

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Бавыкина Ирина Анатольевна**

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ И НУТРИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У  
ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА И  
НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ ГЛЮТЕНА**

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, доцент

Звягин Александр Алексеевич

Воронеж – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1. Непереносимость глютена: современные представления о клиническом течении и диагностике.....	18
1.1.1.Целиакия – классическая форма непереносимости глютена. Традиционные и новые методы оценки состояния слизистой оболочки тонкой кишки.....	18
1.1.2. Аллергия на глютен и чувствительность к глютену как формы его непереносимости.....	30
1.2. Непереносимость казеина у детей.....	40
1.3. Гастроэнтерологические нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра.....	42
1.4. Непереносимость глютена и казеина при расстройствах аутистического спектра: борьба научных точек зрения.....	49
1.5. Факторы нарушения нутритивного статуса детей с расстройствами аутистического спектра.....	59
1.6. Использование моделей анализа и прогнозирования в клинической практике.....	65
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	68
2.1. Дизайн исследования.....	68
2.2. Методы клинического исследования .....	76
2.3. Методы лабораторного исследования .....	86
2.4. Методы статистической обработки данных .....	88
ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА .....	91
3.1. Гастроэнтерологические нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от использования	

диетотерапии.....	91
3.2. Использование диетотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра.....	99
3.3. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как маркер состояния проницаемости тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра .....	109
ГЛАВА 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА И КАЗЕИНА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА.....	115
4.1. «Классические» генетические и серологические маркеры непереносимости глютена и казеина у детей с расстройствами аутистического спектра.....	115
4.2. Новые биохимические маркеры в диагностике непереносимости глютена и казеина.....	125
4.3. Анализ взаимосвязи биохимических маркеров непереносимости глютена и казеина и интестинального белка, связывающего жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра.....	133
4.4. Анализ зависимости и корреляции биохимических маркеров непереносимости глютена и казеина и интестинального белка, связывающего жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра, при построении многомерных поверхностей .....	140
ГЛАВА 5. ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И НУТРИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ.....	150
5.1. Пищевое поведение.....	150
5.2. Нутритивные нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра .....	157
5.2.1. Оценка физического развития.....	157
5.2.2. Оценка концентрации лабораторных показателей,	

характеризующих нутритивный статус .....	162
5.3. Оценка взаимосвязи уровня интестинального белка, связывающего жирные кислоты, и нутритивных нарушений.....	168
ГЛАВА 6. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА.....	170
6.1. Способ прогнозирования эффективности коррекции гастроэнтерологических нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра.....	170
6.2. Способ прогнозирования необходимости включения БГД в схему терапии расстройств аутистического спектра.....	175
6.3. Алгоритм персонифицированного назначения безглютеновой диеты детям с расстройствами аутистического спектра.....	181
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	184
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	203
ВЫВОДЫ.....	207
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	210
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	212
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	214
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	246

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Расстройства аутистического спектра (РАС) встречаются с одинаковой частотой во всем мире вне зависимости от этнической группы, расовой принадлежности и социальной среды. Несмотря на длительную историю изучения исследователям до сих пор не удалось достоверно установить причины заболевания и патогенез расстройств, продолжают поиски передовых терапевтических методик. Изучаются вопросы топологии изменений в головном мозге, генные нарушения, воздействия окружающей среды и многие другие факторы (Д.С. Переверзева и соавт., 2008; Т.И. Кулакова и соавт., 2010; J. Józefczuk et al., 2018). Всё чаще появляются научные работы, направленные на определение роли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), микробиоты и пищевой непереносимости в развитии РАС (С.И. Полякова и соавт., 2018; M.V. Ristori et al., 2019).

Изучение распространенности гастроэнтерологических симптомов у детей с РАС показало значительный разброс в частоте их выявления - от 9% до 70% (Buie T, 2010, Hologue C, 2018, Campbell DJ, 2014, Coury DL, 2012, Mohammed Al-Beltagi, 2021), есть данные и до 88,7- 91% (Babinska K. с соавт., 2020, Parracho HMRT, 2005). Клиническая картина расстройств широко варьирует от легкого желудочно-пищеводного рефлюкса до хронического запора, болей в животе и стойкой диареи (McElhanon BO, 2014; Buie T., 2013; Fuchs GJ, 2010). Без лечения эти проблемы могут привести к энкопрезу, болям и другим нарушениям (Mazurek MO, 2013, Mazefsky SA, 2014, Chandler S, 2014). У большого числа больных детей с РАС имеется избирательный аппетит, связанный с нарушениями со стороны ЖКТ. (Prosperi M. et al. 2017).

Вопросы пищевой непереносимости, несмотря на сведения о высокой распространенности, остаются неопределенными. При проведении анкетирования 53 365 детей в возрасте 2-17 лет (из которых 905 пациентов с РАС) установлено, что пищевая аллергия почти в 2,5 раза чаще встречалась у

пациентов с РАС, чем у детей без РАС (Y.Tan, 2019). В 2018 году Józefczuk J. et al. обнаружили положительные антитела к тканевой трансглутаминазе у 5,2% у детей с РАС, а у 27,3% установлено повышение уровня IgG-антител к глиадину. Другое исследование показало, что повышение IgG-антител к глиадину выявляется у 87% обследованных, уровня IgG-антител к казеину - у 90% пациентов, а титров антител Ig A к глиадину/казеину диагностировано у 30% детей с РАС (R. Cade et al., 2000).

Согласно современным литературным данным, при РАС могут быть с различной степенью эффективности использованы такие виды диет как безглютеновая (БГД), безказеиновая (БКД) и кетогенная (КГД). Но ни один вид диетотерапии не включён в официальные клинические рекомендации по ведению пациентов с РАС. Наиболее распространённой и обсуждаемой является БГД. При проведении исследования среди пациентов с РАС в возрасте 30-68 месяцев установлено, что 11,1% придерживаются диеты на момент исследования и 20,4% когда-либо использовали БГД, но только 50,7% пациентам диета рекомендована врачом, при этом все родители отмечают наличие положительной динамики в виде уменьшения гастроэнтерологической симптоматики и поведенческих расстройств при использовании БГД (E.Rubenstein et al., 2018). При оценке эффективности использования БГД и БКД пациентами с РАС в сравнении с контрольной группой, также отмечается улучшение психоневрологической симптоматики (A. Piwowarczyk et al., 2018). Но есть работы, которые опровергают наличие положительной динамики от введения диет. Pusponegoro H.D. et al., 2015, при проведении рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования определили отсутствие эффекта от недельного использования БГД. Millward C. et al., 2019, утверждают, что имеющиеся на сегодняшний день исследования показывают позитивные результаты использования БГД и БКД у детей с РАС, но требуется дальнейшее изучение этого вопроса. Все исследователи сходятся во мнении, что необходимы крупномасштабные, рандомизированные контролируемые исследования хорошего качества.

Широкая распространённость пищевой селективности и ограничения в питании могут служить факторами возникновения нутритивных нарушений. Ряд исследований показывает, что дети с РАС имеют значительно меньшее разнообразие продуктов питания. Многие пациенты с РАС имеют недостаточное потребление с пищей микронутриентов (M.V. Ristori et al., 2019). У детей, соблюдающих БГД, отмечаются изменения антропометрических показателей и других показателей нутритивного статуса (О.Н. Комарова и соавт., 2018; А.Р. Шакирова и соавт., 2018). Marí-Bauset S. et al., 2016, доказали, что пациенты с РАС, использующие БГД/БКД, имеют пониженную массу тела и индекс массы тела, невысокую энергетическую ценность питания, а также пониженное потребление ряда нутриентов, при большом потреблении клетчатки.

В этой связи представляется актуальным установление гастроэнтерологических и нутритивных нарушений у детей с РАС и непереносимостью глютена, и создание методов определения необходимости использования диетотерапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время известно о высокой распространенности гастроэнтерологической патологии у пациентов с РАС, которую ряд исследователей связывают с наличием непереносимости глютена (McElhanon BO, 2014, Regina Sala, 2020, Mohammed Al-Beltagi, 2021). Существуют исследования, подтверждающие высокую распространённость повышения уровней специфических антител, характеризующих непереносимость глютена/казеина у детей с РАС (J. Józefczuk et al., 2018, R. Cade et al., 2000). Нутритивные нарушения могут возникать у детей с РАС в связи с особенностями пищевого поведения и используемых диетологических подходов (M.V. Ristori et al., 2019, С.И. Полякова, 2019, M.S. Trudeau, 2019).

Несмотря на все имеющиеся данные об эффективности использования диет для коррекции РАС, включение диетотерапии должно проходить строго индивидуально, под контролем специалистов. Необходимо проведение

дополнительных масштабных контролируемых исследований, прежде чем рекомендации по диетотерапии будут включены в протоколы ведения пациентов с РАС. Изучение ценности существующих подходов к питанию, специфичных для людей с РАС, и интеграции их влияния на симптомы заболевания представляют интерес для будущих исследований, направленных на выявление медицинских методов лечения РАС, улучшения понимания взаимосвязи между РАС и питанием.

### **Цель исследования**

Обосновать персонифицированный подход к назначению диетотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра для повышения эффективности лечения на основе клинико-лабораторной оценки гастроинтестинальных и нутритивных нарушений в зависимости от наличия непереносимости глютена.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту гастроэнтерологических жалоб у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от использования безглютеновой диеты;
2. Изучить информированность родителей о возможности, эффективности, а также трудностях соблюдения безглютеновой диеты в реабилитации детей с РАС;
3. Оценить уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови у здоровых детей и больных расстройствами аутистического спектра в зависимости от соблюдения диеты;
4. Оценить наличие гаплотипов HLA DQ2\DQ8, IgA-антител к деамидированным пептидам глиаина, IgE-антител и IgG-антител к глиадину, IgG-антител к казеину у детей с расстройствами аутистического спектра для клинико-лабораторной диагностики наличия и дифференцирования форм непереносимости глютена/казеина;



5. Определить содержание глиадоморфинов и казоморфинов в крови у детей с расстройствами аутистического спектра и здоровых сверстников, их клиническую и прогностическую значимость;

6. Провести оценку нутритивных нарушений и пищевого поведения у детей с РАС в зависимости от соблюдения диеты;

7. Разработать алгоритм персонифицированного назначения безглютеновой диеты детям с расстройствами аутистического спектра и способы прогнозирования её эффективности.

### **Научная новизна исследования**

Выявлены особенности гастроэнтерологических жалоб у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от соблюдения безглютеновой диеты: на фоне диеты жалобы редкие, менее выраженные и не нарушают общего состояния ребёнка.

Впервые определены основные сложности соблюдения диетотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра. Они связаны с особенностями течения основного заболевания, противоречивостью информации об эффективности диеты и социальными условиями.

Впервые изучен уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови у здоровых детей и больных расстройствами аутистического спектра. Доказано, что его содержание ниже при соблюдении безглютеновой диеты больными расстройствами аутистического спектра и не зависит от возраста.

Установлено, что преобладающей формой непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра является нецелиакийная неаллергическая чувствительность.

Получены новые данные по содержанию у детей с расстройствами аутистического спектра в сыворотке крови глиадоморфинов и казоморфинов, выявлена их зависимость от соблюдения диеты и концентрации интестинального белка, связывающего жирные кислоты.

Впервые проведён анализ зависимости маркеров непереносимости глютена, казеина и интестинального белка, связывающего жирные кислоты с помощью модели многомерных поверхностей.

Определена частота нутритивных нарушений (белково-энергетической недостаточности, избыточной массы тела, ожирения, гипокальциемии, анемии, латентного дефицита железа) у детей с расстройствами аутистического спектра и выявлены особенности, в зависимости от применения диетотерапии, что наблюдалось в отношении избыточной массы тела и ожирения. Получены данные по пищевому поведению.

Впервые созданы и апробированы базы данных и программа для ЭВМ, позволяющие осуществлять мониторинг гастроэнтерологических и нутритивных нарушений и эффективность их коррекции (свидетельства о регистрации баз данных № 2017621392 от 29.11.2017 и № 2018620595 от 19.04.2018, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2019617028 от 03.06.2019).

Научно обоснован алгоритм персонализированного назначения безглютеновой диеты детям с расстройствами аутистического спектра и разработаны способы прогнозирования её эффективности (патенты на изобретение № 2727570 С1 от 22.07.2020 и № 2726799 С1 от 15.07.2020).

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

Доказано наличие гастроэнтерологических жалоб у всех обследованных пациентов с РАС и у каждого второго-третьего ребёнка чувствительности к глютену, что может служить основанием рекомендовать консультацию гастроэнтеролога детям после установления диагноза РАС и дальнейшее динамическое наблюдение при необходимости.

Оценка выявленных особенностей изменения пищевого поведения и нутритивного статуса у детей с РАС в зависимости от использования диетотерапии позволит сократить число потенциальных сопутствующих заболеваний.

На основе изученных биомаркеров проницаемости тонкой кишки и концентрации глиадоморфина и казоморфина показан вероятный механизм действия глютена и казеина на головной мозг в соответствии с теорией экзорфиновой интоксикации.

Комплексное изучение маркеров непереносимости глютена/казеина в совокупности с определением проницаемости тонкой кишки, а также оценка их прогностической значимости дает более широкое представление о механизмах развития непереносимости глютена и казеина у детей с РАС, формируя новые дополнительные возможности для разработки диагностических мероприятий, направленных на выявление пациентов, нуждающихся в использовании диетотерапии.

Созданные базы данных могут использоваться с целью накопления информации и последующей комплексной оценки массива данных для клинического мониторинга изучаемых явлений у детей с РАС.

Разработанные и апробированные компьютерная программа и способы прогнозирования эффективности диетотерапии позволяют определить целесообразность соблюдения БГД пациентами с РАС.

Использование алгоритма персонифицированного назначения безглютеновой диеты детям с РАС будет способствовать достоверному повышению качества терапевтического сопровождения пациентов, позволит своевременно выявлять пациентов, нуждающихся в назначении диетотерапии и корректно проводить оценку её эффективности.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении диссертационного исследования проведен анализ современных российских и зарубежных источников литературы, охватывающих различные аспекты изучения непереносимости глютена/казеина и их связи с расстройствами аутистического спектра; факторов, способствующих возникновению жалоб со стороны ЖКТ и изменениям нутритивного статуса у детей с РАС.

Диссертационное исследование проведено в соответствии с

принципами и правилами доказательной медицины. Для решения поставленных задач предложен дизайн исследования с использованием надлежащих методик (клинических, лабораторных и статистических). Объект исследования – дети с установленным ранее диагнозом РАС.

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Родители пациентов давали информированное согласие на участие ребёнка в исследовании.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Гастроэнтерологические жалобы встречаются у всех детей с РАС. Ведущими симптомами у детей, соблюдающих диетотерапию, является диарейный синдром и метеоризм, а у детей, не имеющих ограничений в питании, болевой и диарейный синдромы. У пациентов, соблюдающих БГД, отмечается меньшее число и разнообразие жалоб со стороны ЖКТ, симптоматика носит кратковременный и эпизодический характер, не нарушает общее состояние ребёнка.

2. Большинство родителей информированы о БГД как о дополнительном способе терапии РАС и подтверждают её эффективность при соблюдении диеты. Основными факторами отказа от БГД являются разноречивость сведений по применению диетотерапии, дополнительная психологическая нагрузка на ребёнка и членов его семьи, а также сложности в приобретении безглютеновых продуктов.

3. Содержание интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БГД, статистически значимо ниже по сравнению с детьми, не использующими диетотерапию, и здоровыми сверстниками.

4. Чувствительность к глютену имеется у каждого второго-третьего больного РАС, аллергии на глютен и целиакии у детей не выявлено.

5. Применение пациентами с расстройствами аутистического спектра безказеиновой/безглютеновой диеты снижает концентрацию глиадоморфинов и казоморфинов в крови. Уровень IgG-антител к глютену и казеину не зависит от концентрации опиоидных пептидов.

6. Нутритивные нарушения у детей с РАС выявляются в виде легкой и умеренной белково-энергетической недостаточности или повышенной массы тела (избыточная масса, ожирение 1,2 степени) у каждого пятого ребёнка, гипокальциемией у каждого седьмого и реже латентным дефицитом железа и анемией. В зависимости от соблюдения диеты имеются значимые различия в частоте ожирения и избыточной массы тела.

7. Особенностью пищевого поведения у детей с РАС при соблюдении диетотерапии является снижение воздействия эмоционального компонента при приеме пищи за счёт более организованного питания.

8. Проведенные лабораторные и клинические исследования послужили основой для создания алгоритма персонифицированного назначения безглютеновой диеты с РАС и способов прогнозирования эффективности коррекции гастроэнтерологических нарушений, и необходимости включения безглютеновой диеты в комплексную терапию детей с расстройствами аутистического спектра.

#### **Личный вклад автора**

Автор лично определил цель и программу научного исследования, провёл анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой нозологии. На основании изученных литературных данных вынесены рабочие гипотезы о возможных причинах возникновения жалоб со стороны ЖКТ у детей с РАС, методах оценки наличия повышенной проницаемости тонкой кишки, механизмах возникновения непереносимости глютена/казеина и изменений нутритивного статуса у пациентов, предложены возможные пути решения при выборе тактики терапевтического

сопровождения. При выполнении исследования автор являлся получателем Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (2017-2018гг.) и стипендиатом Президента Российской Федерации на 2019-2021гг. для молодых учёных и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики, Совета по грантам Президента Российской Федерации. Автором лично организовано исследование, сбор катamnестических сведений, набор пациентов в группы исследования, клиническое обследование, взятие крови для проведения лабораторной диагностики, работа с медицинскими документами, закупка реагентов для проведения работы, статистическая обработка и анализ полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций. Под руководством и при личном участии автора выполнены лабораторные исследования.

#### **Связь с планом научных работ**

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук «Роль генотипов HLA-DQ2/DQ8 в развитии непереносимости глютена и ассоциированных с ней расстройств аутистического спектра» (МК-114.2017.7) по плану НИР ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Номер государственной регистрации АААА-А18-118122590098-2.

#### **Степень достоверности**

Теория исследования базируется на анализе сведений о наличии гастроэнтерологических изменений у пациентов с РАС, возможных механизмах действия глютена/казеина при повышении проницаемости тонкой кишки у детей с РАС, использовались классические диагностические методики определения пищевой непереносимости и нарушений нутритивного статуса, утвержденные клиническими рекомендациями и новые маркеры, которые потенциально могут иметь значение именно у данной категории пациентов. Исследование направлено на уточнение

механизмов действия глютена/казеина при РАС и обоснование выбора оптимального способа диетической коррекции.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов, тщательностью качественного и количественного анализа первичных данных, согласованностью разработанного дизайна поставленным цели и задачам исследования, использованием известных в клинической практике и новых современных высокочувствительных лабораторных методов, системностью исследовательских действий, применением современных методов статистической обработки информации.

### **Апробация результатов исследования**

Результаты диссертации докладывались на кафедральных совещаниях кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (2017-2021гг.), ежегодно на Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2017-2021гг.), XXIV-XXVIII Конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ («Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей») (Москва, 2017–2021гг.), на научно-практической конференции с международным участием «Гуманитарные и этические аспекты медицины» (Воронеж, 2017г.), 16 региональной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Инновационные технологии диагностики и профилактики заболеваний, стандарты лечения, медицинское оборудование и материалы на службе здоровья нации» (Воронеж, 2017г.), III Всероссийской научно-практической конференции «Пищевая непереносимость. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии» (Санкт-Петербург, 2018г.), I и II Междисциплинарных медицинских форумах «Весна Черноземья» (Воронеж, 2018-2019гг.), конференции для врачей и пациентов «Целиакия. Образ жизни без глютена» (Воронеж, 2018г.), VIII съезде научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов России, научном симпозиуме «Антропонутициология:

фундаментальные основы и практические аппликации» (Воронеж, 2019г.), онлайн-мероприятия Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Школа детских гастроэнтерологов» (Москва, 2020г.), конференции «Врачи - пациентам. Поговорим о целиакии?» (Санкт-Петербург, 2021г.), международной научно-практической конференции «Инновационные технологии молекулярной морфологии и трансляционной медицины», (Воронеж – Гамбург, 2021г. онлайн формат), XX Российском конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2021г.), российско-китайском Форуме студентов и молодых учёных «Современные достижения нано медицины 2021» (Воронеж – Харбин, 2021г. онлайн формат), молодежном Форуме по нутрициологии и хроническим заболеваниям (Воронеж – Харбин, 2021г. онлайн формат).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс по программам специалитета и ординатуры на кафедрах госпитальной и поликлинической педиатрии, психиатрии и неврологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, и применяются в практической деятельности медицинских организаций БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», АУ ВО «Областной центр реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями «Парус надежды», Воронежской детской клинической больницы ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

В работе лечебных учреждений используется «Программный модуль диетотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра на основе аппарата нечеткой логики» (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019617028, 03.06.2019).

На основании результатов исследования созданы 2 базы данных «Распространенность форм непереносимости глютена при расстройствах аутистического спектра» (Свидетельство о регистрации базы данных RU



2017621392, 29.11.2017), «Реестр гастроэнтерологической патологии при расстройствах аутистического спектра» (Свидетельство о регистрации базы данных RU 2018620595, 19.04.2018).

Автором получено 2 патента - «Способ прогнозирования необходимости включения безглютеновой диеты в схему терапии расстройств аутистического спектра» (Патент на изобретение 2727570 С1, 22.07.2020.), «Способ прогнозирования эффективности коррекции гастроэнтерологических нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра» (Патент на изобретение 2726799 С1, 15.07.2020).

### **Публикации**

По материалам выполненных исследований опубликованы 52 печатные работы, в том числе 20 статей в изданиях, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертации (из которых 13 в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus), 3 статьи в журналах, индексируемых в международной базе Web of science (Core Collection), 2 патента, 2 свидетельства о регистрации базы данных и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 252 страницах машинописного текста, иллюстрирована 46 рисунками, содержит 17 таблиц. Библиографический указатель состоит из 371 источника, из которых 152 отечественных и 219 иностранных.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Непереносимость глютена: современные представления о клиническом течении и диагностике**

#### **1.1.2. Целиакия – классическая форма непереносимости глютена. Традиционные и новые методы оценки состояния слизистой оболочки тонкой кишки**

Согласно современным представлениям, имеется три формы непереносимости глютена: целиакия, чувствительность к глютену и аллергия на глютен, однако, несмотря на разнообразие форм и особенности их течения, терапия всех этих форм заключается в соблюдении безглютеновой диеты (БГД) [29, 47, 114, 118, 119, 145, 199, 332, 369]. Целиакию относят к наиболее изученной и распространенной форме непереносимости глютена. Согласно определению Всемирной гастроэнтерологической организации, целиакия является хронической иммуноопосредованной энтеропатией, вызванной употреблением клейковины злаков у генетически восприимчивых лиц [369]. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых дает более расширенное определение: целиакия - иммуноопосредованное, генетически детерминированное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов и характеризующееся развитием атрофической энтеропатии, появлением в сыворотке крови специфических антител и широким спектром глютензависимых клинических проявлений [20]. Доступные литературные данные о распространенности целиакии свидетельствуют о том, что во взрослой популяции многих стран она составляет 0,5–1,7%, при этом в ряде европейских стран в XXI веке отмечается рост числа пациентов, страдающих целиакией [15, 188, 244, 259, 350, 361, 370]. Существуют лишь отдельные данные по распространенности целиакии в субъектах Российской Федерации, при этом данные весьма разнятся. Так, в г. Рязань в группах риска выявлена частота 1:85, а в г. Томск

1,2 на 1000 населения. Предполагаемая распространенность заболевания на территории Российской Федерации ориентировочно составляет 1:100–1:250 человек [79, 94, 136, 326].

Целиакия имеет широкое клиническое разнообразие форм заболевания, в настоящее время принято выделять симптомную (с гастроэнтерологическими и негастроэнтерологическими проявлениями), бессимптомную (диагностируется при проведении скрининга), потенциальную и рефрактерную [4, 10, 20, 22, 140, 148]. К классическим гастроэнтерологическим признакам целиакии относятся изменения со стороны ЖКТ, такие как рецидивирующие боли в животе, вздутие живота, диарея (обильный зловонный стул), стеаторея, боли в животе, метеоризм, увеличение живота, тошнота, рвота, нарушение аппетита, запоры, повышение печеночных трансаминаз, с последующим появлением капризности, возбудимости, синдрома мальабсорбции, снижением антропометрических показателей, задержкой психомоторного развития, мышечной гипотонии, заторможенности, апатии и негативизма.

С открытием и широким разнообразием внекишечных симптомов целиакии во многом связана возрастающая актуальность в настоящее время гипотезы Ричарда Логана, предложенной в конце XX века. Согласно идеи учёного, проблема диагностики целиакии изображается в виде айсберга, где диагностированные случаи заболевания – надводная, а не диагностированные случаи - это невидимая подводная часть [357].

Симптомная целиакия, характеризующаяся преимущественно внекишечными проявлениями, выявляется чаще во взрослом возрасте. Согласно литературным данным, на сегодняшний день во взрослом возрасте до 60% случаев целиакии приходится на внекишечные проявления [186].

Клинический спектр внекишечных проявлений целиакии крайне широк. Остановимся подробнее на исследованиях, посвященных изучению внекишечных симптомов патологии у пациентов неврологического профиля.

В 2017 г. Sel ÇG с соавторами провели ретроспективный анализ 117 медицинских карт пациентов с симптомной внекишечной целиакией, которые проходили лечение в госпитале г. Анкара (Турция), при этом 8 карт пациентов, имевших в качестве первых симптомов болезни неврологические проявления (сложные парциальные припадки, мультифокальная лейкоэнцефалопатия, генерализованные тонико-клонические припадки, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, легкий оптический неврит, кратковременные головные боли, тяжелая аксиальная гипотония и синдром Дауна), были отобраны учёными для более подробного анализа. При назначении БГД у всех пациентов отмечалось снижение степени неврологических жалоб, продолжительности и кратности эпизодов приступов эпилепсии. В результате исследования авторы сделали вывод, что подозрение на наличие целиакии должно быть поводом для проведения детальной диагностики патологии с целью своевременного назначения БГД, а описанные в публикации явления могут быть только небольшим фрагментом огромного спектра неврологических расстройств неизвестной этиологии, связанных с целиакией [294].

У 7 пациентов из 113 (6%) с эпилепсией была диагностирована целиакия. После 5 месяцев использования БГД у 6 пациентов с установленной целиакией, приступы стали полностью контролируруемыми, что привело к отмене противоэпилептических препаратов, а у 1 человека при снижении дозы противосудорожных препаратов вдвое, приступы стали контролируемыми [163].

Известно множество случаев, когда целиакия дебютировала под маской неврологических заболеваний, при этом положительное влияние от назначения БГД способствовало обоснованию роли глютена в развитии некоторых неврологических нарушений и получению клинического эффекта, которого не удавалось достичь ранее при использовании классических терапевтических схем [153, 188, 193, 291]. Важным аспектом в практике врача является своевременная диагностика внекишечных симптомов

целиакии у неврологических пациентов в том случае, когда традиционные терапевтические принципы не приводят к ожидаемому благоприятному результату, при этом важным является проведение полного диагностического обследования до включения в терапевтический курс БГД [13, 80, 117, 289, 293, 314, 351].

