не отмечалось корреляции между уровнями зонулин - транглутаминаза, зонулин - кальпротектин и кальпротектин – транглутаминаза (Таблица 14). Однако, несмотря на это, отмечалось достоверное снижение всех показателей через 12 месяцев: зонулина  $67,3 \pm 1,1$  и через 12 месяцев -  $43,3 \pm 0,4$  ( $p < 0,008$ ); кальпротектина  $36,3 \pm 1,1$  и через 12 месяцев -  $24,5 \pm 1,1$  ( $p < 0,007$ ); антител к транглутаминазе  $5,3 \pm 0,7$  и через 12 месяцев  $4,8 \pm 0,3$  ( $p < 0,009$ ); антител к казеину  $6,7 \pm 0,4$  и через 12 месяцев  $6,0 \pm 0,3$  ( $p < 0,008$ ); лактат  $1,5 \pm 0,3$  и через 12 месяцев  $1,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,03$ ) антител к глиадину  $6,8 \pm 0,5$  и через 12 месяцев  $5,9 \pm 0,4$  ( $p < 0,0006$ ).

Таблица 14 – Результаты попарных апостериорных сравнений признаков в разные периоды в группе 1 (53 пациента)

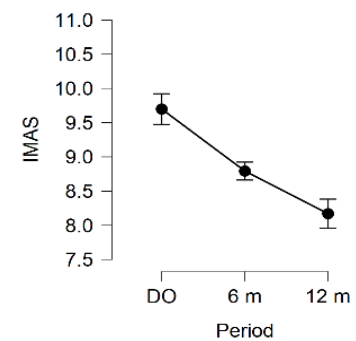
Период	Среднее значение с 95% ДИ	Сравниваемые периоды	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизированный эффект по Козну	Скорректированная значимость pBonf	График средних значений с 95% ДИ
<b>Антитела к казеину</b>						
До лечения	6,4 6,7 7,1	До и 6 месяцев	0,2 0,4 0,7	0,6	5,4·10 <sup>-5</sup>	
Через 6 месяцев	6,0 6,3 6,6	До и 12 месяцев	0,5 0,7 1,0	1,0	4,2·10 <sup>-11</sup>	
Через 12 месяцев	5,7 6,0 6,3	6 месяцев и 12 месяцев	0,1 0,3 0,5	0,4	0,008	
<b>Антитела к глиадину</b>						
До лечения	6,4 6,8 7,2	До и 6 месяцев	0,3 0,5 0,7	0,9	2,7·10 <sup>-9</sup>	
Через 6 месяцев	5,9 6,2 6,5	До и 12 месяцев	0,7 0,9 1,1	1,5	3,9·10 <sup>-19</sup>	
Через 12 месяцев	5,6 5,9 6,2	6 месяцев и 12 месяцев	0,2 0,4 0,7	0,6	6,8·10 <sup>-5</sup>	
<b>Антитела к трансглутаминазе</b>						
До лечения	4,9 5,3 5,8	До и 6 месяцев	0,2 0,3 0,5	0,7	2,3·10 <sup>-6</sup>	
Через 6 месяцев	4,6 5,0 5,4	До и 12 месяцев	0,4 0,5 0,7	1,1	1,6·10 <sup>-11</sup>	
Через 12 месяцев	4,4 4,8 5,2	6 месяцев и 12 месяцев	0,0 0,2 0,3	0,3	0,039	

## Продолжение Таблицы 14

Кальпротектин							
До лечения	32,9 36,3 39,6		До и 6 месяцев	9,0 12,9 16,7	1,1	4,7·10-12	
Через 6 месяцев	20,6 23,4 26,2		До и 12 месяцев	7,9 11,8 15,7	1,0	1,4·10-10	
Через 12 месяцев	21,8 24,5 27,4		6 месяцев и 12 месяцев	-5,0 -1,1 2,8	-0,1	1,000	
Зонулин							
До лечения	58,8 67,3 75,8		До и 6 месяцев	11,9 17,4 22,8	1,1	2,3·10-11	
Через 6 месяцев	42,8 49,9 57,4		До и 12 месяцев	18,5 24,0 29,4	1,5	7,3·10-18	
Через 12 месяцев	36,4 43,3 50,5		6 месяцев и 12 месяцев	1,1 6,6 12,1	0,4	0,013	
Лактат							
До лечения	1,4 1,5 1,6		До и 6 месяцев	0,0 0,1 0,3	0,3	0,084	
Через 6 месяцев	1,3 1,3 1,4		До и 12 месяцев	0,0 0,1 0,3	0,4	0,031	
Через 12 месяцев	1,3 1,3 1,4		6 месяцев и 12 месяа	-0,1 0,0 0,2	0,1	1,000	

## Продолжение Таблицы 14

Интегральная оценка соматического статуса						
До лечения	9 10 11		До и 6 месяцев	0,6 0,9 1,2	0,9	4,6·10 <sup>-9</sup>
Через 6 месяцев	8 9,8 10		До и 12 месяцев	1,2 1,5 1,9	1,5	4,4·10 <sup>-19</sup>
Через 12 месяцев	7 8 9		6 месяцев и 12 месяцев	0,3 0,6 1,0	0,6	4,2·10 <sup>-5</sup>





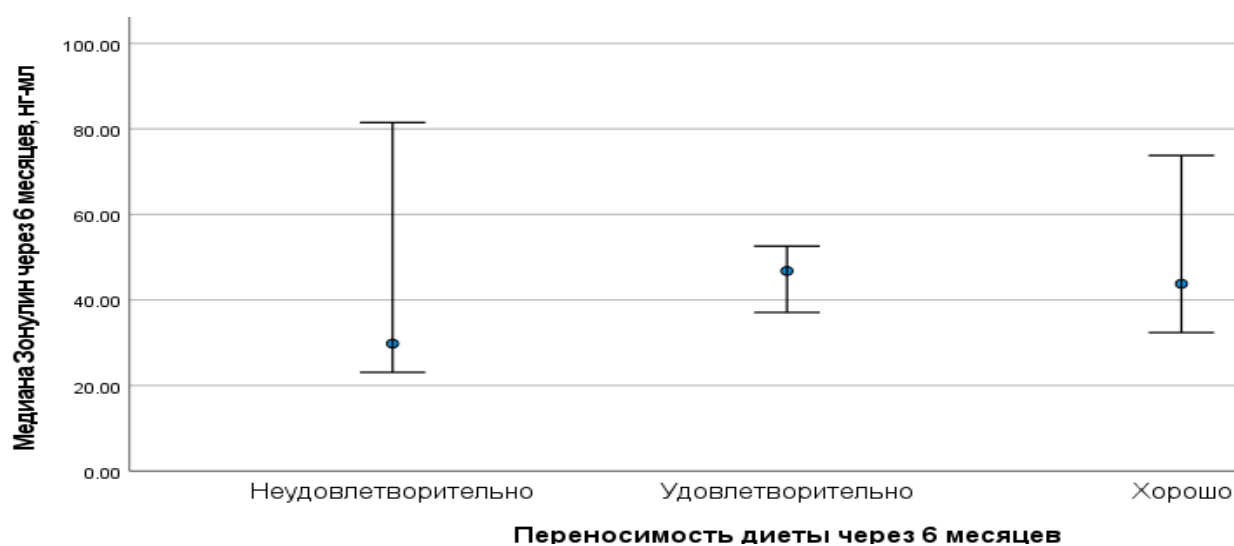


Диаграмма 7 – Медианные значения зонулина с 95%-ми доверительными интервалами через 6 месяцев

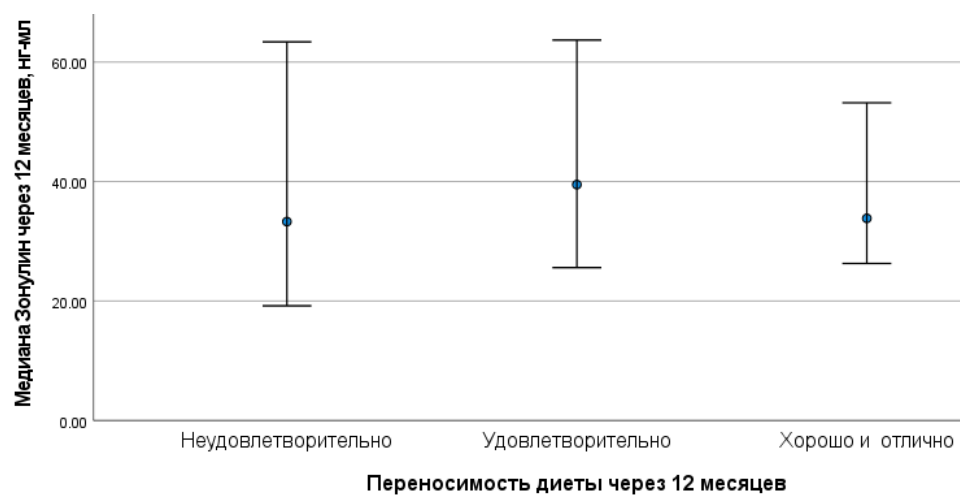


Диаграмма 8 – Медианные значения зонулина с 95%-ми доверительными интервалами через 12 месяцев

Таблица 15 – Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами в первой группе (n=53)

Признаки			Линейный коэффициент корреляции Пирсона		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена	
			Коэффициент, $r$ , с 95%-ным ДИ	р-значение	Коэффициент, $\rho$ , с 95%-ным ДИ	р-значение
Kpt_6	-	Zon_6	-0,09 0,19 0,44	0,181	-0,02 0,25 0,49	0,070
Kpt_6	-	TGI_6	-0,42 -0,17 0,11	0,222	-0,46 -0,21 0,06	0,130
Zon_6	-	TGI_6	-0,26 0,01 0,28	0,963	-0,31 -0,04 0,23	0,756
TGI_12	-	Kpt_12	-0,22 0,05 0,32	0,711	-0,21 0,06 0,33	0,662
TGI_12	-	Zon_12	-0,04 0,23 0,47	0,096	-0,12 0,16 0,41	0,260
Kpt_12	-	Zon_12	-0,27 0,00 0,27	0,988	-0,34 -0,08 0,20	0,580

Таблица 16 – Результаты дисперсионного анализа с повторениями в группе 1 (n=53)

№ подпункта	Признак	Число ст. св. Df	F-критерий	р-значение / р-значение с коррекцией на сферичность	Эффект различий $\eta^2$
1	Антитела к казеину	1,822	29,165	$5,0 \cdot 10^{-10}$	0,36
2	Антитела к глиадину	1,775	63,824	$5,7 \cdot 10^{-17}$	0,55
3	Антитела к транскляминазе	2	31,601	$1,9 \cdot 10^{-11}$	0,38
4	Антитела к эндомицину	1,287	3,361	0,061	0,06
5	Кальпротекин	1,747	39,686	$4,1 \cdot 10^{-12}$	0,43
6	Зонулин	1,8	60,49	$1,4 \cdot 10^{-16}$	0,54
7	Лактат	2	3,98	0,022	0,07
8	IMAS	1,579	63,339	$2,7 \cdot 10^{-15}$	0,55

По результатам дисперсионного анализа (Таблица 16), который позволял оценить уровень выраженности показателя и силу его изменения по периодам наблюдения, были выявлены значимые изменения по показателям антител к транскляминазе, к глютену и казеину, а также величин интегративной оценки соматического статуса, что подтверждало положительное влияние диетотерапии на состояние пациентов.

По данным обследования микробиоты методом

хромато–масс-спектрометрии у 21 (39,6%) пациентов обнаружались *Clostridium perfringens* в диапазоне  $10^6$ - $10^8$  (норма менее  $10^5$ ), *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*  $10^5$  -  $10^6$  (при норме менее  $10^4$ ). Динамическое наблюдение на фоне диетотерапии не выявило достоверного изменения количественного анализа микробиоты, а также не обнаружило достоверной корреляции (по критерию Пирсона) между показателями микробиоты и кальпротектина, микробиоты и антител к транsgлютаминазе.

Таким образом, можно сделать вывод, что по данным клиническо – параклинического исследования и динамического наблюдения в течение года детей на фоне диетотерапии отмечается достоверная положительная динамика в соматическом, психоневрологическом, когнитивном статусе наблюдаемых детей.

### Клинический пример 1

Мальчик, 4-х лет, поступил в Университетскую детскую клиническую больницу Сеченовского Университета с жалобами на задержку психоречевого развития. Из анамнеза: мальчик-первый из двойни, от 1 беременности путем экстракорпорального оплодотворения (3 попытка) и родов путем Кесарева сечения на 39 недели. При рождении: вес - 2890 г, рост - 49 см. Вторым мальчик рожден с массой 2800 г и ростом 49 см, по состоянию соматического и неврологического статуса отмечались лишь проявления морфо – функциональной незрелости. Первый мальчик на 5-е сутки был переведен на второй этап выхаживания с диагнозом: Перинатальное поражение ЦНС. Синдром угнетения. Ишемия головного мозга 1-2 степени. Получал реабилитационную и симптоматическую терапию. Первый год развивался с темповой задержкой, отмечались проблемы сосания, в связи с чем был переведен на искусственное вскармливание из ложки. Раннее моторное развитие: голову удерживал с 4 месяцев, сидел с 8,5 месяцев, не ползал, вертикализирован с 12 месяцев, самостоятельно ходил с 15 месяцев. Неоднократно госпитализировался в стационар, получал коррекционную терапию. Вакцинирован после 1 года, в 16 месяцев после введения комплексной вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции у мальчика отмечен гектический подъем температуры с однократным эпизодом фебрильных судорожных приступов. Был госпитализирован, судороги купированы введением диазепама. Проведена МРТ головного мозга (Рисунок 1) и ЭЭГ. На МРТ головного мозга выявлены признаки субатрофии лобно – височных отделов, викарная гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция.

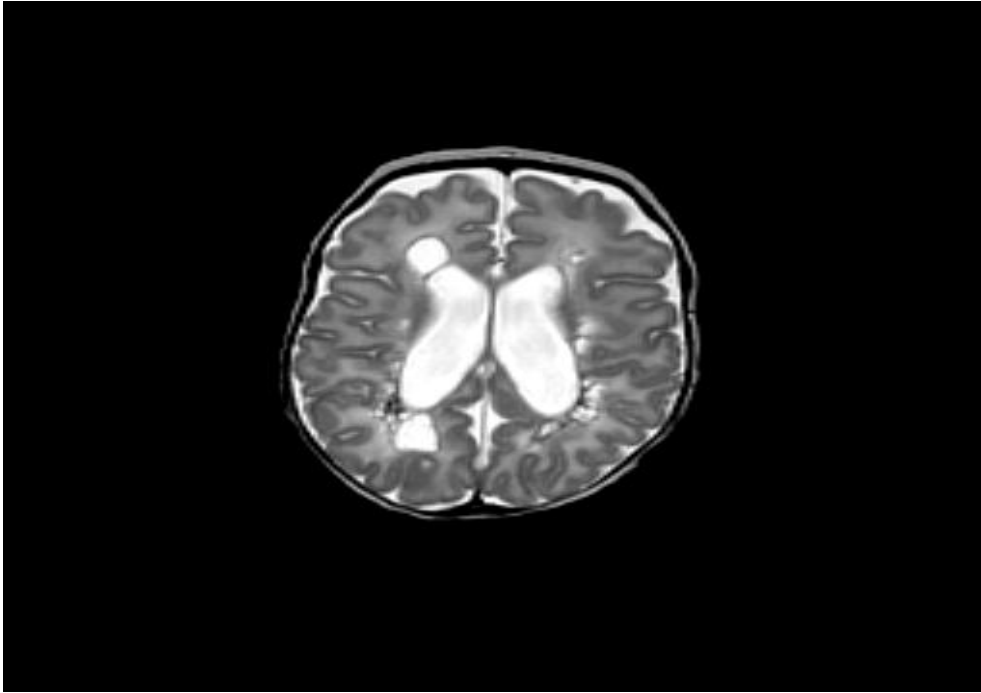


Рисунок 1 – МР – картина последствия органического поражения головного мозга перинатального генеза. Перивентрикулярная лейкомаляция

По данным ЭЭГ: дезорганизация биоэлектрической активности головного мозга, эпилептической активности не зарегистрировано. Эпизод расценен как энцефалическая реакция на фоне вакцинации. Однако после этого мама ребенка стала замечать отсутствие глазного контакта, мальчик перестал коммуницировать, стал более возбужденным. В 2 года консультирован неврологом, затем психиатром. Диагностирован ранний детский аутизм, назначены нейролептики и занятия с дефектологом, затем с 3-х лет присоединена АВА – терапия (applied behavior analysis) с минимальной положительной динамикой. Второй ребенок развивался с темповой задержкой экспрессивной речи, однако посещал сад с нормотипичными детьми в связи с отсутствием когнитивных нарушений.

При поступлении: общее состояние ребенка удовлетворительное, тяжелое по заболеванию. Объективно в соматическом статусе: физическое развитие по нижней границе нормы, ребенок астенической конституции. Кожа чистая, несколько сухая. Носовое дыхание не затруднено. Слизистая ротоглотки без островоспалительных изменений. Зубы 10/10, кариозные изменения на передних

резцах. В легких дыхание пуэрильное, проводится равномерно во все отделы. Сердечные тоны звучные, ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот – при пальпации слегка вздут, болезненность в умбиликальной области, симптом Ортнера положительный. Физиологические отправления с тенденцией к запорам: стул один раз в 3 – 4 дня, спастический с дефекацией только в вертикальном положении.

В неврологическом статусе: эмоционально - поведенческая сфера – лабильная, раздражительная, периодически гетеро-, аутоагрессия, а также стимулы в виде «стряхивания» рук, особенно при возбуждении и при запретах.

ЧМН – снижение фонематического слуха, установочный нистагм.

Когнитивная сфера - восприятие, внимание, мышление – с парциальным дефицитом, речь – отдельные слова, обращенности нет, импрессия с ограничением, память – избирательная, больше визуальная, гнозис и праксис – снижен.

Двигательная сфера – тонус – дистоничен, с тенденцией к нормотонии, сухожильные рефлексы высокие, крупная моторика с дискоординацией, мелкая моторика – с дисметрией и легкой дефицитарностью.

Оценка по шкале CARS: выявлено нарушение психоречевого развития с аутистическими чертами средней степени выраженности (степень 2 – 42 балла).

По шкале интегративной оценке врачебного осмотра оценка 8 баллов. (Таблица 17), при динамическом наблюдении через 6 месяцев – 6 баллов за счет формирования самостоятельного стула и 4 балла через 12 месяцев наблюдение за счет нивелирования беспокойства после еды на фоне диетотерапии.

Таблица 17 – Врачебная интегративная оценка пациента

Признаки	0 баллов	1 балл	2 балла
Беспокоен после еды	-	-	+
Характер стула			Запоры
Сформирован ли навык туалета			Нет
Есть ли самостоятельный стул			Микроклизмы со слабительным эффектом
Жует ли твердую пищу	Нет		
Самостоятельно ест	Да		
Аллергия пищевая	Нет		
Другая аллергия	Нет		
Частые ОРВИ более 5 раз в год	Нет		
Хронические ЛОР – заболевания Аденоиды	Нет		
Отиты	Нет		
Тонзиллиты	Нет		
Заболевания дыхательной системы	Нет		
Обструктивные бронхиты	Нет		
Бронхиальная астма	Нет		
Патология дальновзоркость глаз	Нет		
Астигматизм	Нет		
Стигмы дизэмбриогенеза	Нет		

Данные инструментальных исследований:

УЗИ органов брюшной полости: лабильный перегиб желчного пузыря, стенки – обычные, размеры не изменены, печень – однородная, размеры не увеличены, селезенка – без особенности.

Транскраниальная доплерография – снижение кровотока по магистральным сосудам, нарушение венозного оттока, усиливающаяся при нагрузках.

На ЭЭГ головного мозга – негрубая дезорганизация БЭА головного мозга. Эпиактивность не зарегистрирована.

Вызванные потенциалы со слухового анализатора (Рисунок 2) показали, что проведение по слуховым путям (на уровне нерв – ствол мозга) при стимуляции

правого уха не нарушены. При стимуляции левого уха определяется увеличение времени внутристволового проведения. Возможны признаки нейрофизиологической незрелости. При повторном исследовании через 12 месяцев отмечалась декрементация латенции и улучшение проведения импульса, т. е. положительная динамика.

По данным лабораторных исследований (Таблица 18) нарушений показателей воспаления и всасывания в кишечнике не выявлено и при динамическом наблюдении на фоне проведенной диетотерапии отмечается достоверное улучшение всех показателей.

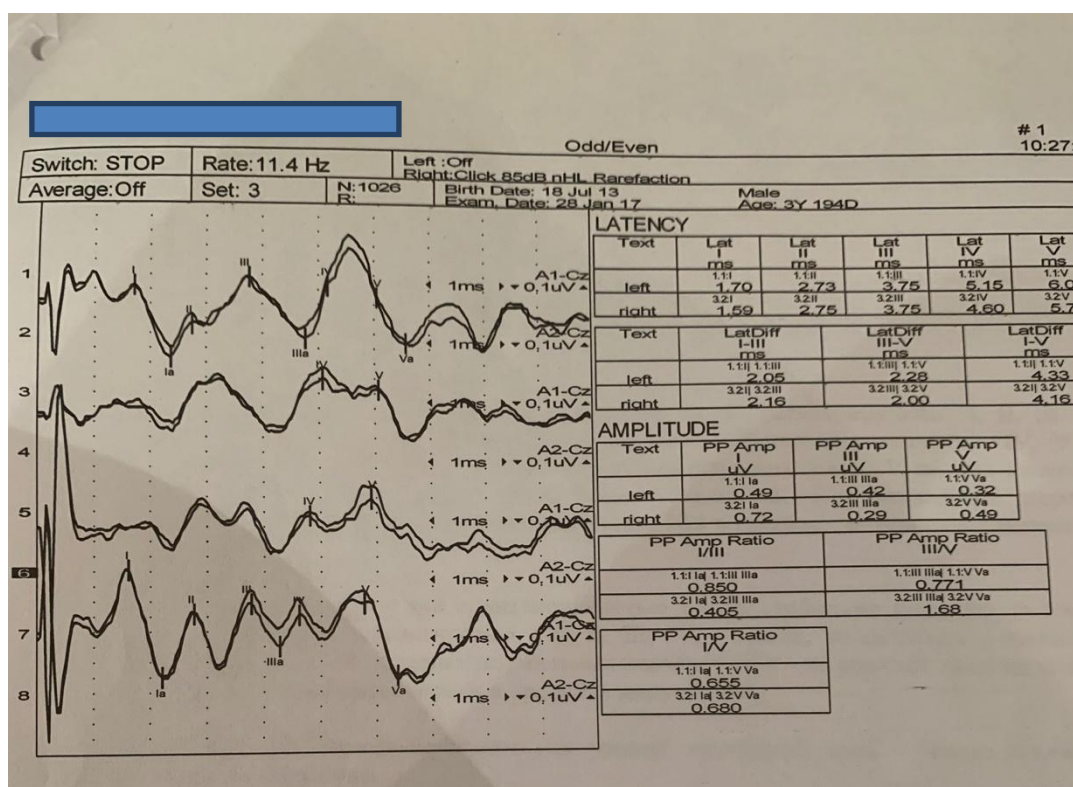


Рисунок 2 – Результаты вызванных потенциалов со слухового анализатора



Таблица 18 – Данные лабораторных исследований при динамическом наблюдении

Возраст	IgE/IgG к казеину (норма 0-10 мг/л)	AGA IgA/IgG (норма 0-10 Ед/мл)	Anti-tTG IgA/IgG (норма 0-7 Ед/мл)	AntiEMA (норма <1:5)	ФКП (норма < 50 мкг/г)	Микробиота	Лактат (норма до 2,2 ммоль/л)
0 месяцев	8,2	6,7	6,3	4,2	15,3	Clostridium perfringens	1,8
6 месяцев	9,2	8,3	6,7	3,2	22,4	Clostridium perfringens	1,4
12 месяцев	7,3	9,1	5,3	2,4	33,5	-	1,9

Проведено полноэкзомное секвенирование генов (Медико-генетический центр «Геномед») – нарушений не выявлено.

Диагноз: Дезинтегративное нарушение детского возраста (F 84.3). Атонические запоры. Ликворо – сосудистая дистензия.

Принято решение о комплексной коррекции: диетотерапия (исключение продуктов, содержащих глютен и казеин), метаболическая терапия, педагогическая коррекция и БАК – терапия. Через 12 месяцев отмечалась значительная положительная динамика в виде: нивелирования ауто- и гетероагрессии, значительного уменьшения стим, попыток коммуницирования и социального контакта, улучшения восприятия, внимания, начала познавательной деятельности и игровых навыков, появления слоговых конструкций. Оценка по шкале АТЕС выявила улучшение в 1,4 раза, а по шкале интегральной врачебной оценки соматического статуса - на 50%. По шкале родительской оценки переносимости диеты - оценка переносимости «хорошая» через 6 и 12 месяцев.

Таким образом, положительная клиничко - параклиническая динамика верифицировала у данного пациента эффективность диетотерапии.

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТОВ БЕЗ ПРИМЕНЕНИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ

### 4.1. Данные клинико – инструментального наблюдения

Во вторую группу вошли 52 ребенка в возрасте от 1,5 до 6,5 лет (средний возраст  $3,9 \pm 1,2$  лет) с направляющим диагнозом задержка психоречевого развития (ЗПРР), которые получали базисную медико - педагогическую коррекцию без применения диетотерапии. Все дети наблюдались в течение года и комплексно оценивались в контрольные точки: до терапии, через 6 и 12 месяцев.

Детальное клинико – параклиническое исследования, включающее клиническую оценку соматического и психоневрологического статуса, МРТ головного мозга, анализ вызванных слуховых потенциалов, ЭЭГ и транскраниальную доплерографию головного мозга, лабораторные и генетические методы показали широкую палитру диагнозов, объединенных синдромом ЗПРР:

- 15 (28,8%) детей были с диагнозом дезинтегративного расстройства детства;
- 22 (42,3%) – с последствиями органического поражения нервной системы
- 6 (11,5%) – с ранним детским аутизмом;
- 2 (3,8%) – с синдромом Мартина – Бэлла (или хромосомы X – хромосомы);
- 2 (3,8%) – с синдромом Аспергера;
- 2 (3,8%) – с синдромом Ангельмана;
- 2 (3,8%) – с синдромом Прадера - Вилли;
- 1 (1,9%) – с синдромом Алана - Дадли.

Таблица 19 – Первоначальная общая характеристика 52 наблюдаемых пациентов без диетотерапии

Признак	Уровни признака	Без диеты (n=52)	
		Абс.	% с 95% ДИ
Пол	Женский	17	21 33 46
	Мужской	35	54 67 79
Перинатальный анамнез	Не отягощен	19	24 37 50
	Отягощен	28	40 54 67
	Сильно отягощен	5	4 10 20
Психические заболевания в	Нет	37	58 71 82
	Есть	15	18 29 42
Психоречевое развитие	Задержка	4	3 8 17
	Грубая задержка	32	48 62 74
	Отсутствие речи	16	20 31 44
Нарушение сна	Нет	18	23 35 48
	Засыпание	29	42 56 69
	Засыпание и сон	5	4 10 20
Нарушение моторной сферы	Нет	31	46 60 72
	Задержка	19	24 37 50
	Отставание	2	1 4 12
Пищевое поведение	Нет	22	30 42 56
	Стереотипность	30	44 58 70
Нарушение физического	Нет	46	78 88 95
	Есть	6	5 12 22
Стимы	Нет	9	9 17 29
	Есть	31	46 60 72
	Выражены	12	13 23 36
Микробиота	Норма	35	54 67 79
	Нарушение	17	21 33 46
CARS	1	9	9 17 29
	2	13	15 25 38
	3	30	44 58 70
АТЕС	Легкий	3	2 6 15
	Средний	21	28 40 54
	Тяжелый	28	40 54 67
Шкала Вонга - Бейкера	0	0	0 0 0
	1	27	39 52 65
	2	24	33 46 60
	3	1	0 2 9
Нарушение жевания	Нет	35	54 67 79
	Есть	17	21 33 46

Из Таблицы 19 видно, что в группе без диетической коррекции, как и в группе, получавшей диетотерапию, мальчиков было в 2 раза больше, чем девочек. Анализ анамнестических данных выявил, что у 19 из 22 (36,5 % - дети с дезинтегративным расстройством) в среднем до  $17 \pm 2,8$  месяцев, со слов родителей

и согласно медицинской документации, имели нормотипичное развитие.

У 21 (40,4%) ребенка отмечались разной степени выраженности нарушения двигательной сферы, особенно в виде дискоординации и негрубой дефицитарности мелкой моторики, что показало субъективность общепринятого мнения о том, что у детей с задержкой психоречевого развития аутистической спектра нет нарушения в двигательной сфере. В этих ситуациях правильнее говорить об отсутствие очевидной дефицитарности крупной моторики. Вегето – висцеральные нарушения проявлялись в виде нарушения сна у 5 детей, а проблемы с засыпанием выявлялись у 29 (55,8%). Подробный анализ с опросом родителей пациентов показал, что период засыпания в среднем процесс длился более  $37 \pm 11,6$  мин, у 3 детей из 5 были выраженные парасомнии.

Семейный анамнез был отягощен по психическим заболеваниям у 23% детей и (или) онкологическим заболеваниям, а также у 17% - регистрировались аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, ревматоидный артрит, псориаз) у родственников первой и второй степени родства.

Одним из ярких клинических проявлений были стереотипы. Стимы выявлялись у 43 (82,7%) пациентов из 52 в виде стереотипных движений руками с подпрыгиванием, кручение на месте, а также часто сопровождалось гетеро- и аутоагрессией. Помимо того, у этих пациентов регистрировались такие формы нарушения поведения как нюханье и облизывание предметов и пищи. Выраженность стим была разной, но у большинства – 31 (60%) ребенка встречались умеренные стереотипы (на провокацию, при протесте) (Таблица 19).

В соматическом статусе пациентов этой группы были нарушения в виде задержки физического развития у 6 (11,5 %). У 5 из 6 этих пациентов с дефицитом роста – весовых показателей было основное врожденное генетическое или хромосомное заболевания в структуре которого был и синдром задержки психоречевого развития, а у одного пациента оно было обусловлено тяжелым психическим статусом и проблемами приема пищи. У 30 (57,6 %) детей с различного рода нарушениями пищевого поведение, не отмечалось достоверных нарушений физического развития, за исключением 3 детей с конституционально –

экзогенной формой ожирения I-II степени. (ИМТ= 20,6 - 22,8). У детей с пищевыми стереотипами они проявлялись в виде потребления конкретного, ограниченного количества продуктов, порядка приема блюд и питья, проблемами дегустации новых продуктов. Но главной проблемой было нарушение процесса жевания пищи. Оценка по шкале IMAS врачебного наблюдения показала, что у 35 детей (67,3 %) имелись проблемы с дефекацией, из них у 7 детей была тенденция к диарее, у остальных 28 (53,8%) детей отмечались запоры (в соответствии с Римскими критериями IV, а именно, стул был не чаще 2 – х раз в неделю), у 12 из них стул был со стимуляцией слабительным, а у 8 - «вертикальный» стул и отсутствие центрального контроля тазовых функций. Подробный опрос родителей выявил наличие болевого синдрома у 6 детей после еды и у 4-х пациентов после дефекации. Изменение мимики по шкале Вонга – Бейкера отмечалось у половины наблюдаемых детей этой группы, что также указывало на возможную абдоминалгию. Проведенное всем пациентам УЗИ брюшной полости выявило у четверти детей (13 – 25 %) перегиб в желчном пузыре и реактивные изменения поджелудочной железы. Одному пациенту в связи с хроническими запорами и высоким уровнем кальпротектина была проведена колоноскопия, которая исключила органическое поражение ЖКТ. Также в соматическом статусе детей этой группы у 6 детей в анамнезе был бронхообструктивный синдром, у 2 – атопический дерматит (в стадии ремиссии, верифицированный клинико – лабораторными показателями). Общая оценка по шкале IMAS составляла  $11 \pm 2,9$ , через 6 и 12 месяцев показатель незначительно снизился (улучшился) и в среднем по группе составлял) -  $10 \pm 2,6$ .

Консультация психиатра и невролога и верификация степени задержки по шкале CARS позволили определить уровень нарушения психоречевого развития, а также с помощью шкалы АТЕС проследить динамику психоневрологического статуса через 6 и 12 месяцев.

Таблица 20 – Динамика АТЕС через 6 и 12 месяцев в группе без диетотерапии

Группа	АТЕС через 6 месяцев			АТЕС через 12 месяцев		
	1	2	3	1	2	3
Без диеты (n=52)	4	28	20	7	28	17

Таблицы 19 и 20 демонстрируют, что из 52 детей у 30 (57,7%) выявлялась тяжелая степень задержки психоречевого развития, у 13 (25%) - умеренные нарушения и 9 детей – легкие нарушения. Оценка по шкале CARS достоверно коррелировало со шкалой динамического контроля АТЕС - 28 (53,8%) и 21 (40,4%) - 3 (5,8%) с легкими нарушениями. При динамическом наблюдении и оценке отмечалось некоторое улучшение по количеству тяжелых детей через 6 и 12 месяцев наблюдение 17 вместо 28 пациентов, и вырос удельный вес детей с легкими нарушениями до 7 (вместо 3 пациентов), что верифицировало эффективность базисной терапии.

Однако динамическое клиническое наблюдение детей с детальной комплексной клинической оценкой (Таблица 21), показало отсутствие достоверной динамики по стимулам у наблюдаемых детей несмотря на уменьшение количества детей с выраженными стереотипами. Нарушение пищевого поведения у детей в виде приема ограниченного количества продуктов, нарушения жевания, стереотипности процесса приема пищи сохранялось у 23 (44%) детей из 30 через 6 месяцев наблюдения и у 18 (35%) пациентов через 12 месяцев. Что касается процесса жевания, то через год от первичного осмотра удалось улучшить эту функцию лишь у 5 детей. Однако несмотря на это, наблюдалась достоверная динамика по шкале оценки Вонга- Бейкера ( $p < 0,005\%$ ).

Таблица 21 – Структура 52 пациентов без диетотерапии по категориальным признакам в разные периоды времени

Признак	Группа	До начала наблюдения		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		р-значени е точного	V Крамера
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Стимы	Нет	9	9 17 29	9	9 17 29	10	10 19 31	0,650	-
	Есть	31	46 60 72	33	50 63 76	36	56 69 80		
	Выражены	12	13 23 36	10	10 19 31	6	5 12 22		
Пищевое поведение	Нет	22	30 42 56	29	42 56 69	34	52 65 77	0,064	-
	Стереотипность	30	44 58 70	23	31 44 58	18	23 35 48		
Микробиота	Норма	35	54 67 79	38	60 73 84	45	75 87 94	0,063	-
	Нарушение	17	21 33 46	14	16 27 40	7	6 13 25		
АТЕС	Легкий	3	2 6 15	4	3 8 17	7	6 13 25	0,210	-
	Средний	21	28 40 54	28	40 54 67	28	40 54 67		
	Тяжелый	28	40 54 67	20	26 38 52	17	21 33 46		
Шкала Вонга-Бейкера	0	0	0 0 7	3	2 6 15	3	2 6 15	0,048	0,18
	1	27	39 52 65	32	48 62 74	37	58 71 82		
	2	24	33 46 60	17	21 33 46	12	13 23 36		
	3	1	0 2 9	0	0 0 7	0	0 0 7		
Нарушение жевания	Нет	35	54 67 79	35	54 67 79	40	64 77 87	0,505	-
	Есть	17	21 33 46	17	21 33 46	12	13 23 36		
Интегральная оценка родителями	Крайне не удовлетворен	-	-	10	10 19 31	12	13 23 36	0,446	-
	Не удовлетворен	-	-	17	21 33 46	11	12 21 34		
	Нейтрально	-	-	25	35 48 61	29	42 56 69		
	Удовлетворен	-	-	0	0 0 7	0	0 0 7		
	Полностью	-	-	0	0 0 7	0	0 0 7		
Интегральная оценка эффективности базисной	Ухудшение	-	-	11	12 21 34	15	18 29 42	0,213	-
	Без изменений	-	-	22	30 42 56	15	18 29 42		
	Незначительное	-	-	17	21 33 46	22	30 42 56		
	Значительное	-	-	2	1 4 12	0	0 0 7		

Примечание – \*- статистически значимое на уровне 0,05 различие с периодом «До начала наблюдения»

По шкале родительской интегральной оценки проведенной терапии практически большая половина родителей оценили базисную терапию нейтрально 29 (55,8%), а остальные не были удовлетворены ее. По шкале врачебной оценки эффективности терапии у 22 детей (42,3%) отмечалось улучшение в уровне психоречевого развития, которое проявлялось в позитивных изменениях в сфере восприятия, понимания речи, расширение словарного запаса и познавательной деятельности. Также отмечалось улучшение в коммуникативном и социальном поведении.

Результаты клинического наблюдения, таким образом, показывали, что в группе без диетотерапии достоверно по периодам наблюдалась положительная динамика по шкале Вонга-Бейкера через 6 месяцев снизилась доля пациентов с уровнем «2», т.е. с болевыми проявлениями через 6 месяцев снизилась доля выраженных и отмечалось улучшение по шкале АТЕС – оценки психоречевого развития.

Кроме клинической оценки анализировались параклинические исследования: электроэнцефалография, транскраниальная доплерография (до диетотерапии, через 6 и 12 месяцев), а также для верификации диагноза – МРТ головного мозга и вызванные потенциалы со слухового анализатора. По данным МРТ головного мозга изменения органического характера были выявлены у 23% детей (12 детей) из них 9 пациентов были с последствиями перинатального страдания ЦНС. На МРТ выявлялись субатрофия паренхимы головного мозга, гипоплазия и дисплазия мозолистого тела. На ЭЭГ головного мозга регистрировалась дезорганизация биоэлектрической активности головного мозга, задержка формирования корковой ритмики практически у 21,2% (11 детей), а у 9 пациентов (17,3%) отмечалась эпилептическая активность в виде доброкачественных эпилептических разрядов детства и у 2 детей – генерализованная эпилептическая активность. Достоверное улучшение ЭЭГ регистрировалось только у 3 детей через 12 месяцев наблюдения в виде снижения дисфункции головного мозга и нивелирования судорожной активности у 1 ребенка на фоне противосудорожной терапии.



Что касается оценки проведения импульса по слуховым нервам, то у 15 пациентов (28,8%) выявлялись разной степени изменения импульса по коротким и длинным слуховым волокнам. Через 12 месяцев отмечалась положительная динамика у 5 пациентов (9,6%) в виде снижения латенции и увеличения скоростей проведения.

Транскраниальная доплерография была проведена 45 пациентам из 52 в связи с длительностью исследования и со сложностью проведения детям с выраженными нарушениями поведения. Практически у 29 пациентов (55,8%) было выявлено различной степени нарушение кровотока по магистральным сосудам и в меньшей степени венозного оттока. Через 12 месяцев отмечалось у 15,4% детей улучшение по показателям скоростей по базисным мозговым артериям и показателям венозного оттока на фоне сосудистой коррекции.

#### **4.2. Лабораторные показатели**

Все пациенты были оценены лабораторно – параклинически до начала диетотерапии и в процессе ее получения через 6 и 12 месяцев. Для объективизации переносимости глютена и казеина всем детям были взяты анализы, а именно антитела к глиадину, казеину, тканевой трансглутаминазе, эндомизию, а также анализы кала на микробиоту, зонулин и кальпротектин.

Как показано в Таблице 22, средние исходные показатели IgG к казеину составляли  $6,5 \pm 1,4$  мг/л (при норме до 10 мг/л), при наблюдении не отмечалось достоверной динамики по этому показателю на фоне базисной терапии через 6 и 12 месяцев. Аналогичная ситуация прослеживалась по данным AGA, где до начала коррекции средний показатель был в пределах референсных значений и составлял  $6,9 \pm 2,7$  (при норме до 10 мг/л) и через 6 и 12 месяцев достоверных изменений не отмечалась. У 17,3% детей были выявлены повышенные показатели иммуноглобулина G до  $11,8 \pm 2,7$  мг/л без особой динамики через 12 месяцев. Из этих 9 детей у 2 отмечалась дальнейшая нормализация уровня антител к глиадину до  $8,4 \pm 1,2$  мг/л ( $p < 0,003$ ) без применения диетотерапии.