Потенциальная целиакия характеризуется наличием генетических и серологических маркеров патологии, но морфологические изменения в слизистой оболочке тонкой кишки при этом либо отсутствуют, либо представлены в минимальной степени. Рефрактерная целиакия характеризуется отсутствием эффекта от исключения глютена из рациона и является наиболее сложной с точки зрения терапии [26, 61, 149, 209].

Кроме того, целиакия часто ассоциируется с некоторыми другими аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1 типа, аутоиммунным тиреоидитом или герпетиформным дерматитом [201, 276].

Диагностический алгоритм выявления целиакии четко разработан и един для всех форм этого заболевания. В последние годы используются рекомендации Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN), утвержденные в 2012 году, с обновлениями от 2020 года, а также Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Эти определяющие клинические рекомендации включают в себя проведение серологической диагностики, морфологического исследования биоптата слизистой оболочки тонкой кишки и генетическое типирование [20, 50, 224, 295, 223]. К наиболее информативным серологическим маркерам относят антитела к тканевой транглутаминазе (anti-tTG-IgA, anti-tTG-IgG), деамидированным пептидам глиаина (anti-DGP - IgA, anti-DGP - IgG) и к эндомизию (anti-EMA-IgA, anti-EMA-IgG). Согласно данным литературы, чувствительность данных серологических маркеров, особенно класса IgA, при постановке диагноза целиакия у детей старше 2 лет составляет 89-95%, специфичность 84,3-99,4%, но при этом важным в диагностике является исключение

селективного дефицита IgA [44, 307, 313, 329]. При этом доказано, что восьмикратное превышение верхнего предела нормы anti-tTG абсолютно точно сопровождается характерными для целиакии морфологическими изменениями тонкой кишки и имеет 100% прогностическую ценность положительного результата наличия заболевания [223, 19]. Что касается диагностической ценности определения антител к глиадину (AGA-IgA, AGA-IgG), в настоящее время доказана их неспецифичность в отношении целиакии.

Проведение морфологического исследования биоптата слизистой оболочки тонкой кишки долгое время являлось «золотым стандартом» диагностики целиакии, но в последних международных и отечественных рекомендациях этот метод не является обязательным при наличии более чем 10-кратного увеличения уровня anti-tTG-IgA в сочетании с выявлением у больного генетических маркеров предрасположенности к целиакии DQ2 \ DQ8. Согласно M. Marsh четко определены 4 стадии развития заболевания: от I (инфильтративной) стадии, которая проявляется выраженной лимфоцитарной инфильтрацией эпителия слизистой оболочки тонкой кишки с сохранением её строения до IV (гипопластической или атрофической) стадии с резко выраженными инфильтративными и атрофическими процессами и нарушением строения слизистой оболочки тонкой кишки [6, 203, 290].

Принимая во внимание инвазивность и трудоемкость выполнения эндоскопического исследования с последующим морфологическим исследованием биоптата, психологические трудности, которые отчётливо прослеживаются в педиатрической практике, представляет интерес поиск новых малоинвазивных высокоэффективных тестов для диагностики состояния слизистой оболочки, повышенной проницаемости тонкой кишки (ППК) и ассоциированных с ней нозологий. Учёными изучается возможность использования для этих целей оценки уровней зонулина, клаудина и кишечинального белка, связывающего жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein (I-FABP)). Доказано, что в большом количестве зонулин

снижает трансэпителиальное электрическое сопротивление, что в свою очередь вызывает ППК. Повышение уровня зонулина с последующим ППК учёные связывают с патогенезом таких расстройств желудочно – кишечного тракта (ЖКТ), как, в первую очередь, целиакия, чувствительность к глютену, воспалительные заболевания кишечника и синдром раздраженного кишечника [45, 143, 219, 228, 229, 260]. Стоит отметить, что несмотря на специфичность изменения концентрации зонулина при целиакии, Mary Ajamian с соавторами (2019 г.), в собственном исследовании, посвященном изучению методики проведения анализа, рекомендуют широкой научной и врачебной среде с осторожностью рассматривать измерения зонулина в сыворотке крови как маркера ППК до тех пор, пока не будет усовершенствована методология анализа. Клаудины как основные факторы барьерных свойств тонкой кишки также реагируют повышением концентрации на увеличение межклеточного пространства и появление ППК. Активно изучается роль клаудина в течение воспалительных и онкологических заболеваний кишечника и возможность активации данного белка при терапии вышеперечисленных состояний [191, 301]. Диагностическая роль различных классов клаудинов в развитии морфологических изменений при целиакии активно изучается как на экспериментальных моделях, так и у пациентов детского возраста и взрослых в биоптатах тонкой кишки [189]. Однако определение уровня белков на сегодняшний день не вошло в повседневную врачебную практику.

К новым перспективным неинвазивным маркерам ППК принадлежит I-FABP [12, 160, 333, 124]. Белки, связывающие жирные кислоты, находятся внутриклеточно в высокой концентрации и принимают участие в транспорте и метаболизме длинноцепочечных жирных кислот, они способны растворяться в цитоплазме, имеют невысокую молекулярную массу (15 кДа). Их отличительной чертой является тканевая специфичность и высокая чувствительность, в связи с чем выделяют: адипоцитарный (А), эпидермальный (Е), сердечный и мышечный (Н), тонкокишечный (I),

печеночный (L), толстокишечный (II), мозговой (B) и тестикулярный (T) тип белков [45, 124, 156].

I - FABP содержится в эпителиальных клетках тонкой кишки и высвобождается из энтероцита в ответ на повреждение тканей [160, 271]. Исследователи утверждают об однозначном повышении значений I-FABP при патологии ЖКТ, протекающей на фоне ППК, однако референсные показатели на сегодняшний день не установлены. Концентрацию белка можно определить в таких биологических средах, как моча и кровь. Согласно литературным данным, средняя концентрация у здоровых лиц в крови I-FABP находится в диапазоне от  $69 \pm 14$  пг/мл [341] до 172,7 пг/мл [156]. Учёными установлено повышение значений I-FABP при травме живота, у пациентов с посттравматическим шоком, при возникновении септических состояний кишечника, после проведения крупных абдоминальных операций, в сравнении с контрольной группой [167, 271, 330, 363]. Интересные данные получены Wang X. с соавторами в 2019 году, которые демонстрируют повышение концентрации I-FABP (и, соответственно, уровня ППК), при болезни Альцгеймера. Полученные результаты косвенно обосновывают теорию изменения состояния энтероцитов при заболеваниях нервной системы.

Также активно изучается значение повышения концентрации I-FABP при изменении массо-ростовых показателей, кожных заболеваниях [270, 345].

Диагностическое значение определения уровня I-FABP в крови пациентов при повреждении кишечника, свойственном для целиакии, занимает центральное место в изучении нового маркера ППК. В 2011 году Vreugdenhil AC с соавторами провели одно из наиболее ранних исследований, направленных на установление диагностической ценности I-FABP в лабораторной оценке ППК при целиакии. Проведя ретроспективный анализ концентрации I-FABP у 49 детей с морфологически подтвержденным диагнозом целиакии (1 группа) и у 19 обследуемых с положительным



серологическим скринингом без морфологического исследования (2 группа), учёные установили, что уровни I-FABP в крови пациентов 1 группы оказались достоверно ( $p < 0,001$ ) выше до проведения биопсии (медиана 458 пг / мл) по сравнению с результатами пациентов 2 группы (медиана 20 пг / мл). Установлено, что у 2 пациентов 2 группы обнаружено повышение концентрации I-FABP, при этом у 1 ребенка в последующем была диагностирована целиакия. Важным фактором является то, что концентрация I-FABP полностью коррелировала с проявлениями атрофии ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки. Большое значение также имеет то, что у 100% обследуемых 1 группы уровни I-FABP стремительно снижались после исключения глютена из рациона питания, из них у 80% детей концентрация приходила в норму в течение первых 12 недель диетотерапии. Таким образом, динамическое наблюдение за уровнем I-FABP позволяет контролировать эффективность соблюдения БГД, что важно при терапии пациентов после постановки диагноза. По мнению исследователей, повышение концентрации I-FABP имеет высокую прогностическую ценность (98%) в определении наличия атрофии ворсинок у пациентов с положительным серологическим тестом на целиакию.

Доказано наличие корреляционной связи между уровнями антител к тканевой трансглутаминазе и I-FABP ( $p=0,0008$ ). При обследовании 22 родственников пациентов с целиакией, у 15 из них была выявлена клиническая симптоматика данного заболевания. Слизистая оболочка тонкой кишки не изменена у 18 из 22 пациентов, а у 4-х диагностировано незначительное увеличение внутриэпителиальных лимфоцитов. Антитела к тканевой трансглутаминазе оказались повышены у 15 человек (68%), из них 13 обследуемых имели клинику целиакии и 2 человека не имели симптомов ( $p=0,01$ ). Через год соблюдения БГД 19 пациентам было проведено повторное обследование, в результате которого установлено, что у 12 из 15 обследованных наблюдалась нормализация серологических тестов и произошло существенное снижение концентрации I-FABP ( $p<0,0001$ ). В

группе сравнения из 12 здоровых добровольцев изменений в показателях не зафиксировано [198].

Представляет интерес исследование Oldenburger IB с соавторами (2018г.), в котором определение I-FABP проводилось детям не только с целиакией, но и с низкорослостью. Были сформированы 2 группы. Первая включала 95 пациентов детского возраста с клиническими симптомами целиакии и повышенным уровнем антител к тканевой трансглутаминазе (IgG) менее чем 10 норм, из них 71 человек имел типичную для целиакии морфологическую картину изменений слизистой оболочки тонкой кишки, а у 24 детей состояние кишечника находилось в пределах нормы. Во вторую группу вошёл 161 ребенок с семейной низкорослостью и уровнем антител к тканевой трансглутаминазе (IgG) в пределах референсных значений. Всем обследуемым определялась концентрация I-FABP в сыворотке крови. Авторами установлено, что комбинация повышения уровня выше определённых значений антител к тканевой трансглутаминазе (IgG) и содержания I-FABP практически у половины обследованных (у 11 из 24 детей не было диагностировано морфологических изменений в слизистой оболочке тонкой кишки) позволяла диагностировать целиакию неинвазивно. Так, в случае если концентрация антител к тканевой трансглутаминазе (IgG)  $\geq 50$  ед/мл, а I-FABP  $\geq 880$  пг/мл или если уровень антител к тканевой трансглутаминазе (IgG)  $\geq 60$  ед/мл и содержание I-FABP  $\geq 620$  пг/мл, то это свидетельствует о заболевании. Следовательно, использование I-FABP в комплексной диагностике может способствовать неинвазивной постановке диагноза при низком уровне антител к тканевой трансглутаминазе (IgG)  $\geq 50$  ед/мл [335].

В настоящее время имеется ряд работ, в которых оценивается возможность применения I-FABP в качестве критерия эффективности применения БГД, а не только для диагностики. В этой связи показательным является исследование Adriaanse MPM с соавт., опубликованное в 2017 г. [318]. Были сформированы две группы: группа исследования из 90 детей с

впервые установленным диагнозом целиакии по критериям ESPGHAN, и группа сравнения из 80 детей, у которых титры антител к тканевой трансглутаминазе (IgA) находились в пределах нормы. Концентрацию I-FABP и антител к тканевой трансглутаминазе (IgA) в крови оценивали последовательно, на протяжении полугода наблюдения. В результате установлено, что у 67,8% детей 1 группы (61 чел.) имелось повышение концентрации I-FABP при установлении диагноза целиакии и это соответствовало морфологическим изменениям у пациентов. Из 30 пациентов 1 группы, у которых диагностировано небольшое повышение уровня антител к тканевой трансглутаминазе (<10 норм), при этом у 46,7% (14 чел.) из них выявлен повышенный уровень I-FABP. Также авторами выявлена важная закономерность: у всех пациентов 1 группы после 6 первых недель использования БГД концентрация I-FABP снизилась до показателей пациентов 2 группы. Исследователи делают вывод о том, что контроль содержания уровня I-FABP в крови может быть применен для оценки эффективности БГД, кроме того, что использование маркера даёт возможность проведения неинвазивной диагностики целиакии у большого числа детей в комплексе с серологическими и генетическими тестами [160].

I-FABP может быть использован для динамической оценки состояния тонкой кишки при проведении провокационной пробы с глютенем как маркер повреждения эпителия кишечника у пациентов с целиакией. Это подтверждается наблюдениями Adriaanse MP, 2016 г. В течение 2 недель 20 взрослых пациентов с целиакией в период ремиссии ежедневно употребляли глютен по 3 или 7,5 г. Оценка концентрации I-FABP, антител к тканевой трансглутаминазе (IgA), антител к деамидированным пептидам глиадина (IgA) и антиактин (IgA) проводилась за 2 недели до пробы, в день её начала, на 3, 7, 14, а также на 28 день, т.е. через 2 недели после окончания провокационной пробы. Трижды (0, 3 и 14 дни) проводилось морфологическое исследование биоптатов тонкой кишки. В связи с отсутствием референсных значений, сравнение концентрации I-FABP в крови

проводилось с пациентами контрольной группы, не имеющих заболеваний ЖКТ. В результате исследования показано, что уровень I-FABP существенно увеличивался за двухнедельный период употребления глютена, что соответствовало аналогичной динамике серологических маркеров, которые достигли максимума на 28-й день, т.е. через 2 недели после возвращения обследуемых к строгой БГД. Показатели I-FABP и морфологического исследования изначально коррелировали ( $r=0,458$ ,  $p=0,042$ ), и на 14 день ( $r=0,654$ ,  $p=0,002$ ), при этом доза глютена и время использования БГД не повлияли на динамику I-FABP в период провокационной пробы. В контрольной группе концентрация I-FABP оставалась неизменной в течение всего периода проведения исследования [334].

При оценке уровня I-FABP в крови 96 взрослых пациентов в момент постановки диагноза целиакия и, повторно, у 69 пациентов, после длительного соблюдения диетотерапии, установлено, что показатели I-FABP у этих пациентов выше в сравнении с контрольной группой (141 человек с уровнем антител к тканевой трансглутаминазе (IgA) в пределах референса) (медиана 691 пг/мл VS медиана 178 пг/мл,  $p < 0,001$ ). Также отмечено, что концентрация I-FABP коррелирует с результатами морфологического исследования биоптатов тонкой кишки ( $r=0,255$ ,  $p < 0,05$ ) и значениями антител к тканевой трансглутаминазе (IgA) ( $r=0,403$ ,  $p < 0,01$ ). При соблюдении длительной БГД концентрация I-FABP существенно снижалась на фоне нормализации серологических тестов и морфологической картины, но оставалась при этом выше уровня показателей группы контроля. Авторами установлена корреляционная зависимость между концентрацией I-FABP, уровнем антител и морфологическими данными ( $r=0,403$  и  $r=0,265$  соответственно,  $p < 0,05$ ). В большинстве случаев, несмотря на то, что при соблюдении БГД нормализуется уровень антител к тканевой трансглутаминазе (IgA), нивелируется поражение слизистой оболочки, отсутствует атрофия ворсинок, повреждение энтероцитов сохраняется, о чем свидетельствовали более высокие показатели I-FABP, не достигшие уровня

контрольной группы, несмотря на соблюдение строгой БГД. Исследование показывает длительность процесса восстановления клеток тонкой кишки после целиакичной мальабсорбции и вновь подтверждает значимость определения I-FABP в крови больных целиакией на разных этапах ведения пациентов [333].

Существует исследование, которое показывает, что дети с РАС с тяжелым неадаптивным поведением имеют значительно более высокие уровни I-FABP в моче по сравнению с детьми с легким неадаптивным поведением ( $p=0,019$ ) и контрольной группой ( $p=0,015$ ). При этом не обнаруживается существенной разницы между детьми с РАС с тяжелым или легким неадаптивным поведением и пациентами контрольной группы по желудочно-кишечным симптомам, кальпротектину, D-лактату мочи и соотношению лактулоза/маннит. Экскреция опиоидных пептидов с мочой отсутствовала у всех детей [282].

Таким образом, интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, можно обоснованно отнести к перспективным неинвазивным маркерам оценки ППК при целиакии. Для проведения дальнейших исследований и последующего внедрения в практическое здравоохранение необходимо определение референсных значений в различных возрастных группах и проведение рандомизированных исследований для объективизации оценки.

Генетическое типирование можно применять в диагностике на любой стадии течения заболевания и вне зависимости от того, соблюдает пациент диетотерапию или нет. Гаплотипы HLA - DQ2/DQ8 диагностируются у подавляющего большинства (95-98%) пациентов с целиакией, но наличие в сыворотке крови молекул HLA II класса DQ2 (DQA1\*501, DQB1\*201) и DQ8 (DQA1\*301, DQB1\*302) свидетельствует лишь о генетической предрасположенности к возникновению целиакии, а не о точном наличии заболевания. В этой связи выявление генетических маркеров не может быть использовано для постановки диагноза и назначения БГД без применения других методов диагностики. Генетическое типирование может

использоваться при проведении скрининговых исследованиях в группах риска и в качестве дополнительного метода обоснования диагноза при малодоказательности клинической картины [23, 108, 117, 258, 353].

В 2020 году в России проведено обследование 275 детей с целиакией с целью установления наличия генетических маркеров заболевания. Гаплотипы HLA-DQ2/DQ8 диагностированы у абсолютного большинства пациентов (n=274, 99,6%), при этом у 86,9% обследованных выявлена молекула DQ2, а у 12,7% - DQ8. 33,5% из 239 DQ2-позитивных пациентов оказались гомозиготными, остальные имели разнообразное распределение аллелей HLA-DR-DQ: DR3-DQ2/DRx-DQx - 22,2%, DR7-DQ2/DR5-DQ7 - 13,4%, DR3-DQ2/DR5-DQ7 - 8,7%, DR7-DQ2/DRx-DQx - 2,2%. У 5 обследованных обнаружена неполная молекула DQ2. Аллели высокого и существенного риска диагностированы в 29,1% и 22,2% случаев, а умеренного и низкого риска соответственно в 27,3% и 21,4% эпизодах. Учёные делают вывод, что в России у детей с целиакией распространенность гаплотипов HLA-DQ2/DQ8 аналогична европейским данным [137].

### **1.1.2. Аллергия на глютен и чувствительность к глютену как формы его непереносимости**

Аллергия на глютен является классической пищевой аллергией, вызванной потреблением пшеницы (а не только глютена), что приводит к возникновению гиперчувствительности I и IV типов, при этом решающую роль в развитии расстройства играют иммуноглобулины E [30, 306, 342]. В детской популяции аллергия на глютен встречается с частотой около 0,4% [204]. Диагноз пищевой аллергии устанавливают на основании патогномоничных анамнестических данных, результатов объективного осмотра и обследования с проведением специфической аллергологической диагностики. Объективность при постановке диагноза доказывается купированием клинических симптомов после соблюдения элиминационной диеты [31, 53, 70]. Существует мнение, что семейный анамнез аллергии,

мужской пол и низкий вес при рождении предрасполагают к развитию аллергии [268].

Естественное течение аллергии на глютен отличается у детей и взрослых. Чаще она представляет собой немедленные симптомы крапивницы, бронхообструкции, тошноты или иные желудочно-кишечные жалобы. Отсроченная гиперчувствительность может появиться через 24 часа после приема внутрь глютенсодержащего продукта желудочно-кишечными жалобами, зудом участков кожи или экзематозной сыпью. Большинство детей с аллергией на пшеницу также страдают атопическим дерматитом и другими пищевыми аллергиями [268]. Проведенные наблюдения и исследования показывают, что выздоровление при аллергии на глютен произошло у 29% детей в возрасте четырех лет, у 56% детей в возрасте восьми лет и у 65% детей в возрасте двенадцати лет, при этом невысокие значения IgE служили предиктором персистирующей аллергии, а более высокие уровни прогностически связаны с неблагоприятным течением заболевания [358]. У взрослых чаще происходит сенсibilизация через дыхательную систему у контактирующих лиц с глютенем со всеми вытекающими симптомами [367].

Аллерген-специфические антитела к пшенице IgE диагностируются уже в первые два года жизни ребенка, но значительная часть детей невосприимчива к данному аллергену [362]. Аллергическая реакция на пшеницу может сохраняться у небольшой части пациентов в подростковом возрасте [358]. У детей с атопическим дерматитом и бронхиальной астмой сенсibilизация к пшенице, ржи, ячменю, овсу варьирует от 18 до 50% [2].

Аллергия на глютен в ряде случаев является сопутствующим целиакии заболеванием. Морфологическая картина нарушений, возникающих при целиакии в стадии ремиссии, иногда соответствует изменениям, встречающимся при пищевой аллергии. При соблюдении строгой БГД, при всех формах непереносимости глютена изменения в архитектонике тонкой кишки будут идентичны [85, 115].

Дети, имеющие аллергию на белок пшеницы, крайне редко страдают отставанием в росте и остеопорозом, у них диагностируется повышение уровня эозинофилов в крови и определяется связь появления симптоматики с употреблением продукта из пшеницы, что нехарактерно для целиакии. Пищевая аллергия развивается мгновенно в ответ на прием пищи, а непереносимость зачастую зависит от количества съеденного продукта и проявляется через некоторое время после его употребления. Данная особенность может оказывать влияние на точность диагностики непереносимости продукта [113, 199, 365].

Чувствительность к глютену (gluten sensitivity) или нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену (Non-Celiac Gluten Sensitivity) – это синдром, который характеризуется совокупностью кишечных и внекишечных симптомов, связанных с употреблением продуктов, содержащих глютен, но не являющихся проявлением целиакии или аллергии на пшеницу [205, 213]. Это относительно новая форма непереносимости глютена, выделенная в конце XX – начале XXI веков [31, 47, 55, 87, 119]. В восьмидесятых годах прошлого века начали появляться описания клинических случаев наблюдения пациентов с симптомами целиакии, синдрома раздраженного кишечника, которые купировались при соблюдении БГД, при этом у обследуемых не диагностировались серологические и морфологические признаки целиакии. После череды подобных случаев, с появлением высокоточных серологических тестов для выявления целиакии, обоснования генетической предрасположенности к возникновению целиакии и необходимостью дифференциальной диагностики, в 2011 году ЧГ впервые вошла в перечень глютен-ассоциированных заболеваний. На III Международном совещании экспертов в области глютен-ассоциированных расстройств (Салерно, 2014 г.) [205] систематизирована имеющаяся информация по ЧГ и разработан алгоритм диагностики данного состояния.

Согласно литературным данным, частота встречаемости ЧГ больше чем целиакии и достигает 0,5-13% среди взрослого населения в мире. О



распространенности ЧГ у детей существуют лишь единичные данные. Так, в Новой Зеландии ЧГ выявляется у 5% детей [192]. В последние годы среди сторонников здорового образа жизни и правильного питания приобрела популярность БГД, и рынок безглютеновых продуктов постоянно увеличивается. Это способствует изучению ЧГ и выявлению причинно-следственных связей между употреблением продуктов из пшеничной муки и развитием разных заболеваний. Существует мнение, что более 17% пациентов, у которых предположительно имеется ЧГ, прибегают к использованию БГД самостоятельно или по рекомендации врача до проведения полноценного клинического обследования, при этом достигается ремиссия, что затрудняет диагностику конкретной формы непереносимости и оказывает влияние на оценку распространённости нозологии. Собственные, ранее полученные данные показали, что практически треть детей с установленным диагнозом целиакия имели чувствительность к глютену, которая купировалась при длительной диетотерапии и после соответствующего обследования дети вернулись к употреблению глютен-содержащих продуктов без последствия для состояния здоровья [8].

Несмотря на многочисленные исследования, точные механизмы развития ЧГ на сегодняшний день не установлены, конкретизированы лишь отдельные детали патогенеза. Однозначно доказана ведущая роль белка пшеницы в формировании ЧГ. Кроме того, что пшеница является богатым источником глютена, она также содержит большое количество FODMAP-компонентов (ферментируемые олиго- ди- моносахариды и полиолы), которые, по мнению некоторых авторов, также имеют значение в возникновении ЧГ [317]. Ряд исследователей предполагают, что диета с низким содержанием FODMAP полезна для пациентов с ЧГ, что является поводом для проведения дальнейших исследований в данном направлении [267].

Долгое время считалось, что в противовес целиакии при ЧГ не происходит изменений слизистой оболочки тонкой кишки, однако гипотеза

наличия повреждений находит подтверждение в последние годы. Предполагается, что в связи с ППК микробные и пищевые антигены через поврежденный кишечный барьер проникают в кровоток, преодолев гемато-энцефалический барьер, инициируют нейровоспаление или оказывают влияние на нейротрансмиссию в нервной системе и эндогенную систему опиатов. Наличие ППК показано в исследованиях с применением тестов с лактулозой/маннитом, определением концентрации зонулина в сыворотке крови, I-FABP. Не исключено, что вызванные пищей изменения могут также воздействовать на головной мозг через ось кишечник-микробиота-мозг [154, 265, 269].

Установлено, что ЧГ является иммунно опосредованной патологией. Иммунная реакция на глиадин отличается от таковой при целиакии. Селективная активация врожденного иммунитета может быть триггером для воспалительной реакции ЧГ [296, 349]. Остается неясным, является ли глиадин реальным ответственным за инициирование аутоиммунного каскада, так как его вызывают некоторые другие компоненты пшеницы, такие как ингибиторы амилазы-трипсина или ферментируемые олиго-ди-моносахариды и полиолы (FODMAPs) [204, 243, 349].

Научная дискуссия по вопросу этиологии и патогенеза ЧГ продолжается, выдвигаются новые теории развития патологии [265].

Симптомы ЧГ обычно появляются вскоре после приема глютена, исчезают с его исключением из рациона, в течение нескольких часов или дней после употребления глютена возникает рецидив. «Классическая» клиническая картина ЧГ представляет собой сочетание симптомов, подобных проявлению синдрома раздраженного кишечника, таких как боль в животе, вздутие живота, диарея или изменения со стороны кишечника с чередованием запоров и разжиженного стула [298]. Однако в некоторых сообщениях высказывается предположение о возможности системных проявлений при этом состоянии. В большинстве случаев они характеризуются неясными симптомами, такими как «туманный ум»,

головная боль, усталость, боли в суставах и мышцах, онемение ног или рук, даже если были описаны более конкретные жалобы, такие как дерматит, (экзема или сыпь на коже), депрессия, неврологические симптомы и анемия [172, 273, 306, 322].