Таблица 22 – Лабораторные характеристики показателей у 52 пациентов основной группы без применения диетотерапии

№ п/п	Показатель	Размах варьирования		Среднее, М с 95%-ным ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме с 95%-ным ДИ	Коэффициент вариации, CV, % с 95%-ным ДИ
		Min	Max				
1.	Age	1,5	6,7	3,5 3,9 4,3	1,4	3,5 3,5 4,5	31,0 37,1 43,4
2.	Kaz_0	3,2	9,2	6,1 6,5 6,9	1,5	6,1 6,4 7,4	19,5 23,4 27,3
3.	Kaz_6	3,4	8,8	5,8 6,2 6,6	1,5	5,8 6,4 7,0	19,7 23,9 27,8
4.	Kaz_12	3,1	8,7	5,6 6,0 6,3	1,4	5,5 5,8 6,6	19,2 23,0 26,9
5.	Gl_0	2,3	14,1	6,2 6,9 7,7	2,7	5,8 6,7 7,5	31,9 38,8 45,7
6.	Gl_6	2,5	12,3	5,9 6,5 7,1	2,3	5,5 6,4 7,3	29,6 35,4 41,6
7.	Gl_12	2,7	12,1	5,8 6,4 7,0	2,3	5,2 5,9 6,8	30,3 36,4 42,2
8.	TGl_0	2,4	8,3	4,5 4,9 5,3	1,4	4,8 5,1 5,4	24,1 29,3 34,5
9.	TGl_6	2,1	8,4	4,3 4,7 5,0	1,4	4,9 4,9 5,5	23,8 29,6 35,3
10.	TGl_12	1,9	7,8	4,1 4,5 4,8	1,3	4,1 4,6 4,9	23,4 28,9 34,3
11.	End_0	1,3	8,3	4,1 4,5 5,0	1,8	3,8 4,2 5,3	34,0 39,6 45,9
12.	End_6	1,9	7,8	3,8 4,2 4,6	1,6	3,5 4,0 5,0	32,4 37,8 43,4
13.	End_12	1,7	8,8	3,7 4,2 4,6	1,7	3,5 4,1 4,7	33,7 40,1 46,7
14.	Kpt_0	12,7	62,5	31,3 34,6 38,1	12,7	29,4 32,3 37,3	31,2 36,6 42,4
15.	Kpt_6	15,3	54,1	26,9 29,5 32,2	10,0	24,7 27,8 32,6	28,9 34,0 39,2
16.	Kpt_12	16,2	48,8	26,3 28,5 30,8	8,4	24,8 28,4 30,2	24,5 29,3 34,1
17.	Zon_0	40,7	110,3	71,6 76,8 82,0	19,3	71,2 78,9 88,7	21,2 25,2 28,9
18.	Zon_6	40,6	98,9	67,2 72,0 76,8	17,7	65,3 73,2 80,9	20,9 24,5 27,9
19.	Zon_12	38,5	101,4	66,1 70,9 75,6	17,6	64,9 73,7 80,7	20,5 24,8 28,9
20.	Lkt_0	0,9	2,7	1,5 1,6 1,7	0,4	1,5 1,5 1,7	19,1 24,9 29,7
21.	Lkt_6	0,6	2,4	1,5 1,6 1,7	0,4	1,6 1,6 1,8	16,7 22,4 27,5
22.	Lkt_12	0,8	2,5	1,5 1,7 1,8	0,4	1,6 1,7 1,9	20,8 25,3 29,7
23.	IMAS_0	2	18	10 11 12	2,9	11 11 13	20,5 26,7 32,9
24.	IMAS_6	2	16	9 10 11	2,6	10 10 12	19,8 26,3 32,7
25.	IMAS_12	2	16	9 10 11	2,6	10 10 12	19,9 26,4 32,9

Примечание - Age – возраст, Kaz – антитела к казеину, Gl – антитела к глиадину, TGl – антитела к транслугтаминазе, End – антитела к эндомицию, Kpt – кальпротектин, Zon – зонулин, Lkt – лактат, IMAS – шкала интегральной оценки эффективности диетотерапии врачом

Наибольший интерес представляли антитела к тканевой трансглутаминазе. Только у 3-х детей отмечалось повышение Anti-tTG IgA до  $8,4 \pm 1,7$  ед/л, а у остальных этот показатель был в пределах нормы, а вот Anti-tTG IgG были повышены у 7 пациентов до  $9,1 \pm 1,5$  ед/л (при норме до 7 ед/л). Рассчитанный коэффициент вариации (отношение стандартного отклонения к среднему значению) не превышал 30%, что показало невысокую степень вариативности величин.

Таблица 23 – Результаты дисперсионного анализа в группе без диетотерапии (52 пациента)

№ п/п	Признак	Число ст, св, df	F-критерий	р-значение / р-значение коррекцией сферичность / с на	Эффект различий $\eta^2$
1	Антитела к казеину	1,71	73,282	$8,4 \cdot 10^{-18}$	0,59
2	Антитела к глиадину	2	26,912	$4,1 \cdot 10^{-10}$	0,35
3	Антитела к трансглутаминазе	2	47,187	$3,1 \cdot 10^{-15}$	0,48
4	Антитела к эндомицию	2	25,238	$1,2 \cdot 10^{-9}$	0,33
5	Кальпротекин	1,58	23,286	$1,3 \cdot 10^{-7}$	0,31
6	Зонулин	2	9,851	$1,2 \cdot 10^{-4}$	0,16
7	Лактат	2	0,640	0,529	0,01
8	IMAS	1,37	44,096	$1,0 \cdot 10^{-10}$	0,46

Результаты Таблицы 22 показывают, что статистически значимые на уровне  $p < 0,005$  различия во всех периодах наблюдаются для признаков: антитела к глиадину и IMAS. По остальным показателям: антителам к казеину, антителам к трансглутаминазе, кальпротектину и зонулину эффект различий незначительный. Достоверные различия по уровню лактата во время наблюдения отсутствуют. Также проведенный корреляционный анализ не выявил значимой связи между лабораторными показателями (Таблица 23, Таблица 24).

Таблица 24 – Данные корреляционного анализа лабораторных данных у пациентов без диетотерапии

Признаки			Линейный коэффициент корреляции Пирсона		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена	
			Коэффициент, $r$ , с 95%-ным ДИ	р-значение	Коэффициент, $\rho$ , с 95%-ным ДИ	р-значение
Kpt_6	-	Zon_6	-0,32 -0,05 0,22	0,181	-0,34 -0,08 0,20	0,070
Kpt_6	-	TGI_6	-0,45 -0,20 0,07	0,222	-0,46 -0,21 0,07	0,130
Zon_6	-	TGI_6	-0,25 0,02 0,29	0,963	-0,23 0,04 0,31	0,756
TGI_12	-	Kpt_12	-0,45 -0,20 0,08	0,711	-0,44 -0,19 0,09	0,662
TGI_12	-	Zon_12	-0,30 -0,03 0,25	0,096	-0,30 -0,03 0,25	0,260
Kpt_12	-	Zon_12	-0,28 0,00 0,27	0,988	-0,32 -0,05 0,23	0,580

По результатам дисперсионного анализа (Таблица 23) можно оценить уровень выраженности показателя и силу его изменения по периодам наблюдения, что указывает на более значимые изменения по показателям антител к трансаминазам и глиадину, а также величины интегративной оценки соматического статуса, что верифицирует положительное влияние базисной терапии на соматический статус пациентов с задержкой психоречевого развития.

По данным обследования микробиоты методом хромато-масс-спектрометрии у 23 (44,2%) детей обнаружилось *Clostridium perfringens* в диапазоне  $10^7$ - $10^9$  (норма менее  $10^5$ ), *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*  $10^5$  -  $10^8$  (норма менее  $10^4$ ) и сниженный уровень *Lactobacillus* и *Escherichia coli*. Динамическое наблюдение показало через 6 месяцев нормализацию у 7 пациентов уровня *Candida albicans*, а у 4 – *Staphylococcus aureus*. Однако, согласно критерию Пирсона не выявлена значимая корреляция между показателями микробиоты и кальпротектина, микробиоты и антител к тканевой трансаминазе.

Таким образом, можно сделать вывод, что по данным клиническо – параклинического исследования и динамического наблюдения в течение года детей на фоне базисной терапии без применения диетотерапии (Таблица 25) отмечалось достоверное улучшение психоречевого развития по данным шкалы

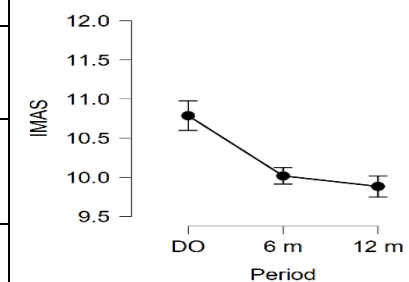
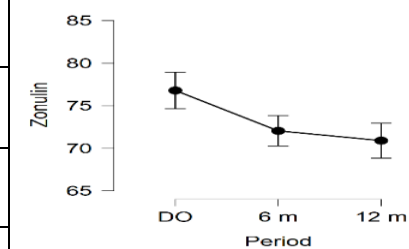
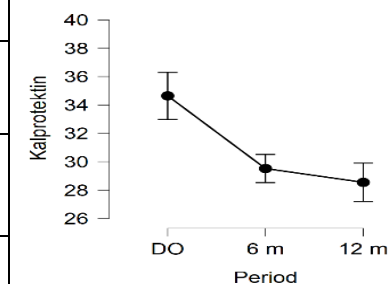
АТЭС, а также изменение уровня антител к глиадину и уменьшения болевого синдрома по шкале Вонга-Бейкера. Также отмечалась позитивная динамика по нейрофизиологическим характеристикам электроэнцефалографии и вызванным слуховым потенциалам. Достоверных изменений показателей антител к казеину, трансглутаминазе, эндомицину, уровня зонулина и кальпротектина за период наблюдения получено не было.

Таблица 25 – Результаты попарных апостериорных сравнений признаков в разные периоды в группе без диетотерапии (52 пациента)

Период	Среднее значение с 95% ДИ	Сравниваемые периоды	Разность средних с 95% ДИ	Стандартизированный эффект по Коэну	Скорректированная значимость $p_{Bonf}$	График средних значений с 95%-ыми ДИ
<b>Антитела к казеину</b>						
До лечения	6,1 6,5 6,9	До и 6 месяцев	0,2 0,3 0,4	1,0	$1,7 \cdot 10^{-9}$	
Через 6 месяцев	5,8 6,2 6,6	До и 12 месяцев	0,4 0,5 0,6	1,7	$6,8 \cdot 10^{-21}$	
Через 12 месяцев	5,6 6,0 6,3	6 месяцев и 12 месяцев	0,1 0,2 0,3	0,7	$2,8 \cdot 10^{-6}$	
<b>Антитела к глютену</b>						
До лечения	6,2 6,9 7,7	До и 6 месяцев	0,3 0,4 0,6	0,8	$3,1 \cdot 10^{-7}$	
Через 6 месяцев	5,9 6,5 7,1	До и 12 месяцев	0,3 0,5 0,7	0,9	$1,8 \cdot 10^{-9}$	
Через 12 месяцев	5,8 6,4 7,0	6 месяцев и 12 месяцев	-0,1 0,1 0,3	0,2	0,814	
<b>Антитела к трансглутаминазе</b>						
До лечения	4,5 4,9 5,3	До и 6 месяцев	0,2 0,3 0,4	0,8	$3,4 \cdot 10^{-7}$	
Через 6 месяцев	4,3 4,7 5,0	До и 12 месяцев	0,3 0,4 0,6	1,3	$1,4 \cdot 10^{-15}$	
Через 12 месяцев	4,1 4,5 4,8	6 месяцев и 12 месяцев	0,1 0,2 0,3	0,5	$4,2 \cdot 10^{-4}$	
<b>Антитела к эндомицину</b>						
До лечения	4,1 4,5 5,0	До и 6 месяцев	0,2 0,3 0,5	0,8	$2,1 \cdot 10^{-7}$	
Через 6 месяцев	3,8 4,2 4,6	До и 12 месяцев	0,2 0,4 0,5	0,9	$1,2 \cdot 10^{-8}$	
Через 12 месяцев	3,7 4,2 4,6	6 месяцев и 12 месяцев	-0,1 0,0 0,2	0,1	1,000	

## Продолжение Таблицы 25

Кальпротектин						
До лечения	31,3 34,6 38,1		До и 6 месяцев	2,8 5,1 7,5	0,7	$1,7 \cdot 10^{-6}$
Через 6 месяцев	26,9 29,5 32,2		До и 12 месяцев	3,8 6,1 8,4	0,9	$1,8 \cdot 10^{-8}$
Через 12 месяцев	26,3 28,5 30,8		6 месяцев и 12 месяцев	-1,4 1,0 3,3	0,1	0,940
Зонулин						
До лечения	71,6 76,8 82,0		До и 6 месяцев	1,3 4,7 8,2	0,5	0,003
Через 6 месяцев	67,2 72,0 76,8		До и 12 месяцев	2,5 5,9 9,3	0,6	$1,8 \cdot 10^{-4}$
Через 12 месяцев	66,1 70,9 75,6		6 месяцев и 12 месяцев	-2,3 1,1 4,6	0,1	1,000
Интегральная оценка соматического статуса						
До лечения	10 11 12		До и 6 месяцев	0,5 0,8 1,0	1,0	$1,1 \cdot 10^{-10}$
Через 6 месяцев	9 10 11		До и 12 месяцев	0,7 0,9 1,2	1,2	$1,8 \cdot 10^{-13}$
Через 12 месяцев	9 10 11		6 месяцев и 12 месяцев	-0,1 0,1 0,4	0,2	0,593



## Клинический пример 2

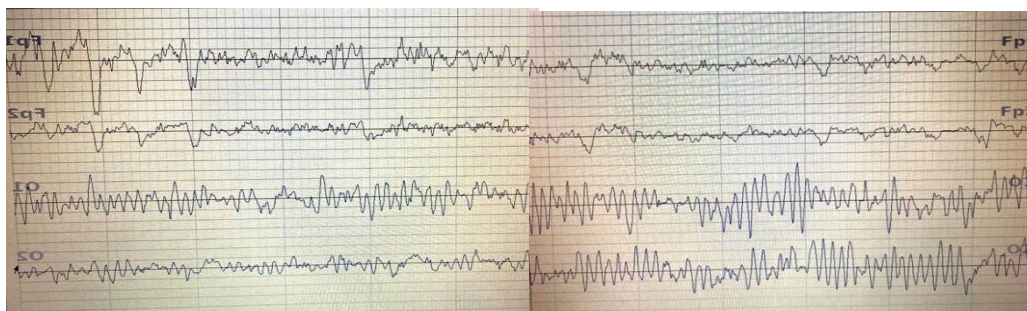
Клинический пример двойни из опыта Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) на медико – педагогической и аппаратной терапии.

Из анамнеза: дети от I беременности, протекавшей физиологически, от плановых оперативных родов. При рождении: масса первого мальчика - 2700 г, длина тела - 49 см, масса второго ребенка - 2820 г, длина - 49 см. Выписаны на 5 сутки жизни. Раннее моторное развитие обоих детей по возрасту. Наследственность по психиатрическим и неврологическим заболеваниям не отягощена. Со слов матери, в возрасте двух лет родителей беспокоило отсутствие речевых навыков, в связи с чем обратились к неврологу по месту жительства, где был выставлен диагноз ЗППР. Проводились курсы медикаментозной терапии: аминофенилмасляной кислотой, холина альфосцератом, магнием + пиридоксином гидрохлоридом, пептидными ноотропами без выраженной клинической динамики. В возрасте 4-х лет впервые госпитализированы в психоневрологическое отделение УДКБ ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для обследования и дальнейшего лечения.

При поступлении у обоих детей отмечались жалобы на неусидчивость, отсутствие речи, понимания обращенной речи, нарушение социального контакта.

По данным объективного осмотра очаговой неврологической симптоматики не выявлено, в речи – лепет, вокализации, глазного контакта нет, простые инструкции не выполняют, выраженная гиперактивность. Очаговой симптоматики не выявлено. Двигательная сфера – без грубого дефицита, проблемы в мелкой моторике, дискоординация. Оценка соматического статуса по шкале IMAS показало незначительную положительную динамику у обоих детей. У первого пациента исчезла боль после еды и сформировался контроль тазовых функций, у второго ребенка сформировался навык самостоятельной еды и попытки контроля тазовых функций.





А.

Б.

Рисунок 3 – Картина ЭЭГ – исследования до (А) и после 10 процедур БАК-терапии (Б)

Таблица 26 – Оценка по шкале IMAS первого пациента в динамике

Признаки	0	6 месяцев	12 месяцев
Беспокоен после еды	Да	да	Нет
Характер стула	Запоры	Запоры	Запоры
Сформирован ли навык туалета	Нет	Нет	Да
Есть ли самостоятельный стул	Да	Да	Да
Жует ли твердую пищу	Нет	Нет	Нет
Самостоятельно ест	Нет	Нет	Нет
Аллергия пищевая	Нет	Нет	Нет
Другая аллергия	Нет	Нет	Нет
Частые ОРВИ более 5 раз в год	Да	Нет	Нет
Хронические ЛОР – заболевания	Нет	Нет	Нет
Аденоиды			
Отиты	Нет	Нет	Нет
Тонзиллиты	Нет	Нет	Нет
Заболевания дыхательной системы	Да	Да	Да
Обструктивные бронхиты	нет	Нет	Нет
Астма	Нет	Нет	Нет
Гиперметропия	Да	Да	Да
Астигматизм	Да	Да	Да
Стигмы дизэмбриогенеза	Нет	Нет	Нет
Общая оценка	10 баллов	9 баллов	8 баллов

Таблица 27 – Оценка по шкале IMAS второго пациента в динамике

Признаки	0	6 месяцев	12 месяцев
Беспокоен после еды	Нет	Нет	Нет
Характер стула	Запоры	Запоры	Запоры
Сформирован ли навык туалета	Нет	Нет	Попытки сесть на горшок
Есть ли самостоятельный стул	Свечи со слабительным эффектом Дефекация в вертикальном положении	Свечи со слабительным эффектом Дефекация в вертикальном положении	Свечи со слабительным эффектом Попытки сесть на горшок
Жует ли твердую пищу	Нет	Нет	Нет
Самостоятельно ест	Нет	Нет	Попытки
Аллергия пищевая	Нет	Нет	Нет
Другая аллергия	Нет	Нет	Нет
Частые ОРВИ более 5 раз в год	Нет	Нет	Нет
Хронические ЛОР – заболевания Аденоиды	Нет	Нет	Нет
Отиты	Нет	Нет	Нет
Тонзиллиты	Нет	Нет	Нет
Заболевания дыхательной системы	Нет	Нет	Нет
Обструктивные бронхиты	Нет	Нет	Нет
Астма	Нет	Нет	Нет
Гиперметропия	Да	Да	Да
Астигматизм	Да	Да	Да
Стигмы дизэмбриогенеза	Нет	Нет	Нет
Общая оценка	8 баллов	8 баллов	6 баллов

По данным электроэнцефалографии у обоих детей эпилептиформной активности не выявлено (Рисунок 3). По результатам магнитно-резонансной томографии головного мозга – подкорковая атрофия, гипоплазия мозолистого тела, постгипоксическая перивентрикулярная лейкопатия, дисмиелинизация (Фото 1, 2). Осмотрены офтальмологом, значимых отклонений не выявлено. Обследованы сурдологом, проведена отоакустическая эмиссия, слух в норме.

Учитывая выявленные клиническо – параклинические проявления детям поставлен диагноз: Последствие раннего органического поражения нервной

системы (G 96.8), и начата комплексная терапия. Проведен курс биоакустической коррекции (10 процедур), рисперидона в дозе 0,5 мг вечером, инъекции препаратов антигомтоксического ряда. На фоне лечения в период госпитализации отмечена редукция гиперактивности.

После выписки проводилась АВА-терапия в течение 2-х месяцев по 4 часа в неделю, занятия в нейропсихологом 1 час в неделю, продолжен прием рисперидона, метаболическая и сосудистая коррекция.



Фото 1 – МРТ головного мозга: гипоплазия мозолистого тела у первого пациента

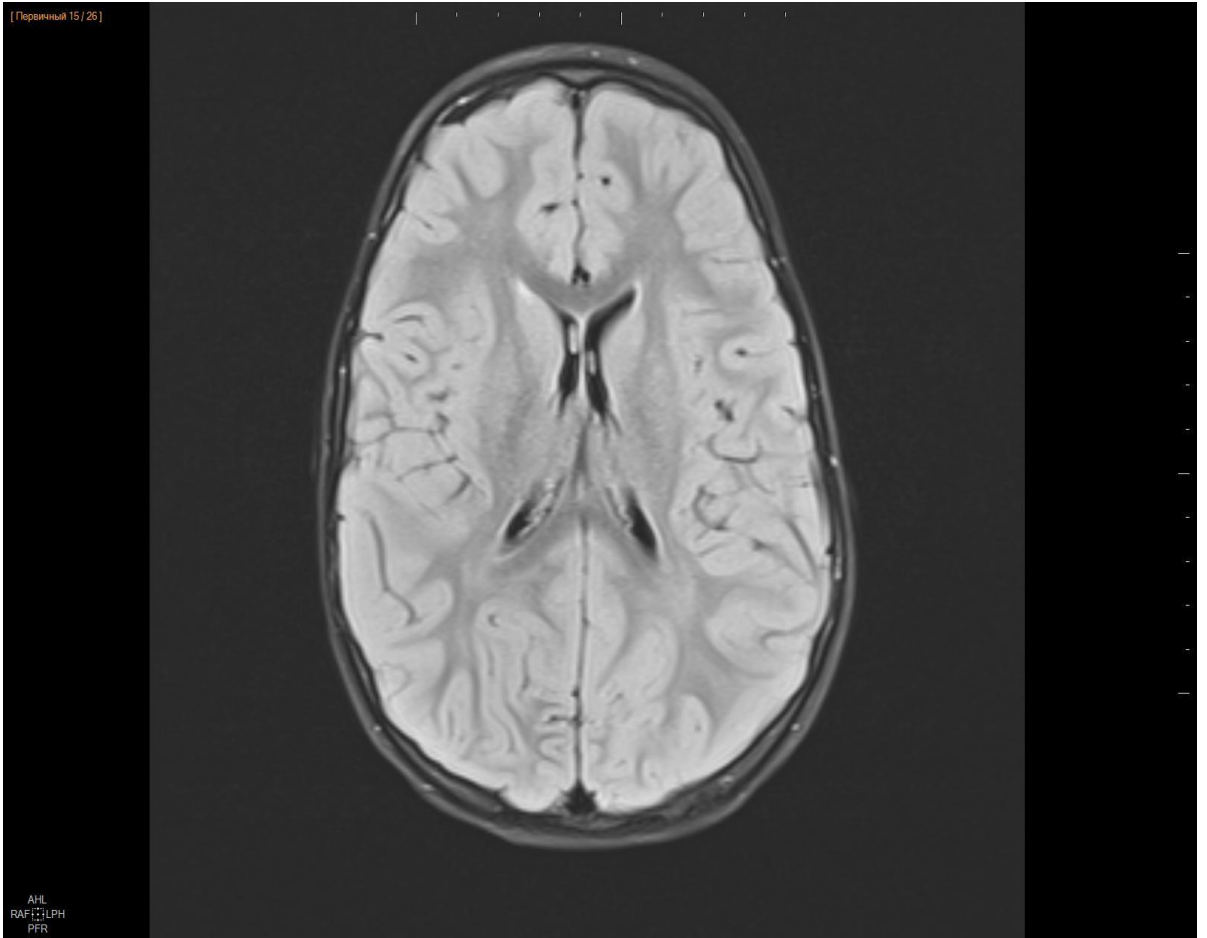


Фото 2 – МРТ головного мозга: перивентрикулярная лейкомаляция у второго пациента

Таблица 28 – Лабораторные характеристики показателей в динамике

Показатель в динамике	Первый пациент	Второй Пациент
<i>Kaz_0 мг/л</i>	6,1	6,5
Kaz_6	5,9	6,1
Kaz_12	6,4	5,5
<i>Gl_0 мг/мл</i>	6,2	6,3
Gl_6	6,3	6,8
Gl_12	4,7	5,5
<i>TGl_0 ед/л</i>	5,9	4,2
TGl_6	5,4	4,7
TGl_12	5,2	4,5
<i>End_0</i>	4,2	4,1
End_6	4,3	4,6
End_12	4,8	4,8
<i>Kpt_0 мкг/л</i>	31,5	31,3
Kpt_6	28,1	28,8
Kpt_12	24,3	24,2
<i>Zon_0 нг/мл</i>	70,6	75,5
Zon_6	73,2	71,2
Zon_12	71,5	73,7
<i>Lkt_0 ммоль/л</i>	1,5	1,8
Lkt_6	1,5	1,5
Lkt_12	1,2	1,9

При повторной госпитализации через шесть месяцев отмечена выраженная положительная динамика в виде уменьшения гиперактивности, появления фразовой речи, улучшение гнозиса и праксиса, появления глазного контакта. Со слов матери, в детском дошкольном учреждении стали взаимодействовать друг с другом и со сверстниками, выполнять задания воспитателей. Значительно повысилось качество жизни окружающих людей, стало возможным посещение общественных мест, в том числе магазинов и детских площадок. По шкале общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale) отмечено уменьшение тяжести расстройства, улучшение общего состояния, побочных эффектов на фоне проведенной не отмечалось. По шкале АТЕС отмечалось улучшение

психоречевых и коммуникативных навыков на 23% и 26% соответственно.

По данным лабораторных анализов отмечалась незначительная положительная динамика в показателях антител – иммуноглобулинов класса G к глиадину, по остальным показателям динамика была несущественной (Таблица 28).

Динамическая оценка ЭЭГ при проведении БАК-терапии выявило достоверное повышение биоэлектрической активности в лобных отделах (Fp1 и Fp2) ( $W=-2,665$ ;  $p<0,05$ ), что коррелировало с улучшением синхронизации в лобных отделах (Fp1 и Fp2) ( $W= -3,348$ ;  $p<0,05$ ). Также отмечалась тенденция к значимому уменьшению межполушарной асимметрии (Fp1 и Fp2) ( $W= -3,348$ ;  $p<0,05$ ) (Рисунок 2), что верифицировало повышение эффективности коррекции детей с ЗППР при комплексном подходе. Принято решение о продолжении медико – педагогической коррекции.

Через 12 месяцев отмечалась значительная положительная динамика в виде:

- нивелирования ауто- и гетероагрессии;
- значительного уменьшения стим, появления попыток коммуницирования и социального контакта;
- улучшения восприятия, внимания, начала познавательной деятельности и игровых навыков, появления слоговых конструкций.

Оценка по шкале АТЕС выявила улучшение на 19% и 22%. Динамики в лабораторных тестах у обоих пациентах получено не было.

Таким образом, наблюдение за 52 пациентами с проведением комплексной диагностики и медико – педагогической и инструментальной коррекции, показало улучшение в психоневрологическом развитии, коммуникативных способностях, соматическом статусе и нейрофизиологических характеристиках наблюдаемых детей без достоверной динамики по лабораторным тестам.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ)

Задержки психического и речевого развития характеризуются обратимым недостаточным уровнем развития когнитивных функций - речи, памяти, внимания, мышления и восприятия. ЗППР начинаются в раннем детском возрасте без периода нормального развития и имеют разную тенденцию: от стабильного дефицита до прогрессивного улучшения по мере роста и развития ребенка. (Скоромец А.П. и соавт., 2011).

Задержки психоречевого развития не обладают нозологической самостоятельностью и представляют собой полиморфную гетерогенную группу патологий, входящих в структуру более ста заболеваний. В последние годы отмечается неуклонный рост задержек психоречевого развития различного генеза. (Garralda M.E., Raynaud J.P., 2012)

Задержки развития в значительной степени с неопределенной этиологией, по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), составляют около 10% населения любой страны, часть из которых имеет установленную инвалидность, а около 4,5% приходится на детей младше 5 лет. По данным Американской Академии Неврологии и Детского Неврологического Общества процент встречаемости ЗППР в детской популяции составляет от 5 до 10. Частота же тяжелых задержек нервно-психического развития в Российской Федерации достигает 7 на 1000 населения (Филиппова Н.В. и соавт., 2015). Также в последнее время отмечается увеличение в популяции количества детей с аутизмом и аутистическим спектром расстройств (Филиппова Н.В. и соавт., 2016). Современные эпидемиологические данные оценивают распространенность аутизма в 1–2 на 1 000 детского населения и расстройств аутистического спектра (РАС) – около 6 на 1 000 (McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S., Sharp W.G., 2014). Дети с РАС, характеризующиеся рядом поведенческих аномалий и социальных дефицитов, в том числе ЗППР, демонстрируют высокую частоту сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая хронические

запоры и диарею (McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S., Sharp W.G., 2014). Все чаще сообщается о корреляции между расстройствами аутистического спектра и желудочно-кишечными проблемами и возможной связью между потреблением глютена и казеина. В последнее время активно используются дополнительные и альтернативные методы лечения детей с аутизмом, включая диету, исключаящую глютен и / или казеин. Однако имеющиеся доказательства эффективности этих диет являются сомнительными, что требует дальнейшего изучения этой проблемы. (Millward C., Ferriter M., Calver S.J., Connell-Jones G.G., 2019).

Данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что у детей с РАС с симптомами ЖКТ наблюдается высокая распространенность интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации двенадцатиперстной кишки, которая, по-видимому, связана с механизмом, отличным от аутоиммунного ответа на потребление глютена. Изменение гистологии двенадцатиперстной кишки, а не статус HLA-DQ2 / DQ8, связан с клиническим ответом на аглютенную диету. (Alessandria C., Caviglia GP, Campion D, Nalbon F, Mycco A, Abate ML, Ricetto M, Saracco GM, 2019).

В настоящее время исследования все в большей степени позволяют выявить низкую активность пищеварительных ферментов, нарушенную целостность кишечного барьера и присутствие антител, специфичных к пищевым белкам, в периферическом кровообращении у пациентов с РАС. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что попадание пищевых пептидов из просвета кишечника в сосудистую сеть связано с aberrантным иммунным ответом. Кроме того, подгруппа детей с РАС демонстрирует высокие концентрации метаболитов, возникающих в результате поглощения микробами белковых субстратов. Комбинация специфических белков, влияющих негативно на пищеварение, целостность кишечного барьера, состав и функцию микробиоты на фоне РАС формирует фенотипический паттерн. Потенциальным следствием этого паттерна состояний является то, что «хрупкая» кишка некоторых детей с РАС подвержена риску возникновения симптомов желудочно-кишечного тракта,



которые могут быть нивелированы при определенных диетических изменениях.

Появляется все больше данных, свидетельствующих о связи дисфункции кишечника с дисбактериозом и симптомами РАС. Определение факторов, которые имеют клиническую ценность, обеспечит научно обоснованный путь к индивидуальному управлению и целевым решениям, к разработке персонализированных диет для улучшения функции ЖКТ у детей с РАС (Sanctuary M.R., Kain J.N., Angkustsiri K., German J.B., 2018).

Большинство исследований, оценивающих эффективность безглютеновой и казеиновой диеты при лечении аутизма, имеют серьезные недостатки. Доказательства в поддержку терапевтической ценности этих диеты ограничены и слабы. Диету без глютена и без казеина следует назначать только в том случае, если диагностирована аллергия или пищевая непереносимость глютена или казеина (Lange K.W., Hauser J., Reissmann A., 2015).

В связи с вышеизложенным была определена цель настоящего исследования, а именно - выявление особенностей соматического статуса у детей с задержками психоречевого развития. Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить и определить нозологическую структуру пациентов с задержками психоречевого развития.
2. Оценить физическое развитие детей с задержками психоречевого развития.
3. Оценить состояние желудочно-кишечного тракта и микробиоты у детей с задержками психоречевого развития.
4. Выявить корреляцию между использованием аглютеновой и аказеиновой диет и нарушениями соматического статуса детей с задержками психоречевого развития.

Под наблюдением находилось 105 детей с задержками психоречевого развития различного генеза: 34 (32%) и 71 мальчик (68%) в возрасте от 1,5 лет до 6 лет 7 месяцев (средний возраст  $3,9 \pm 1,4$  лет) (Диаграмма 9). Наблюдаемые дети были разделены на две группы (рандомно, но при условии согласия родителей на

соблюдение безглютеновой и безказеиновой диеты): 53 ребенка, которые получали диетотерапию с исключением продуктов, содержащих глютен и казеин, и 52 пациента на обычном дошкольном питании.

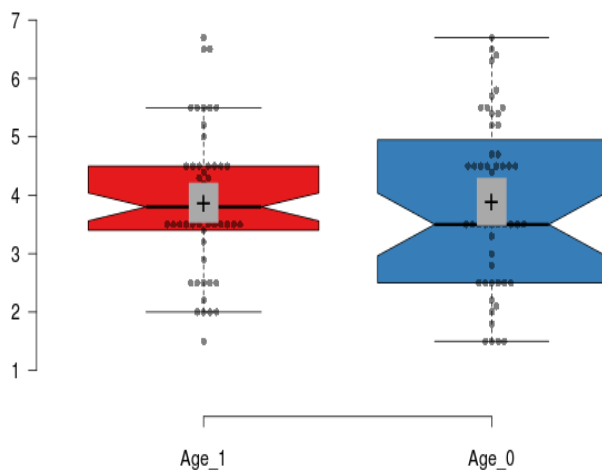


Диаграмма 9 – Ящичные диаграммы распределения возраста пациентов

Проведен всесторонний статистический анализ представленных данных. А именно: описательный, корреляционный и сравнительный статистические анализы.

Таблица 29 – Нозологическая структура наблюдаемых 105 пациентов

	53 пациента на диетотерапии	52 пациента без диетотерапии
Дезинтегративное расстройство детства	20 (37,7%)	15 (28,8%)
Последствия органического поражения нервной системы	14 (26,4%)	22 (42,3%)
Ранний детский аутизм	4 (7,5%)	6 (11,5%)
Синдром Мартина – Бэлла или хромосомы	4 (7,5%)	2 (3,8%)
Синдром Аспергера	3 (5,7%)	2 (3,8%)
Синдром Ангельмана	3 (5,7%)	2 (3,8%)
Синдром Прадера – Вилли	2 (3,7%)	2 (3,8%)
Синдром Потоцки – Лупски	1(1,8%)	-

## Продолжение Таблицы 29

Синдромом Кабуки	1(1,8%)	-
Синдромом Вольфрама 1 типа	1 (1,8%)	-
Синдром Алана – Дадли	-	1 (1,9%)

Как видно из Таблицы 29, нозологическая структура пациентов имела достаточную нозологическую гетерогенность и алгоритм диагностики «строился» от синдрома задержки психоречевого развития [24]. В соответствии с разработанным алгоритмом диагностики ЗПРР [47] были верифицированы заболевания, сопровождающиеся ЗПРР. Из Таблицы 28 видно, что 36 (34,3%) детей было с последствиями органического поражения нервной системы перинатального генеза, 35 (33,3%) – с дезинтегративным расстройством детства, 10 (9,5%) - с ранним детским аутизмом, а остальные 24 (22,9%) ребенка - с различного рода генетической и хромосомной патологией. Причем интересен факт того, что все нарушения носили спонтанный характер и не имели наследственной детерминированности. Однако из 105 детей нами наблюдались 8 пар (3 пары девочек и 5 пар мальчиков – бихориальные и биамниотические двойни: из них 3 рождены методом экстракорпорального оплодотворения) с диагнозом дезинтегративного расстройства детства, что верифицировало важную роль течения беременности, особенно ранних ее этапов на формирование задержек психоречевого развития [22-24].

Таблица 30 - Характеристика наблюдаемых пациентов

Признак	Уровни признака	Без диеты (52 пациента)		С диетой (53 пациента)	
		Абс.	% с 95% ДИ	Абс.	% с 95% ДИ
Пол	Женский	17	21 33 46	17	21 32 45
	Мужской	35	54 67 79	36	55 68 79
Перинатальный анамнез	Не отягощен	19	24 37 50	17	21 32 45
	Отягощен	28	40 54 67	27	38 51 64
	Сильно отягощен	5	4 10 20	9	9 17 29
Психические заболевания в семье	Нет	37	58 71 82	37	57 70 81
	Есть	15	18 29 42	16	19 30 43
Психоречевое развитие	Задержка	4	3 8 17	18	22 34 47
	Грубая задержка	32	48 62 74	21	27 40 53
	Отсутствие речи	16	20 31 44	14	16 26 39
Нарушение сна	Нет	18	23 35 48	12	13 23 35
	Засыпание	29	42 56 69	31	45 58 71
	Засыпание и сон	5	4 10 20	10	10 19 31
Нарушение моторной сферы	Нет	31	46 60 72	39	61 74 84
	Задержка	19	24 37 50	12	13 23 35
	Отставание	2	1 4 12	2	1 4 12
Пищевое поведение	Нет	22	30 42 56	32	47 60 73
	Стереотипность	30	44 58 70	21	27 40 53
Нарушение физического развития	Нет	46	78 88 95	38	59 72 82
	Есть	6	5 12 22	15	18 28 41
Стимы	Нет	9	9 17 29	15	18 28 41
	Есть	31	46 60 72	25	34 47 60
	Выражены	12	13 23 36	13	15 25 37
Микробиота	Норма	35	54 67 79	31	45 58 71
	Нарушение	17	21 33 46	22	29 42 55
CARS	1	9	9 17 29	11	12 21 33
	2	13	15 25 38	17	21 32 45
	3	30	44 58 70	25	34 47 60
АТЕС	Легкий	3	2 6 15	6	5 11 22
	Средний	21	28 40 54	18	22 34 47
	Тяжелый	28	40 54 67	29	41 55 68
Шкала Вонга Бейкера	0	0	0 0 0	11	12 21 33
	1	27	39 52 65	19	24 36 49
	2	24	33 46 60	20	26 38 51
	3	1	0 2 9	3	2 6 14
Нарушение жевания	Нет	35	54 67 79	42	67 79 88
	Есть	17	21 33 46	11	12 21 33

Данные Таблицы 30 демонстрируют, что мальчиков в обеих группах было в 2 раза больше, чем девочек. Анализ анамнестических данных выявил, что у 37,7% пациентов первой группы и 36,5 % детей 2 группы (дети с дезинтегративным расстройством) в среднем нарушения в развитии начались с  $16\pm 3,7$  и  $17\pm 2,8$  месяцев, со слов родителей и согласно медицинским документам.

Перинатальный анамнез был отягощен гипоксией и (или) внутриутробной инфекцией у 71 (67,6%) пациентов, что привело к нарушению не только интеллектуальной сферы, но и у 36 (34,3%) пациентов еще и к разной степени дефицитарности двигательной сферы, особенно мелкой моторики и координации [53]. Интересным был тот факт, что у большинства детей в обеих группах (57,1%) выявлялось нарушение процесса засыпания, что указывало на высокую степень возбудимости этих пациентов [54, 107].

В семейном анамнезе у трети пациентов отмечались отягощенности по психическим, онкологическим и аутоиммунным (ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз) заболеваниям у родственников первой и второй степени родства.

У 81 (77%) ребенка из 105 отмечались стереотипные движения (стимы) в виде «стряхивания» рук, подпрыгивания и кручение на месте.

Детальный анализ соматического статуса был начат с определения нарушения физического развития. У 12 детей (11,4 %) отмечалась задержка физического развития. Все эти пациенты с дефицитом роста – весовых показателей (не более 2 сигмальных отклонений), имели основное врожденное генетическое или хромосомное заболевание, и гипостатура или гипотрофия не были обусловлены нарушением пищевого поведения, а были детерминированы наследственным фактором.

В противовес этому, у 31 (58,4%) пациента с различного рода нарушениями пищевого поведения, не отмечалось достоверных нарушений физического развития, за исключением 5 детей: 2 с синдромом Прадера-Вилли, у которых был избыточный вес вследствие булемии, и 3 детей с конституционально – экзогенной

формой ожирения I – II степени (ИМТ= 20,6 - 22,8).