В клинической картине определены две группы симптомов, характерных для ЧГ - это кишечные и внекишечные, которые в свою очередь подразделяется по частоте на очень частые, частые и редкие [205]. Так, например, к очень частым кишечным появлениям относят вздутие и боль в животе, а к вне кишечным – общее недомогание и слабость. Чуть реже среди симптомов со стороны ЖКТ встречаются запор/диарея, тошнота, отрыжка, гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение моторики кишечника, афтозный стоматит, а среди внекишечных - головная боль, чувство тревоги, онемение конечностей, «туманный ум», боль в суставах/мышцах, кожная сыпь/дерматит. Если к редким кишечным симптомам относят только гематокезис и анальные трещины, то спектр редких внекишечных проявлений крайне широк: потеря/набор веса, анемия, нарушение координации, депрессия, расстройства аутистического спектра, вросшие волосы, риниты/астма, цистит, олиго/полименорея, перепады настроения, нарушение сна и чувствительности, галлюцинации, шизофрения.

В связи с неспецифичностью клинической картины пациенты продолжительно наблюдаются с жалобами на функциональные расстройства ЖКТ без длительного стойкого эффекта от проводимой стандартной терапии. При использовании БГД терапевтический эффект наступает в течение первых нескольких дней от начала диетотерапии. Нерешенным остаётся вопрос о продолжительности соблюдения диетотерапии при ЧГ. Рассмотрим подробнее некоторые исследования, посвященные внекишечным проявлениям ЧГ.

При проведении обследования 131 пациента с диагностированной ЧГ [256] установлено, что распространенность аутоиммунных заболеваний (29%) оказалась более чем в 7 раз выше, чем в контрольной группе (4%,

$p < 0,001$ ). Кроме того, положительная реакция на антитела к ядерным антигенам (ANA) (хорошо известный маркер аутоиммунных заболеваний) диагностировался у 46% пациентов с ЧГ, по сравнению с 2% контрольной группы. Важным является тот факт, что положительная реакция на ANA коррелировала с гаплотипами DQ2/DQ8. В частности, наиболее часто регистрируемым аутоиммунным расстройством, связанным с ЧГ, оказался тиреоидит Хасимото (29 пациентов). Другими заболеваниями являлись псориаз (4 пациента), сахарный диабет 1 типа (4 пациента), смешанные заболевания соединительной ткани (1 пациент) и анкилозирующий спондилит (1 пациент). Преобладание аутоиммунного тиреоидита представляет собой интересный вывод, поскольку он косвенно подтвержден итальянским опытом [284], показывающим, что аутоиммунный тиреоидит является фактором риска развития ЧГ в группе пациентов с минимальным дуоденальным воспалением [281].

Так же как и при целиакии, изучена возможность ассоциации кожных заболеваний при ЧГ, которая выявлена в 18% случаев [343]. В серии опубликованных наблюдений [340, 256, 315, 331] наиболее частыми кожными проявлениями при ЧГ были неопределенный дерматит, сыпь и экзема. Отмечена возможность появления псориазированных проявлений и герпетического дерматита у пациентов с ЧГ [200, 256].

В последние годы опубликованы несколько сообщений о прямой связи между неврологическими заболеваниями и непереносимостью глютена. Nadjivassiliou et al [293] провели ретроспективную оценку историй болезни 562 пациентов с нарушениями, связанными с глютеном (228 целиакия и 334 ГЧ) и сопутствующим неврологическим поражением. Установлено, что при ЧГ наиболее частым расстройством являлась периферическая нейропатия (54%), за которой следовали атаксия (46%) и энцефалопатия, в то время при целиакии наиболее частой являлась атаксия (41%). Во всех случаях зафиксирована связь с позитивностью по антителам к глиадину. Rodrigo et al [246] установлено, что в группе из 31 пациента с глютеновой атаксией,

повышенный уровень антител к глиадину диагностирован у 100% обследуемых; это более характерно для ЧГ (89%), чем для целиакии (48%). Также у этих пациентов выявлялись изменения гистологической картины двенадцатиперстной кишки, характерные для стадии Marsh 1. На основании таких результатов авторы пришли к выводу, что глютенная атакия проявляет более строгое сходство с ЧГ, чем с целиакией.

Головная боль иногда также является признаком ЧГ. Однако ни одно исследование до сих пор глубоко не проанализировало природу этой ассоциации. Имеющиеся данные основываются главным образом на наблюдениях, направленных на выяснение частоты клинически значимой ЧГ при головной боли, которая достигает 25% [284, 300, 315, 331, 343, 347]. Отсутствие исследований по контролю за случаями патологии является серьезным ограничением для определения надежности ассоциации и изучения возможных патогенетических механизмов.

Ассоциация с другими неврологическими заболеваниями, такими как эпилепсия [163], миопатия [292] и демиелинизирующая болезнь [248], является казуистической или основана на нетрадиционной диагностике ЧГ, поэтому невозможно сделать обоснованные выводы.

Среди психиатрических заболеваний депрессия и тревога рассматриваются как внекишечные проявления ЧГ, но данные по этой связи противоречивы. Так, Peters SL с соавт. [320] при проведении двойного слепого перекрестного плацебо контролируемого исследования с участием пациентов с установленной ЧГ после курса БГД проводилась провокационная проба с пероральным приёмом глютена. Результаты показали, что глютен индуцировал ухудшение шкалы депрессии по сравнению с плацебо, в то время как другие симптомы (тревога, любопытство и гнев) не появлялись на фоне провокации. Механизмы, с помощью которых глютен может индуцировать эти изменения, пока не ясны. В другом исследовании у больных с ЧГ не выявлено личностных особенностей, а также тенденции к общей соматизации, а качество жизни

пациентов не различалось у больных ЧГ и целиакией и оказалось аналогично здоровым контрольной группы [159].

В литературе описаны случаи «глютенового психоза» у пациентов с ЧГ [247]. У этих пациентов галлюцинации, приступы плача, соответствующее замешательство, атаксия, сильная тревога и параноидальный бред возникли вскоре после приема глютена и исчезли в течение одной недели соблюдения БГД.

Таким образом, клиническая картина внекишечных проявлений ЧГ характеризуется широким разнообразием «клинических масок» целиакии, что также затрудняет диагностику и своевременную терапию заболеваний.

Диагностика ЧГ представляет значительные трудности, во-первых, из-за большого разнообразия симптоматики, а во-вторых, из-за отсутствия валидированных диагностических тестов и высоких ноцебо-и плацебо-эффектов глютена [299]. Диагностический алгоритм ЧГ, в первую очередь предусматривает исключение других форм непереносимости – целиакии и аллергии на глютен, для чего на фоне употребления обычного количества глютена в пищу необходимо выполнение комплекса клинико-лабораторных исследований, регламентируемого международными и российскими рекомендациями [20, 223]. При отсутствии повышения уровня одного из серологических маркеров (антитела к тканевой трансглутаминазе/деамидированным пептидам глиадина/эндомизину) исключается целиакия. Определение антител к глиадину представляется целесообразным в диагностике ЧГ, но они выявляются у 50% пациентов [31, 47, 87, 119]. С целью дифдиагностики с аллергией на глютен необходимо определить концентрацию специфического IgE к пшенице и провести диагностические кожные пробы (Immulite).

Генетические маркеры HLA DQ2 / DQ8 при ЧГ определяются у 50% пациентов, а морфологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки может соответствовать стадии 0-1 по Marsh. Следовательно, на сегодняшний день надёжных информативных специфических лабораторных или

инструментальных биомаркеров ЧГ не установлено. В материалах совещания в Салерно сложившуюся ситуацию сравнивают с положением относительно диагностики целиакии 40 лет назад. В этой связи многие учёные предлагают клинический подход, основанный на оценке динамики симптомов на фоне соблюдения БГД и последующей провокационной пробы с глютенем, но сроки БГД и дозы ежедневного потребления глютенена на этапе провокации до сих пор не согласованы.

Консенсусные рекомендации, принятые в Салерно [205], предполагают следующие этапы: 0 этап - исключение целиакии и аллергии на пшеницу, регулярное свободное потребление глютенена; 1 этап – курс БГД продолжительностью 6 недель; 2 этап – проведение провокации с глютенем в течение 1 недели (при кишечных симптомах) и более (при внекишечных проявлениях), при этом суточная доза глютенена составляет 8 граммов (среднее суточное потребление глютенена в странах запада около 10-15 граммов в день). Эффективность этапного проведения диагностики оценивают с использованием анкеты с визуально-аналоговой шкалой симптомов по 10-бальной системе. Доказано, что сокращение периода исследования и количества глютенена в свою очередь приводят к снижению эффективности пробы, а уменьшение выраженности симптомов более чем на 30% на 1 этапе и повышение более чем на 30% на 2 этапе способствуют объективной диагностике ЧГ.

В случае отсутствия клинического эффекта от использования БГД пациентам необходимо продолжить обследование с целью уточнения иных причин появления симптоматики, например, непереносимости FODMAPs, избыточного бактериального роста в тонкой кишке и прочее. Если пациент при обращении уже придерживается БГД, то возможен вариант перехода сразу ко 2 этапу диагностики.

Активный научный поиск надёжных серологических, морфологических или других биомаркеров ЧГ продолжается.

Официально признанным единственным способом лечения ЧГ является БГД. При этом вопросы, касающиеся длительности диетотерапии, объема исключаемых продуктов и возможности возвращения к употреблению злаков, остаются открытыми. При неудовлетворительной эффективности от соблюдения БГД пациентам может быть рекомендовано использование диеты с пониженным содержанием FODMAPs.

## **1.2. Непереносимость казеина у детей**

Казеин является основным белком молока, на который приходится 80 % всех молочных белков [150]. Непереносимость казеина может иметь разные клинические проявления: нарушения со стороны ЖКТ (хейлит, гастрит, гастроэнтерит, колит, синдром раздраженного кишечника), изменения со стороны кожи (крапивница, атопический дерматит, отек Квинке) и редко расстройства системы дыхания (аллергический ринит, бронхиальная астма) [67, 71].

Основным иммунологическим показателем аллергии к казеину является специфический IgE. Существует мнение, что определение IgG-антител не рекомендуется в качестве единственного маркера, подтверждающего наличие непереносимости казеина, его применение возможно в комплексе с другими исследованиями или в трудных случаях диагностики, но это несет дополнительную финансовую нагрузку на семью [68].

Аллергия на молочные продукты часто встречается в детском возрасте [138]. Среди дошкольников с гастроинтестинальной пищевой аллергией, у 41,2% обследованных диагностирован высокий уровень IgE и повышение концентрации специфических IgG к коровьему молоку, молочным продуктам, пшеничной муке и куриному яйцу [116]. Уровень IgG4 к коровьему молоку у детей с атопическим дерматитом существенно выше уровня у здоровых сверстников, а повышение значений sIgE (4 класс) у детей до 3 лет оказывало влияние на повышение IgG к коровьему молоку в данной группе детей [1].



Сенцова Т.Б. с соавторами оценили уровень специфических IgG и IgE антител у 309 детей с пищевой аллергией, учитывая тяжесть и продолжительность атопического дерматита. Авторами показана высокая чувствительность этих показателей к белку коровьего молока и, в первую очередь, к его фракциям - казеину и  $\beta$ -лактоглобулину. Установлено, что IgE-опосредованный иммунный ответ преобладал - у 68,9% больных, а непереносимость, ассоциированная с продукцией изолированных специфических IgG-антител в крови, отмечалась у 39,5% обследованных пациентов раннего возраста. Учёные делают вывод о том, что пищевая сенсibilизация приводит к иммунному ответу, обусловленному одновременной выработкой IgE и IgG [86]. Данное исследование показывает значимость определения IgG в целях диагностики непереносимости белков коровьего молока.

По итогам комплексного обследования оценены особенности реакции иммунитета пациентов с РАС на антигены к 111 продуктам. Установлено, что наиболее часто встречается непереносимость молока (у 86%) и зерновых (65% больных имели одномоментно повышенные уровни sIgG к антигенным структурам трёх и более зерновых продуктов), ассоциированную с IgG-опосредованной специфической гиперчувствительностью. В частности, гиперчувствительность к антигенам пшеницы диагностирована у 77%, к глютену - 49%, к ржи - 48%, к перловой крупе - 48% и к овсу - 44% (все представленные данные статистически значимо отличаются относительно результатов контрольной группы). После назначения диетотерапии авторами установлена достоверная динамика результатов АТЕС-тестирования (тест отражает динамику состояния ребенка с РАС, а также на отслеживание эффективности применяемых методов реабилитации) средний балл до диетотерапии равен 71 (тяжёлая степень РАС), после равен 58 (средняя степень). У 30% детей, имеющих строгую приверженность к диетотерапии, установлено снижение результатов тестов АТЕС до 35 (лёгкая степень) [88].

Представляет интерес исследование Aristo Vojdani с соавторами, которые оценивали уровень антител IgG, IgM и IgA к глиадину и казеину и их роль в нейроиммунных расстройствах у 400 добровольцев. Также проведена оценка ряда антител против различных нейронных антигенов (GAD-65, MBP, MOG). Статистический анализ показал наличие значимой перекрестной связи между содержанием антител к пшеничному и молочному белкам, и нейронными антителами. Учёными сделан вывод, что вследствие нарушения иммунологической толерантности может происходить реакция и выработка повышенного уровня антител к глиадину и казеину, которые перекрестно реагируют с различными нейронными антигенами, что в свою очередь может иметь широкие последствия в индукции нейроиммунных реакций [366].

### **1.3. Гастроэнтерологические нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра**

РАС - группа неврологических расстройств, характеризующаяся нарушением способности к установлению и поддержанию социального взаимодействия и социальной коммуникации, а также ограниченностью интересов и повторяющимися действиями [170, 179, 184]. Первые попытки назначения диетотерапии пациентам с РАС обусловлены высокой частотой выявления у них различных расстройств ЖКТ. В настоящее время не подлежит сомнению тезис о высокой распространенности гастроэнтерологической патологии у данной категории людей [241, 69, 91, 147, 179].

Изучение распространенности гастроэнтерологических симптомов у детей с РАС показало значительный разброс частоты их выявления - от 9 до 70% [161, 184, 225, 238, 242], а есть данные и о 91% [210]. Клиническая картина расстройств широко варьируется от легкого желудочно-пищеводного рефлюкса до более тяжелых симптомов, таких как хронический запор, боль в животе и стойкая диарея [241, 323]. Наиболее

распространенным из них считается хронический запор, выявленный у 22% [242]. Без лечения эти проблемы могут привести к энкопрезу, болям и другим нарушениям [165, 310, 350]. Ряд учёных демонстрируют в исследованиях проявления избирательности в еде у детей с РАС [195, 222]. Так, Prosperi et al. обнаружили, что 27% детей с РАС имеют избирательный аппетит и это зачастую связано с нарушениями со стороны ЖКТ.

Katarina Babinska с соавторами (2020 г.) установили наличие симптомов со стороны ЖКТ в течение последних 3 месяцев у 88,7% обследованных с РАС и у 79,0% контрольной группы ( $\chi^2 = 8,7, p = 0,003$ ). У лиц с РАС симптомы проявлялись чаще, чем у контрольной группы ( $\chi^2$  для тренда = 28,9,  $p < 0,001$ ). 47,6% пациентов с РАС имели жалобы со стороны ЖКТ несколько раз в неделю или ежедневно в отличие от 24,3% контрольной группы, в которой преобладало менее частое возникновение симптомов ЖКТ (1-4 раза в месяц) (41,1% РАС, 54,7% контрольной группы). Симптомы ЖКТ встречались у девочек с РАС чаще, чем у мальчиков (97,1% против 87,6%,  $\chi^2 = 13,57, p = 0,009$ ), при этом 70,6% девочек и только 44,5% мальчиков имели симптомы несколько раз в неделю или ежедневно. Никаких гендерных различий в контрольной группе не обнаружено. Достоверных различий в частоте симптомов ЖКТ в возрастных группах детей и подростков 2-5, 6-10 и 11-18 лет не наблюдалось ни в выборке с РАС, ни в контрольной группе. Запор/плотная консистенция стула - наиболее частые симптомы ЖКТ, которые встречались гораздо чаще в выборке с РАС, чем в контроле (61,9% против 44,6%,  $\chi^2 = 15,5, p < 0,001$ ). Аналогично, более высокая распространенность диарейного стула обнаружена при РАС (51,0% против 22,1%  $\chi^2 = 46,6, p < 0,001$ ), частота других симптомов достоверно не различалась между группами. Пациенты с РАС демонстрировали более высокую степень кумуляции большего количества симптомов ЖКТ, чем контрольная группа ( $\chi^2$  для тренда = 9,32,  $p = 0,002$ ) [240].

В другом исследовании, посвященном гастроэнтерологической симптоматике при РАС, установлено, что примерно половина пациентов

(48%) из 122 обследованных детей дошкольного возраста с РАС имели симптомы со стороны ЖКТ, по сравнению с 18% в контрольной группе. Дети с РАС имели склонность к множественным симптомам в отличие от детей группы сравнения. В подгруппе пациентов с РАС у 31% детей имелись два и более симптома по сравнению с 5,4% в контрольной группе. При этом частота и тяжесть гастроэнтерологических жалоб коррелировала с тяжестью поведенческих расстройств [202].

Основной механизм дисфункции ЖКТ и его связь с патофизиологией РАС до сих пор остаются недостаточно изученными. Одна из теорий, получившая наибольшее развитие, свидетельствует о том, что патология может быть вызвана повышенной проницаемостью ЖКТ, точнее ППК, что облегчает поглощение токсичных побочных продуктов неполного переваривания белков [215]. В случае ППК, метаболиты могут проникать в кровотоки и оказывать влияние на функцию мозга и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось [356]. С этой патогенетической теорией связывают использование БГД/БКД/кетогенной диеты и диетических добавок, которые становятся все более популярными альтернативными методами лечения, используемыми семьями, несмотря на ограниченные доказательства эффективности в улучшении симптомов РАС [249].

Ghalichi F. с соавторами в 2016 году [220] показали, что 53,9% из 80 детей с РАС имели гастроэнтерологические нарушения, в группе из 40 человек, которые начали соблюдать БГД, частота желудочно-кишечных симптомов существенно снизилась (с 40,57% до 17,10%,  $p < 0,05$ ), а в аналогичной группе из 40 человека, не использующих диетотерапию, несколько возросла (с 42,45% до 44,05%,  $p > 0,05$ ). Авторы отмечают, что использование БГД также привело к сокращению поведенческих расстройств (с  $80,03 \pm 14,07$  до  $75,82 \pm 15,37$ ,  $p < 0,05$ ), а в контрольной группе показатель практически не изменился ( $79,92 \pm 15,49$  против  $80,92 \pm 16,24$ ). Данное исследование показывает целесообразность применения БГД в терапии нарушений процессов пищеварения и поведенческих расстройств при РАС.

Другое исследование, в ходе которого проводился анализ 27 медицинских карт пациентов с РАС, выявило, что 19 из 27 больных (70,3%) сообщали о наличии у них стойких симптомов гастроэнтерологических нарушений. Из них 10 указали на хронический разжиженный стул или диарею, 2 – на гастроэзофагеальный рефлюкс, 3 – на периодически учащенный стул, 3 – на запоры и 1 – на неопределенные симптомы со стороны ЖКТ. У пациентов с симптомами заболеваний ЖКТ уровень антител IgG к глиадину достоверно выше по сравнению с обследуемыми без симптомов ( $p < 0,01$ ), вне зависимости от возраста, пола и расы ( $p < 0,01$ ). У 8 детей диагностировано, что уровень антител к глиадину выше референсных значений, у 5 из них наблюдались изменения со стороны ЖКТ [238].

С целью выявления целиакии у детей с РАС проведено определение антител IgA к глиадину, IgG и IgA антител к деамидированным пептидам глиадина и антител IgA к тканевой трансглутаминазе. В результате исследования установлено отсутствие целиакии у подавляющего большинства обследованных детей с РАС, только у одного пациента с РАС и гастроэнтерологическими симптомами уровень антител IgG к деамидированным пептидам глиадина оказался выше нормы. Не выявлено достоверной разницы в уровнях антител между пациентами с жалобами на патологию ЖКТ и теми, кто их не имел [283].

Анализ уровня IgA в сыворотке крови (Ед/мл) показал более высокие средние уровни антител к тканевой трансглутаминазе и более низкие средние уровни антител IgG к деамидированным пептидам глиадина у пациентов с РАС по сравнению со здоровыми контрольными группами. Многомерный анализ после контроля по возрасту и полу выявил статистически значимую разницу на уровне группы ( $F = [2, 162] = 4,68, p = 0,011$ ). Межгрупповой анализ с поправкой Бонферрони показал, что эта разница обусловлена уровнем антител IgA к деамидированным пептидам глиадина, достигшим статистической значимости ( $p = 0,006$ ), в то время как различия в уровнях антител к тканевой трансглутаминазе IgA не достигли статистической

значимости ( $p = 0,32$ ). Ни один участник из обеих групп не показал клинически уровней антител к тканевой трансглутаминазе IgA ( $>15$  Ед/мл). У двух пациентов с РАС (3,0%) и пяти участников контрольной группы (5,0%) титр антител IgA к деамидированным пептидам глиадина оказался выше порогового значения ( $>12$  Ед/мл) [285].

При обследовании 89 детей с РАС на наличие 14 видов пищевой непереносимости установлено, что положительный показатель по общим признакам пищевой непереносимости у детей с РАС составил 17,74%, а средняя концентрация специфических IgG-антител для каждого ребенка составила ( $448,17 \pm 284,29$ ) Ед/мл. Результаты исследования показали, что 89,89% (80 детей) детей с РАС имели, по крайней мере пищевую непереносимость одного продукта, 4,49% (4 ребенка), а 2,25% (2 ребенка) – 5 продуктов, 16,85% (15 детей) – 4, 22,71% (22 ребенка) – 3 продуктов, 22,71% (22 ребенка) – 2 продуктов и у 18,00% (16 детей) диагностирована непереносимость 1 продукта. Непереносимость яиц, молока и пшеницы являлись наиболее распространенными для детей с РАС, и частота встречаемости составили 84,27, 65,17 и 38,20% соответственно [344].

Существует мнение, что недиагностированные гастроэнтерологические проблемы могут способствовать возникновению некоторых поведенческих расстройств, наблюдаемых у отдельных детей с РАС. Chaidez с соавторами [190] предположили, что существует связь между симптомами со стороны ЖКТ и повышенной раздражительностью, социальной отстраненностью и гиперактивностью. Учёными с целью сравнения изменений со стороны ЖКТ у детей сформированы 3 группы наблюдения: 1 – пациенты с РАС, 2 – задержкой развития и 3 – дети без отклонений в развитии. Установлено, что по сравнению с детьми без отклонений в развитии, у пациентов с РАС [aOR 7,92 (4,89-12,85)] и задержкой развития [aOR 4,55 (2,51-8,24)] по шкале ABC чаще наблюдался хотя бы один частый симптом изменений со стороны ЖКТ. Дети с РАС, имеющие частые боли в животе, диарею, запоры или боль при дефекации, были более раздражительны, социально замкнуты, стереотипны

и гиперактивны по сравнению с детьми, не имеющими частых симптомов нарушения ЖКТ. Изменения со стороны ЖКТ чаще были диагностированы у маленьких детей с РАС и задержкой развития, в сравнении со здоровыми сверстниками. Неадаптивное поведение коррелирует с проблемами ЖКТ. Есть и другие исследования, позволяющие предположить значимую ассоциацию между наличием гастроэнтерологических симптомов и тяжестью клиники РАС [180, 310].

В 2011-2015 годы в США проведено исследование, касающееся распространенности пищевой аллергии у пациентов с РАС в сравнении со здоровыми детьми в возрасте 2-17 лет. В исследование включены 53 365 детей, из них 905 детей с РАС (1,7%) и 2977 с пищевой аллергией (5,6%). Родители этих детей анкетировались по специальной анкете. Полученные результаты показали, что пищевая аллергия практически в 2,5 раза чаще диагностируется у пациентов с РАС в отличие от группы сравнения (13,1% VS 5,4%). Исследователи делают вывод о возможной этиопатогенетической связи пищевой аллергии и РАС [348].

Нельзя не сказать о том, что по мнению ряда ученых при РАС в кишечнике имеется атипичный микробиом [11, 103, 104, 177, 212, 239, 252, 261, 263, 287, 325, 352]. Энтеральный микробиом некоторых детей с РАС имеет низкое видовое разнообразие и чрезмерную представленность отдельных видов, включая клостридиальные виды [182]. Нарушения в кишечном микробиоме могут быть особенно актуальными среди детей, у которых есть гастроэнтерологические симптомы в период или до начала манифестации симптомов РАС и у тех, кто имеет регрессивный тип РАС [232]. Данное направление в аспекте изучения гастроэнтерологических изменений у детей с РАС также активно развивается в последние годы.

Ряд исследований демонстрируют отличия кишечного микробиома детей с РАС и здоровых детей при анализе кала. В частности, диагностируется снижение количества бифидобактерий, лактобацилл и *Bacteroidetes*, при существенном увеличении числа представителей семейства

*Alkaliganaceae*, родов *Prevotella*, *Sutterella*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, выявлено нарушение баланса в соотношении типов *Bacteroidetes/Firmicutes* [197, 236, 237, 253, 288].

Механизм взаимодействия микробиоты кишечника, её иммуногенных белков, микробных токсинов, проницаемости кишечника и иммунологических реакций организма человека лежат в основе гипотезы воздействия на центральную нервную систему микробными метаболитами [254]. Вследствие повреждающего воздействия микрофлоры на кишечную стенку происходит ППК и попадание метаболитов в системный кровоток, при этом часть микроорганизмов способствует возникновению и сохранению воспалительных и иммунных механизмов [251, 337]. Принято считать, что *Lactobacillus farciminis* участвует в восстановлении кишечного барьера, останавливая транслокацию патогенной флоры, активизируя секреторный IgA, продукцию местных антиоксидантов и муцина [251].

Различные представители микробиоты разнонаправленно действуют на молекулы нейрхимического действия. В частности, *Escherichia spp.* и *Saccharomyces spp.* продуцируют норадреналин, *Lactobacillus spp.* и *Bifidobacterium spp.* - ГАМК, *Candida spp.*, *Lactobacillus spp.* вырабатывают ацетилхолин, а *Escherichia spp.* и *Streptococcus spp.* - серотонин, *Bacillus spp.* – допамин [237]. Под воздействием кишечной микробиоты происходит разрушение до токсичных метаболитов экзогенного глутамин и ряда других аминокислот [309]. Установлено, что НРНА (3-(3-гидроксифенил)-3-гидроксипропионовая кислота) отражает чрезмерное количество *Clostridium spp.*, повышение которого диагностируется в моче у детей с РАС [254]. West PR с соавторами установили, что у пациентов с РАС в 46 раз превышает норму 4-этилфенилсульфат, продуцирующийся аномальной кишечной микробиотой, а эрадикация *Bacteroides fragilis* восстанавливает флору, концентрацию метаболита и оказывает положительное действие на симптоматику РАС [288].