У 51 пациента выявлялись стереотипность приема пищи, выбор ограниченного количества продуктов, а также порядка приема продуктов в виде потребления конкретного набора продуктов, порядка приема блюд и питья, проблем дегустации новых продуктов. У 33 % пациентов первой группы и 21% второй отмечались сложности с процессом жевания пищи и несмотря на возраст (дети старше 3,5 лет) и полную дентацию, они ели только гомогенизированную пищу. Одной из наиболее актуальных наблюдений была комплексная оценка по шкале IMAS врачебного наблюдения, которая выявила у выраженные нарушения дефекации у 83% детей первой группы и у 67,3 % второй (суммарно 75,2% наблюдаемых детей): из них только у 12 пациентов отмечалась диарея, а у 63,8 % - запоры, что в минимум в 2 раза больше, чем в популяции в целом (0,5 – 32,2 %) в соответствии с мета – анализом, опубликованным в 2018 году [102]. Также у наших пациентов часто был стул только в вертикальном положении и со стимуляцией слабительным препаратом. У 26 детей отмечалось отсутствие центрального контроля тазовых функций.

В соматическом статусе наблюдаемых детей в 12 случаях (11,4%) выявлялись аллергические состояния в виде атопического дерматита и у 2 детей была верифицирована бронхиальная астма. Патология ЛОР – органов (аденоиды, отиты, тонзиллиты) встречались у 21 пациента (20%), что не превышает среднепопуляционные показатели. Частота заболеваемости респираторными инфекциями у детей в среднем составляла  $4,7 \pm 2,3$  в год. Общая оценка по шкале IMAS состояния соматического статуса через 12 месяцев в первой группе составляла  $8 \pm 3$ , ( $p < 0,001$ ), а во второй группе  $10 \pm 2,6$  ( $p < 0,003$ ).

Учитывая тот факт, что большинство детей имели проблемы с экспрессивной и импрессивной речью, в качестве субъективной оценки боли в животе была выбрана шкала Вонга – Бейкера, которая условно выявляла детей с болями, в частности, с выраженными абдоминалгиями. Таких детей было не более 10 (9,5%). Смену мимики после еды, косвенные проявления дискомфорта в ЖКТ выявили у 44 детей. Со слов родителей, боли были скоррелированы с приемом

пищи или с дефекацией. Динамическая оценка по шкале Вонга – Бейкера через 6 месяцев на фоне диетотерапии показала у 14 детей положительную динамику по уменьшению эпизодов болей в животе и у 18 детей ( $p < 0,003$ ) - их полное купирование через 12 месяцев на фоне диетотерапии и уменьшения количества детей с проявлениями болевого синдрома - 23 % вместо 46% во второй группе пациентов без диетотерапии.

Всем пациентам основной группы до начала диетотерапии было проведено ультразвуковое исследование брюшной полости: у 8 (15%) - реактивные изменения поджелудочной железы. Двум пациентам с выраженным болевым синдромом была выполнена эзофагогастродуоденоскопия, верифицировавшая катаральный гастрит.

У 13 (25%) пациентов второй группы был выявлен перегиб в желчном пузыре и реактивные изменения поджелудочной железы. Одному пациенту в связи с хроническими запорами и высоким уровнем кальпротектина была проведена колоноскопия, которая исключила органическое поражение ЖКТ.

Динамическое клиническое наблюдение детей с детальной комплексной оценкой на фоне проводимой диетотерапии показало, что достоверно у 71,6% детей со стимулами (38 человек), из которых выраженные стереотипы имели 13 детей и 25 - умеренные, через 6 месяцев только у 1 ребенка навязчивые движения сохранялись с высокой интенсивностью, а у 12 - стали умеренными. Что касается пациентов с умеренными стимулами (возбуждение при эмоциональной нагрузке, стрессовых ситуациях, т. е. индуцированные стимулы), то у 7 детей они полностью нивелировались. При оценке через 12 месяцев от момента наблюдения общее количество детей без стимулов было 35 (66%) вместо первоначальных 15 наблюдаемых (28,3%) ( $p < 0,002$ ), а у всех 13 детей со значительно выраженными стереотипами последние стали умеренными, а в группе без диетотерапии сохранялось у 23 (44%) детей из 30 через 6 месяцев наблюдения и у 18 (35%) пациентов через 12 месяцев. Таким образом, применение диетотерапии достоверно в 1,7 раз более эффективно влияло на исчезновение стереотипных движений.

Также улучшения через 6 месяцев отмечались в пищевом поведении у 12 детей (22,6%) ( $p < 0,001$ ) с применением диетотерапии и оставались без ухудшений

в течение 12 месяцев наблюдения (в группе без диетотерапии у 5 пациентов), при этом 8 детям из 11 с нарушением жевания удалось освоить этот навык. Таким образом, диетотерапия улучшала пищевое поведение и процесс жевания в 2,4 и 1,6 раз.

Консультация психиатра и невролога, а также оценка по шкале CARS позволили определить уровень задержки психоречевого развития, а также с помощью шкалы АТЕС проследить динамику психоневрологического статуса через 6 и 12 месяцев. Из Таблицы 30 видно, что из 53 детей у 25 (47,1%) выявлялась тяжелая степень задержки психоречевого развития, что достоверно коррелировало со шкалой динамического контроля АТЕС - 29 (54,7%) и 17 (32%) - 6 (11,3%) с умеренными нарушениями. Из 52 детей второй группы у 30 (57,7%) выявлялась тяжелая степень задержки психоречевого развития, у 13 (25%) - умеренные нарушения и 9 детей – легкие нарушения. Оценка по шкале CARS достоверно коррелировала со шкалой динамического контроля АТЕС - 28 (53,8%) и 21 (40,4%) - 3 (5,8%) с легкими нарушениями. При динамическом наблюдении и оценке отмечалось некоторое улучшение по количеству тяжелых детей через 6 и 12 месяцев наблюдение 17 вместо 28 пациентов, и вырос удельный вес детей с легкими нарушениями до 7 (вместо 3 пациентов), что верифицировало эффективность базисной терапии, а у детей на фоне диетотерапии по оценке АТЕС у 19 из 28 пациентов с тяжелым поражением и у 7 из 21 пациентов с умеренным нарушением ( $p < 0,001$ ) отмечалась положительная динамика.

По шкале родительской интегральной оценки переносимости диеты практически половина родителей (23 ребенка) отмечали хорошую ее переносимость и у 29 (54,7%) - отмечалась частичная удовлетворенность диетой. По шкале врачебной оценки переносимости диеты значительное улучшение регистрировалось у 23 (43,4%).

Результаты клинического наблюдения, таким образом, достоверно показывают, что в основной группе на диетотерапии и в группе без диетотерапии отмечалась положительная динамика:

1. По стимулам: через 12 месяцев увеличилась доля отсутствия стимулов, через



6 месяцев снизилась доля выраженных стереотипов в первой группе в 1,7 раз больше, чем во второй;

4. В пищевом поведении: через 12 месяцев увеличилась доля с отсутствием нарушений пищевого поведения и снизилась доля детей со стереотипами в 2,4 раза больше на диетотерапии и уменьшились проблемы с жеванием в 1,6 раз по сравнению во второй группой;

5. По шкале АТЕС (Рисунок 4) - через 6 и 12 месяцев снизилась доля пациентов с тяжелыми нарушениями в 1,2 раза больше, чем в группе только на базисной терапии;

6. Согласно шкале Вонга-Бейкера через 12 месяцев снизилась доля пациентов с уровнем «2», т.е. с болевыми проявлениями 1,5 раза больше с применением диетотерапии;

7. По шкале оценки соматического статуса суммарный балл был в 1,25 раз лучше в группе с применением диетотерапии.

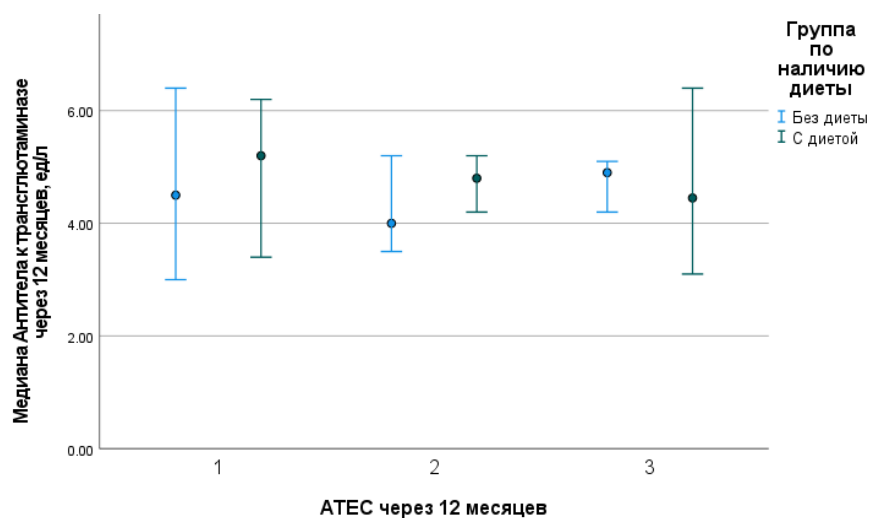


Рисунок 4 – Оценка по АТЕС в группах через 12 месяцев наблюдения

Инструментальное исследование показало, что в обеих группах по результатам МРТ головного мозга изменения органического характера были выявлены у 32% детей (17 детей) первой группы из них 14 пациентов были с последствиями перинатального и 3 детей с хромосомно – генетическими

нарушениями, а во второй группе - у 23% детей (12 детей) из них 9 пациентов были с последствиями перинатального поражения ЦНС. Дефицит мозгового вещества проявлялся атрофией лобно - височно - теменных областей, викарной гидроцефалией и дисплазией или гипоплазией мозолистого тела, что безусловно, влияло на уровень развития этих пациентов.

На ЭЭГ головного мозга регистрировалась дезорганизация биоэлектрической активности головного мозга, задержка формирования корковой ритмики практически у трети пациентов 35,8% (19 детей) первой группы и у 21,2% (11 детей) во второй группе. У 8 пациентов (15,1%) в первой группе отмечалась эпилептическая активность в виде доброкачественных эпилептических разрядов детства. Достоверное изменение ЭЭГ у детей регистрировалось через 12 месяцев наблюдения в виде снижения амплитуды и частоты дисфункции головного мозга и нивелирования судорожной активности у 3 детей без противосудорожной терапии, что коррелировало с клиническим улучшением в психоречевом развитии. Во второй группе из 9 пациентов (17,3%) с эпилептической активностью в виде доброкачественных эпилептических разрядов детства и у 2 детей с генерализованной эпилептической активностью улучшение ЭЭГ регистрировалось только у 3 детей через 12 месяцев наблюдения в виде снижения дисфункции головного мозга и нивелирования судорожной активности у 1 ребенка на фоне противосудорожной терапии.

Что касается оценки проведения импульса по слуховым нервам, то у 18 пациентов (34%) первой группы и у 15 пациентов (28,8%) второй выявлялись различной степени изменения импульса по коротким и длинным слуховым волокнам, чаще всего на стволовом уровне. Через 12 месяцев отмечалась практически идентичная положительная динамика: у 6 детей (11,3%) в первой и 5 пациентов (9,6%) во второй группе в виде снижения латенции и увеличения скоростей проведения.

УЗДГ была проведена 48 пациентам из 53 в первой группе и 45 пациентам из 52 детей в связи со сложностью проведения детям с грубым нарушением поведения. Практически у 58% детей в первой группе и 29 пациентов

(55,8%) во второй было выявлено нарушение кровотока по магистральным сосудам и нарушение венозного оттока разной степени выраженности и требовало дополнительной сосудистой коррекции. При контрольном обследовании через 12 месяцев отмечалось достоверное улучшение кровоснабжения мозга у 35,4% детей в первой группе у 15,4% детей во второй.

### **Данные лабораторных исследований**

Все пациенты были оценены лабораторно – параклинически до начала диетотерапии и в процессе ее получения через 6 и 12 месяцев. Для объективизации переносимости глютена и казеина всем детям были взяты анализы, а именно антитела к глютену (глиадину), казеину, тканевой глютаминазе, эндомицину, а также анализы кала на микробиоту, зонулин и кальпротектин (Таблица 31)

Средние исходные показатели IgG к казеину составляли  $6,7 \pm 1,4$  мг/л в первой группе и  $6,5 \pm 1,4$  мг/л во второй (при норме до 10 мг/л). При этом в первой группе наблюдалась достоверная динамика по этому показателю на фоне диетотерапии через 6 и 12 месяцев. Аналогичная ситуация была отмечена по данным антител к глютену, где до начала коррекции средний показатель был в пределах нормативных значений и составлял  $6,8 \pm 1,4$  мг/л (при норме до 10 мг/л) и через 6 и 12 месяцев отмечались достоверные изменения соблюдения диеты. У пациентов без диетотерапии не было достоверной разницы в этих показателях. Наиболее чувствительным и значимым был показатель антител к тканевой трансглютаминазе. Практически у всех детей в первой группы Anti-tTG IgA были в пределах нормы (кроме 2 пациентов, у которых отмечалось повышение в 1,3 раза), а вот Anti-tTG IgG были завышены до  $8,4 \pm 1,7$  ед/л (при норме до 7 Ед/мл) у 9 детей (17%). Среди пациентов второй (нулевой) группы у 3-х детей отмечалось повышение Anti-tTG IgA до  $8,4 \pm 1,7$  ед/л, а у остальных этот показатель был в пределах нормы, а вот Anti-tTG IgG были повышены у 7 пациентов до  $9,1 \pm 1,5$  ед/л.

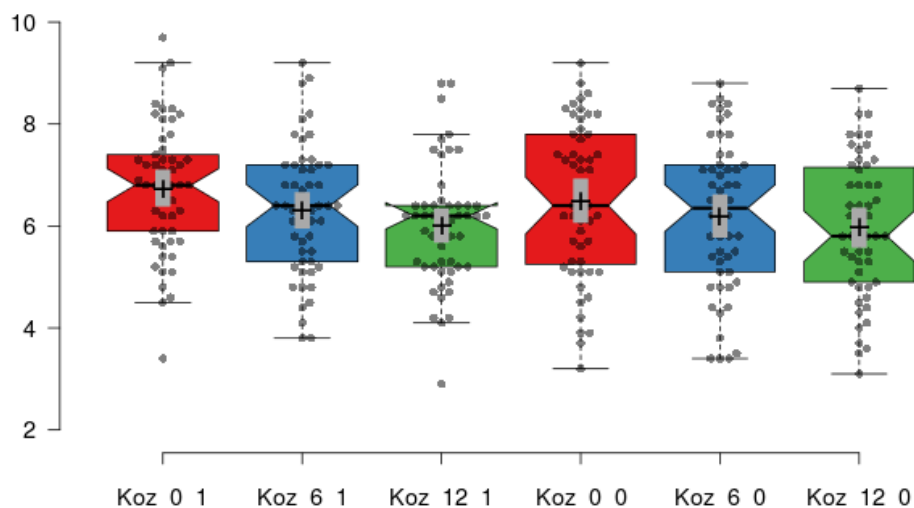


Диаграмма 10 – Ящичные диаграммы антител к казеину в двух группах в разные периоды наблюдения

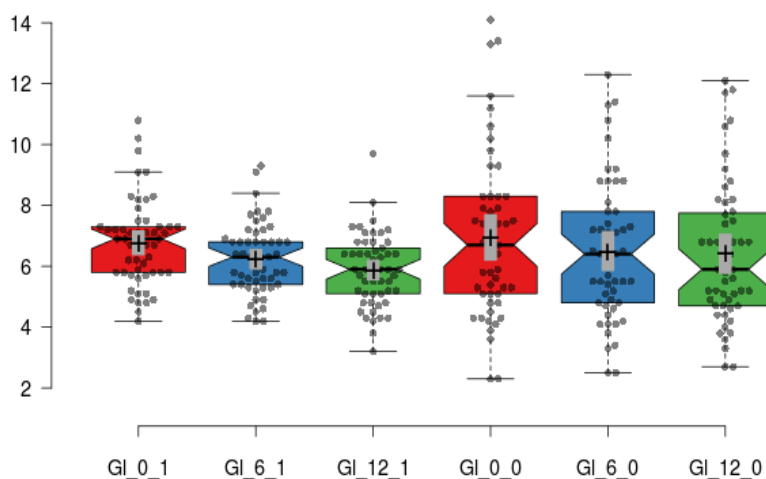


Диаграмма 11 – Ящичные диаграммы антител к глиадину в двух группах в разные периоды наблюдения

Учитывая высокую вариативность величин, был рассчитан коэффициент вариации (отношение стандартного отклонения к среднему значению): который по некоторым позициям превышал 40%. В этих случаях для статистической оценки результатов важное значения имела оценка показателя медианы.

Таблица 31 - Количественные лабораторные показатели в разные периоды времени в двух группах

№ п/п	Показатель	Среднее, М с 95%-ным ДИ 53 пациента	Стандартное отклонение, SD	Среднее, М с 95%-ным ДИ 52 пациента	Стандартное отклонение, SD
1.	Age	3,5 3,9 4,2	1,2	3,5 3,9 4,3	1,4
2.	Kaz_0	6,4 6,7 7,1	1,3	6,1 6,5 6,9	1,5
3.	Kaz_6	6,0 6,3 6,6	1,3	5,8 6,2 6,6	1,5
4.	Kaz_12	5,7 6,0 6,3	1,2	5,6 6,0 6,3	1,4
5.	GI_0	6,4 6,8 7,2	1,4	6,2 6,9 7,7	2,7
6.	GI_6	5,9 6,2 6,5	1,2	5,9 6,5 7,1	2,3
7.	GI_12	5,6 5,9 6,2	1,2	5,8 6,4 7,0	2,3
8.	TGI_0	4,9 5,3 5,8	1,7	4,5 4,9 5,3	1,4
9.	TGI_6	4,6 5,0 5,4	1,5	4,3 4,7 5,0	1,4
10.	TGI_12	4,4 4,8 5,2	1,5	4,1 4,5 4,8	1,3
11.	End_0	3,1 3,4 3,7	1,2	4,1 4,5 5,0	1,8
12.	End_6	3,1 3,3 3,6	0,9	3,8 4,2 4,6	1,6
13.	End_12	2,9 3,2 3,4	0,9	3,7 4,2 4,6	1,7
14.	Kpt_0	32,9 36,3 39,6	12,7	31,3 34,6 38,1	12,7
15.	Kpt_6	20,6 23,4 26,2	10,7	26,9 29,5 32,2	10,0
16.	Kpt_12	21,8 24,5 27,4	10,3	26,3 28,5 30,8	8,4
17.	Zon_0	58,8 67,3 75,8	31,9	71,6 76,8 82,0	19,3
18.	Zon_6	42,8 49,9 57,4	27,0	67,2 72,0 76,8	17,7
19.	Zon_12	36,4 43,3 50,5	26,4	66,1 70,9 75,6	17,6
20.	Lkt_0	1,4 1,5 1,6	0,3	1,5 1,6 1,7	0,4
21.	Lkt_6	1,3 1,3 1,4	0,2	1,5 1,6 1,7	0,4
22.	Lkt_12	1,3 1,3 1,4	0,3	1,5 1,7 1,8	0,4
23.	IMAS_0	9 10 11	4	10 11 12	2,9
24.	IMAS_6	8 9 10	3	9 10 11	2,6
25.	IMAS_12	7 8 9	3	9 10 11	2,6

В соответствии со статистическими расчетами (Таблица 31) достоверно видно, что положительная динамика отмечалась по показателям иммунологии, а именно по уровню иммуноглобулинов к глиадину, казеину и трансклутаминазе на фоне диетотерапии (Диаграмма 9, Диаграмма 10, Диаграмма 11). Несмотря на первоначальный относительно нормативный результат, мы отметили в динамике улучшение всех этих показателей. Что касается группы без диетотерапии, по антителам к казеину, к трансклутаминазе, кальпротектину и зонулину эффект

различий был незначительный. Также проведенный корреляционный анализ не выявил значимой связи между различными лабораторными показателями.

Положительное влияние диетотерапии оказывала также на уровень лактата, где достоверно у 23 пациентов из первой группы его повышенный уровень снизился по нормативных величин до  $1,3 \pm 0,3$  ( $p < 0,03$ ), а во второй группе из 19 пациентов нормализация лактата отмечалась у 10 детей до  $1,7 \pm 0,4$  ( $p < 0,001$ ) (Диаграмма - 8).

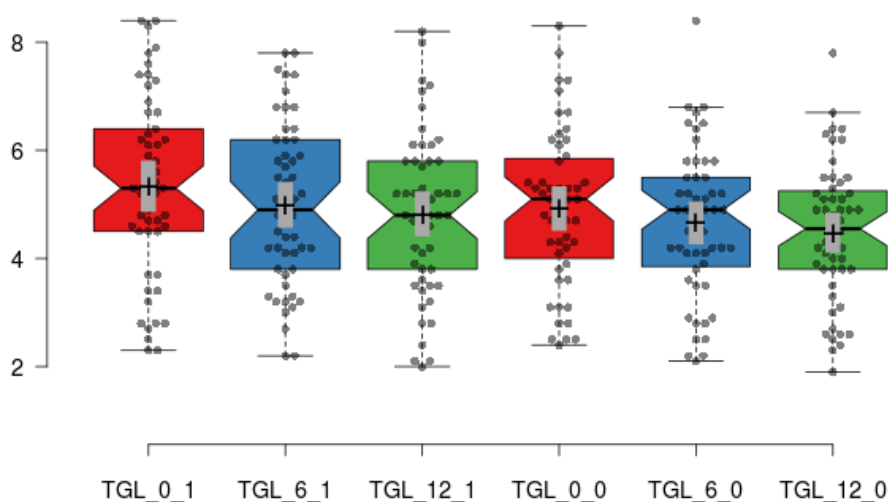


Диаграмма 12 – Ящичные диаграммы антител к трансглутаминазе в разные периоды в группах

Такая же тенденция отмечалась и в отношении антител к трансглутаминазе, где в целом по группе средний показатель не превышал нормативные значения, но детальный анализ по пациентам с высокими антителами выявил нормализацию уровня иммуноглобулина А и G в группе на диетотерапии (Диаграмма 12). Известно, что тканевая трансглутаминаза принадлежит к семейству структурно и функционально связанных ферментов, которые катализируют реакцию деаминарования глутамина в глутаминовую кислоту. Под воздействием тканевой трансглутаминазы в молекуле глиадина формируется отрицательно заряженные эпитопы, что повышает аффинность пептидов соответствующим связывающим

участкам молекул DQ2 и DQ8 и прочному соединению HLA молекулы с Т – лимфоцитами, которые активируют противовоспалительные цитокины и В – лимфоциты к продукции специфических антител к тканевой трансглутаминаза [18].

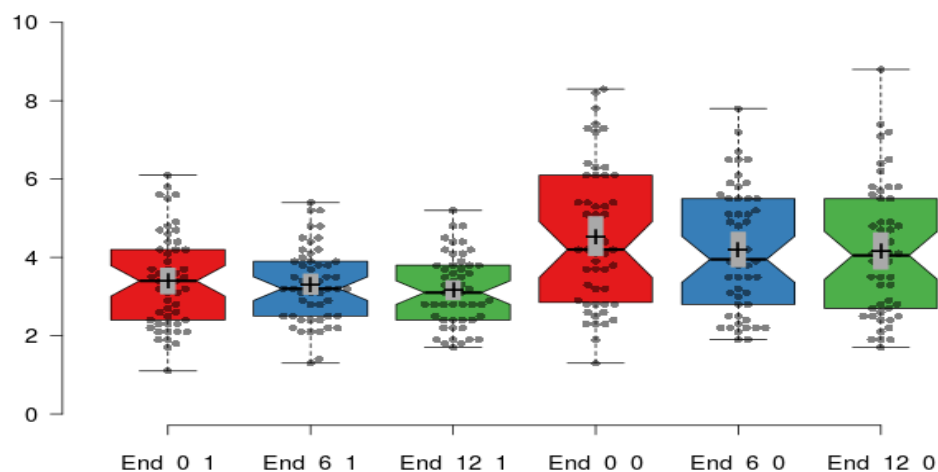


Диаграмма 13 – Ящичные диаграммы антител к эндомизию в разные периоды в группах

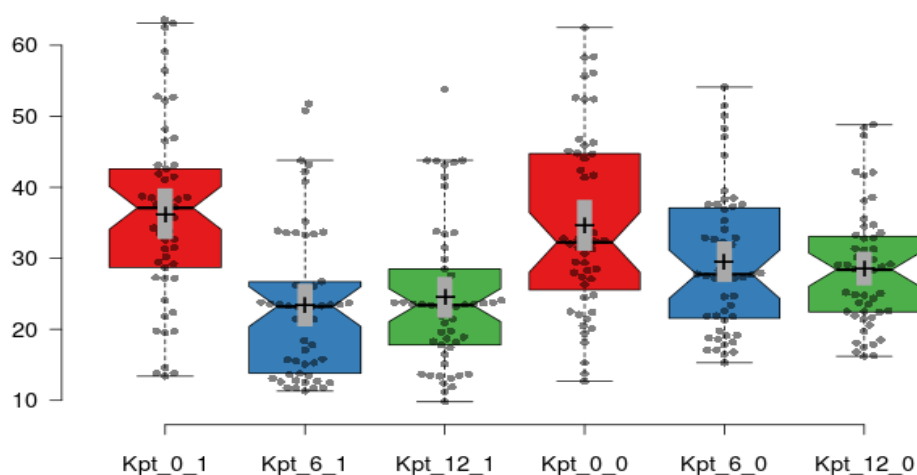


Диаграмма 14 – Ящичные диаграммы кальпротектина в разные периоды в группах

Анализ данных по зонлину и кальпротектину выявил небольшой процент повышенного уровня (не более 15 %) в обеих группах с дальнейшей нормализацией этих показателей у 13% в первой группе и 5,8% по зонлину и у

всех пациентов в обеих группах по кальпротектину. (Диаграмма 14, Диаграмма 15). Таким образом, диетотерапия оказывала положительное влияние на состояние кишечной проницаемости, т. к. известно, что зонулин является биомаркером нарушенной барьерной функции кишечника и парацеллюлярного транспорта [36].

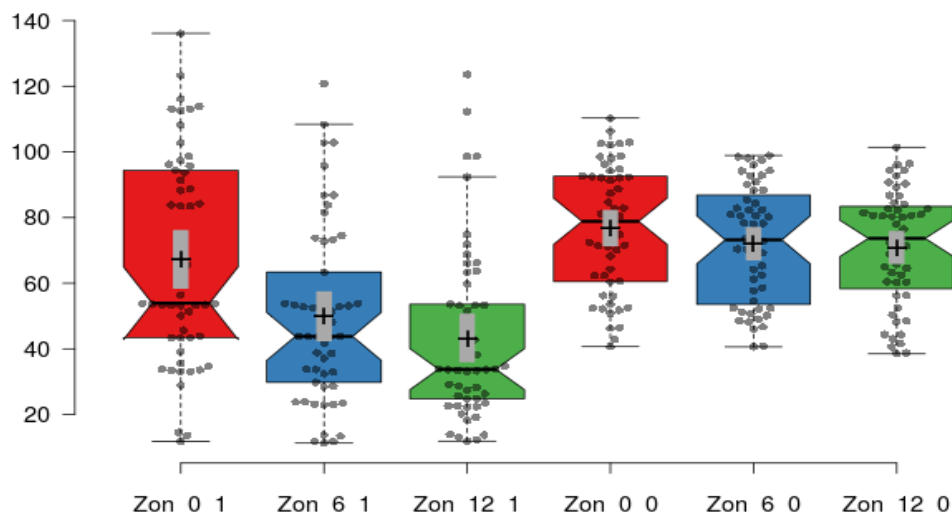


Диаграмма 15 – Ящичные диаграммы зонулина в разные периоды в группах

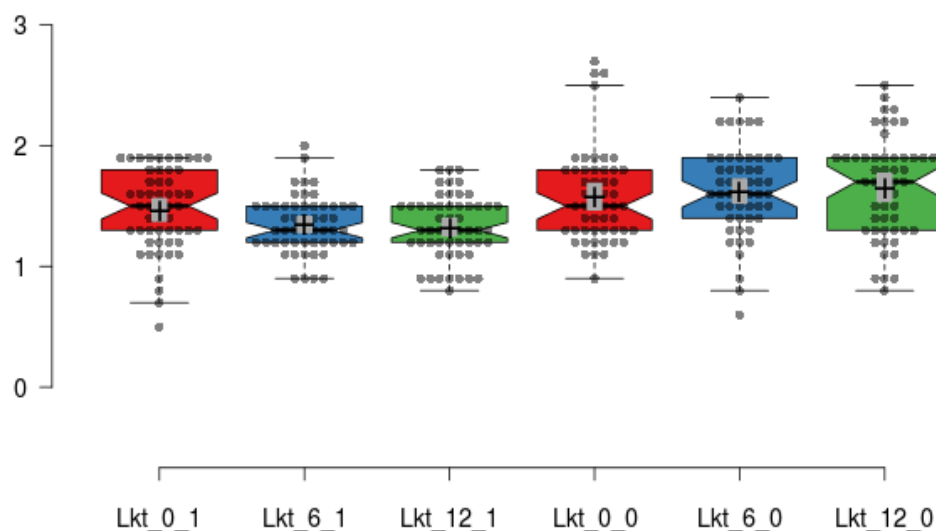


Диаграмма 16 – Ящичные диаграммы лактата в разные периоды в группах

Для статистического анализа между переносимостью проводимой диетотерапии и уровнем транскламиназы, а именно, для анализа взаимосвязи



порядкового признака «Переносимость диеты» и количественного признака «Антитела к трансглутаминазе» был использован непараметрический критерий Джонкхиера-Терпстры. Группы с «хорошей» и «отличной» переносимостью диеты через 12 месяцев были объединены в одну группу «хорошо и отлично». Родители 48 пациентов (90,5%) оценили переносимость диеты на «хорошо» и «удовлетворительно». Половина родителей пациентов отмечали сложности организационного плана и перестройки питания, но уже со второй недели они стали фиксировать улучшение в поведении детей, а с 3-4 недели уменьшение стим и нормализацию функционирования желудочно – кишечного тракта в виде купирования запоров и повышенного газообразования. Также интересным было наблюдение родителей относительно приема сладкого (конфет, сладкого печенья и других «быстрых» углеводов), который оказывал на детей возбуждающее действие.

Таблица 32 – Численность пациентов в группах по уровню переносимости диеты (родительская оценка)

Период	Категории	Количество пациентов, чел.
Через 6 месяцев	Неудовлетворительно	5
	Удовлетворительно	23
	Хорошо	25
	Отлично	0
Через 12 месяцев	Неудовлетворительно	5
	Удовлетворительно	12
	Хорошо	35
	Отлично	1

Таким образом, подавляющее большинство родителей положительно оценили влияние диетотерапии на психосоматический статус детей, что коррелировало с данными IMAS (интегральной шкалы врачебной оценки соматического статуса) и уровнем антител к тканевой трансглутаминазе. Только у 5 детей отмечались сложности с приемом определенного набора продуктов,

поддержания диетотерапии, что отразилось на отрицательной оценке их родителей (Таблица 31).

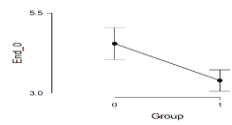
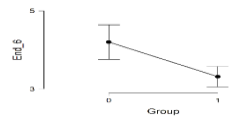
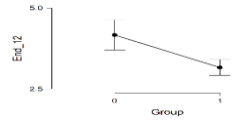
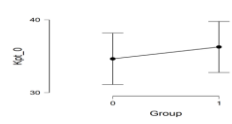
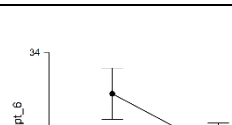
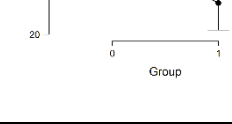
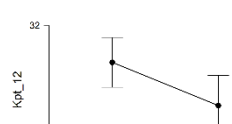
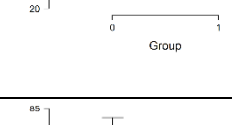
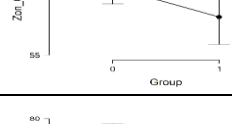
Статистические расчеты показали, что через 6 и 12 месяцев между переносимостью диеты и уровнем антител к трансглутаминазе имеется взаимосвязь, т.к. по уровням переносимости диеты медианные значения антител достоверно различались ( $p < 0,005$ ), что указывало на улучшение состояние слизистой на фоне хорошей переносимости диеты.

Однако, по критериям Джонкхиера-Терпстры, показатели зонулина через 6 (0,500) и 12 месяцев (0,556) было верифицировано отсутствие корреляции между уровнем зонулина и переносимостью диеты. Также не отмечалось корреляции между уровнями зонулин - трансглутаминаза, зонулин - кальпротектин и кальпотектин – трансглутаминаза. При сравнение двух групп была получена достоверная разница между показателями антител к эндомизию, уровнем зонулина, лактата в 6 и 12 месяцев, кальпротектину в 6 месяцев и IMAS в 12 месяцев (Таблица 33)

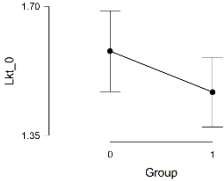
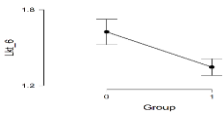
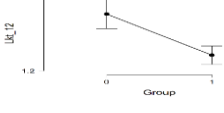
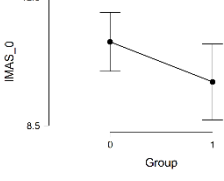
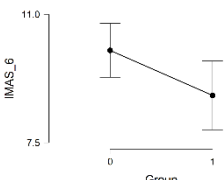
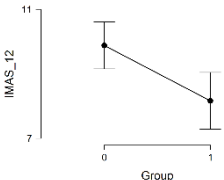
Таблица 33 – Результаты расчета t-критерия Стьюдента для независимых выборок в каждом периоде

Признак	Статистические оценки с 95%-ми ДИ				р-значение **	Средние значения в группах с 95%-ДИ
	Среднее значение		Разность средних*	Стандартизированный эффект по Коэну		
	С диеты	Без диеты				
Age	3,5 3,9 4,2	3,5 3,9 4,3	-0,5 0,0 0,5	-0,4 0,0 0,4	0,943	
Kaz_0	6,4 6,7 7,1	6,1 6,5 6,9	-0,8 -0,2 0,3	-0,6 -0,2 0,2	0,369	
Kaz_6	6,0 6,3 6,6	5,8 6,2 6,6	-0,6 -0,1 0,4	-0,5 -0,1 0,3	0,679	
Kaz_12	5,7 6,0 6,3	5,6 6,0 6,3	-0,5 0,0 0,5	-0,4 0,0 0,4	0,873	
Gl_0	6,4 6,8 7,2	6,2 6,9 7,7	-0,7 0,2 1,0	-0,3 0,1 0,5	0,677	
Gl_6	5,9 6,2 6,5	5,9 6,5 7,1	-0,4 0,3 1,0	-0,2 0,1 0,5	0,453	
Gl_12	5,6 5,9 6,2	5,8 6,4 7,0	-0,2 0,5 1,3	-0,1 0,3 0,7	0,141	
TGl_0	4,9 5,3 5,8	4,5 4,9 5,3	-1,0 -0,4 0,2	-0,6 -0,3 0,1	0,181	
TGl_6	4,6 5,0 5,4	4,3 4,7 5,0	-0,9 -0,3 0,2	-0,6 -0,2 0,2	0,241	
TGl_12	4,4 4,8 5,2	4,1 4,5 4,8	-0,9 -0,3 0,2	-0,6 -0,3 0,1	0,202	

## Продолжение Таблицы 33

End_0	3,1 3,4 3,7	4,1 4,5 5,0	0,6 1,1 1,7	0,4 0,8 1,1	$2,2 \cdot 10^{-4}$	
End_6	3,1 3,3 3,6	3,8 4,2 4,6	0,4 0,9 1,4	0,3 0,7 1,1	$8,3 \cdot 10^{-4}$	
End_12	2,9 3,2 3,4	3,7 4,2 4,6	0,5 1,0 1,5	0,3 0,8 1,1	$2,6 \cdot 10^{-4}$	
Kpt_0	32,9 36,3 39,6	31,3 34,6 38,1	-6,5 -1,6 3,3	-0,5 -0,1 0,3	0,512	
Kpt_6	20,6 23,4 26,2	26,9 29,5 32,2	2,1 6,1 10,1	0,2 0,6 1,0	0,003	
			3,4 6,1 10,2		0,001	
Kpt_12	21,8 24,5 27,4	26,3 28,5 30,8	0,4 4,0 7,7	0,0 0,4 0,8	0,029	
			1,3 5,0 8,0		0,009	
Zon_0	58,8 67,3 75,8	71,6 76,8 82,0	-0,7 9,5 19,7	0,0 0,4 0,7	0,068	
Zon_6	42,8 49,9 57,4	67,2 72,0 76,8	13,3 22,1 31, 0	0,6 1,0 1,4	$3,1 \cdot 10^{-6}$	
Zon_12	36,4 43,3 50,5	66,1 70,9 75,6	18,9 27,6 36, 3	0,8 1,2 1,6	$1,0 \cdot 10^{-10}$	
			22,7 31,1 40, 3		$1,3 \cdot 10^{-8}$	

Продолжение Таблицы 33

Lkt_0	1,4 1,5 1,6	1,5 1,6 1,7	0,0 0,1 0,3	-0,1 0,3 0,7	0,126	
			-0,1 0,0 0,2		0,460	
Lkt_6	1,3 1,3 1,4	1,5 1,6 1,7	0,2 0,3 0,4	0,5 0,9 1,3	$1,3 \cdot 10^{-5}$	
Lkt_12	1,3 1,3 1,4	1,5 1,7 1,8	0,2 0,3 0,5	0,5 0,9 1,3	$7,2 \cdot 10^{-6}$	
IMAS_0	9 10 11	10 11 12	0 1 2	-0,1 0,3 0,7	0,099	
			0 1 2		0,063	
IMAS_6	8 9 10	9 10 11	0 1 2	0,0 0,4 0,8	0,041	
			0 1 2		0,027	
IMAS_1 2	7 8 9	9 10 11	1 2 3	0,2 0,6 1,0	0,003	
			1 2 3		0,001	

Примечание - \*Для показателей Kpt\_6, Kpt\_12, Zon\_12, Lkt\_0, IMAS\_0, IMAS\_6, IMAS\_12 приводится также разность медиан Ходжеса-Лемана; \*\* для показателей Kpt\_6, Kpt\_12, Zon\_12, Lkt\_0, IMAS\_0, IMAS\_6, IMAS\_12 приводится также р-значение U-критерия Манна-Уитни

Динамическое наблюдение выявило достоверное снижение всех показателей через 12 месяцев: зонулина  $67,3 \pm 1,1$  и через 12 месяцев -  $43,3 \pm 0,4$  ( $p < 0,008$ ); кальпротектина  $36,3 \pm 1,1$  и через 12 месяцев -  $24,5 \pm 1,1$  ( $p < 0,007$ ); антител к трансглутаминазе  $5,3 \pm 0,7$  и через 12 месяцев  $4,8 \pm 0,3$  ( $p < 0,009$ ); антител к казеину  $6,7 \pm 0,4$  и через 12 месяцев  $6,0 \pm 0,3$  ( $p < 0,008$ ); лактата  $1,5 \pm 0,3$  и через 12 месяцев  $1,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,03$ ) антител к глиадину  $6,8 \pm 0,5$  и через 12 месяцев  $5,9 \pm 0,4$  ( $p < 0,0006$ ) у детей первой группы (Диаграммы 10, 11, 12).