Elisa Santocchi с соавторами (2020г.) при проведении двойного слепого рандомизированного контролируемого шестимесячного исследования с участием 63 детей с РАС, при добавлении пробиотической смеси, не отметили статистически значимой разницы в изменении степени тяжести РАС по сравнению с плацебо. Тем не менее, авторы наблюдали у детей, не имевших гастроэнтерологических симптомов, получавших пробиотики, значительную модификацию основных симптомов РАС, измеренных баллами ADOS-CSS, которые не связаны со специфическим посредничеством влияния пробиотика на симптомы ЖКТ. Что касается детей с симптомами ЖКТ, то шестимесячная пробиотическая добавка показала значительные эффекты, по сравнению с плацебо, в улучшении не только симптомов ЖКТ, но и мультисенсорной обработки и адаптивного функционирования [175].

У пациентов с РАС в детском возрасте достоверно чаще, чем среди детской популяции в целом встречаются нарушения физического развития, такие как высокий рост, избыток массы тела, ожирение. Среди наиболее распространенных соматических заболеваний у детей с РАС можно выделить хронические заболевания ЖКТ, аллерго- и иммунопатологию, что должно учитываться в ведении таких детей [131]. Однако существуют исследования, в которых не диагностируются изменения в состоянии физического развития при сравнении со здоровыми sibсами [308].

#### **1.4. Непереносимость глютена и казеина при расстройствах аутистического спектра: борьба научных точек зрения**

Взаимосвязь между расстройствами аутистического спектра (РАС) и глютеном является темой для активных научных исследований и горячих споров. Патология ЖКТ и иммунологические нарушения могут служить отправной точкой в патогенезе ряда заболеваний, в том числе и психоневрологических. Существует мнение, что непереносимость глютена может являться основой развития РАС у определённой части больных [121, 168, 235, 359].

Для изменений, характерных для РАС, не установлено на сегодняшний день единого чёткого патогенетического механизма. Согласно обобщенным результатам научных исследований, при РАС происходит ряд неспецифичных нейродинамических и нейрохимических изменений, которые характерны для данной патологии [58]. Существует мнение, что чрезмерное количество коротких нервных связей и недостаток длинных, приводят к диссоциации связей между отделами головного мозга, а возникающая клиническая картина является следствием нарушений в различных структурах мозга. Переверзева Д.С. с соавт. (2008 г.) в качестве основания для возникновения РАС указывают на дефицит связей внутри полушарий головного мозга, а возникновение патологии происходит как результат расстройств ассоциативной коры [102].

В комплекс терапевтических мероприятий при РАС все чаще включают БГД, однако механизмы, которые лежат в основе иммунных реакций в центральной нервной системе находятся на стадии изучения. Патогенетическая гипотеза взаимосвязи РАС и непереносимости глютена основывается главным образом на теории экзорфиновой интоксикации. Согласно данной гипотезе, через слизистую оболочку кишечника в кровяное русло проникают негидролизованные белки (глютен и казеин) на фоне большого количества коротких пептидов происходит иммунный ответ, что оказывает токсическое влияние на нервные клетки. Также существует мнение, что чрезмерное количество непереваренных пептидов может появляться в просвете кишки при РАС в результате дефицита кишечных пептидаз [33, 46, 83, 93, 121, 178].

Имеется мнение, что нарушение переваривания глютена может оказывать влияние на продукцию неполных пептидов нейромодулятора (например, глиадоморфин-7), которые частично способны поступать в головной мозг, вызывая интерференцию передачи сигнала, и влияют на коммуникативные способности, социальное взаимодействие и когнитивное функционирование у лиц с РАС [40, 106, 235].

В экспериментальных работах (1999, 2003 г.) отмечаются поведенческие изменения и нарушения в структурах головного мозга крыс, схожие с таковыми у людей, страдающими шизофренией и РАС, при введении глиадоморфинов и казоморфинов внутривенно в дозе 5, 10 и 30 мг/кг в течение 1 часа лабораторным животным [174, 346].

В поддержку теории негативного воздействия на нервную систему казоморфинов можно привести исследование Михеева И. Г. с соавторами, в котором установлено, что высокое содержание в крови казоморфина-7 связано с нарушением психомоторного развития на первом году жизни, что подтверждалось выявлением повышенного уровня казоморфина-7 в крови у детей с задержкой психомоторного развития в сравнении с нормально развивавшимися сверстниками, находившимися на искусственном вскармливании с использованием смесей на основе коровьего молока [82].

При обследовании 20 пациентов в возрасте 4-8 лет (5 детей с РАС, 5 с синдромом Аспергера и 10 здоровых сверстников) Соколов О.Ю. с соавторами установили, что уровень бычьего казоморфина-7 в моче детей с РАС и синдромом Аспергера составляет  $91 \pm 10$  пг/мл, что статистически значительно превышает уровень здоровых сверстников ( $58 \pm 7$  пг/мл). В первой подгруппе более высокий уровень казоморфина-7 диагностируется у пациентов с РАС нежели у обследуемых с синдромом Аспергера:  $104 \pm 10$  и  $75 \pm 18$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Уровень казоморфина-7 не коррелировал с показателями микроальбуминурии, таким образом сделан вывод о том, что высокая концентрация казоморфина в моче не связана с изменением функции почечной фильтрации. Наличие в моче здоровых детей бычьего казоморфина-7 учёные объясняют тем, что через слизистую оболочку кишечника могут проходить более крупные пептидные молекулы наравне с ди- и трипептидами и предполагают, что известный успокаивающий эффект выпитого ребенком перед сном теплого молока сопряжен именно с действием казоморфинов на нервную систему. Авторы рекомендуют определять уровень казоморфина-7 у детей с РАС для диагностики

необходимости соблюдения диеты [18]. Beata Jarmołowska в 2019 году также доказали наличие повышенного содержания казоморфинов у детей с РАС в сыворотке крови по сравнению со здоровыми сверстниками [327].

Shattock P. с соавторами еще в 2004 году выдвинули научную идею о том, что в основе опиоидной гипотезы развития РАС лежит ППК и нарушение пищеварения [338]. Ранее, в 1996 году, P.D. Eufemia и соавт [158], также обнаружили ППК у 9 из 21 ребенка с РАС, при отсутствии каких-либо изменений у 40 детей группы сравнения. Eufemia P. D. в ретроспективном исследовании с участием 150 детей с РАС установил, что в данной группе пациентов целиакия встречалась в 3 раза чаще, чем среди детского населения в целом. Автор предлагает, в независимости от присутствия клинических симптомов непереносимости глютена, всех пациентов с РАС обследовать на наличие целиакии.

Изменение кишечной проницаемости у пациентов с РАС, по результатам теста с лактулозой/маннитолом, выявлено у 36,7% и у 21,2% их родственников, в то время как у здоровых из группы контроля лишь у 4,8% диагностирована ППК. При этом пациенты, которые придерживались диетотерапии, имели более низкие показатели проницаемости, чем обследуемые с РАС без ограничений в питании [162]. Изучение проницаемости кишечника остается актуальным в свете появления новых маркеров ППК [255, 371].

По данным Nga M. Lau с соавторами, дети с РАС (группа наблюдения из 37 человек) имеют статистически значимо более высокие уровни антител к глиадину (IgG) по сравнению с группой контроля, включающей здоровых сверстников (76 человек) (24% vs 7%), а в сравнении со здоровыми sibсами (27 человек) уровни IgG к глиадину также были выше, но не достигали статистической значимости. В группе детей с РАС повышение антител к глиадину (IgG) достоверно выше у пациентов с желудочно-кишечными симптомами по сравнению с детьми без них ( $p < 0,01$ ). Значения антител к глиадину (IgA) между группами не отличались. Уровни специфичных для

целиакии серологических маркеров - антител к деамидированным пептидам глиаина и антител к тканевой трансглутаминазе, также не различались между детьми с РАС и здоровыми из контрольной группы. Ассоциации между повышенным уровнем антител к глиадину и наличием HLA-DQ2 и/или DQ8 не наблюдалось [283]. Данное исследование подтверждает наличие ЧГ у большинства детей с РАС. Есть данные, что уровень антител к глиадину напрямую коррелирует со степенью неврологических расстройств у детей с РАС [151].

В одном из исследований подтверждаются выводы о повышении IgG на несколько других продуктов питания, включая казеин и цельное молоко [164].

В исследовании Józefczuk J с соавторами (2018 г.) повышение концентрации антител к тканевой трансглутаминазе диагностировано у 5,2% детей с РАС из группы наблюдения (4 чел. из 77), у 27,3% (21 человек) отмечалось повышение уровня продукции антител к глиадину (IgG). При этом регрессионный анализ показал наличие значимой положительной связи между уровнем антител и возрастом пациентов [359]. Полученные результаты подтверждают высокую частоту выявления серологических маркеров непереносимости глютена у пациентов с РАС, которую показал Cade R. с соавторами ещё в 2000 году [168]. Ими выявлено увеличение титров IgG к глиадину у 87% обследованных, антител IgG к казеину - у 90%, в то время как уровни антител Ig A к глиадину/казеину имелись лишь у 30% пациентов. Авторы отмечают, что использование БГД и безказеиновой диеты (БКД) в течение 3 месяцев привело к сокращению отклонений в поведенческих реакциях у большей части детей с РАС (81%).

В 2018 году Rubenstein E. с соавторами провели анализ и оценку применения БГД на момент обследования или использования её когда-либо ранее пациентами с РАС в возрасте 30-68 месяцев. 11,1% (71 человек) соблюдали БГД на момент проведения исследования и 20,4% (130 человек) когда-либо ранее придерживались диетотерапии. Стоит отметить, что только

половине детей (50,7%) диетотерапия рекомендована лечащим врачом, остальные родители исключили глютен из рациона ребенка по собственному желанию. В выводах проведенного исследования отмечается, что все родители указали на положительную динамику в состоянии ребёнка при использовании БГД, что может свидетельствовать о наличии у детей непереносимости глютена [361].

По мнению Batista I.C. с соавторами в основе возможного эффекта БГД/БКД у детей с РАС не лежит целиакия, так как связь между этими двумя состояниями никогда четко не подтверждалась серологическими скрининговыми исследованиями [169].

БГД часто предлагается этим детям эмпирически, так как было показано, что она улучшает поведенческие оценки [274].

Alessandria С с соавторами в 2019 году провели собственное исследование, посвященное оценке непереносимости глютена у детей с РАС. В период 2002 - 2015 гг. всем пациентам с РАС и с симптомами непереносимости глютена, поступавшим в клинику, проводили клиническое, лабораторное, ультразвуковое обследование, эндоскопию, тестирование сывороточных антител к целиакии и генотипирование HLA-DQ2/DQ8. Затем пациентам назначали 6-месячный курс БГД и повторно оценивали клиническую картину. Среди 151 больного, 89% (134 человека) не имели специфических антител, характерных для целиакии, а около половины обследуемых (48%, 72 человека) имели генетическую предрасположенность к целиакии (HLA-DQ2/DQ8), более, чем у трети (37%, 56 человек) пациентов диагностировано дуоденальное микроскопическое воспаление. Достоверное клиническое улучшение наблюдалось у пациентов, не имеющих целиакии, независимо от степени приверженности к соблюдению диеты. Положительная реакция на диету связана с наличием гистологических дуоденальных изменений (OR 11.323, 95% доверительный интервал 1.386-92.549 для Marsh 2), но не с наличием HLA-DQ2/DQ8 (OR 1.120, 95% доверительный интервал 0.462-2.716). Ученые делают вывод о том, что у

детей с РАС и симптомами непереносимости глютена наблюдается высокая распространенность дуоденальной интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации, которая связана с механизмом, отличным от аутоиммунного ответа на потребление глютена [257].

Крупное когортное исследование проведено в 2018 году How to Cite: Rahmoune, H. and Boutrid, N. Исследователи проанализировали распределение генов HLA-класса II в выборке пациентов с РАС (474 ребенка) по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы (350 детей) и обнаружили, что гаплотип HLA-DRB1\*11-DQB1\*07 у детей с РАС встречается чаще, чем у здоровых сверстников (14,53% VS 8,7%,  $p=0,00172$ , OR=1,75, доверительный интервал составил 1,24–2,47). Другой гаплотип (HLA-DRB1\*17-DQB1\*02) чаще встречался в группе здоровых детей и рассматривался авторами как защитный. Ученые пришли к выводу, что проведенное исследование подтверждает связь глютена с РАС, и может открыть новые возможности для лучшего понимания РАС [319].

Piwovarczyk A с соавторами наблюдали за 214 пациентами с РАС, в результате чего выявлено, что по сравнению с контрольной группой, дети, которые использовали БГД / БКД имели существенное улучшение значений «коммуникация» и «социальное взаимодействие» Гиллиамской шкалы оценки РАС. Однако, при диагностике по стандартизированной датской схеме выявлены значимые различия между группами в баллах в шкалах: «аутичные черты», «общение» и «социальный контакт». Негативных последствий от соблюдения диетотерапии не отмечалось, наблюдалась положительная динамика в родительской оценке влияния БГД/БКД [245].

Lange KW с соавторами в 2017 году провели оценку приверженности к диетотерапии детей с РАС, проживающих в Великобритании. Установлено, что более 80% пациентов детского возраста с РАС придерживаются диететического питания, 29% из которых используют БГД/БКД. По данным опроса родителей отмечается видимое улучшение течения заболевания [275]. В другом аналогичном исследовании с опросом 387 родителей детей с РАС

отмечается, что при использовании БГД/БКД у детей уменьшаются симптомы со стороны ЖКТ, улучшается поведение и социализация в сравнении с опрошенными родителями, чьи дети, не имели ограничений в питании [312]. Существует мнение, что для положительного прогноза имеет значение возраст начала использования диетотерапии [274].

Среди методов диетической коррекции при РАС также известна кетогенная диета (КГД). КГД - это диета с низким содержанием углеводов в пище, но высоким потреблением жиров (масло, масла, сливки, красное мясо, яйца, орехи и пр.) [64, 66, 84, 132]. В своей работе El-Rashidy O с соавторами (2017 г) разделили 45 детей 3-8 лет с РАС на 3 группы: 1 группу составили дети, использующие КГД, 2 - соблюдающие БГД/БКД и 3 (контрольная группа) – пациенты, не имеющие ограничений в питании. В процессе исследования всем детям проведено изучение неврологического статуса, оценка по шкале рейтинга детского РАС (CARS) и лечения РАС (АТЕС), а также антропометрических показателей до начала диеты и через полгода после ее использования. У пациентов 1 и 2 групп диагностировано существенное улучшение показателей АТЕС и CARS при сравнении с группой контроля, а результаты детей 1 группы опережали аналогичные у пациентов 2 группы по показателям познавательности и коммуникабельности [274].

При совместном использовании БГД и КГД положительная динамика по результатам тестирования по ADOS-2 отмечаются уже через 3 месяца от начала диетотерапии ( $p=0,006$ ), а через полгода часть пациентов имели устойчивое улучшение социального взаимодействия и общего показателя ADOS-2 по сравнению с базовым показателем ( $p=0,019$ ;  $p=0,023$ ). При этом не отмечалось значительного улучшения показателей повторяющегося и ограниченного поведения ( $p=0,197$ ). При использовании КГД более 3 месяцев наблюдались положительные изменения в целенаправленных движениях ( $p=0,008$ ), подражании ( $p=0,031$ ), а также страхе или нервозности ( $p=0,039$ ) [155].



Cekici H. Sanlier N. заявляют, что у пациентов с РАС все 3 вида диет, а также применение пробиотиков и ферментных препаратов, верблюжьего молока и куркумина позволяют облегчить симптомы РАС, а потребление пестицидов, добавок, сахара, трудно перевариваемого крахмала, генетически модифицированных и обработанных продуктов в пищу способствуют усугублению течения заболевания [185].

Gogou M. и Kolios G. в 2018 году провели анализ литературы по данному вопросу и обнаружили 2 исследования, отражающих положительное влияние на нейрофизиологические и клинические симптомы РАС БГД/БКД, но также проанализированы 2 публикации, в которых не отмечалось эффекта от диетотерапии. Следует отметить, что ни в одной работе не выявлено побочных явлений от применения диеты [250].

Несмотря на имеющиеся в литературе многочисленные сведения о положительном влиянии диет, диетотерапия не входит в официальные протоколы лечения РАС и мнения по вопросу эффективности использования диетотерапии разнятся [354]. В противовес научным работам, подтверждающим эффективность диет, Vuie T. (2013 г.) [183] на основе анализа литературы сделал вывод, что не существует весомых доказательств, свидетельствующих об эффективности использования диетотерапии при РАС. Автор обосновал этот вывод тем, что остаются неясными симптомы и тесты, которые используют исследователи при оценке эффективности БГД. Широко известна работа Pusponero H.D. с соавторами [244], в которой на основе рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования с участием 74 пациентов детского возраста с установленным диагнозом РАС, авторы наблюдали отсутствие эффекта от исключения глютена из рациона питания в течение недели, но также они отмечают, что стоит изучить действие длительного использования БГД. В 2015 году Navarro F. с соавторами выполнили четырехнедельное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором оценивалось воздействие глютена и молока на проницаемость кишечника и поведенческие реакции у пациентов

детского возраста с РАС. Учёные пришли к выводу, что отмеченные минимальные изменения не имели значимого клинического значения [166]. В то же время исследования Lange K.W. с соавторами [275] говорят о том, что использование БГД будет иметь терапевтическую ценность только в том случае, если диетотерапия применяется у пациентов, с диагностируемой аллергией или непереносимостью глютена. Как известно, на сегодняшний день не разработано конкретных алгоритмов для исключения из рациона питания казеина или глютена пациентами с РАС. Это может быть сопряжено с краткосрочным периодом применения диетотерапии, ведь для объективной оценки её результативности с точки зрения гастроэнтерологической симптоматики, международным совещанием экспертов в Салерно (2014 г.) рекомендуется период продолжительностью 6 недель [205].

В 2019 году Millward C. с соавторами сделали вывод о том, что имеющиеся работы, отражающие результативность БГД/БКД являются неудовлетворительными, несмотря на то, что современные исследования показывают высокую эффективность использования диетотерапий у детей с РАС. По мнению авторов, главным недостатком для подтверждения теории эффективности диет является отсутствие крупномасштабных, рандомизированных контролируемых исследований международного уровня [368].

Известно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, тестирующее эффекты БГД/БКД у детей с РАС ( $n=30$ ), где не отмечено положительного влияния на физиологические функциональные показатели, поведенческие проблемы или симптомы РАС, но в исследование не включены дети с жалобами на изменения со стороны ЖКТ, что могло снизить некоторые потенциальные эффекты диетотерапий [355]. Также недостатки имеет исследование Whiteley P с соавторами, где за детьми с РАС, использующими диетотерапию, наблюдали в течение 1 года. Полученные данные продемонстрировали положительное влияние БГД/БКД на симптомы РАС, но итоговый отчет основан на сообщениях лиц,

осуществляющих уход без каких-либо ограничений и в этих исследованиях не проводился контроль над сопутствующим лечением, которое дети могли получать во время обучения в рамках этих исследований. Кроме того, коэффициент выбытия составил почти четверть.

Существуют исследования, показывающие высокую распространенность сидеропенических состояний у детей с РАС, при этом фактор дефицита железа в пренатальном периоде рассматривается как стимулятор развития РАС в дальнейшем [56].

Об отсутствии эффективности БГД/БКД свидетельствуют данные, полученные Pusponegogo HD с соавторами (2015г.), когда глютен и казеин потребляли пациенты с РАС в качестве основных продуктов питания для того, чтобы оценить вероятность последующего неадаптивного поведения. Однако полученные результаты не выявили значительного изменения в поведении [244].

Применение диетических подходов в лечении пациентов с РАС должно быть под строгим врачебным контролем, с использованием персонализированного подхода в каждом конкретном случае. Только проведение масштабных контролируемых исследований может способствовать обоснованию для использования диет в протоколах ведения пациентов с РАС. Изучение значения имеющихся подходов по питанию и их роль в развитии или купировании симптомов РАС и соматической патологии представляют интерес для последующих научных работ, обращённых на поиск медицинских методов терапии РАС, понимание корреляции между РАС и питанием [3, 14, 35, 91, 92, 107, 170, 196, 221, 321].

### **1.5. Факторы нарушения нутритивного статуса детей с расстройствами аутистического спектра**

Изменение пищевого поведения одна из наиболее распространенных и ранних патогномичных жалоб среди детей с РАС. Согласно некоторым данным, пациенты с РАС имеют высокую распространенность пищевой

селективности (69,1%) и проблем с приемом пищи (64,3%) по сравнению с контролем (37,1% и 25,9% соответственно,  $p = 0,000$ ) [240]. Доказано, что пищевая избирательность с течением времени приводит к нарушениям нутритивного статуса различной степени тяжести. РАС включен в число психических состояний, связанных с дефицитом питательных веществ из-за пищевой селективности [141, 234, 272]. Однако в литературе по-прежнему имеются противоречивые результаты относительно риска дефицита питательных веществ у детей с РАС [304]. Тем не менее, ряд исследований показывает, что дети с РАС имеют значительно меньшее разнообразие продуктов питания. Предполагая, что механизмы насыщения при этом не нарушены, авторы не сообщают о различиях в потреблении калорий, углеводов или жиров, а вот употребление белков у детей с РАС практически не отличалось от здоровых сверстников [216, 231, 279, 328]. Дети с РАС едят меньше овощей и больше энергонасыщенных продуктов [209], поэтому потребление клетчатки - низкое у большинства пациентов [176, 216, 279]. Значительное число, включенных в исследование, пациентов с РАС имели недостаточное потребление с пищей микронутриентов [171]. Они показали, наличие в рационе питания дефицита нескольких минералов, таких как кальций [157, 176, 216, 233, 234, 279], железо [216], цинк [157, 302], калий [230], медь [230], а также витаминов – группы В [157, 279], D [216, 226, 234], E [216, 279], C [157, 226], B<sub>12</sub> [234,280], фолиевой кислоты [157, 280] и холина [208, 302]. Сообщалось о чрезмерном потреблении натрия [176, 218]. Учёные связывают это с предпочтением детей с РАС к употреблению готовых продуктов питания.

По данным отечественных исследователей [7] при оценке роли потребления макронутриентов и пищевого поведения на показатели физического развития детей с РАС установлено, что 43% детей имеют избыточную массу тела с недостатком белка в рационе (3 г/кг/сут и менее) и это не объясняется компенсаторным повышением процента углеводов в пище. Также авторами выявлена недостаточность энергетической ценности

рациона питания, что в совокупности с избыточной массой тела практически у половины обследуемых позволило полагать небольшие энергозатраты, которые в свою очередь появляются в результате низкой физической, интеллектуальной и эмоциональной активности детей с РАС. Исследование проводилось среди детей 2-7 лет с использованием 3-дневных пищевых дневников для уточнения фактического питания и оценки антропометрических данных. Учёными не установлено отличий в пищевом поведении детей с РАС с разным потреблением белка. По их мнению, низкие энергозатраты оказывают влияние на плохой аппетит, пищевую избирательность, способствуя формированию порочного круга, необходимы исследования по изучению скорости метаболических процессов у детей с РАС [104].

На физическое развитие детей с РАС также могут оказывать влияние факторы низкой физической активности, использование пищи, как награды за успехи и другие социальные аспекты, поэтому должен быть установлен контроль за антропометрическими показателями у данной группы пациентов [42, 60, 142].

В дошкольном возрасте дети с РАС имеют высокую избирательность в пище, что связано с медленными темпами приема пищи и высокой чувствительностью к насыщению, так же по отношению к данным пациентам зачастую при приеме пищи применяют стратегию поощрения [37].

Изучение пищевого поведения, поиск причин и факторов, оказывающих влияние на его возникновение - одна из актуальных задач современной науки [75, 77, 105]. Одним из способов диагностики ранних признаков нарушений пищевого поведения среди пациентов детского возраста является использование опросника по вопросам детского питания CEVQ (Child Eating Behaviour Questionnaire). Данный опросник признан одним из наиболее полных инструментов оценки пищевого поведения в детской популяции [76, 112]. Опросник подразумевает, что на вопросы о питании ребенка ответить

необходимо его родителям, что несомненно удобно в использовании среди детей с психоневрологической патологией.

Одним из основных показателей, характеризующих состояние нутритивного статуса, является оценка физического развития детей, при этом характер питания и соматическое здоровье играет во многом ведущую роль [17, 27, 38, 80, 129, 146]. Доказано, что дети, соблюдающие БГД подвержены изменениям антропометрических показателей [54, 89, 152, 135, 173]. Проведенные ранее собственные исследования показали, что при длительном соблюдении БГД изменения физического развития, главным образом, проявляются снижением ИМТ, развитием у 10,8% обследуемых белково-энергетической недостаточности 1 степени, а у 2,8% - ожирения 1 степени [133]. В литературе имеются описания случаев, когда назначение диетотерапии привело к стабилизации массо-ростовых показателей. Авторы рекомендуют детям с задержкой роста проводить диагностику целиакии при наличии сопутствующих симптомов, таких как рецидивирующая диарея, абдоминальные боли, потеря массы тела, тошнота, рвота, ожирение, задержка полового развития, остеопения и остеопороз [48]. Заболевания кишечника сами по себе могут являться причиной нутритивной недостаточности у детей [48, 78].

При проведении обследования 190 детей с впервые выявленной, морфологически подтвержденной целиакией Климовым Л.Я. с соавторами (2019 г.) установлено, что около трети детей (n=56, 29,5%) имеют железодефицитную анемию (ЖДА), а практически у половины детей (n=87, 45,8%) диагностируется латентный дефицит железа (ЛДЖ). При этом лабораторные данные напрямую коррелировали со степенью морфологических изменений у пациентов [16]. Также доказано, что наличие железодефицитных состояний напрямую коррелирует с изменениями в антропометрических показателях и морфологических изменениях тонкой кишки у детей с целиакией [16, 22, 39]. Строгая приверженность к диетотерапии позволяет снизить число дефицита сывороточного железа у

детей с целиакией, однако, у 13,5% обследованных все же определяется сидеропения после длительного (более 6 месяцев) исключения глютена, а ЖДА 1 степени диагностируется у 5,7%, [133]. Среди распространенных изменений в состоянии нутритивного статуса у детей, соблюдающих БГД, можно выделить изменения лабораторных и инструментальных показателей, характеризующих костный метаболизм. Ряд исследований показывает, что с целью профилактики и своевременной диагностики остеопенических состояний пациентам, использующим БГД, необходимо проводить контроль за показателями костной резорбции: уровнем ионизированного кальция, ЩФ и витамина Д в крови [8, 63, 125, 278].

Также установлено, что при БГД происходит уменьшение популяции полезных кишечных бактерий, увеличение числа условно-патогенных микроорганизмов с иммуносупрессивными эффектами [211, 217].

Marí-Bauset S. с соавторами выполнили сравнение антропометрических показателей, индекса здорового питания, фактического употребления питательных веществ и разнообразия пищи у 20 детей с РАС, приверженных к БГД/БКД и 85 пациентов, не имеющих ограничений в питании. Учёные доказали, что дети на диетотерапии имеют пониженную массу тела и индекс массы тела, невысокую энергетическую ценность питания, а также пониженное потребление кальция, пантотеновой кислоты, натрия и фосфора при использовании в большом количестве в питании клетчатки, овощей и бобовых. По мнению авторов, проведение рандомизированных контролируемых клинических исследований, направленных на изучение долгосрочных эффектов использования различных диет на физическое развитие, нутритивный статус и поведенческие симптомы у детей с РАС необходимы для разработки комплексного подхода к терапии [303].