По данным обследования микробиоты у 21 (39,6%) пациентов первой группы методом хромато-масс-спектрометрии обнаружались *Clostridium perfringens* в диапазоне  $10^6$ - $10^8$  (норма менее  $10^5$ ), *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*  $10^5$  -  $10^6$  (норма менее  $10^4$ ), что не совсем соответствует ранее опубликованным данным об исследовании фекалий детей, страдающих аутизмом, указывающим на обнаружение снижения содержания микроорганизмов трех бактериальных родов: *Prevotella*, *Coprococcus* и *Veillonellaceae* [84], по работам А. Ekiel и соавт. (2010), биом детей с аутизмом чаще содержит клостридии и энтерококки и реже – лактобациллы [85]. Динамическое наблюдение на фоне диетотерапии не выявило достоверного изменения количественного анализа микробиоты, а также не обнаружило достоверной корреляции (по критерию Пирсона) между показателями микробиоты и кальпротектина, микробиоты и антител к трансглутаминазе. В нулевой группе по данным обследования микробиоты у 23 (44,2%) детей первой группы методом хромато-масс-спектрометрии обнаружались *Clostridium perfringens* в диапазоне  $10^7$ - $10^9$  (норма менее  $10^5$ ), *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*  $10^5$  -  $10^8$  (норма менее  $10^4$ ) и сниженный уровень *Lactobacillus* и *Escherichia coli*. Динамическое наблюдение показало через 6 месяцев нормализацию у 7 пациентов уровня *Candida albicans*, а у 4 – *Staphylococcus aureus*. Однако, как и в первой группе, по критерию Пирсона, не выявлена значимая корреляция между показателями микробиоты и кальпротектина, микробиоты и антител к трансглутаминазе.

## ВЫВОДЫ

1. Задержки психоречевого развития у детей первых 7 лет жизни представляют гетерогенную группу. Генез ЗППР у 36 (34,3%) наблюдаемых детей был обусловлен последствиями органического поражения нервной системы в перинатальном периоде, у 35 (33,3%) – дезинтегративным расстройством детства, у 10 (9,5%) - ранним детским аутизмом, у остальных 24 (22,9%) детей выявлены генетические и хромосомные нарушения.

2. Оценка физического развития наблюдаемых пациентов с ЗППР показала, что у 83,8 % детей не отмечалось достоверных отклонений в физическом развитии: у 57 (54,3%) детей без нарушений пищевого поведения и у 31 (29,5%) с нарушениями пищевого поведения. У 12 (11,4 %) детей выявлена задержка физического развития в рамках врожденного генетического или хромосомного заболевания; у 5 детей был избыток веса (2 с синдромом Прадера - Вилли и 3 детей с конституционально – экзогенной формой ожирения I – II степени (ИМТ= 20,6 - 22,8)).

3. Частота соматической патологии не превышала среднепопуляционных показателей: у 12 (11,4%) детей с ЗППР выявлялись аллергические заболевания в виде атопического дерматита, бронхиальной астмы, у 21 (20%) ребенка - патология ЛОР – органов (аденоиды, отиты, тонзиллиты). Частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей в среднем составляла  $4,7 \pm 2,3$  раза в год.

4. У большинства (75,2%) наблюдаемых детей с ЗППР выявлены нарушения стула: у 63,8 % - запоры, у 11,4% - диарея. Анализ данных по зонулину выявил исходное повышение его уровня (не более 15 %) в обеих группах с дальнейшей нормализацией у 13% в основной группе и 5,8% в контрольной группе. Средний показатель зонулина в 1-й группе имел тенденцию статистически значимого снижения от  $67,3 \pm 31,9$  нг/мл до  $43,3 \pm 26,4$  нг/мл ( $p < 0,003$ ) через 12 месяцев, а во 2-й группе – от  $76,8 \pm 19,3$  нг/мл до  $70,9 \pm 17,6$  нг/мл ( $p < 0,08$ ), что демонстрирует положительное влияние элиминационной БГБК диеты на кишечную

проницаемость. Не выявлено исходного повышения и значимого изменения уровня фекального кальпротектина, что может свидетельствовать об отсутствии микровоспаления, как патогенетического фактора развития энтеропатии у пациентов с ЗППР, в частности с РАС.

5. Несмотря на выраженные проблемы со стороны ЖКТ, только у 20% исследуемых детей выявлялись незначительно повышенные антитела – иммуноглобулины классов А и G к тканевой трансглутаминазе: Anti-tTG IgA до  $8,4 \pm 1,7$  Ед/мл ( $p < 0,008$ ) и Anti-tTG IgG до  $9,1 \pm 1,5$  Ед/мл ( $p < 0,001$ ) (при норме до 7 Ед/мл). При этом динамическое наблюдение детей с ЗППР в группе на БГБК диете выявило достоверное снижение через 12 месяцев: антител к тканевой трансглутаминазе до  $4,8 \pm 0,3$  Ед/мл ( $p < 0,009$ ); антител к казеину  $6,0 \pm 0,3$  мг/л ( $p < 0,008$ ); антител к глиадину до  $5,9 \pm 0,4$  Ед/мл ( $p < 0,0006$ ) по сравнению с группой контроля. Учитывая отсутствие значимого повышения уровня Anti-tTG IgA, возможно предположить наличие преимущественно нецелиакичной чувствительности к глютену у детей с задержками психоречевого развития.

6. У 21 (39,6%) детей основной группы обнаружены *Clostridium perfringens* в титре  $10^6$ - $10^8$ , *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*  $10^5$  -  $10^6$ ; у 23 (44,2%) детей в контрольной группе выявлены *Clostridium perfringens* в титре  $10^7$ - $10^9$ , *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*  $10^5$  -  $10^8$  и сниженный уровень *Lactobacillus spp.* и *Escherichia coli*.

7. Динамическое наблюдение детей с ЗППР на фоне применения диетотерапии с исключением глютена и казеина и базисной терапии в течение года показало, что через 12 месяцев в 1,7 раз увеличилась доля детей с отсутствием стим (стереотипных движений), в 2,4 раза больше стало количество детей без пищевых стереотипов, в 1,6 раз достоверно меньше стала доля пациентов с проблемами жевания и в 1,25 раз оценка по шкале соматической оценки IMAS была лучше, чем в контрольной группе.

8. У 23 детей из основной группы повышенный уровень лактата снизился до нормативных величин (до  $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л) ( $p < 0,03$ ), в контрольной группе из 19



пациентов нормализация лактата отмечалась у 10 детей (до  $1,7 \pm 0,2$  ммоль/л) ( $p < 0,001$ ).

9. Оценка по шкале АТЕС (уровня психоречевых и коммуникативных навыков) показала улучшение в сфере восприятия, поведения, социального контакта, познавательной деятельности в 1,2 раза достоверно больше ( $p < 0,001$ ) в группе на диетотерапии, чем на общем столе.

10. Родители 48 пациентов (90,5%) оценили переносимость диеты на «хорошо» и «удовлетворительно». Половина родителей отмечали, что уже со второй недели наблюдалось улучшение в поведении детей, а с 3-4 недели уменьшение стим и нормализация частоты дефекаций и уменьшения степени метеоризма.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем пациентам с задержкой психоречевого развития необходимо комплексное соматическое обследование с неинвазивным исследованием желудочно-кишечного тракта, включающим определение уровней антител к тканевой трансглутаминазе, зонулина и кальпротектина, ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

2. Детям с задержками психоречевого развития возможно рекомендовать соблюдение диеты с ограничением глютена, казеина и сахаров, поскольку верифицировано ее влияние на соматический, а также психоневрологический статус этой группы пациентов и, как следствие, на эффективность проводимых терапевтических мероприятий.

3. Необходима разработка маршрутизации детей с задержками психоречевого развития, включающая мультидисциплинарный подход к ведению этой группы пациентов, а именно консультации педиатра - гастроэнтеролога, диетолога, невролога, психиатра и педагога – дефектолога. При динамическом наблюдении контрольные осмотры гастроэнтеролога должны осуществляться не

менее 2-х раз в год. Такой алгоритм позволит повысить эффективность реабилитационных мероприятий у этого контингента пациентов.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГА	– антиглиадиновые антитела
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
БАК	– биоакустическая коррекция
БКД	– безказеиновая диета
БГБК	– безглютеновая и безказеиновая диета
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГА	– глютенная атаксия
ГХ-ХМС	– газовая хроматография масс-спектрометрия
ГГТ	– гамма-глутамилтрансфераза
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗПРР	– задержка психоречевого развития
ИФА	– иммуноферментный анализ
КГД	– кетогенная диета
КФК	– креатинфосфокиназа
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НГ	– непереносимость глютена
НЦЦГ	– нецелиакийная чувствительность к глютену
РАС	– расстройство аутистического спектра
СОТК	– слизистая оболочка тонкой кишки
ТТГ	– тиреотропный гормон
Т4	– тироксин
УЗДГ	– ультразвуковой доплерографии
УЗИ	– ультразвуковое исследование

ЦНС	– центральная нервная система
ЩФ	– щелочная фосфатаза
ЧГ	– чувствительность к глютену
ЭЭГ	– электроэнцефалография
AGA-IgA	– антитела к глиадину класса А
AGA-IgG	– антитела к глиадину класса G
Anti-EMA	– антитела к эндомизию
Anti-tTG IgA	– антитела к тканевой трансклутаминазе класса А
Anti-tTG IgG	– антитела к тканевой трансклутаминазе класса G
АТЕС	– Autism Treatment Evaluation Checklist
CARS	– Childhood Autism Rating Scale
HLA	– Human Leukocyte Antigens; главный комплекс гистосовместимости человека
IgA	– иммуноглобулины класса А
IgE	– иммуноглобулины класса Е
IgG	– иммуноглобулины класса G
IgM	– иммуноглобулины класса М
IMAS	– Integrative Medicine Assessment Scale
IMPSS	– Integrative Medicine Patients Parent Scale

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бавыкина И. А. Особенности физического развития и уровня нутриентов у детей с расстройствами аутистического спектра // Российский медико-биологический вестник им. ак. И. П. Павлова. - 2019. Т. 27, № 2. С. 181–187.  
№ 3. - С. 34-36.
2. Бавыкина И. А. Значение коррекции питания в терапии расстройств аутистического спектра у детей. Лечащий врач. - 2019. - №. 8– С. 150-155.
3. Бавыкина И. А. Маркеры непереносимости глютена у детей с аутизмом / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, О. А. Герасимова // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 5, № 1
4. Бавыкина И. А., Звягин А. А., Гусев К. Ю., Панина О. А. Нарушения пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра. Лечащий Врач. - 2019. - № 3.- С. 72–75.
5. Бавыкина И. А., Звягин А. А., Петрова И. В., Настаушева Т. Л. Маркеры непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра и синдромом Дауна. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.2018. – Т. 118, №5. – С. 64-68.
6. Бавыкина И.А., Звягин А.А. Распространенность гаплотипов HLAсистемы у детей с непереносимостью глютена в Воронежской области. Прикладные информационные аспекты медицины. 2015; Т.18, № 3. – С. 59-62.
7. Батышева Т.И., Коровина Н.Ю., Ахадова Л.Я., Сорокин А.Б., Зотова М.А., Портнова А.А. Скрининговые методы раннего выявления расстройств аутистического спектра // Детская и подростковая реабилитация. - 2016. – Т. 28, №3. – С. 35-42.
8. Бельмер С.В. Современные принципы диетотерапии целиакии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. – Т. 57, №6. – С.97-100.

9. Бобылова М.Ю., Браудо Т.Е., Казакова М.В., Винярская И.В. Задержка речевого развития у детей: введение в терминологию. Русский журнал детской неврологии. 2017. – Т.12, №1, С. 56-62.
10. Васин К.С., Ворсанова С.Г., Шмитова Н.С., Юров И.Ю. Биоинформатический анализ мозаичной делеции 5q35.1q35.3 у ребенка с грубой задержкой психоречевого развития // Рос вестн перинатол и педиатр. - 2020. -№4.- С. 262-263.
11. Виноградов - Савченко В.В. Реабилитация детей с задержкой психического развития. Методическое пособие. - Омск: БУ РЦДП. - 2015. - 45 с.
12. Волгина С.Я., Ахметова А.Р., Николаева Е.А., Гамирова Р.Г., Соловьева Н.А. Роль участкового педиатра в ранней диагностике нарушений речевого развития у детей дошкольного возраста. Рос вестн перинатол и педиатр. – 2021. – Т. 66, №4. – С. 129–134.
13. Голощапов А.В. Зарубежные методы профилактики и коррекции задержек психического развития у детей. Метод ритмической стимуляции Х. Бломберга и нейрофизиологической интеграции неонатальных рефлексов С. Г. Блайт (электронный ресурс). URL: <http://mosi.ru/ru/conf/articles/zarubezhnye-metodyprofilaktiki-i-korrekciiaderzhek-psiiches kogorazvitiya-u-detey>
14. Григорьев К.И., Выхристюк О.Ф., Бельмер С.В. Синдром Дауна и целиакия как взаимоотягощающие состояния: комментарии к обучению родителей больных детей. Вопросы детской диетологии.- 2014. Т.12, №4. – С. 66-72.
15. Дегтерев Д. А., Дамулин И. В., Парфенов А. И. Неврологические расстройства, ассоциированные с чувствительностью к глютену. Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, №2, - С.99-102.
16. Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Радченко Е.Р., Воробьева А.С., Скоробогатова Е.В., Полякова Ж.В., и др. Роль и место безглютеновой диеты в питании детей. Практика педиатра. 2021. - №1. – С. 17-25.

17. Емелина Д.А., Макаров И.В. Особенности динамики клинических вариантов задержки психического развития резидуально-органического генеза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2016. - Т.116. - С. 2-16.
18. Захарова И., Боровик Т., Рославцева Е., Андрюхина Е., Дмитриева Ю., Дзедисова Ф. Целиакия у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенез. Вопросы современной педиатрии. - 2011. – Т. 10, №4. – С.30–35.
19. Заваденко Н.Н. Нарушения развития речи при неврологических заболеваниях у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. – 2019.- № 1. - С. 101–107.
20. Звягин А. А., Бавыкина И. А. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей // Педиатрия. – 2017. Т. 96, №6.- 197–200.
21. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Бавыкин Д.В. Гастроэнтерологическая симптоматика у детей с расстройствами аутистического спектра. Вопросы детской диетологии. -2018.- Т.16, №2. –С. 52–55.
22. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Жаркова И.М., Мирошниченко Л.А. Потенциальные возможности амарантовой муки как безглютенового продукта. Вопросы детской диетологии. - 2015. – Т. 13, №2. – С. 46-51.
23. Каминская Т. С., Хачатрян Л. Г., Касанаве Е. В., Каминский И. В. Когнитивный «портрет» детей с задержкой психоречевого развития. // Лечащий Врач. - 2022. – Т. 25, №4. – С. 19-26.
24. Каминская Т.С., Хачатрян Л.Г., Касанаве Е.В. [и др.] Задержки психоречевого развития у детей: современное представление проблемы и ее коррекция // Детская и подростковая реабилитация. – 2021. – Т.45, № 2. – С. 27-35.
25. Касанаве Е.В., Хачатрян Л.Г., Каминская Т.С., Геппе Н.А., Вадиян Д.Е., Манукян М.С. Соматические особенности и диетотерапия детей с задержками психоречевого развития аутистического спектра. Доктор.Ру. Педиатрия. – 2022. - Т. 21, № 3 – С. 58-65.
26. Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Долбнева О.В. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQ A1 и DQB1 у больных целиакией Томска и Краснодара. Вопросы детской диетологии. - 2012. - №2. – С.11-14.

27. Корниенко ЕА. Нецелиакийная чувствительность к глютену. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. - Т. 139, №3. – С. 89-98.

28. Крайнюков П.Е., Моисеев Д.Н., Жиленкова О.Г., Кокорин В.В., Попов П.А., Колодкин Б.Б., Ким Д.Ю., Кондаков Е.В. Использование метода масс-спектрометрии микробных маркеров в этиологической диагностике гнойно-воспалительных заболеваний кисти // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. - 2020. - №4. – С. 52-55.

29. Македонская О.А., Елиневская М.Ю., Семейкина К.С. Проблема классификации нарушений речи в аспекте написания логопедического заключения. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Гуманитарные науки. – 2019 – Т. 6, №2.- С.75–81

30. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения. Учебно-методическое пособие. – Санкт-Петербург, 2013. - 83 с. Под редакцией Г.А. Осипова, В.П. Новиковой.

31. Микиртумов Б. Е., Завитаев П. Ю. Аутизм. История вопроса и современный взгляд. СПб. -2012.- 144 с.

32. Михайлова А.П., Ченченко Д.В., Штрахова А.А, Микробиотический фактор, здоровье и стресс-индуцированные психические расстройства. Психофизиология, 2018 . – Т. 11, №1. – С. 75 - 87

33. Осипов Г.А., Родионов Г.Г. Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева РАМН, Москва; Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург. Микроэкология человека в норме и патологии по данным масс-спектрометрии микробных маркеров. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2013. № 2 – С.43-53

34. Павалаки И.Ф, Рассказова Н.П. Классификации задержки психического развития и перспективы обучения // Вестник Сургутского государственного педагогического университета. - 2012. №1. – С. 175 -183.



35. Павлов Ч.С., Дамулин И.В., Ивашкин В.Т. Печеночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия. РЖГГК. - 2016.- №1 – С. 44-53.
36. Парцалис Е.М. Факторы риска нарушения когнитивного развития у детей // Новые исследования. - 2013. - №2. - С. 4-22.
37. Певзнер М.С. Клиническая характеристика детей с нарушениями темпа развития / М.С. Певзнер // Дети с ограниченными возможностями: проблемы и инновационные тенденции в обучении и воспитании. Хрестоматия по курсу «Коррекционная педагогика и специальная психология» / сост. Н.Д. Соколова, Л.В. Калиникова. - М.: Изд-во ГНОМ и Д, 2001. - С. 159 - 165.
38. Приходченко Н.Г., Шуматова Т.А., Григорян Л.А., Гордеец А.В. Плотные межклеточные контакты и зонулин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 5-9.
39. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Потапов А.С., Сурков А.Н., и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. – Т. 188, №4. – С. 199-227.
40. Рославцева Е.А., Сабельникова Е.А. Современные представления о формах непереносимости глютена. Российский педиатрический журнал. - 2013. - №1. – 50-54.
41. Румянцева П. Н. Модель психолого-педагогического сопровождения детей младшего дошкольного возраста с задержкой психоречевого развития // Сборник материалов Ежегодной международной научно-практической конференции «Воспитание и обучение детей младшего возраста». - 2018. -№7.- С. 85-86.
42. Саванович И.И., Третьяк И.Г. Нарушение толерантности к глютену и казеину у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.- 2015- Т.1- №19. С.106-113.
43. Сергеева О.А., Филлипова Н.В., Барыльник Ю.Б. Проблема психологической готовности к школьному обучению детей с задержкой

психического развития // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2015. - № 5. – Т.5. - С. 712.

44. Сикиртумов Б. Е., Завитаев П. Ю. Аутизм. История вопроса и современный взгляд. СПб.- 2012. - 144 с.

45. Скоромец А.А. Нервные болезни: учебник / А.А.Скоромец, А.П.Скоромец, Т.А.Скоромец; под ред. проф. А.В.Амелина, проф. Е.Р.Баранцевича. — 11-е изд. - Москва : МЕДпрессинформ, 2021. — 584 с.: ил.

46. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. - 2015 г.

47. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Антонова А.А., Деева М.А., Гусева М.А. Роль психолингвистических методов в диагностике нарушений речевого и умственного развития у детей // Российский психиатрический журнал. 2016. – Т. №6. – С.55-61.

48. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Бачило Е.В., Исмаилова А.С. Эпидемиология нарушений психического развития в детском возрасте // Российский психиатрический журнал. 2015. – Т. №6. – С. 45 -51.

49. Хавкин, А. И. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости / А. И. Хавкин, Н. М. Богданова, В. П. Новикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 31-38.

50. Харютченко Е.В., Логвинова Н.С., Бессонова Т.В. Особенности развития и коррекции внимания у детей с задержкой психоречевого развития // Инновационная наука. - 2019. - №11. – С. 157 – 160.

51. Хачатрян Л. Г. Алгоритм диагностики и терапевтический подход к лечению нарушений психоречевого развития аутистического спектра у детей / Л. Г. Хачатрян, И. Д. Лемешко, Н. С. Зотова // XX давиденковские чтения : Сборник тезисов юбилейного конгресса с международным участием xx давиденковские чтения к 125-летию создания первой в россии кафедры усовершенствования врачей-неврологов, Санкт-Петербург, 27–28 сентября 2018 года / Под редакцией

профессора С.В. Лобзина. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2018. – С. 422-424.

52. Хачатрян Л.Г., Ключник Т.П., Касанаве Е.В., Максимова М.С. Клинико-параклинические маркеры тяжести поражения нервной системы перинатального генеза. Юбилейный конгресс с международным участием «XX Давиденковские чтения». К 125-летию создания первой в России кафедры усовершенствования врачей-неврологов. Сборник тезисов, Санкт-Петербург. – 2018. – С. 421-422.