В некоторых исследованиях сообщалось о развитии костной ткани более низкой минеральной плотности и большем риске переломов у детей с РАС по сравнению с контролем, что связано с недостатком кальция и витамина Д в

рационе, несмотря на хорошие антропометрические показатели роста [181, 324].

Одним из подходов по коррекции дефицитных состояний является использование витаминно-минеральных и нутрицевтических комплексов. Проведенное Melanie S. Trudeau, 2019 популяционное, кросс-секционное исследование, в которое включено 210 детей с РАС от 4 до 17 лет, по оценке питания, нутритивного статуса и использования пищевых добавок показало использование таких комплексов подавляющим большинством детей с РАС. Более  $\frac{3}{4}$  обследованных употребляли поливитамины (77,8%), витамин D (44,9%), омега-3 (42,5%), пробиотик (36,5%) и магний (28,1%). БГД являлась самой распространенной специальной диетой, её придерживались 14,8% пациентов и практически все они употребляли дополнительно пищевые добавки [207].

Jennifer Graf-Myles с соавторами проведён анализ 3-дневных пищевых дневников и анамнестических данных у 69 детей с РАС, 14 детей с задержкой развития и 37 здоровых детей в возрасте 1-6 лет. В результате чего установлено, что дети с РАС достоверно не отличались от детей с другими вариантами задержки развития ни по каким диетическим показателям. Обнаружено снижение среднего потребления кальция и молочных продуктов у детей с РАС в отличие от здоровых сверстников. Помимо этих изменений при соблюдении диеты у пациентов с РАС было ограничено потребление фолатов и зерновых. В среднем, все группы имели недостаточное потребление клетчатки, витамина D и овощей. Дети с РАС, не придерживающиеся элиминационной диеты, имели значительно худшие показатели индекса здорового питания, чем те, кто использовал диетотерапию и здоровыми детьми. Эти различия являлись не существенными с точки зрения питания. Исследователи рекомендуют проводить оценку питания детей с РАС, при этом особое внимание уделять потреблению кальция, фолатов, молочных и зерновых продуктов. Рационы



этих детей должны быть оценены на предмет наличия индивидуальных недостатков, обусловленных уникальными особенностями питания [206].

Таким образом, селективность потребления пищевых продуктов и снижение в рационе питательных веществ могут повысить риск развития нутритивных нарушений при РАС, что в конечном итоге приводит к нарушениям физического развития. При комплексном подходе в терапии данной патологии важно учитывать нутритивный статус, т.к. недостаточность нутриентов может также отражаться и на когнитивных функциях, усугубляя течение заболевания, оказывая дополнительное влияние на социализацию детей [72, 90, 110, 111, 134].

### **1.6. Использование моделей анализа и прогнозирования в клинической практике**

За последние несколько десятилетий технологическое прогнозирование стало использоваться в качестве одного из способов информирования о процессе принятия стратегических решений во многих областях практического здравоохранения. Прогнозирование является сложным и потенциально дорогостоящим, поэтому важное значение имеет определение наиболее точных и эффективных методов прогнозирования для различных временных горизонтов и технологических областей [139, 286].

В медицине широко используются математические модели прогнозирования в различных клинических, эпидемиологических и организационных медицинских исследованиях [34, 51, 57, 36].

Подробное описание клинической картины течения заболевания крайне важно для принятия клинических решений, когда врачу необходимо четко ориентироваться в текущей симптоматике и иметь возможность выбора терапевтических воздействий на патологические проявления. Однако ограниченность в обзоре проявлений динамики течения заболевания вызывает нарекания со стороны практикующих специалистов и является точкой приложения усилий в научных разработках.

Возможность существенно расширить временные рамки наблюдений с использованием прогнозирования часть становится предметом научных исследований, в том числе в педиатрической, неврологической, гастроэнтерологической практике [21, 65].

Длительные клинические наблюдения, по результатам которых с использованием математического моделирования создают прогнозные карты течения заболевания наименее исследованный и наиболее интересный с точки зрения науки и практики вариант исследовательской работы. Наиболее часто в качестве инструментария для моделирования используют построение многокомпонентных регрессионных уравнений, дискриминантный анализ, теоремы Байеса для расчета вероятности наступления событий, под которыми в медицинских исследованиях зачастую понимают осложнения, рецидивы, утяжеление течения заболевания. Так, например, в акушерской практике используют комплексную оценку анамнестических, лабораторных и клинических данных с применением методов дискриминантного анализа и бинарной логистической регрессии для успешной оценки вероятности развития преэклампсии [59, 128].

В работах педиатрического профиля существует успешный опыт прогностического моделирования риска развития бронхиальной астмы. Авторы разработали индекс предрасположенности к астме на основе метода логистического регрессионного анализа [122]. На основе линейных логистических моделей выполнен отбор статистически достоверных этиологических факторов развития рефлюкс-нефропатии у детей. Авторы предложили и успешно апробировали в своей клинической практике модель прогнозирования вероятности развития рефлюкс-нефропатии с использованием в качестве инструментария множественный регрессионный анализ [41].

Использование более точных, но и более сложных в исполнении методов моделирования, таких как построение искусственных нейронных

сетей, методов теории нечетких множеств [5, 81, 120] также находит применение в медицине.

На основе анализа клинических показателей авторы разрабатывают и предлагают использовать своды нечетких правил при диагностике заболеваний, внедрять в практику методы интеллектуального анализа, что позволяет выявлять взаимозависимость показателей и генерировать на новом уровне знания о путях динамики комплексного развития патологических процессов на основании биохимических, иммунологических, генетических параметров. Подходы, использующие комплексные данные о пациенте, обработанные с использованием высокотехнологичных методов анализа выгодно отличаются по результативности от научных работ, предлагающих только новые маркеры, на основе диапазонов изменений которых предлагают делать заключение о вероятности развития процесса, выполнять дифференциальную диагностику или выбирать схему терапии в тех или иных конкретных клинических ситуациях [95-101].

Таким образом, методы математического моделирования течения заболеваний и прогнозирования наиболее вероятных клинических исходов в случае использования тех или иных терапевтических воздействий набирают популярность в научных исследованиях и последовательно, хотя достаточно медленно, внедряются в клиническую практику. Развитие и апробация таких методов позволят существенно экономить ресурсы здравоохранения, повысить качество оказания медицинской помощи и результативность для пациента в комплексе с развитием новейших диагностических методик биохимического и генетического анализа.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнено в период с 2016 по 2020 год на базе кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (заведующая кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Т.Л. Настаушева). Клинико-лабораторная часть диссертационного исследования выполнена на базе АУ ВО «Областной центр реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями «Парус надежды» (руководитель - И.В Петрова), Воронежской детской клинической больницы ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (главный врач – к.м.н. Чубаров Т.В.), медицинского центра «РЕААЛ МЕД» (главный врач – к.м.н. Токмачев Р.Е.), лаборатории постгеномных исследований научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (директор – к.м.н. Шишкина В.В.).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н. Бурденко Минздрава России. Стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Исследование проводилось после подписания законными представителями ребенка информированного согласия на участие в исследовании.

Проведено проспективное сплошное открытое контролируемое исследование. В исследовании принимали участие 283 ребёнка в возрасте от 3 до 15 лет, проживающих на территории Воронежской области. Все пациенты, принимающие участие в исследовании, разделены на 3 группы: первая и вторая группы – группы исследования, третья – группа сравнения. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

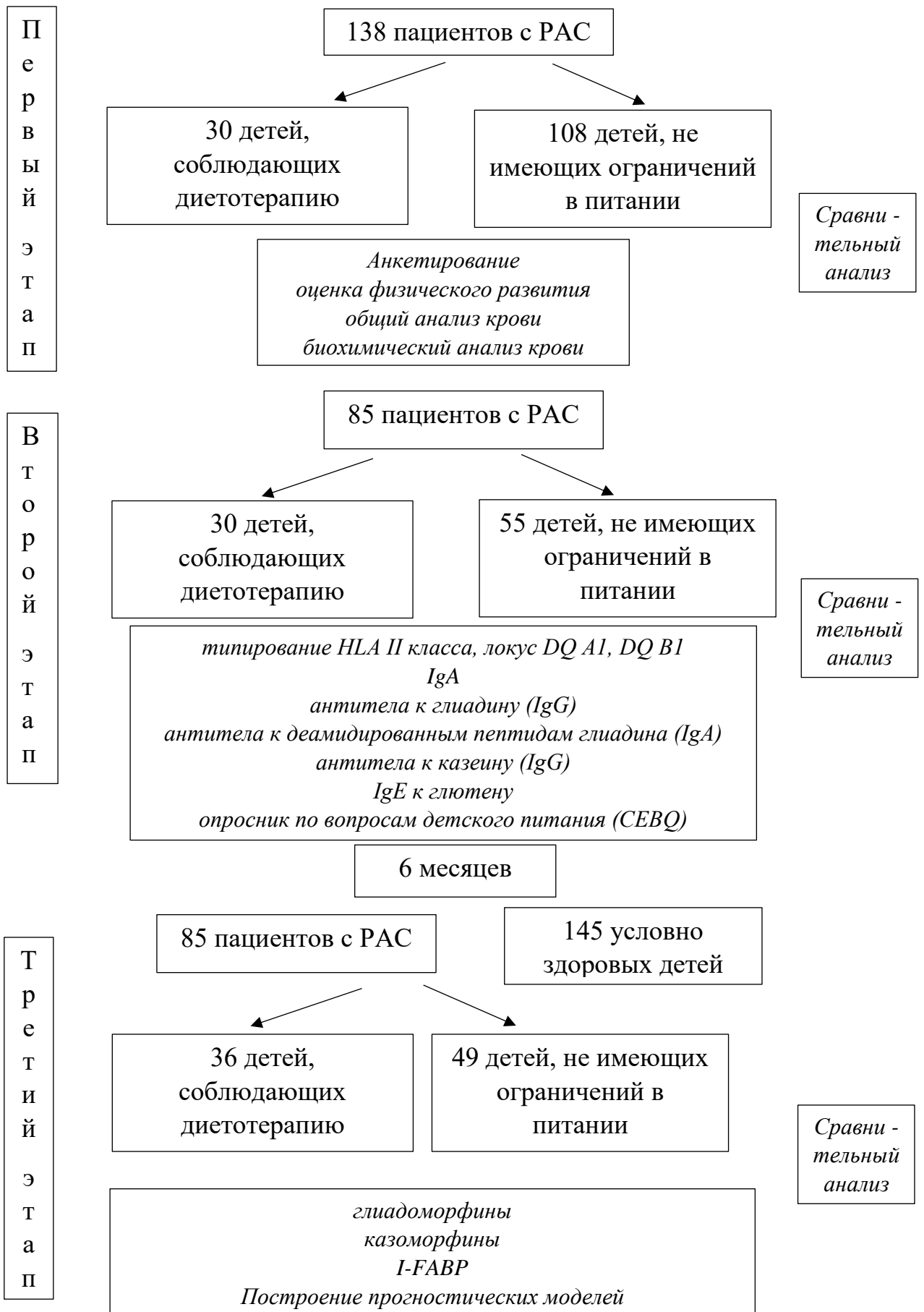


Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

На первом этапе проводился набор пациентов первой и второй групп исследования, которые наблюдались в Автономном учреждении Воронежской области «Областной центр реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями «Парус надежды». Центр специализируется на оказании помощи детям с нарушениями развития, основным контингентом, проходящим реабилитацию, являются пациенты с РАС, синдромом Дауна и детским церебральным параличом. Дети с РАС, включенные в исследование в течение года получают базовую терапию ноотропными препаратами 2 раза в год, на момент проведения исследования пациенты не получали медикаментозной терапии, в том числе дети не получали пищевых добавок к пище, пре/пробиотиков. Диагноз – расстройства аутистического спектра (F84.0 - детский аутизм (76,1%, n=101), F84.1 - атипичный аутизм (23,9%, n= 33) по исследовательским критериям ICD-10) установлен пациентам первой и второй группы психиатрами, имеющими опыт работы с пациентами детского возраста, до начала проведения диссертационного исследования. Длительность течения РАС от 6 месяцев до 12 лет, медиана – 3 года, 25 квартиль – 1,5 года, 75 квартиль – 5 лет).

На первом этапе проведения обследования первую группу составили 30 пациентов (мальчиков было 21 человека (70%), девочек – 9 человек (30%)) (возрастная медиана – 7 лет, 25 квартиль - 4 года, 75 квартиль – 8 лет). Критериями соответствия для включения в 1 группу являлось:

- 1) ранее установленный диагноз РАС;
- 2) использование БГД более 6 месяцев (18 из 30 детей придерживались также БКД) (решение о соблюдении диетотерапии детьми родителями принималось самостоятельно);
- 3) отсутствие эпилептиформных проявлений и приступов;
- 4) отсутствие грубых пороков развития ЦНС, конечностей, внутренних органов;
- 5) отсутствие сопутствующих генетических синдромов;

б) письменное согласие родителей на участие в исследовании ребенка.

Вторую группу составили 108 пациентов (мальчиков – 70 человек (64,8%), девочек – 38 человек (35,2%) (возрастная медиана – 5,5 лет, 25 квартиль - 4 года, 75 квартиль – 7 лет). Критериями соответствия для 2 группы считались:

- 1) наличие ранее установленного диагноза РАС;
- 2) отсутствие ограничений в питании;
- 3) отсутствие эпилептиформных проявлений и приступов;
- 4) отсутствие грубых пороков развития ЦНС, конечностей, внутренних органов;

5) отсутствие сопутствующих генетических синдромов;

б) письменное согласие родителей на участие в исследовании ребенка.

Критериями исключения для пациентов являлись:

- 1) возраст младше 3 лет и старше 15 лет;
- 2) наличие сопутствующей психоневрологической патологии;
- 3) хронические соматические заболевания в стадии обострения.

Гендерно-возрастное сравнение пациентов обеих групп на 1 этапе исследования представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Половозрастная характеристика исследуемых групп (1 этап)

Характеристики	Группа 1 n=30	Группа 2 n=108	Статистические различия
Поло-возрастные отличия			
Средний возраст	Me=7,0 [4,0;8,0] (3; 15)	Me=5,5 [4,0;7,0] (3; 15)	p =0,0001
Пол:			
мальчики	n=21 (70%)	n=70 (64,8%),	$\chi^2=0.281$ p=0,597
девочки	n=9 (30%)	n=38 (35,2%)	

Всем пациентам, удовлетворяющим критериям включения предложено пройти анкетирование по специально разработанной анкете (приложение 1). Также на 1 этапе детям выполнена антропометрия, осуществлен расчёт значения Z-score длины, массы тела и ИМТ для возраста с использованием

программы Всемирной организации здравоохранения ANTHRO (до 5 лет) и ANTHRO Plus (старше 5 лет). Проведен общий анализ крови автоматизированным методом с расчётом стандартных показателей. Биохимический анализ крови проведён с целью оценки уровней альбумина, сывороточного железа, общего кальция, амилазы, глюкозы, мочевины и креатинина. Количественная и гендерная характеристика групп на всех этапах исследования представлена на рисунке 2.2.

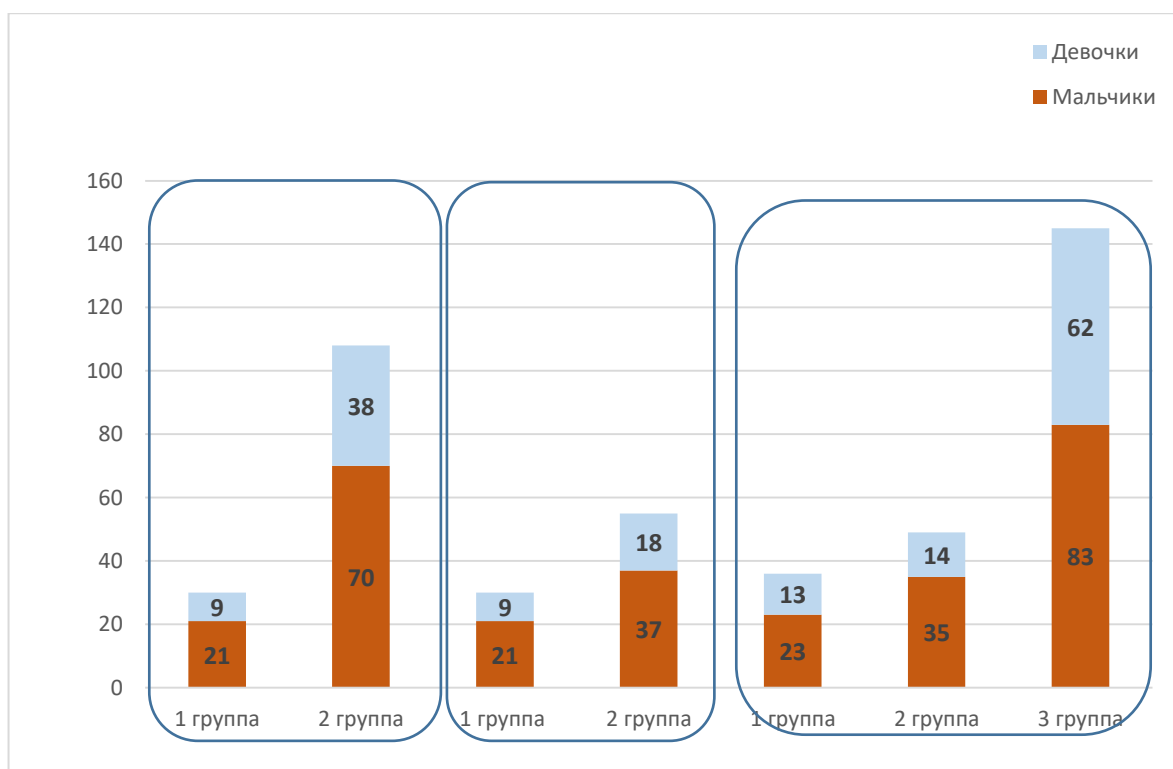


Рисунок 2.2 - Количественная и гендерная характеристика изучаемых групп

Во втором этапе исследования приняли участие 85 детей с диагнозом РАС, из которых 30 пациентов, приверженных к диетотерапии, все они принимали участие и на первом этапе работы (рис.2.2). Из детей, не имеющих ограничений в питании, 55 детей продолжили дальнейшее участие в исследовании, что связано с отказом родителей от повторного забора крови у детей и выраженной негативной реакцией ребёнка на манипуляции. Нежелание обосновывалось дополнительной, по мнению родителей, психологической нагрузкой в процессе проведения манипуляций по забору



крови. Во вторую группу вошли 37 мальчиков (67,3%) и 18 девочек (32,7%). Возрастная медиана для второй группы на 2 этапе исследования составила 5 лет, 25 квартиль - 4 года, 75 квартиль – 7 лет. Статистически значимых отличий по половозрастным характеристикам пациентов обеих групп не выявлено ( $p > 0,05$ ). Гендерно-возрастное сравнение пациентов обеих групп на 2 этапе исследования представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Половозрастная характеристика исследуемых групп (2 этап)

Характеристики	Группа 1 n=30	Группа 2 n=55	Статистические различия
Поло-возрастные отличия			
Средний возраст	Me=7,0 [4,0;8,0] (3; 15)	Me=6,0 [4,0;7,0] (3; 15)	p =0,06
Пол: мальчики девочки	n=21 (70%) n=9 (30%)	n=37 (67,3%), n=18 (32,7%)	$\chi^2=0.067$ , p=0,797

Всем пациентам проведено определение генетических (DQ2 (DQA1\*501 DQB1\*201) и DQ8 (DQA1\*301 DQB1\*302) и серологических маркеров непереносимости глютена и казеина (IgG-антитела к глиадину, IgA-антитела к деамидированным пептидам глиадина, IgE к глютену, IgG-антитела к казеину), оценка уровня общего IgA и опрос родителей по вопросам детского питания (СЕВQ). Для исключения целиакии использовали IgA-антитела к деамидированным пептидам глиадина. Их выбор определялся тем, что всеми действующими во время исследования международными и российскими клиническими рекомендациями они охарактеризованы как высокоинформативные и чувствительные, о чём свидетельствуют следующие цитаты:

Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация (WGO) (2016 г.): «Две главные группы серологических маркеров нелеченой целиакии показали себя как высокочувствительные и специфичные: • Аутоантитела, таргетирующие аутоантиген — Антиэндомизиальные (ЕМА) антитела и антитела к антиканевой трансаминазе (anti-tTG) • Аутоантитела, таргетирующие

чужеродный агент (глиадин) — Антитела к синтетическим дезамидированным пептидам глиадина (anti-DGPs). Все эти антитела связаны с иммуноглобулином А ...»;

Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), (2012г.): «Тестами, специфичными на целиакию, являются определяемые в крови антитела к тканевой трансглутаминазе-2 или эндомиозию. Тесты, определяющие антитела к деамидированным пептидам глиадина, также могут быть достаточно конкретными.»;

Союз педиатров России (2016 г.): «Рекомендуется определение антител к тканевой трансглутаминазе... Рекомендуется определение антител к эндомиозию... Рекомендуется определение антител к деамидированным пептидам глиадина... Антитела к деамидированным пептидам глиадина по чувствительности и специфичности не превосходят anti-tTG и ЕМА (1В). Для детей младше 2 лет определение антител к тканевой трансглутаминазе должно сочетаться с определением антител к деамидированным пептидам глиадина.»;

Всероссийский консенсус по лечению целиакии у детей и взрослых (2017г.): «В сыворотке крови пациентов, употребляющих глютен, выявляются 4 вида специфических антител: антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к деамидированным пептидам глиадина, антитела к эндомиозию и глиадину. Наиболее диагностически значимыми являются антитела класса IgA... Высокие титры антител к деамидированным пептидам глиадина в тесте указывают на большую вероятность истинноположительного результата... метанализ показал, что антитела к деамидированным пептидам глиадина не отличаются по чувствительности и специфичности от антител к тканевой трансглутаминазе и антител к эндомиозию... у детей чувствительность метода ... анти-ДПГ (IgA) более 80,7-95,1%, специфичность ...86,3-93,1%...».

Американские рекомендации по диагностике и лечению целиакии-2013 (American college of gastroenterology clinical guideline: diagnosis and

management of celiac disease), Британские рекомендации по лечению целиакии взрослых — 2014 рекомендуют определение антител к диамидированным пептидам глиаина.

Вторым используемым маркером для исключения целиакии были генетические гаплотипы DQ2\DQ8, во всех указанных клинических рекомендациях отмечается «Отрицательные результаты генетического типирования имеют высокую прогностическую ценность, позволяя исключить целиакию».

После проведения обследования на втором этапе исследования 6 пациентов из 55 детей второй группы стали соблюдать БГД и через 6 месяцев они были включены в группу детей, приверженных к соблюдению диеты, для дальнейшего обследования на третьем этапе диссертационной работы. Всем родителям перед началом исключения глютена из рациона питания детей была оказана консультативная помощь.

Таким образом, в первую группу на третьем этапе работы вошли 36 детей, из них 23 мальчика – 63,9%, 13 девочек – 36,1%; возрастная медиана – 6,5 лет, 25 квартиль – 4 года, 75 квартиль – 8 лет. Отметим, что 18 пациентов использовали также БКД, которую родители самостоятельно начали вместе или спустя несколько месяцев от начала использования БГД и продолжали применять в течение длительного времени.

Вторую группу составили 49 обследуемых (35 мальчиков – 71,4%, 14 девочек – 28,6%, возрастная медиана - 6 лет, 25 квартиль - 4 года, 75 квартиль – 7 лет), не имеющих ограничений в питании.

Третью группу (контроля) составили 145 условно здоровых детей (мальчиков – 83 человека (57,3%), девочек – 62 человека (42,7%) (рис.2.2), возрастная медиана - 8 лет, 25 квартиль - 6 лет, 75 квартиль –11 лет (табл. 2.3). Критериями включения в исследование для них являлись:

- 1) отсутствие хронической соматической патологии, в первую очередь, психоневрологической и гастроэнтерологической;

2) отсутствие отклонений показателей в лабораторных анализах (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи);

3) наличие среднего гармоничного физического развития.

Таблица 2.3 - Половозрастная характеристика исследуемых групп (3 этап)

Характеристики	Группа 1 n=36	Группа 2 n=49	Группа 3 n=145	Статистические различия
	Поло-возрастные отличия			
Средний возраст	Me=6,5 [4,0;8,0] (3; 15)	Me=6,0 [4,0;7,0] (3; 15)	Me=8 [6,0;11,0] (3; 15)	p =0,0001
Пол:				
мальчики	n=23 (63,9%)	n=35 (71,4%)	n=83 (57,3%)	$\chi^2=3.2$ p=0,2
девочки	n=13 (36,1%)	n=14 (28,6%)	n=62 (42,7%)	

Детям всех трёх групп проведено определение глиадоморфинов, казоморфинов, I-FABP в крови с последующей оценкой результатов. в дальнейшем разработаны прогностические модели эффективности соблюдения диетотерапии.

Во всех исследуемых группах включено больше мальчиков чем девочек, статистически значимых отличий по гендерному распределению не установлено ( $\chi^2=3.2$ , p=0,2). Медиана возрастных значений в первой группе составила 6,5 [4,0;8,0] (3; 15) лет, во второй –6,0 [4,0;7,0] (3; 15) лет, в третьей –8,0 [6,0;11,0] (3;15)лет, различия статистически значимы (H=25,3, p=0,0001).

## 2.2. Методы клинического исследования

Клинико-anamnestический метод использовался для установления состояния здоровья пациентов, оценки обоснованности использования диетотерапии, определения клинических проявлений нарушения нутритивных нарушений. Тщательно изучены лабораторные и клинических данные, выполненные перед началом исключения глютена (при наличии) и до момента начала настоящего обследования.

При изучении анамнеза заболевания выясняли наличие эпизодов обращения за консультацией к специалистам по вопросу назначения диетотерапии, применение методов диагностики непереносимости глютена ранее. При проведении опроса особое внимание уделялось сведениям о наследственной предрасположенности к целиакии и другим аутоиммунным заболеваниям. В результате сбора анамнеза нами установлено, что ни у одного ребенка с РАС, включённого в исследование нет родственников с установленным диагнозом целиакия. Среди аутоиммунных заболеваний у ближайших родственников пациентов отмечались аутоиммунный тиреоидит (n=1) и ревматоидный артрит (n=3), частота встречаемости в обеих группах не превышала 5%: 3,3% (n=1) и 2,7% (n=3) в первой и второй группах соответственно.