53. Хачатрян Л.Г., Погорелова М.С., Геппе Н.А., Лемешко И.Д., Касанаве Е.В., Фролкова Е.В., Трепилец В.М. Проблемы нарушения сна у детей раннего возраста: вопросы диагностики и коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. – Т. 119, №7, вып. 2. – С. 25-32.

54. Целиакия у детей. Под ред. Бельмера С.В., Ревновой М.О. Изд. 3-е, перераб. и доп. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2015.

55. Шкловский В.М., Шипкова К.М., Милехина А.В., Черемин Р.А., Серебровская О.В., Аханькова Т.Е. и др. Специфические расстройства развития речи у детей. Клинические рекомендации. Российское общество психиатров. Москва, 2019.

56. Штрахова А.В., Потороко И.Ю., Иванова Д.Г., Ченченко Д.В. Микробиотический фактор и психика: современные представления о транссистемных связях. Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». - 2017. -Т. 10, № 3. - С. 72–80.

57. Эндерс, Дж. Очаровательный кишечник. Как самый могущественный орган управляет нами. М.: Эксмо, 2015

58. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы. Вопросы детской диетологии. - 2017 – Т.15, №1, С.13-24

59. Alessandria C, Caviglia GP, Campion D, Nalbone F, Sanna C, Musso A, Abate ML, Rizzetto M, Saracco GM, Balzola F. HLA-DQ Genotyping, Duodenal

Histology, and Response to Exclusion Diet in Autistic Children With Gastrointestinal Symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* - 2019 – V.3-P. 178-184

60. Armstrong D, Don-Wauchope AC, Verdu EF. Testing for gluten-related disorders in clinical practice: the role of serology in managing the spectrum of gluten sensitivity. *Can J Gastroenterol.* -2011.- V. 25№4. – P. 193-7.

61. Ashrafi M. Approach to Mental Retardation and Global Developmental Delay // *Iranian Journal of Child Neurology.* - 2011. - Vol.5. - № 1. - P. 1-8.

62. Bailey M.T., Dowd S.E., Galley J.D., Hufnagle A.R., Allen R.G., Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun.*, 2011, vol. 25(3) - P. 397–407.

63. Baspinar and Yardimci. Gluten Free Casein Free Diet in Autism Spectrum Disorder. *Eurasian J Med.* 2020/ -V. 52, №3. - P. 292-7.

64. Bear L.M. Early identification of infants at risk for developmental disabilities // *Pediatr. Clin. North Am.* - 2004. - V. 51. - P. 685–701.

65. Belkaid Y., Timothy W. Hand Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell.* – 2014. V. 157, №1. - P. 121–141.

66. Bersik P., Collins S.M., Verdu E.F. Microbes and the gut-brain axis, *Neurogastroenterol Motil.* 2012. V. 24, № 5. P. - 405–413.

67. Blackett J. W., Shamsunder M., Reilly N. R., Green P. H. R., Lebwohl B. Characteristics and comorbidities of inpatients without celiac disease on a gluten-free diet // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018. V. 30, №4. - P. 477–483.

68. Bonfili L., Cekarini V., Berardi S., Scarpona S., Suchodolski J.S., Nasuti C., Fiorini D., Boarelli M.C., Rossi G., Eleuteri A.M. Microbiota modulation counteracts Alzheimer's disease progression influencing neuronal proteolysis and gut hormones plasma levels. *Sci Rep.*, 2017 - V. 7, №1, P. 24-26.

69. Borovtsova L.A., Kozodayeva L.F. Prevention of Speech Disorders in Young Children // *Psychological and Pedagogical Magazine Gaudeamus.* - 2015. - № 1 (25). - P. 111-120

70. Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry*. - 2021.- V. 12. –P. 709-744.
71. Burokas A., Arboleya S., Moloney R.D., et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressantlike effects and reverse the impact of chronic stress in mice, *Biol Psychiatry*. – 2017.V. 82, №7, P. 472–487.
72. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, Goldman BD, Ahn M, Styner MA, Thompson AL, Geng X, Gilmore JH, Knickmeyer RC. Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biol Psychiatry*. - 2018. – V.83, №2. –P.148-159.
73. Cekici H., Sanlier N. Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review // *Nutr Neurosci*. - 2017.- №1/ - P. 1–11.
74. Chlebowski C., Green J.A., Barton M.L. et al. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders *J. Autism Dev. Disord*. 2010; 40(7): 787–99.
75. Christensen D. L., Maenner M. J., Bilder D., Constantino J. N., Daniels J., et al. Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 4 years-monitoring network for early autism and developmental disorders, seven sites, United States, 2010, 2012 and 2014 // *MMWR Surveill Summ*. 2019; 68 (2): 1–19.
76. Claesson M.J. et al., Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly.*Nature*,2012,vol.488(7410), pp. 178–84.
77. Collins S.M., Surette M., Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*. – 2012. - V. 10(11), P. 735–42.
78. Crumeyrolle-Arias M. et al., Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*.- 2014. - V.42. - P.207- 217.

79. Daniel A, Leffler DA, Green PH, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(10):561-571. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.131>
80. Daniel J. Benjamin & James O. Berger (2019) Three Recommendations for Improving the Use of p-Values, *The American Statistician*, 73:sup1, 186-19.
81. Davies C, Mishra D, Eshraghi RS, Mittal J, Sinha R, Bulut E, Mittal R, Eshraghi AA. Altering the gut microbiome to potentially modulate behavioral manifestations in autism spectrum disorders: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* - 2021. – V.128. P. 549-557.
82. De Palma G., Collins S.M., Bercik P., Verdu E.F. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J. Physiol.*, 2014, vol. 592(14), pp. 2989–2997.
83. Dinan T.G., Cryan J.F. Gut Instincts: Microbiota as a Key Regulator of Brain Development, Ageing and Neurodegeneration. *J Physiol.*, 2017, vol. 595(2), pp. 489–503.
84. Dinan T.G., Cryan J.F. Regulation of the stress response by the gut microbiota implications for psychoneuroendocrinology, *psychoneuroendocrinology*, 2012, vol. 37(9), pp. 1369–1378.
85. Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C., Cryan J.F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J. Psychiatr Res.*, 2015, vol. 63, pp. 1–9.
86. Dinan, T.G., Cryan J.F. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.*, 2013, vol. 25(9), pp. 713–719.
87. Dornelasa L.F., Duarteb N.M.C., Magalhaesa L.C. Neuropsychomotor developmental delay: conceptual map, term definitions, uses and limitations // *Rev Paul Pediatr.* - 2015. - V. 33. - № 1. - P. 88–103.
88. Elder, J.H. The gluten-free, casein-free diet in autism: An overview with clinical implications. *Nutrition in Clinical Practice.* - 2008. – V.23 – P. 583-588.
89. Fond G., Boukouaci W., Chevalier G., Regnault A. et al. The «psychomicrobiotic»: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: a systematic review. *Pathol Biol (Paris)*, 2015, vol. 63(1), P. 35–42.

90. Fond G., Boukouaci W., Chevalier G., Regnault A., Eberl G., Hamdani N., Dickerson F., Macgregor A., Boyer L., Dargel A., Oliveira J., Tamouza R., Leboyer M. The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)*, 2015, vol. 63(1), P. 35–42.
91. Foster J.A., Lyte M., Meyer E., Cryan J.F. Gut Microbiota and Brain Function: An Evolving Field in Neuroscience. *Int J Neuropsychopharmacol.*, 2016, vol. 19(5), P. 35–42.
92. Foxx, R. M., & Mulick, J. A. (2016). Controversial therapies for autism and intellectual disabilities: Fad, fashion, and science in professional practice. New York, NY: Routledge. Fröhlich E.E., Farzi A., Bercik P., Verdu E.F. Cognitive impairment by antibiotic-induced gut dysbiosis: analysis of gut microbiota-brain communication. *Brain Behav Immun.*, 2016, vol. 56, P. 140–155.
93. Galley JD, Yu Z, Kumar P, Dowd SE, Lyte M, Bailey MT. The structures of the colonic mucosa-associated and luminal microbial communities are distinct and differentially affected by a prolonged murine stressor. *Gut Microbes.* 2014; 5(6):748-760.
94. Galley J.D. Stressor exposure has prolonged effects on colonic microbial community structure in *Citrobacter rodentium*-challenged mice. *Scientific Reports*, 2017, V. 7. – P. 13-15.
95. Gareau M.G., Wine E., Rodrigues D.M., Cho J.H., Whary M.T., Philpott J. et al. Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*, 2011, V. 60(3), P. 307–317.
96. Garralda, M.E. *Mind and Developmental Psychopathology in Childhood* / M. E. Garralda, J. P. Raynaud // UK, Copyright 2012 by International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), 2012.- P. 317.
97. Gazca M. *Rebooting Development with a Rhythmic Motor Intervention*. - Masters Thesis. - 2012. - 117 p.
98. Golubeva A.V. Prenatal stress-induced alterations in major physiological systems correlate with gut microbiota composition in adulthood. *Psychoneuroendocrinology.* - 2015. - V.60.- P. 58–74.

99. Hagan C.O., Li J.V., Marchesi J.R., Plummer S., Garaiova I., Good M.A. Long-term multispecies Lactobacillus and Bifidobacterium dietary supplement enhances memory and changes regional brain metabolites in middle-aged rats. *Neurobiol Learn Mem.*, 2017, vol. 144, pp. 36–47.
100. Harrison K. L., & Zane, T. (2017). Is there science behind that? Gluten-free and casein-free diets. *Science in Autism Treatment*, 14(2), 32-36.
101. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020. - 70(1) – P.141-156.
102. Hyman S.L., Levy S.E., Myers S.M. and Council on Children with Disabilities, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics* 2020; 145(1): e20193447.
103. Ilan J N Koppen , Mana H Vriesman, Miguel Saps, Shaman Rajindrajith, Xiaoxia Shi, Faridi S van Etten-Jamaludin, Carlo Di Lorenzo, Marc A Benninga, Merit M Tabbers Prevalence of Functional Defecation Disorders in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis *Meta-Analysis J Pediatr.*- 2018. – V. 198. - P.121-130.
104. Keller A, Rimestad ML, Friis Rohde J, Holm Petersen B, Bruun Korfitsen C, Tarp S, et al. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* - 2021. - V.13, №2. - P. - 470.
105. Kelly J.R., Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G. Brain-Gut-Microbiota Axis: Challenges for Translation in Psychiatry. *Ann Epidemiol.* - 2016. – V.13, №2. - P. – 366 - 372.
106. Kelly, J.R., Borre Y. et al. Transferring the blues Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.*- 2016 - V. 82. - P. 109–118.
107. Khachatryan L.G., Maksimova M.S., Geppe N.A., Lemeshko I.D., Kasanave E.V., Trepiletz V.M. Correction of sleep disorders in children. *The New*



Armenian Medical Journal, Vol.12 (2018), No 3, P. 74-83.

108. Kieran Reaa, Timothy G., Dinanab John, Cryanac F. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of Stress*, vol. 4, 2016, pp. 23–33.

109. Kumar P. Oral microbiota and systemic disease. *Anaerobe*, 2013, vol. 24, pp. 90–3

110. Lamb A., Hess D.E., Edenborn S., Ubinger E., Carrillo A.E., Appasamy P.M. Elevated salivary IgA, decreased anxiety, and an altered oral microbiota are associated with active participation on an undergraduate athletic team. *Physiol Behav.*, 2017, vol. 169, pp. 169–177.

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

112. Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, Kosofsky BE, Higgins JJ, Rajadhyaksha AM, Alaedini A. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One*. 2013;8(6): 66155.

113. Li, Q., Zhou J.-M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*, 2016, vol. 324, pp. 131–9.

114. Liang S., Wang T., Hu X., Luo J., Li W., Wu X., Duan Y., Jin F. Administration of lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress, 2015, Dec 3;310:561-77.

115. Linsalata M., Riezzo G., D'Attoma B., Clemente C., Orlando A., Russo F. Noninvasive biomarkers of gut barrier function identify two subtypes of patients suffering from diarrhoea predominant-IBS: a case-control study. *BMC Gastroenterol* 2018; 18(1): 167.

116. Lozupone M., Seripa D., Stella E. Innovative Biomarkers in Psychiatric Disorders: a Major Clinical Challenge in Psychiatry. *Expert Rev Proteomics*. 2017, vol. 14(9), pp. 809–824.

117. Ludvigsson JF, Reichenberg A, Hultman ChM, Murray JA. A Nationwide Study of the Association Between Celiac Disease and the Risk of Autistic Spectrum Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(11):1224.

118. Lyte M., Cryan J.F. (Eds.) *Microbial endocrinology: The microbiota-gut-brain axis in health and disease*, 2014. - 436 p.
119. Macedo D., Filho A.J.M.C., Soares de Sousa C.N., Quevedo J., Barichello T., Júnior H.V.N., Freitas de Lucena D. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *J Affect Disord.*, 2017, vol. 208, pp. 22–32.
120. Manouilenko I., Bejerot S., Sukhareva - Prior to Asperger and Kanner // *Nordic Journal of Psychiatry.*—2015-69(6).-№1-4
121. Margari L., Buttiglione M., Craig F. et al. Neuropsychopathological comorbidities in learning disorders // *M C Neurology.* - 2013. - Vol.13. - P. 198 - 204.
122. McElhanon, B.O., McCracken, C., Karpen, S. and Sharp, W.G. (2014) Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *Pediatrics*, V. 133, P. 872-883.
123. Millward C, Ferriter M, Calver SJ, Connell-Jones GG. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. Art. No.: CD003498
124. Mithyantha R., Kneen R., McCann E., Gladstone M. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. *Arch Dis Child* 2017; 102(11): 1071–1076.
125. Mu C., Yang Y., Zhu W., Gut microbiota: the brain peacekeeper. *Front Microbiol.*, 2016, vol. 7, p. 345.
126. Navarro F., Pearson D. A., Fatheree N., Mansour R., Hashmi S. S., Rhoads J. M. Are ‘leaky gut’ and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? // *Nutr Neurosci.* 2015, May; 18 (4): 177–185.
127. O’Mahonya S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.*- 2015.- V. 277, P. 32–48.
128. Ohlsson B., Orho-Melander M., Nilsson P.M. Higher Levels of Serum Zonulin May Rather Be Associated with Increased Risk of Obesity and Hyperlipidemia,

Than with Gastrointestinal Symptoms or Disease Manifestations. *Int J Mol Sci.*- 2017.- 18(3).- P. 582.

129. Oniewska B., W grzyn D., Adamek K., Kaczmarczyk M., Skonieczna-Żydecka K., Adler G. et al. The Influence of Maternal-Foetal Parameters on Concentrations of Zonulin and Calprotectin in the Blood and Stool of Healthy Newborns during the First Seven Days of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med.*- 2019.- 8(4).- P.47.

130. Parashar A., Udayabanu M. Gut microbiota regulates key modulators of social behavior. *Eur Neuropsychopharmacol.*-2016.- V. 26(1). - P. 78–91.

131. Pastor L., Langhorst J., Schröder D., Casellas A., Ruffer A., Carrillo J. et al. Different pattern of stool and plasma gastrointestinal damage biomarkers during primary and chronic HIV infection. *PLoS One* 2019; 14(6): e0218000. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019 Jul;69(1). - P. 39-44.

132. Pennesi C. M., Klein L. C. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report // *Nutr Neurosci.* 2012, Mar; 15 (2). – P. 85–91.

133. Pereira P., Aho V.T.E., Paulin L., Pekkonen E., Auvinen P., Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.*, 2017, vol. 38, P. 61–67.

134. Perrin, J. M., Coury, D. L., Syman, S. L., Cole, L., Reynolds, A. M., & Clemons, T. (2012). Complementary and alternative medicine use in a large pediatric autism sample. *Pediatrics*, 130, 877-882.

135. Piwowarczyk A., Horvath A., Ukasik J., Pisula E., Szajewska H. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review // *Eur J Nutr.* 2018; 57 (2): 433–440.

136. Pusponogoro H. D., Ismael S., Firmansyah A. et al. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder // *Acta Paediatr.* 2015. V. 104 (11). P. 500–505.

137. Rajilić-Stojanović M. Function of the microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 2013, vol. 27(1), pp. 5–16.

- Rizzetto M, Saracco GM, Balzola F. HLA-DQ Genotyping, Duodenal Histology, and Response to Exclusion Diet in Autistic Children With Gastrointestinal Symptoms. *J*
138. Rosenbaum M., Knight R. Leibel R.L. The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity, *Trends Endocrinol Metab.*, 2015, vol. 26(9), pp. 493–501.
139. Rubenstein E., Schieve L., Bradley C., DiGuseppi C., Moody E., Thomas K., Daniels J. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder // *Autism Res.* 2018; 11 (1): 185–193.
140. Sadyrbekova A.K., Nurgaliev K.B., Zhetkinshek D.G. Revisiting the Diagnostics of Disorders and Restoration of Higher Mental Functions in Patients with Brain Focal Lesions // *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan.* - 2013. - №3 (32). - P. 19-22
141. Sampson T.R., Debelius J.W., Thron T. et al., Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson’s disease. *Cell.*, 2016, vol. 167(6), pp. 1469–1480.
142. Sanctuary MR, Kain JN, Angkustsiri K, German JB. Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders: The Potential Role of Protein Digestion and Microbial Putrefaction in the Gut-Brain Axis. *Front Nutr.* 2018 May 18;5:40.
143. Schopler E., Reichler R.J., De Vellis R.F., Daly K. Childhood Autism Rating Scale, C.A.R.S. Перевод и адаптация Морозова Т.Ю., Довбня С.В., 2011.
144. Sharp, W. G., Berry, R. C., McCracken, C., Nuhu, N. N., Marvel, E., Saulnier, C. A., Jaquess, D. L. (2013). Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: A meta-analysis and comprehensive review of the literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43, 2159-2173.
145. Sherwin E. A gut (microbiome) feeling about the brain. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2016, vol. 32(2), pp. 96–102.
146. Sherwin E., Sandhu K.V, Dinan T.G., Cryan J.F. May the Force Be with You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs.* 2016, vol. 30, pp. 1019– 1041.
147. Sudo N. Effects of Gut Microbiota on Stress Response and Behavioral Phenotype of the Host. *Brain Nerve*, 2016, vol. 68(6), pp. 595–605.

148. Sunderajan, Trisha, and Sujata V Kanhere. "Speech and language delay in children: Prevalence and risk factors." *Journal of family medicine and primary care* . Vol. 8,5 (2019): 1642-1646.
149. Tan Y., Thomas S., Lee B. K. Parent-reported prevalence of food allergies in children with autism spectrum disorder: National health interview survey, 2011–2015 // *Autism Res.* 2019.
150. Thakur A.K., Shakya A., Husain G.M., Emerald M., Kumar V. Gut-microbiota and mental health: current and future perspectives. *J Pharmacol Clin Toxicol*, 2014, vol. 2(1), P. 10–16.
151. Vriesman MH, Koppen IJN, Camilleri M, Di Lorenzo C, Benninga MA. Management of functional constipation in children and adults. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;17(1). – P. 21-39.
152. Wegh C.A.M., de Roos N.M., Hovenier R., Meijerink J., Besseling-van der Vaart I. et al. Intestinal Permeability Measured by Urinary Sucrose Excretion Correlates with Serum Zonulin and Faecal Calprotectin Concentrations in UC Patients in Remission. *J Nutr Metab* 2019; 2019: P. 24727-54.
153. Wooles N., Swann J., Hoskison E. Speech and language delay in children: a case to learn from. *Br J Gen Pract* 2018; 68(666): 47–48.
154. Yoshikawa K. Psychological stress exacerbates NSAID-induced small bowel injury by inducing changes in intestinal microbiota and permeability via glucocorticoid receptor signaling. *J Gastroenterol.*, 2017, V. 52(1), P. 61–71.
155. Zeidan, J., Fombonne, E., Scoriah, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*. – V. 15, №5. - P. 778–790.
156. Zhang Y.G., Xia Y., Lu R., Sun J. Inflammation and intestinal leakiness in older HIV+ individuals with fish oil treatment. *Genes Dis.* – 2018.- V.5(3) -P. 220-225.