При сборе акушерского анамнеза установлено, что средний возраст женщин на момент рождения ребенка составлял  $25,3 \pm 2,8$ . Из всех 138 детей с РАС, включённых в исследование, 84 ребенка (60,9%) рождены от первой беременности по счёту, 31 обследуемый (22,4%) - от второй и 23 пациента (16,7%) - от 3 и последующих. Течение беременности, осложнившееся гестозом, отмечают 56,5% (n=78) опрошенных, а на наличие экстрагенитальной патологии в период беременности указывают 75,4% (n=104) женщин. Среди хронических заболеваний матери установлены заболевания дыхательной (11 из 104, 10,6%), сердечно-сосудистой (38 из 104, 36,5%), мочевыделительной (28 из 104, 26,9%) и эндокринной систем (12 из 104, 11,5%) и ЖКТ (15 из 104, 14,5%). Женщины отметили наличие следующих нозологий: бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит, артериальная гипертензия, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический цистит, гипертиреоз, синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет 1 и 2 типов, хронические гастрит и панкреатит. Наличие тяжёлых генетических или наследственных заболеваний ни у одной женщины не установлено. Наличие гинекологических или инфекционных заболеваний в период беременности при сборе анамнеза не выявлено.

Характер распределения указанных изменений в группах исследования представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 - Особенности акушерского анамнеза детей с РАС

Показатель	Характеристика признака	Дети с РАС, соблюдающие БГД n=30		Дети с РАС, не имеющие ограничений в питании n=108		Статистические различия
		n	%	n	%	
Беременность по счёту	1	18	60	66	61,1	$\chi^2 = 0.012$ p=0,913
	2	6	20	25	23,2	$\chi^2 = 0.432$ p=0,512
	3 и последующая	6	20	17	15,7	$\chi^2 = 1.634$ p=0,202
Гестоз	-	18	60	86	79,6	$\chi^2 = 4.872$ p=0,028
Гестоз Экстрагени- тальная патология	2	6	20	25	23,2	$\chi^2 = 0.432$ p=0,512
	3 и последующая	6	20	17	15,7	$\chi^2 = 1.634$ p=0,202
	-	18	60	86	79,6	$\chi^2 = 4.872$ p=0,028
	Дыхательной системы	2	6,7	9	8,3	$\chi^2 = 0.060$ p=0,808
	Сердечно-сосудистая система	8	26,6	30	27,7	$\chi^2 = 0.015$ p=0,905
	Мочевыделительная система	6	30	22	20,4	$\chi^2 = 0.002$ p=0,965
	Эндокринная система	4	13,3	8	7,4	$\chi^2 = 1.038$ p=0,309
	ЖКТ	4	13,3	11	10,2	$\chi^2 = 0.240$ p=0,625

Таким образом, проанализировав данные акушерского анамнеза у пациентов обеих исследуемых групп, можно сказать об отсутствии статистически значимой разницы между ними (табл. 2.4).

С целью рандомизации исходных условия при распределении пациентов на группы нами проведён анализ анамнестических данных относительно интранатального и неонатального периодов. Установлено, что большинство детей рождены при естественных срочных родах (62,3%, n=86), 5,8% детей (n=8) рождены преждевременно, при этом срок гестации на момент родов составлял от 34 до 37 недель.

Из всех детей, принимавших участие в исследовании, путём кесарева сечения появились на свет 34% (n=47), из которых 3 случая экстренного родоразрешения в связи с преждевременной родовой деятельностью. Общими причинами для всех случаев оперативного вмешательства оказались хронические неинфекционные заболевания матери, наличие рубца на матке от предыдущих родов.

При рождении асфиксии или другой тяжёлой патологии у детей не наблюдалось, подавляющее большинство из них выписаны домой в первые 5 суток после родов (88,4%, n=122), другие 11,6% (n=16) пациентов переведены в отделения патологии новорожденных в связи с недоношенностью, наличием выраженной гипербилирубинемии или церебральной ишемии 2 степени, все дети проходили лечение не больше месяца.

Сравнение данных детей обеих групп в отношении интранатального и неонатальных периодов показало, что дети, в дальнейшем включённые в первую группу (соблюдающих диетотерапию) чаще рождались недоношенными, но статистически значимых отличий между группами нет (табл. 2.5).

Таблица 2.5 - Характеристика интранатального и неонатального периодов развития у детей с РАС

Показатель	Характеристика признака	Дети с РАС, к соблюдающие БГД n=30		Дети с РАС, не имеющие ограничений в питании n=108		Статистические различия
		n	%	n	%	
Характер родоразрешения	Естественные срочные роды	19	63,3	67	62,0	$\chi^2 = 0.017$ p=0,897
	Преждевременные естественные роды	2	6,6	3	2,7	$\chi^2 = 1.017$ p=0,314
	Плановое кесарево сечение	8	26,6	36	33,3	$\chi^2 = 0.480$ p=0,489
	Экстренное кесарево сечение	1	3,3	2	1,9	$\chi^2 = 0.242$ p=0,623
Наличие патологии в неонатальном периоде	-	3	10	13	12	$\chi^2 = 0.095$ p= 0,758

В дальнейшем проведён анализ развития детей вскармливания в раннем возрасте, который показал, что у детей с РАС, включённых в исследование, преобладало естественное вскармливание (61,6%, n=85), остальные дети (38,4%, n=53) находились на искусственном вскармливании. Со слов родителей, введение прикормов соответствовало российским клиническим рекомендациям, утверждённым на тот период. При проведении сравнительного анализа между группами установлено, что, несмотря на нахождение детей второй группы чаще на естественном вскармливании (46,6% vs 65,7%), статистически значимых отличий между группами по типу вскармливания на первом году жизни нет (p=0,058).



При анализе анамнестических данных относительно нервно-психического развития (НПР) детей на первом году жизни можно отметить, что формирование навыков в пределах 1-2 эпикризных сроков отмечалось у 23,2% (n=32) детей.

Формирование навыков по линии речевого развития в пределах 1-2 эпикризных сроков на первом году жизни имела у каждого третьего (34,8%, n=48). При этом у пациентов 2 группы достоверно чаще медленнее формировался навык ( $p=0,005$ ) преимущественно за счёт более позднего начала гуления ( $p=0,004$ ).

Эмоциональное развитие на первом году жизни формировалось не более чем на 1-2 месяца у 39,1% (n=54). Отставания в развитии органов чувств или освоении навыков не отметил ни один из опрошенных, а формирование навыков игровой деятельности на втором полугодии жизни в пределах 1-2 эпикризных сроков отметили около половины родителей (34,7%, n=48). При этом отставание соответствовало 1-2 степени II группы НПР. Таким образом, ни у одного пациента не отмечалось задержки НПР на первом году жизни.

При сравнении уровня НПР на первом году жизни можно сказать, что группы и по этому параметру оказались практически равнозначными, лишь задержку по линии речевого развития родители детей 1 группы отмечали статистически значимо чаще, чем второй (табл. 2.6), что можно связать с повышенным вниманием и родительской опекой.

Таблица 2.6 - Характеристика частоты выявления задержки НПР на первом году жизни у детей с РАС

Линия развития	Дети с РАС, соблюдающие БГД n=30		Дети с РАС, не имеющие ограничений в питании n=108		Статистические различия
	n	%	n	%	
Моторное развитие	10	33,3	22	20,3	$\chi^2 = 2.215$ $p = 0,137$

Продолжение таблицы 2.6

Держит голову	3	30	7	31,8	$\chi^2 = 0.011$ p= 0,919
Самостоятельно сидит	4	40	8	36,4	$\chi^2 = 0.039$ p= 0,844
Самостоятельно стоит	2	20	5	22,7	$\chi^2 = 0.030$ p= 0,863
Самостоятельно ходит	4	40	7	31,8	$\chi^2 = 0.204$ p= 0,652
Речевое развитие	17	56,6	21	19,4	$\chi^2 = 8.093$ p= 0,005
Начало гуления	4	23,5	15	71,4	$\chi^2 = 8.622$ p= 0,004
Начало лепета	8	47	8	38,1	$\chi^2 = 0.310$ p=0,578
Первые слова	6	35,3	11	52,4	$\chi^2 = 0.159$ p=0,691
Эмоциональное развитие	13	43,3	41	37,9	$\chi^2 = 0.284$ p= 0,594
Первая улыбка	4	30,7	18	43,9	$\chi^2 = 0.705$ p= 0,402
Комплекс оживления	9	69,2	25	60,9	$\chi^2 = 0.288$ p= 0,592
Игровая деятельность	9	30	39	36,1	$\chi^2 = 0.387$ p= 0,535

Нами проанализированы перенесённые заболевания пациентов обеих групп, в результате чего можно выделить несколько направлений: частые ОРВИ, которые отмечает каждый второй родитель (53,6%, n=74); дефицитные заболевания (железодефицитная анемия, витамин Д – зависимый рахит), которые отмечались в разны периоды жизни у каждого пятого ребёнка (19,6%, n=27); перенесённые воспалительные заболевания (бронхит, пневмония, пиелонефрит), выявленные в анамнезе у 39,1% детей (n=54). Статистически значимых отличий между группами не определено ( $p \geq 0,05$ ).

Также перед началом исследования в рамках сбора анамнеза нами обращено особое внимание на социальный анамнез детей с РАС. Данный фактор мог оказать влияние на уровень воспитания ребенка, качество ухода и реабилитации пациентов.

Нами установлено, что больше половины детей (60,1%, n=84) воспитываются в полной семье обоими родителями, никто из пациентов не находится под опекой родственников и не состоит на учёте в органах опеки. Только каждый 4 ребенок, включённый в исследование, воспитывается один в семье, у 75,4% (n=102) есть братья или сестры, при этом только 18 семей из 102 являются многодетными (17,6%).

Бытовые условия, со слов родителей, удовлетворительные у всех опрашиваемых. Число детей, проживающих в г. Воронеж превышает долю пациентов из районов области (71,5% (n=98) vs 28,5% (n=40)).

При оценке уровня образования родителей можно сказать, что в 68,1% (n=94) семей хотя бы один родитель имеет высшее образование, о работе на вредном производстве не высказался ни один опрашиваемый.

Таблица 2.7 - Социальная характеристика семей детей с РАС

Показатель	Дети с РАС, соблюдающие БГД n=30		Дети с РАС, не имеющие ограничений в питании n=108		Статистические различия
	n	%	n	%	
Полная семья	20	66,6	64	59,3	$\chi^2 = 0.541$ p= 0,463
Единственный ребёнок в семье	8	26,6	28	25,9	$\chi^2 = 0.007$ p= 0,935
Проживают в г. Воронеж	26	86,6	72	66,6	$\chi^2 = 4.562$ p= 0,033
Родители имеют высшее образование	20	66,6	74	68,5	$\chi^2 = 0.037$ p= 0,848

Приведённые в таблице 2.7 данные показывают, что дети, использующие диетотерапию, статистически значимо чаще проживают в областном центре, что даёт возможность расширить рацион питания детям при исключении глютена/казеина. Стоит отметить, что данные факторы не оказали статистически значимого воздействия при анализе основных результатов исследования.

Для реализации научно-исследовательской работы разработан специальный полуструктурированный рейтинговый опросник гастроинтестинальных симптомов при РАС, валидизация которого в настоящий момент продолжается (приложение 1), вопросы которого касались наличия жалоб со стороны ЖКТ в течение последних 6 месяцев, приверженности к соблюдению диеты, основных результатов её использования, сложностях использования и причинах отказа от БГД. Вопросы о наличии гастроэнтерологической симптоматики адаптированы из опросника, используемого Schneider С.К. с соавторами в 2006 году [305]. Проведена оценка шести симптомов: боль в животе, запор, диарея, вздутие живота, рвота и отрыжка. При затруднениях в ответе на вопрос о наличии боли в животе, возникающей в связи с особенностями основного заболевания или возрастом пациента, родители описывали её в виде эквивалентов: стонет, показывает на живот, ложится, поджав ноги, либо на протяжении периодов испытывает необычное беспокойство, психомоторное возбуждение и другие проявления, не характерные для поведения ребенка. Из чего родители косвенно, путем проб и ошибок делали вывод о том, что у ребенка что-то болит. Консистенция и кратность стула, вздутие живота, рвота, отрыжка легко контролировались родителями. Также мы просили родителей указать на наличие иных жалоб со стороны ЖКТ, не включённых в данный опросник. В основе анкеты лежал принцип визуально-аналоговой оценки каждого из гастроэнтерологических симптомов по пятибальной шкале выраженности симптомов. Значению «ноль баллов» соответствовало отсутствие симптома, «один балл» – симптом отмечался реже одного раза в

месяц, что родителями оценивалось как очень редко, «двум баллам» соответствовала частота 1-2 раза в месяц (редко), «трём баллам» – частота проявлений 3 - 4 раза в месяц (часто), а «четыре балла» – 5 и более раз в месяц (постоянно). Баллы использовались в дальнейшем при проведении статистического анализа и при составлении моделей прогнозирования.

Использовался опросник по вопросам детского питания (CEBQ) (приложение 2). Опросник включает в себя 8 шкал и 35 вопросов, в частности, 4 признака для оценки удовольствия от еды (Enjoyment of food, EF), 4 признака для эмоционального переедания (Emotional over-eating, EOE), 5 показателей, характеризующие реакции за насыщение (Satiety responsiveness, SR), 4 - медлительность при еде (Slowness in eating, SE), 3 признака определяющих желание пить (Desire to drink, DD), 6 - пищевую избирательность (суетливость, нервозность) (Food fussiness, FF), эмоциональное недоедание (Emotional under-eating, EUE) определяется 4 параметрами, а реакция на пищу (Пищевая ответственность) (Food responsiveness, FR) - 5. Ответы оценивались по 5-бальной шкале Лайкерта: 1 - «никогда», 2 – «редко», 3 – «иногда», 4 – «часто», 5 – «всегда». Опросник удобен для оценки пищевого поведения у пациентов с особенностями психоневрологического статуса в связи с тем, что на вопросы опросника предлагается ответить родителям.

В ходе исследования проводили измерение длины и массы тела детей, расчёт индекса массы тела (ИМТ). Далее с использованием программы ВОЗ ANTHRO и ANTHRO Plus (в зависимости от возраста пациентов) осуществлен расчёт значения Z-score длины, массы тела и ИМТ для возраста. Возрастная норма принималась при значении Z-score от -2 до +2 SDS для показателя роста, от -1 до +1 SDS – для индекса массы тела. Легкую недостаточность питания определяли при нахождении показателей в промежутке от -1 до -2 SDS, при <-2 SDS характеризовали результат как умеренная недостаточность питания, а избыток массы тела при значениях в интервале от +1 до +2 SDS, ожирение диагностировалось при уровне

показателя выше +2 SDS. В последующем полученные результаты исследования сравнивались между пациентами различных групп.

### **2.3. Методы лабораторного исследования**

Забор крови у пациентов с РАС осуществлялся на базе медицинского центра «РЕААЛ МЕД», у детей из 3 (контрольной) группы Областной детской клинической больницы №2 в период с сентября 2017 по апрель 2020 года. Кровь забиралась из локтевой вены утром натощак.

Лабораторная часть исследования проведена на базе детской клинической больницы и НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, часть исследований в клинике «РЕААЛ МЕД».

В лабораторной диагностике использовались как «классические» методы диагностики непереносимости глютена и казеина (DQ2 (DQA1\*501 DQB1\*201) и DQ8 (DQA1\*301 DQB1\*302), антитела к глиадину (IgG), антитела к деамидированным пептидам глиадина (IgA), антитела к казеину (IgG)), IgE к глютену, так и новые, использование которых разрешено только для научных исследований, - определение в сыворотке крови глиадоморфинов, казоморфинов, а также интестинального белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), как одного из маркеров степени проницаемости тонкого кишечника, признанного в диагностике изменений у пациентов с целиакией.

Определялось содержание в сыворотке крови IgA для исключения селективного дефицита, что было необходимо для адекватной оценки уровня anti-DPG IgA.

Так же проводилась диагностика нутритивных нарушений с определением стандартных показателей общего анализа крови и концентрации уровней альбумина, сывороточного железа, общего кальция, амилазы, глюкозы, мочевины и креатинина.

Общий и биохимический анализ крови и определение генетической предрасположенности к целиакии выполнены в лаборатории Детской клинической больницы Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко. Общий анализ крови на гематологическом автоматическом анализаторе BC-5300 (Mindrey Bio-Medical, Китай), биохимический анализ крови с использованием колориметрического фотометрического метода на биохимическом автоматическом анализаторе BS-200E (Mindrey Bio-Medical, Китай).

Гаплотипы HLA-системы DQ2 и DQ8 определялись на амплификаторе детектирующем ДТ-прайм и ДТ-лайт (ООО «НПО ДНК-Технология, Россия) с использованием наборов реагентов для выделения ДНК (проба - РАПИД-ГЕНЕТИКА), для типирования генов гистосовместимости человека (HLA) (ООО «НПО ДНК-Технология, Россия) методом полимеразной цепной реакции (врач клинической лабораторной диагностики И.Н. Бузулукина).

Определение общего Ig A, антител к глиадину, деамидированным пептидам глиадин и казеину, IgE к глютену (Наборы производства ЗАО «Вектор-Бест-Юг», ЗАО «БиоХимМак») проведено в клинике «РеалМед» с использованием фотометра микропланшетного формата Multiscan FC, (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) методом иммуноферментного анализа (врач клинической лабораторной диагностики В.И. Соболева).

Исследование концентрации глиадоморфинов, казоморфинов и I-FABP в плазме крови проведено на базе НИИ ЭБМ ВГМУ им.Н.Н. Бурденко методом иммуноферментного анализа (наборы реагентов: Human Gliadorphin, Human Casomorphin, Human I-FABP (ELISA Kit, Hycult Biotech, Нидерланды). Определение проведено на анализаторе «Multiskan Go», (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Значения указанных показателей, расцениваемые в качестве референсного интервала, приведены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 - Референсные значения, исследуемых специфичных лабораторных показателей

Показатель	Нормативные значения	Единицы измерения
IgA	1 - 4 года: 0,2 - 1,0 4 - 7 лет: 0,27 - 1,95 7 - 10 лет: 0,34 - 3,05 10 - 12 лет: 0,53 - 2,04 12 - 14 лет: 0,58 - 3,58 14 - 16 лет: 0,47 - 2,49	г/л
антитела к глиадину (IgG)	0-25	Ед/мл
антитела к деамидированным пептидам глиадина (IgA)	< 7	Ед/мл
антитела к казеину (IgG)	0 - 1	Ед/мл
IgE к глютену	0 – 0,35	кЕдА/л
глиадоморфины	Не имеют референса, оценивались в сравнении со здоровыми сверстниками	нг/мл
казоморфины	Не имеют референса, оценивались в сравнении со здоровыми сверстниками	пг/мл
I-FABP	Не имеют референса, оценивались в сравнении со здоровыми сверстниками	пг/мл
HLA DQ2 / DQ8	не обнаружен / обнаружен	

#### 2.4. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA–version10» (StatSoftInc.) BIOSTAT 2009 Professional и надстройки «анализ данных» Microsoft Excel 2010.

Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и относительного в виде процентов частоты встречаемости. Для сравнения качественных показателей использовали  $\chi^2$ -критерий, в случаях малых частот с поправкой Йейтса.



Для количественных показателей оценивали соответствие закону нормального распределения (Гаусса) с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае если  $p > 0,05$ , то нулевая гипотеза о нормальности распределения не отклонялась; если  $p < 0,05$ , то нулевая гипотеза отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о том, что выборка не подчиняется нормальному закону.

Количественные показатели описаны средними значениями и их стандартными отклонениями, в случаях расхождения распределения от нормального с указанием значений медианы, верхнего и нижнего квартилей (25; 75 процентилей, min; max) или с указанием среднего значения и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $\sigma$  – стандартное отклонение.

В случае Гауссовского распределения значений для сравнения выборок использовался параметрический дисперсионный анализ. В ряде случаев выполнена трансформация Бокса-Кокса для приведения к нормальному распределению значений и расчёта статистической значимости методами дисперсионного анализа и с использованием критерия Ньюмена-Кейлса с целью исключения влияния факторов случайного распределения показателей на статистическую значимость.

Для определения взаимосвязи между параметрами проводился расчёт значения коэффициента корреляции Пирсона, регрессионное моделирование. Данный подход позволяет не только получить регрессионную прямую для пары параметров, но и найти коэффициент корреляции, явно показывающий наличие взаимосвязи между исследуемыми параметрами.

Также для анализа использовалось построение трехмерной поверхности в инструменте парных корреляций для повышения качества статистической обработки результатов исследования. Для данных, не подчиняющихся закону Гаусса, был применен непараметрический коэффициент Спирмена.

Для сравнения независимых выборок использован непараметрический одномерный дисперсионный анализ на основе критерия Краскела-Уоллиса (H) и критерий Манна-Уитни (U) для попарных сравнений.

Критическим уровнем статистической значимости считали значение 0,05. При  $p > 0,05$  не отклонялась нулевая гипотеза об отсутствии различий между исследуемыми группами, при  $p < 0,05$  – нулевая гипотеза об отсутствии различий между исследуемыми группами отклонялась и принималась альтернативная гипотеза о существовании статистической разницы.

## **Глава 3. СОСТОЯНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

### **3.1. Гастроэнтерологические нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от использования диетотерапии**

На первом этапе исследования нами определялись наличие, характер и частота жалоб со стороны ЖКТ у детей с РАС, приверженность к диетотерапии и основные сложности при её соблюдении. Все родители детей с РАС прошли анкетирование по специально разработанной анкете.

Для сравнительной оценки частоты и выраженности симптомов поражения ЖКТ обследованные дети разделены на две группы:

- пациенты с РАС, соблюдающие БГД более 6 месяцев, составили 1 группу, в которую вошли 30 человек, в т.ч. чел. БКД 18 детей;
- дети с РАС, придерживающиеся обычного рациона питания, включены во 2 группу, в неё вошло 108 пациентов.

Все дети, включенные в исследование, имели хотя бы одну жалобу на изменения со стороны ЖКТ, при этом у каждого второго ребёнка с РАС имелась значимая гастроэнтерологическая симптоматика, характеризующаяся рецидивирующим или персистирующим характером течения (53,3%, 73 из 138 пациентов). У остальных больных РАС встречались жалобы на нарушения ЖКТ, которые при анкетировании родители характеризовали как редкие, кратковременные, эпизодические, не нарушающие состояния ребёнка (46,7%). При проведении исследования нами установлено, что только 34,7% (n=48) пациентов обращались к врачу по поводу нарушений ЖКТ, при этом только 25,4% (n=35) проходили дополнительное обследование по назначению врача. Обследование включало изучение копрограммы, кал на яйца гельминтов, соскоб на энтеробиоз, ультразвуковое исследование гепатопанкреодуоденальной зоны, биохимический анализ крови. Отметим, что не применялись информативные, но инвазивные эндоскопические и другие методы из-за особенностей детей,

связанных с основным заболеванием. Среди диагнозов, установленных ранее детям, родители указали на наличие функционального запора (9,4%, n=13), синдрома раздражённого кишечника (11,6%, n=16), гастрита/гастродуоденита неуточненного (8,7%, n=12), функционального расстройства кишечника неуточненного (5,1%, n=7).

Для уточнения характера влияния диетотерапии на наличие жалоб со стороны ЖКТ у детей, соблюдающих диетотерапию, в зависимости от приверженности к дополнительному использованию БКД наряду с БГД, нами проведён анализ гастроэнтерологических проявлений внутри первой группы пациентов (табл.3.1).

Таблица 3.1 - Частота жалоб на гастроэнтерологические нарушения у детей с РАС, использующих диетотерапию

Симптомы гастроэнтерологических нарушений	Периодичность симптома	Дети с РАС, соблюдающие БГД (n=12)		Дети с РАС, соблюдающие БГД/БКД (n=18)		Статистические различия
		n	%	n	%	
Боль в животе	Не испытывают, очень редко	7	58,4	9	50	$\chi^2 = 0.201$ p=0,655
	Редко	5	41,6	9	50	$\chi^2 = 0.201$ p=0,655
	Часто	0	0	0	0	-
	Постоянно	0	0	0	0	-
Запоры	Не испытывают, очень редко	4	33,4	4	22,2	$\chi^2 = 0.455$ p=0,501
	Редко	5	41,6	7	38,9	$\chi^2 = 0.023$ p=0,880
	Часто	3	25	7	38,9	$\chi^2 = 0.625$ p=0,430
	Постоянно	0	0	0	0	-

Продолжение таблицы 3.1

Диарея	Не испытывают, очень редко	1	8,4	4	22,2	$\chi^2 = 1.000$ $p=0,318$
	Редко	6	50	12	66,7	$\chi^2 = 0.833$ $p=0,362$
	Часто	5	41,6	2	11,1	$\chi^2 = 3.758$ $p=0,053$
	Постоянно	0	0	0	0	-
Вздутие живота, метеоризм	Не испытывают, очень редко	1	8,4	5	27,7	$\chi^2 = 1.701$ $p=0,193$
	Редко	11	91,6	11	61,1	$\chi^2 = 3.438$ $p=0,064$
	Часто	0	0	2	11,2	$\chi^2 = 1.429$ $p=0,232$
	Постоянно	0	0	0	0	-
Рвота	Не испытывают, очень редко	6	50	8	44,4	$\chi^2 = 0.089$ $p=0,766$
	Редко	6	50	10	55,6	$\chi^2 = 0.089$ $p=0,766$
	Часто	0	0	0	0	-
	Постоянно	0	0	0	0	-
Отрыжка	Не испытывают, очень редко	5	41,6	6	33,4	$\chi^2 = 0.215$ $p=0,643$
	Редко	4	33,4	7	38,9	$\chi^2 = 0.096$ $p=0,758$
	Часто	3	25	5	27,7	$\chi^2 = 0.028$ $p=0,867$
	Постоянно	0	0	0	0	-
Прочие жалобы		8	66,7	12	66,7	$\chi^2 = 0.000$ $p=1,000$

При сравнении влияния использования БКД наряду с БГД на частоту жалоб со стороны ЖКТ статистически значимых изменений не выявлено,

хотя можно отметить, что дети, использующих только БГД реже жалуются на наличие отрыжки, но чаще страдают диареей и вздутием живота/ метеоризмом.

В связи с тем, что гастроэнтерологические симптомы не отличались в зависимости от типа диетотерапии, мы продолжили выявление контрастов в частоте жалоб со стороны ЖКТ у пациентов 1 и 2 групп, т.е. у соблюдающих диету и у пациентов, не имеющих ограничений в питании (табл.3.2).

Таблица 3.2 - Частота жалоб на гастроэнтерологические нарушения у детей с РАС

Симптомы гастроэнтерологических нарушений	Периодичность симптома	Дети, соблюдающие диетотерапию n=30		Дети, не имеющие ограничений в питании n=108		Статистические различия
		n	%	n	%	
Боль в животе	Не испытывают, очень редко	16	53,4	17	15,7	$\chi^2 = 18.236$ $p < 0,001$
	Редко	14	46,6	50	46,4	$\chi^2 = 0.001$ $p = 0,972$
	Часто	0	0	31	28,7	$\chi^2 = 11.106$ $p < 0,001$
	Постоянно	0	0	4	3,7	$\chi^2 = 1.144$ $p = 0,285$
	Затрудняются ответить	0	0	6	5,5	-
Запоры	Не испытывают, очень редко	8	26,7	26	24,0	$\chi^2 = 0.085$ $p = 0,771$
	Редко	12	40,0	38	35,3	$\chi^2 = 3.247$ $p = 0,072$
	Часто	10	33,3	31	28,7	$\chi^2 = 0.241$ $p = 0,624$
	Постоянно	0	0	13	12,0	$\chi^2 = 3.987$ $p = 0,046$

Продолжение таблицы 3.2

Диарея	Не испытывают, очень редко	5	16,7	23	21,3	$\chi^2 = 0.311$ $p = 0,577$
	Редко	18	60,0	60	55,6	$\chi^2 = 0.189$ $p = 0,664$
	Часто	7	23,3	12	11,1	$\chi^2 = 0.499$ $p = 0,656$
	Постоянно	0	0	13	12,0	$\chi^2 = 3.987$ $p = 0,046$
Вздутие живота, метеоризм	Не испытывают, очень редко	6	20,0	52	48,1	$\chi^2 = 10.131$ $p = 0,002$
	Редко	22	73,3	40	37,1	$\chi^2 = 12.501$ $p < 0,001$
	Часто	2	6,7	10	9,6	$\chi^2 = 0.199$ $p = 0,656$
	Постоянно	0	0	6	5,5	$\chi^2 = 1.648$ $p = 0,200$
Рвота	Не испытывают, очень редко	14	46,6	69	63,9	$\chi^2 = 2.905$ $p = 0,089$
	Редко	16	53,4	39	36,1	$\chi^2 = 2.905$ $p = 0,089$
	Часто	0	0	0	0	-
	Постоянно	0	0	0	0	-
Отрыжка	Не испытывают, очень редко	11	36,7	51	47,2	$\chi^2 = 1.057$ $p = 0,304$
	Редко	11	36,7	36	33,0	$\chi^2 = 0.116$ $p = 0,734$
	Часто	8	26,6	12	11,5	$\chi^2 = 4.780$ $p = 0,029$
	Постоянно	0	0	9	8,3	$\chi^2 = 2.674$ $p = 0,102$
Прочие жалобы		20	66,6	98	90,7	$\chi^2 = 10.980$ $p < 0,001$

Для детей с РАС, использующих диетотерапию, наиболее частой жалобой является диарейный синдром, на который указали 83,3% опрошенных родителей (n=25), при этом у подавляющего большинства детей (18 чел., 60%) диарея характеризовалась как редкая (1-2 раза в месяц), и только у каждого 4-5 ребёнка (7 чел., 23,3%) как частая (3-4 раза в месяц) и ни у одного больного не носила постоянного характера (5 и более раз в месяц). Метеоризм (вздутие живота, урчание) имелось у 80% пациентов (n=24), но, как уже указывалось, у большинства симптом проявлялся редко (73,3%, n=22). Следующей по частоте жалобой для детей 1 группы являлось наличие запора (73,3%, n=22), при этом каждый третий ребенок имел частую задержку стула (33,3%, n=10). Другие симптомы беспокоили пациентов первой группы реже.

Наиболее распространенным гастроэнтерологическим симптомом для детей с РАС, не имеющих ограничений в питании, является болевой синдром, который отмечают 78,8% (85чел.) опрошенных соответственно. Каждый второй родитель (46,4%, 44,5%) охарактеризовал эти боли как редкие, а каждый четвёртый (28,7%, 27,8%) как частые (3-4 раза в месяц). У 5,5% детей (n=6) родители не могут верифицировать/идентифицировать боль в связи с возрастом и особенностями течения основного заболевания, поэтому число детей, имеющих болевой синдром, возможно, несколько больше описанных результатов.

Как и у детей 1 группы нарушения стула является одной из наиболее распространённых жалоб у пациентов, не имеющих ограничений в питании. Жалобы на учащённый и разжиженный стул имеют 78,7% (n=85) детей второй группы, при этом 55,6% (n = 60) отмечают, что это бывает редко (1-2 раза в месяц). Важно отметить, что у каждого пятого ребёнка этой группы диарея характеризовалась как частая (11,1%, n=12) или постоянная (12,0%, n=13). Жалобы на запоры предъявляют 76% родителей пациентов 2 группы (n=82): каждый третий ребенок испытывает редкие запоры (35,3%, n=38),



каждый четвёртый (28,7%, n=31) частые, а каждый десятый (12%, n=13) постоянные запоры.

Стоит заметить, что дети второй группы в 1,3 раза чаще испытывают иные жалобы со стороны ЖКТ (66,6% (n=20) и 90,7% (n=98). Преобладающим симптомом у всех детей являлось избирательность в еде. Среди прочих жалоб на изменения в состоянии ЖКТ 3 родителей (10%) в первой группе отмечают аллергические реакции у своих детей, во второй группе данный симптом имеет место быть 18 опрошенных (16,7%), также во второй группе 8 родителей (7,4%) указывают на наличие неприятного запаха изо рта, и 29 (26,8%) - наличие частиц непереваренной пищи в стуле.

Сравнительный анализ частоты симптомов между группами позволил выявить некоторые статистически значимые различия (табл.3.1). Так, в 1 группе на БГД больше детей, которые не испытывают боли в животе или они бывают очень редко ( $p=0,008$ ), не выявлено пациентов с частыми абдоминальными болями ( $p<0,001$ ). Среди диспептических симптомов отметим, что отсутствовали запоры и диарея, которые характеризовались родителями как постоянные ( $p=0,046$ ), хотя по другой частоте этих симптомов значимых различий не выявлено. Несколько неожиданными для нас получились данные по другим симптомам – меньшее число пациентов в 1 группе, у которых не отмечался метеоризм ( $p=0,002$ ) и большее, у которых он был и оценивался как редкий ( $p<0,001$ ), а также частая отрыжка ( $p=0,029$ ). Вероятно, эти симптомы связаны с самой БГД.

При оценке суммарного значения гастроэнтерологических жалоб у детей обеих групп можно заметить, что максимальная сумма баллов у пациентов, использующих диетотерапию, составляет 16, данное количество баллов имеют 6,7% (n=2) детей, а среди детей, не имеющих ограничений в питании, имеют сумму баллов выше 16 имеют статистически значимо большее количество обследованных, их число составляет 16,6% (n=18) ( $\chi^2= 5.027$ ,  $p=0,025$ ), также выявлены статистически значимые различия в частоте

встречаемости жалоб со стороны ЖКТ между группами в интервале 17-19 баллов ( $\chi^2=3.987$ ,  $p=0,046$ ).

Стоит также отметить, что чаще всего пациенты, соблюдающие диету, имеют суммарное значение баллов на уровне 11-13 ( $n=12$ , 40%), а среди детей, не имеющих пищевых ограничений, наиболее часто встречалось суммарное количество жалоб на уровне 8-10 баллов (табл. 3.3).

Таблица 3.3 - Суммарное число жалоб на гастроэнтерологические нарушения у детей с РАС

Суммарное значение гастроэнтерологических жалоб	Дети с РАС, соблюдающие БГД $n=30$		Дети с РАС, не имеющие ограничений в питании $n=108$		Статистические различия
	$n$	%	$n$	%	
8-10	10	33,3	40	37	$\chi^2=0.139$ , $p=0,709$
11-13	12	40	28	25,9	$\chi^2=2.259$ $p=0,133$
14-16	8	26,7	22	20,5	$\chi^2=0.177$ $p=0,674$
17-19	0	0	13	12	$\chi^2=3.987$ $p=0,046$
20-21	0	0	4	3,7	$\chi^2=1.144$ $p=0,285$
23-25	0	0	1	0,9	$\chi^2=0.280$ $p=0,597$

Таким образом, анализ наличия у детей с РАС симптоматики со стороны ЖКТ показал, что все опрошенные родители отметили у своего ребенка хотя бы одну гастроэнтерологическую жалобу, однако особый интерес и озабоченность вызывает выявленный нами факт наличия рецидивирующих и персистирующих симптомов у каждого второго ребёнка (53,3%) с РАС. При этом только 34,7% ( $n=48$ ) пациентов обращались к врачу по поводу нарушений ЖКТ и лишь 25,4% проходили дополнительное обследование,

что связано с особенностями течения основного заболевания. Выявлены статистически значимые различия в частоте жалоб в зависимости от соблюдения БГД: при отсутствии диетотерапии у каждого 7 пациента не отмечается болевого абдоминального синдрома, тогда как лишь каждый 2-3 ребенок испытывал боли в животе ( $p < 0,05$ ).

У детей с РАС, соблюдающих диетотерапию, наиболее часто встречается диарейный синдром (86,6%) и вздутие живота / метеоризм (80%). Среди жалоб на состояние ЖКТ у пациентов 2 группы лидируют болевой синдром (84,3%), диарея встречается также у 78,7% пациентов 2 группы. Запоры имеются приблизительно с одинаковой частотой в обеих группах (73,3% vs 75,4%), но при этом постоянный запор и диарею статистически значимо чаще имеют пациенты без ограничений в питании ( $p = 0,046$ ). Метеоризм статистически значимо больше распространен у детей 1 группы (80% vs 51,9%,  $p = 0,002$ ), но дети 1 группы данный симптом испытывают зачастую эпизодически, в отличие от пациентов без ограничений в питании (73,4% vs 37,1%,  $p < 0,001$ ).

У пациентов, соблюдающих БГД, отмечается меньше жалоб со стороны ЖКТ, симптоматика проявляется реже, носит кратковременный или эпизодический характер, не нарушает общее состояние ребёнка. Статистически значимо реже встречается болевой синдром. В целом жалобы у детей с РАС, не имеющих ограничений в питании, носят более частый характер и имеют более разнообразный характер ( $p < 0,05$ ).

### **3.2. Использование диетотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра**

Для оценки наличия и выраженности гастроэнтерологической симптоматики у детей, страдающих РАС, родителям предлагалось ответить на вопросы специально разработанной анкеты, которая приведена в приложении.

В результате анкетирования установлено, что все опрошенные родители детей с РАС знают о БГД / БКД как об дополнительном способе терапии РАС и даже более половины опрошенных (56,5%, n=78) в разное время соблюдали её, но затем прекратили. На момент обследования БГД продолжительностью более 6 месяцев соблюдали 21,7% детей (n=30), из них 60% (18 чел. из 30) использовали так же БКД, а 78,3% опрошенных (n=108) не имели ограничений в питании. Среди родителей, чьи дети используют диетотерапию, 73,3% анкетированных (n=22) отмечают положительный клинический эффект в течение первого месяца пищевых ограничений, 20% родителей (n=6) отметили изменения в течение первого полугодия диеты и 6,7% (n=2) – более чем через 6 месяцев.

Основными трудностями применения БГД и, как следствие, отказ от дальнейшего использования диетотерапии родители назвали:

- противоречивую информацию об эффективности диетотерапии - n=127;
- дополнительную нагрузку психологическую на ребёнка и членов его семьи (истерики, проявление агрессии) – n=107;
- высокую стоимость безглютеновых продуктов и ограниченный доступ – n=93;
- невозможность разнообразить рацион питания ребенка – n=56;
- отсутствие информации о содержании глютена в продуктах – n=52

(рис.3.1).

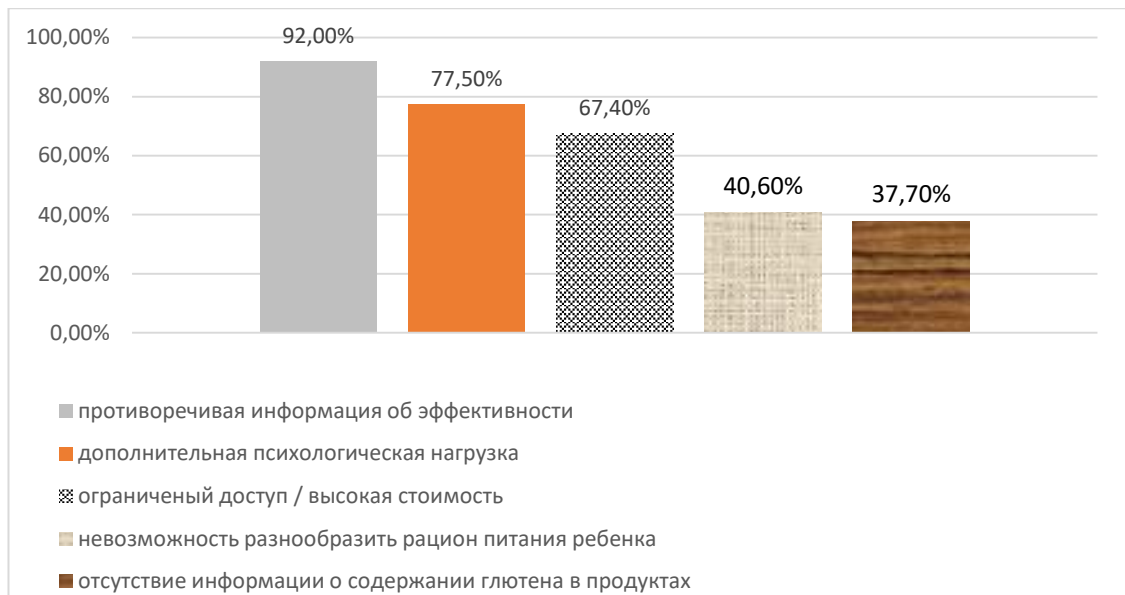


Рисунок 3.1 – Причины отказа от использования / основные трудности при соблюдении безглютеновой диеты

Согласно данным родительского опроса эффективность от ограничений в питании можно условно разделить на 2 составляющих. Во-первых – положительная динамика нарушений со стороны ЖКТ: нормализация консистенции и кратности стула, улучшение аппетита и повышение рациона питания, снижение газообразования и отрыжки. Во-вторых – улучшение психоневрологического статуса/социализации, при этом родители отмечают повышение усидчивости, а, следовательно, способности к обучению ребенка, улучшение сна, снижение общей возбудимости. Если до введения диеты некоторые родители описывают состояние ребенка как «затуманенный ум», «как пьяный», то после начала соблюдения диеты отмечают повышение концентрации внимания.

В среднем эффективность от диетотерапии родители детей отмечают через 2 месяца от начала её использования. Следует особенно отметить, что эффективность диетотерапии и срок наступления клинического эффекта во многом зависит от возраста начала диеты: чем раньше ребенок стал соблюдать диету, тем скорее родителями отмечался результат. При определении взаимосвязи возраста ребенка, в котором начата диетотерапия,

и периода наступления первых динамических изменений в состоянии здоровья (со слов родителей) установлено, что коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ) равен 0,754, связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока - высокая ( $p < 0,05$ ).

Приведём пример клинического случая эффективного использования БГД у ребенка с РАС.

Артём Н. 7 лет 4 месяцев поступил в детскую клиническую больницу ВГМУ им. Н.Н. Бурденко для проведения комплексного обследования по поводу низкорослости (SDS роста составила -2,27). Кроме этого, ребёнку в 2,5 года установлен диагноз РАС. При поступлении жалобы на снижение темпов роста, расторможенность, гиперактивность, периодический метеоризм, запоры, плохой аппетит, головные боли.

Анамнез жизни: ребенок от 3 беременности, протекавшей без особенностей, 3 срочных родов. Предыдущие беременности завершились срочными родами, дети здоровы. Артем Н. на 1 году жизни рос и развивался в соответствии с возрастом. Профилактические прививки проведены до 3 лет по индивидуальному календарю по желанию родителей. Все ближайшие родственники соматически и психически здоровы. После года ребенок начал отставать в росте от сверстников. Мамой отмечались также особенности психоневрологического статуса, такие как отсутствие улыбки, в полуторогодовалом возрасте выявлена задержка развития речи. В дальнейшем, мама отмечает, что ребенок стал выбирать одни и те же маршруты, подолгу наблюдать за машинами, не шёл на контакт с окружающими, сведена к минимуму активная и понимаемая речь. В 2,5 года на консультации детского психиатра мальчику установлен диагноз РАС.

При постановке диагноза психиатром не давались рекомендации о включении диетотерапии в комплекс терапевтических мероприятий. После самостоятельного изучения методов терапии РАС через полгода после постановки диагноза (в возрасте 3-х лет), родители дополнили диетотерапией терапевтический комплекс, предложенный психиатром. Со слов мамы, в

течение первых 2 недель от начала исключения глютена стал отмечаться положительный эффект. У мальчика улучшился стул, значительно уменьшились метеоризм, отрыжка, а также он стал более контактным с родственниками, особенно с сестрами, начал проявлять интерес к окружающему, улучшился сон. Мальчик воспринял новый рацион относительно легко, психологических трудностей не было, ему сложно дался отказ от макаронных изделий, но родители стали заменять их специализированными безглютеновыми изделиями. Ребенок находился на БГД около 6 месяцев с постепенно нарастающей положительной динамикой.

В возрасте 3,5 лет родители обратились к за консультацией к детскому гастроэнтерологу с целью уточнения целесообразности использования БГД. Основываясь на «отсутствии убедительных данных о наличии целиакии», гастроэнтерологом отменена диетотерапия. Спустя один месяц после перехода ребенка на обычный рацион питания родители стали отмечать медленно прогрессирующее ухудшение состояния. Признаки нарушения со стороны ЖКТ стали отмечаться в течение первого месяца – появились запоры, вздутие, урчание в животе, позже стали беспокоить периодические боли. Помимо желудочно-кишечных нарушений стали отмечаться и психоневрологические: со слов мамы мальчик находился «в опьяненном состоянии», отсутствие концентрации внимания сказалось на способности к обучению. Постепенно ребенок прекратил понимать обращенную к нему речь, значительно сузился рацион питания: отдавая предпочтение молоку, мальчик начал отказываться от других продуктов питания.

Когда мальчику исполнилось 5 лет на фоне нарастающих ухудшений общего состояния и психоневрологической симптоматики, мама самостоятельно вновь вернулась к использованию БГД, а также к ограничению употребления казеина. В течение месяца улучшилось состояние ЖКТ – значительно уменьшились вздутия, болевые ощущения, более регулярным и мягким стал стул. Спустя 5-6 месяцев после начала БГД/БКД родителями отмечен первый положительный результат: мальчик начал

понимать обращенную к нему речь, существенно пополнился собственный словарный запас, Артем стал чаще контактировать со сверстниками, по-прежнему отдавая предпочтение общению с сестрами, повысилась концентрация внимания, что позволило отметить в дальнейшем положительную динамику в обучаемости. В возрасте 5 лет 9 месяцев родители повторно обратились за консультацией к детскому гастроэнтерологу. Ребенок проконсультирован профессором А.А. Звягиным, в результате чего с учётом эффективности диетотерапии рекомендовано продолжить её строгое соблюдение, несмотря на невозможность установить конкретную форму непереносимости глютена из-за длительной БГД.

На момент настоящей госпитализации строгое соблюдение БГД/БКД составляло более 2 лет. Мальчик ходил в детский сад компенсирующего типа и посещал секцию хоккея. Родители отмечали хорошую память, Артем посещал подготовительные занятия для поступления в 1 класс общеобразовательной школы.

При осмотре рост 111,5 см, масса тела составляет 20 кг, индекс массы тела равен 16,13. Кожа бледно-розовая, отмечается гиперпигментация в паховой области и коленных суставов, также наблюдаются локальные участки гиперемии с зудом. Сердечные тоны звучные, ритмичные, выслушивается негрубый систолический шум. По другим органам и системам без особенностей. Ребёнку выполнено комплексное обследование, которое позволило установить диагноз: Гипопитуитаризм. Низкорослость (SDS -2,27), тотальный СТГ – дефицит. Вторичный гипокортицизм, субклиническая форма. Диффузный нетоксический зоб 0 -1 степени, эутиреоз. Атопический дерматит, детская форма, ограниченный, обострение. Особенности строения подклапанных структур митрального клапана. Расстройство аутистического спектра.

В дальнейшем ребёнок включен в данное диссертационное исследование, в связи с чем проведено специальное обследование, при этом получены следующие результаты:



- Типирование HLA II класса, локус DQA1 и DQB1: результат - DQA1 (\*0102, \*0301); DQB1(\*0303, \*0502/\*0504), аллелей предрасположенности к целиакии не обнаружено;
- антитела к деамидированным пептидам глиадины Ig A не превышают референс (0 - 10 Ед/мл) и находятся на уровне 4,73 Ед/мл;
- иммуноглобулин А в пределах нормы (0,7 - 4,5 мг/мл) и составляет 3,61 мг/мл;
- антитела к глиадину Ig G также не превышают референсный интервал (0 - 25 Ед/мл) и составляют 0,73 Ед/мл.

Исходя из результатов лабораторной диагностики можно с высокой долей вероятности (95-98%) исключить целиакию, удостоверить высокую степень приверженности к использованию строгой БГД, а в качестве возможного механизма клинической эффективности БГД предположить нецелиакийную неаллергическую чувствительность к глютену.

Описанный клинический случай демонстрирует значение персонализированного подхода к назначению диетотерапии детям с РАС, потребность в проведении диагностического исследования до её начала с целью выявления какой-либо формы непереносимости глютена.

В процессе исследования мы встретились с другим клиническим случаем, когда родителями принято решение отказаться от БГД и вернуться к привычному рациону питания, т.к. безглютеновое питание не привело к быстрому улучшению состояния и сопровождалось ухудшением психоневрологического состояния.

Мальчик Ярослав Б., 5 лет. На момент осмотра жалоб на соматическое здоровье нет, физическое развитие среднее гармоничное. Анамнез жизни: ребенок от 2 беременности, протекавшей без особенностей, 2 срочных родов. Предыдущая беременность завершилась срочными родами, брат здоров. До возраста 1 года Ярослав рос и развивался в соответствии с возрастом. Профилактические прививки проведены согласно национальному календарю. Ближайшие родственники соматически и психически здоровы. На втором

году жизни родители стали замечать стереотипность поведения, ограниченную активную и понимаемую речь, избирательность аппетита (ребенок употреблял в пищу только булки определенного производителя от другой пищи отказывался). РАС диагностировано психиатром в возрасте 3 лет.

Из анамнеза известно, что в возрасте 4-х лет 5 месяцев по рекомендации знакомых родители стали исключать употребление глютена ребенком. На момент начала БГД у ребенка имелись жалобы на плохой аппетит, неприятный запах изо рта, частые запоры, иногда кал с примесью крови, вздутие живота. За консультацией к гастроэнтерологу родители не обращались, никаких дополнительных обследований на предмет наличия непереносимости глютена не выполнялось. Мальчик придерживался диетотерапии в течение 1 месяца, за этот период родители не отметили улучшения со стороны ЖКТ, но ребенок стал более беспокойным, плаксивым, появилась агрессия, снизились коммуникативные способности, мальчик требовал любимые булки определенного производителя. Родители приняли решение отказаться от БГД для ребенка.

Мальчик включен в данное диссертационное исследование, в связи с чем проведено специальное обследование, при этом получены следующие результаты:

- Типирование HLA II класса, локус DQA1 и DQB1: результат - DQA1(\*0103, \*0201); DQB1 (\*02,\*0602-8), обнаружены аллели предрасположенности к целиакии (гаплотип DQ2.2);
- антитела к деамидированным пептидам глиадина Ig A не превышают референс (0 - 10 Ед/мл) и находится на уровне 0,53 Ед/мл;
- иммуноглобулин А в пределах нормы (0,7 - 4,5 мг/мл) и составляет 2,41 мг/мл;
- антитела к глиадину Ig G также не превышают референсный интервал (0 - 25 Ед/мл) и составляют 1,61 Ед/мл.

По результатам лабораторной диагностики выявлен маркер генетической предрасположенности к целиакии, но серологических данных за её наличие не выявлено, что подтверждено и клинически пробой с БГД.

Таким образом, несмотря на относительно раннее начало использования БГД, улучшения со стороны ЖКТ не отмечено, а психологическое состояние ухудшилось, диета явилась стрессовым фактором для ребенка. В данном случае соблюдение диеты продолжалось только 1 месяц, что усложняет оценку эффективности использования БГД. Данное клиническое наблюдение демонстрирует также сложности применения безглютенового питания у данного контингента больных и необходимость персонифицированного индивидуального подхода к назначению диетотерапии. Применение БГД у детей с РАС должно быть обосновано, назначено врачом и проводится под его контролем, самостоятельное использование БГД родителями ограничивает возможность объективной оценки необходимости диеты и динамики симптомов при её использовании.

При проведении исследования нами впервые определены сложности соблюдения диеты у детей с РАС. Большинство детей, придерживающихся диетотерапии ежедневно употребляют специализированные безглютеновые продукты, но родители выделяют следующие сложности в их регулярном употреблении: сложный переход ребенка на специализированные продукты питания, проявляющийся стрессовой реакцией, вплоть до истерик, агрессии, неуправляемости при переходе на БГД отметили 70 из 78 родителей детей, которые когда-либо пробовали соблюдать диету. Родители отмечают (рис.3.2):

- недостаточное количество информации о наличии (n=84);
- мало центров реализации таких продуктов (n=76);
- не нравятся вкусовые качества продуктов (n=69);
- их высокая стоимость (n=91);

- сложность организации и контроля питания в детских учреждениях (детский сад / школа / пребывание у родственников) (n=102).

Согласно данным анкетирования, семьи, где растёт ребёнок с РАС, испытывают те же трудности, которые отмечают многие дети, использующие БГД, среди них дополнительная психологическая нагрузка на ребенка / семью; невозможность разнообразить рацион питания ребенка; труднодоступность безглютеновых продуктов, но наличие психологических трудно контролируемых психических реакций отмечают исключительно родители пациентов с РАС.

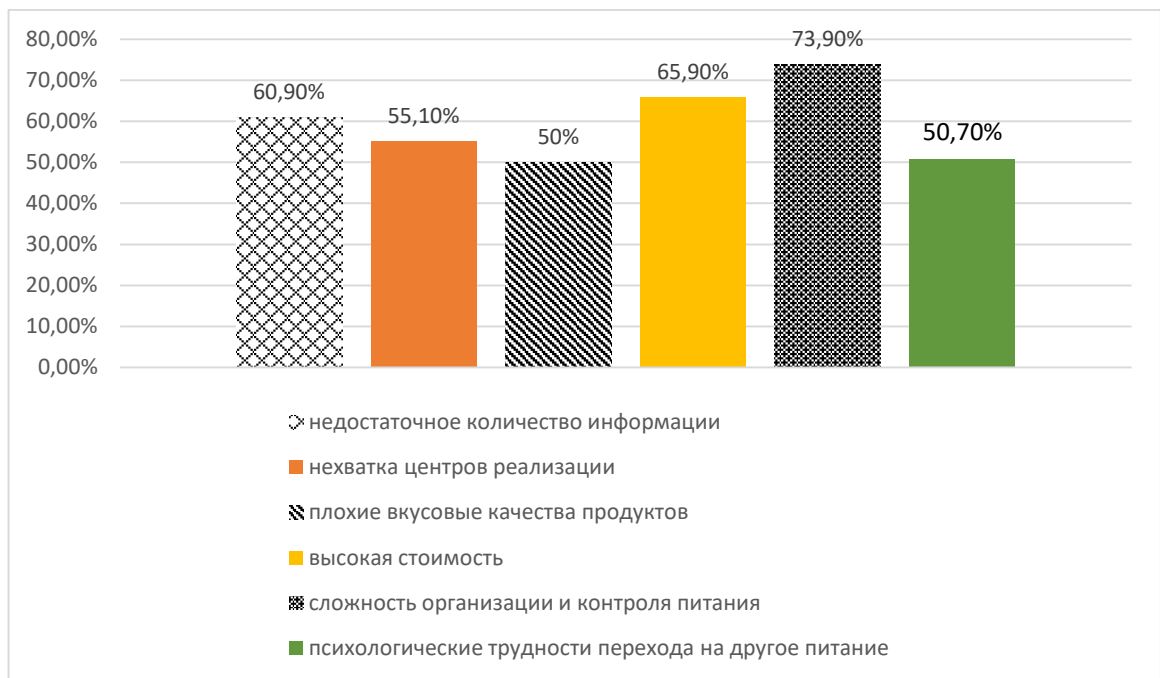


Рисунок 3.2 - Основные сложности в регулярном употреблении специализированных безглютеновых продуктов пациентами с РАС

Проведённое исследование показывает, что все родители детей с РАС знают о диетотерапии как об альтернативном способе терапии РАС, а 56,5% в разное время придерживались её соблюдению. На момент обследования БГД продолжительностью более 6 месяцев соблюдали 21,7% детей, из них 60% (18 чел. из 30) использовали так же БКД. Среди родителей, чьи дети

используют диетотерапию, 73,3% анкетированных (n=22) отмечают положительный клинический эффект в первый месяц пищевых ограничений, 20% родителей (n=6) отметили изменения в течение первого полугодия диеты и 6,7% (n=2) – более чем через 6 месяцев. В среднем эффективность диетических ограничений отмечается через 2 месяца от начала диеты во многом зависит от возраста начала диеты: чем раньше ребенок стал соблюдать диету, тем скорее родителями отмечался результат ( $\rho=0,754$ ,  $p<0,05$ ).

Подавляющее большинство родителей (92%) считают, что противоречивая информация об эффективности диетотерапии является основным препятствием для использования БГД у детей с РАС. Также стоит отметить, что дополнительную психологическую нагрузку на ребёнка и членов его семьи (беспокойство, проявление агрессии) при ограничении глютена считают трудностью диетотерапии 77,5% опрошенных. Остальные причины во многом схожи с теми же сложностями, с которыми сталкиваются родители, чьи дети страдают целиакией, среди них высокая стоимость безглютеновых продуктов и ограниченный доступ к ним, невозможность разнообразить рацион питания ребенка, отсутствие информации о содержании глютена в продуктах [9].

### **3.3. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как маркер состояния проницаемости тонкой кишки у детей с расстройствами аутистического спектра**

I-FABP является ранним и диагностически значимым маркером повреждения энтероцитов, повышение которого в сыворотке крови отмечается при повреждении эпителия тонкой кишки. Роль белка в диагностике ППК при повреждении эпителия на фоне различной патологии активно изучается в последние годы. Диагностика наличия повреждения энтероцитов у пациентов с РАС как одного из возможных механизмов ППК будет способствовать детализации взаимосвязи между повышенной

проницаемостью и развитием гастроэнтерологической симптоматики у детей, а также уточнению роли диетотерапии при РАС.

Изучение содержания I-FABP у детей с РАС проведено в зависимости от соблюдения больными диеты – у 36 пациентов при БГД более 6 месяцев и у 49 - при обычном питании, контрольную группу составили 145 условно здоровых детей.

У детей, приверженных к диетотерапии, минимальное значение I-FABP составило 48,23 пг/мл, максимальное – 521,1 пг/мл, при среднем значении 156,2 пг/мл ( $m=197,20$ ), медиана находилась на уровне 107,4 [92,70; 197,20] пг/мл. Распределение значений содержания данного показателя в сыворотке крови представлено на рисунке 3.3. Зависимости уровня показателя от возраста в данной группе не выявлено ( $r=-0,0357$ ,  $p=0,871$ ).

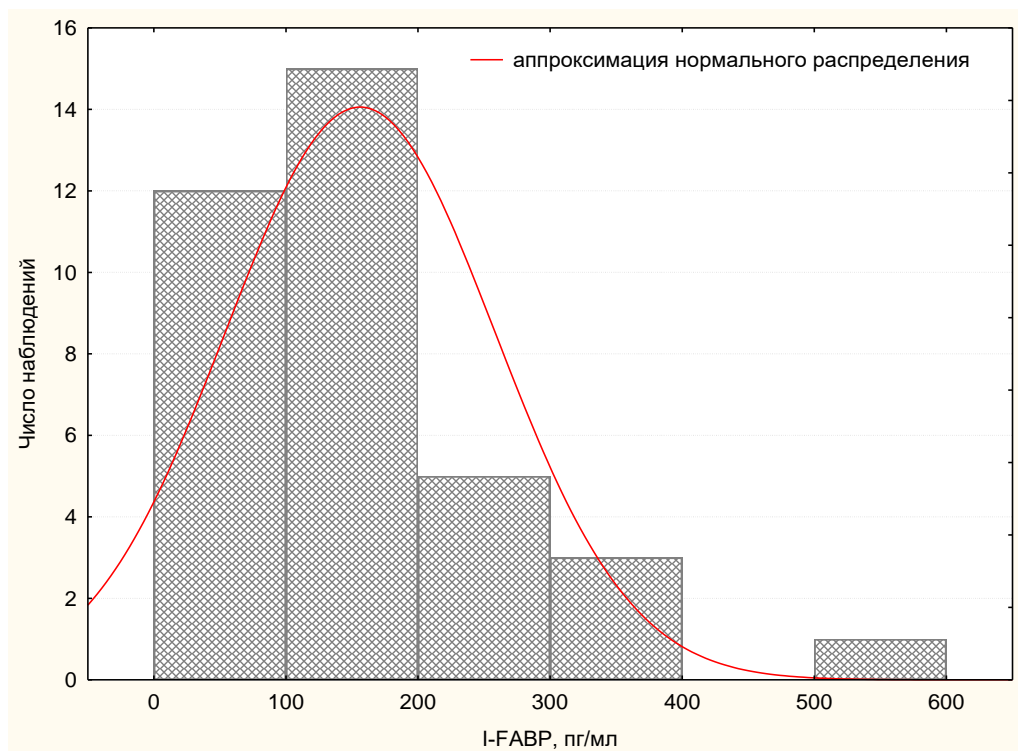


Рисунок 3.3 - Распределение I-FABP в группе детей с РАС, придерживающихся соблюдению БГД

Среднее значение I-FABP у пациентов с РАС, не имеющих ограничений в питании, определено на уровне 528,26 пг/мл ( $m=36,56$ ), при минимальном значении – 70,5 пг/мл, максимальном – 1115 пг/мл, медиана находилась на

уровне 601 [295,7; 715,3]) пг/мл. Распределение значений не подчиняется Гауссовскому и представлено на рис. 3.4. Зависимости изменения показателя от возраста в данной группе, также как в первой группе, не выявлено ( $r=0,1097$ ,  $p=0,489$ ).

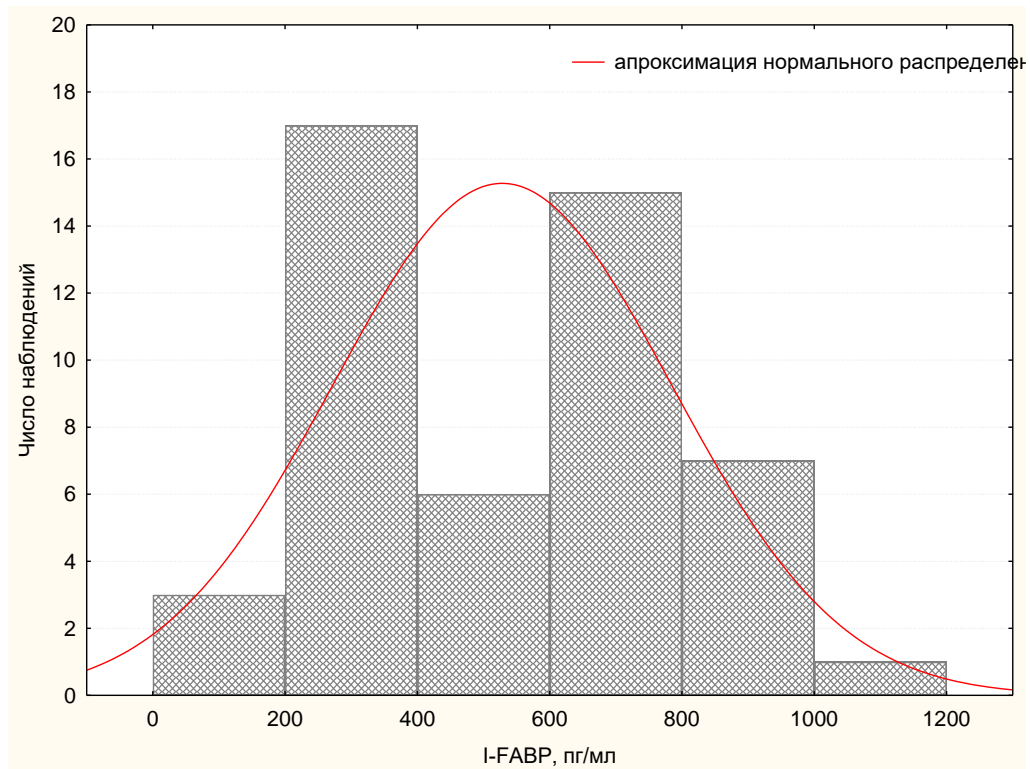


Рисунок 3.4 - Распределение I-FABP в группе детей с РАС, не соблюдающих БГД

У детей из группы контроля минимальное значение I-FABP составило 123,80 пг/мл, максимальное - 2846,00 пг/мл, при среднем значении 693,33 пг/мл ( $m=51,94$ ), медиана находилась на уровне 543,80 [388,0; 750,0] пг/мл. Распределение значений приведено на рисунке 3.5 отметим, что, как и в предыдущих группах не выявлено зависимости уровня показателя от возраста в данной группе ( $r=0,1073$ ,  $p=0,503$ ).

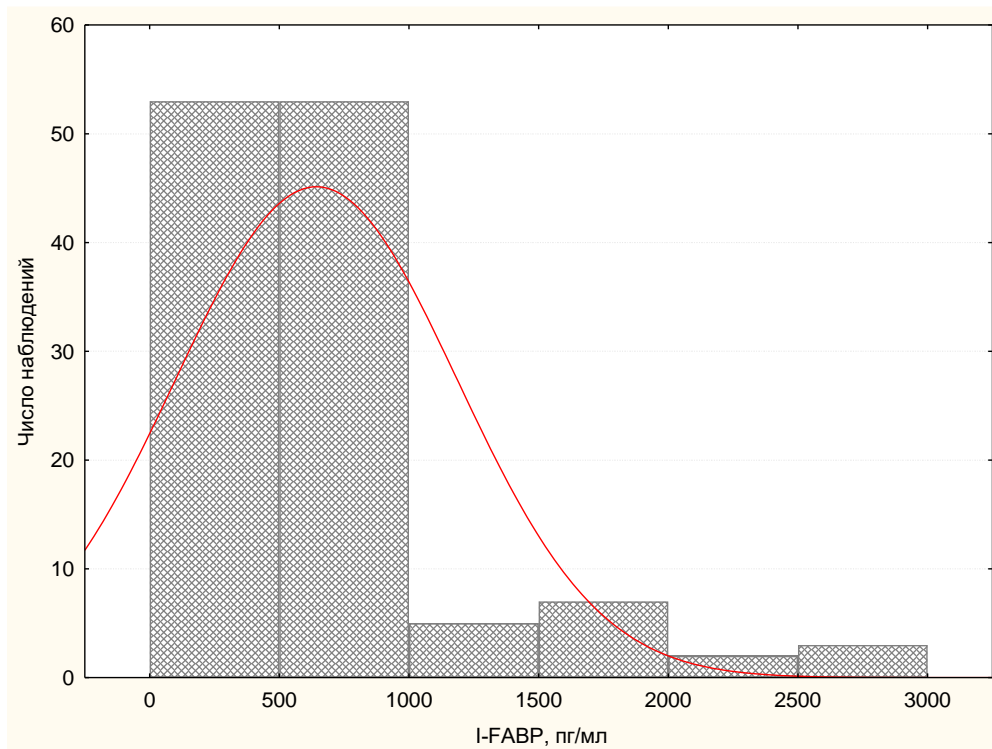


Рисунок 3.5 - Распределение I-FABP в контрольной группе

В связи с тем, что значения I-FABP не подчиняются Гауссовскому распределению ни в одной группе, сравнение значений показателя между тремя изучаемыми группами проведено с использованием непараметрического теста Краскела-Уоллиса, при этом установлено, что все группы статистически значимо отличаются ( $N=66,99283$ ,  $p=0,00001$ ).

Попарное сравнение, проведённое с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, между значениями пациентов 1 группы и 3 группы (контрольной) показало наличие статистически значимых различий в содержании I-FABP ( $U=223$ ,  $p=0,0000001$ ). При аналогичном сравнении показателей пациентов 2 группы и детей из контрольной 3 группы не выявлено статистически значимых различий ( $U=2477$ ,  $p=0,369348$ ).

При проведении дальнейшего анализа полученных результатов выполнена трансформация Бокса-Кокса для приведения к нормальности значений и последующий дисперсионный анализ. В результате этого установлено, что у детей с РАС, приверженным к соблюдению БГД, уровень I-FABP статистически значимо ниже, чем у пациентов с РАС, не имеющих ограничений в питании ( $p=0,000009$ ), а также установлено, что дети с РАС,



использующие диетотерапию статистически значимо имеют значение I-FABP ниже, чем здоровые сверстники ( $p=0,0000022$ ) (рис. 3.6).

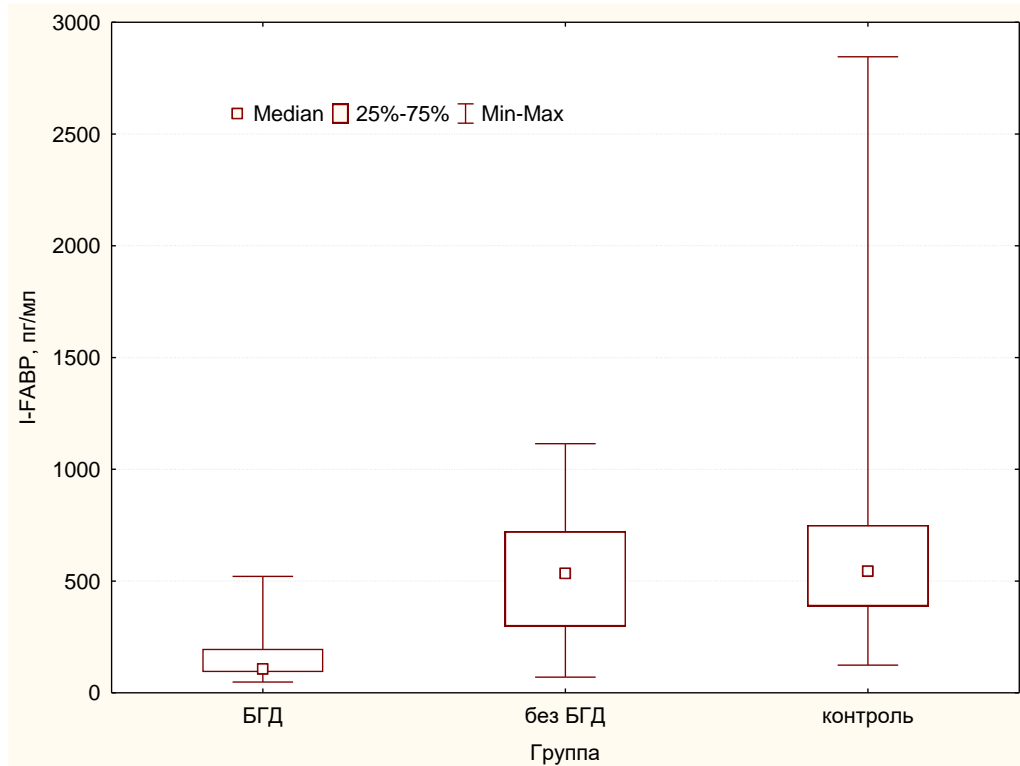


Рисунок 3.6 - Уровень I-FABP в группах исследования

Для выявления контрастов проведены попарные сравнения между группами по критерию Ньюмена-Кейлса. Выявлены статистически значимые различия содержания I-FABP между 1 и 2 группой ( $p=0,000009$ ). А также 1 и 3 группами ( $p=0,0000022$ ).

В группах детей с РАС проведён анализ взаимосвязи наличия жалоб со стороны ЖКТ и уровнем I-FABP. При использовании непараметрического теста Краскела-Уоллиса установлено отсутствие статистически значимой связи между показателями ( $p=0,4438$ ).

Сравнение трансформированных значений в различных категориях жалоб в группе детей, приверженных к соблюдению диетотерапии, так же не показал наличия корреляции ( $p=0,748395$ ).

Сравнение средних значений в различных категориях жалоб в группе пациентов, не имеющих ограничений в питании, показало аналогичные с 1 группой результаты как при использовании непараметрического теста Краскела-Уоллиса ( $p=0,9007$ ), так и после проведения дисперсионного анализа после приведения показателей к нормальному распределению ( $p=0,893706$ ).

Таким образом, проведенное нами изучение содержания и сравнительный анализ I-FABP в сыворотке крови у детей с РАС позволяют сделать выводы о том, что содержание I-FABP в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БГД статистически значимо ниже по сравнению с детьми, не приверженными к диетотерапии (Median - 107,4 пг/мл и 601 пг/мл) и в контрольной группе (Median - 107,4 пг/мл и 543,80 пг/мл) ( $p \leq 0,001$ ).

Полученные результаты подтверждают гипотезу о наличии ППК у детей с РАС, что может быть патогенетически значимым для части больных с РАС, это необходимо учитывать, при персонифицированном подходе к назначению диетотерапии.

## **Глава 4. ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА И КАЗЕИНА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

### **4.1. «Классические» генетические и серологические маркеры непереносимости глютена и казеина у детей с расстройствами аутистического спектра**

Определение генетических маркеров предрасположенности к целиакии проведено у 54 детей с РАС, принимавших участие в исследовании. После лабораторной диагностики отсутствие гаплотипов HLA-системы DQ2 (DQA1\*501 DQB1\*201) и DQ8 (DQA1\*301 DQB1\*302) выявлено у 59% (n=32), а у 41% обследуемых (n=22) имелись указанные гаплотипы предрасположенности к целиакии (рис. 4.1). Среди 22 детей, у которых обнаружены HLA DQ2 / DQ8 у 63,6% (n=14; 26% из 54 обследуемых) диагностирован гаплотип DQ2, у 31,8% (n=7; 13% из 54 обследуемых) - DQ8 и у 4,6% (n=1; 2% из 54 обследуемых) определено сочетание DQ2 / DQ8. Выявленная нами частота гаплотипов у детей с РАС сопоставима с их распространённостью в популяции - DQ2 от 0 до 40% и DQ8 от 0 до 20% [20], а соотношение гаплотипов - преобладание DQ2 над DQ8, с ранее полученными собственными данными по частоте при целиакии в Воронежской области [43], а так же с литературными данными по другим регионам Российской Федерации, хотя частота гаплотипов несколько отличается (при целиакии в Воронежской области 76% DQ2 и 24% DQ8).

Важно подчеркнуть, что выявление HLA DQ2/DQ8 свидетельствует лишь о предрасположенности к возникновению целиакии, а не о наличии данного заболевания у обследуемого контингента.

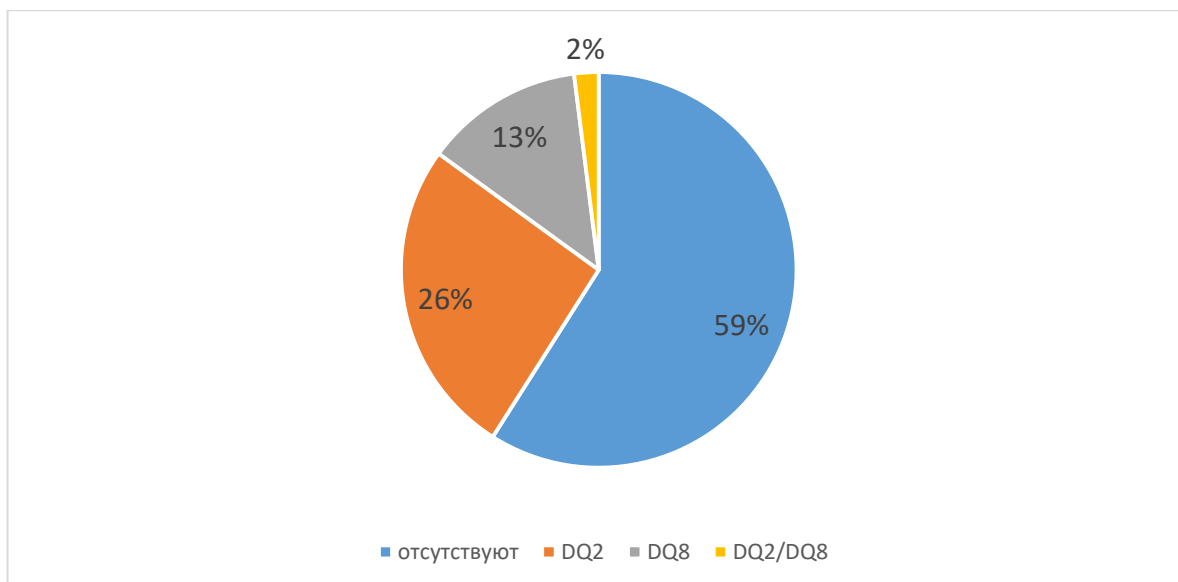


Рисунок 4.1 – Частота встречаемости генетических маркеров целиакии у детей с РАС

Распределение HLA DQ2 / DQ8 в зависимости от использования БГД приведена отражает общую тенденцию преобладания DQ2 и приведено на рисунке 4.2

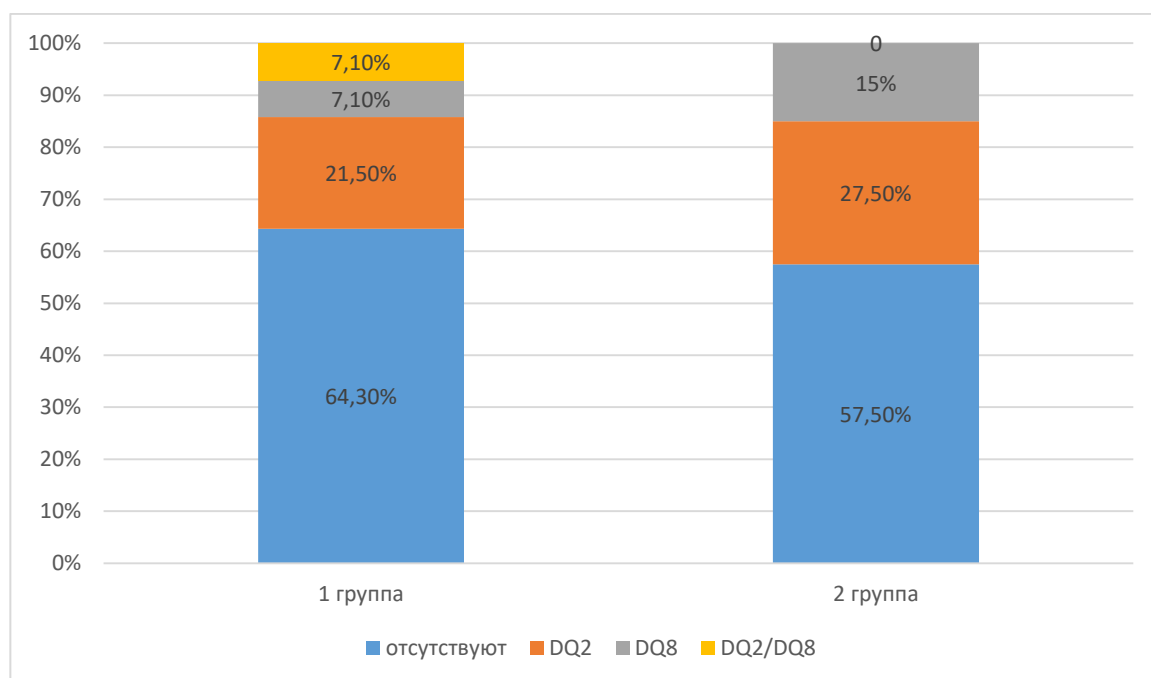


Рисунок 4.2 - Частота HLA DQ2 / DQ8 в группах наблюдения

Исследование серологических маркеров непереносимости глютена и казеина проведено 85 детям, которые составили 2 группы в зависимости от использования БГД/БКД. В первую группу включены 30 пациентов, использующих диетотерапию, во вторую вошли 55 детей, не исключаящих глютен/казеин из рациона питания.

Повышения уровня IgG-антител к глиадину в группе детей, приверженных к диетотерапии, не выявлено ни у одного больного, что логично при БГД и подтверждает строгое соблюдение пациентами диеты. При проведении статистического анализа установлено, что минимальное значение анти-IgG к глиадину было 0,2 Ед/мл, максимальное – 16,4 ед/мл, при среднем показателе =  $2,98 \pm 0,58$ , медиана составила 2,25 [0,78; 3,97] ед/мл. Зависимости уровня показателя от возраста не выявлено ( $r = -0,0016$ ,  $p = 0,993$ ). На основании отрицательного результата диагностики гетеродимеров предрасположенности у большинства детей данной группы была исключена целиакия, а с учетом положительной клинической динамики у детей при исключении глютена, описанной в главе 3, можно утверждать, что у детей первой группы имела форма непереносимости глютена, которая называется нецелиакийной неаллергической чувствительностью к глютену. Согласно международным рекомендациям совещания экспертов в Салерно (2014 г.), с учётом отсутствия надёжных лабораторно-инструментальных тестов для диагностики чувствительности к глютену правомерно использование пробной БГД с последующей провокацией глютенном. При получении клинического эффекта на фоне БГД и ухудшения состояния при провокационной пробе правомочно диагностировать нецелиакийную неаллергическую чувствительность к глютену. Однако, в виду присутствия психоневрологических расстройств у обследуемых, уменьшение которых наряду с купированием гастроэнтерологической симптоматики отметили родители на фоне БГД, провести глютенную провокацию не представляется возможным, ни один из родителей не дал согласия, опасаясь ухудшения психоневрологической симптоматики. Таким

образом, невозможность проведения провокации глютен-содержащими продуктами у детей с РАС после пробы с БГД является особенностью диагностики чувствительности к глютену у данного контингента больных.

Среди 55 пациентов второй группы у 18,2% (n=10) диагностировано повышение уровня IgG-антител к глиадину. Таким образом, практически каждый пятый ребенок с РАС, не придерживающийся БГД, имеет серологические маркер нецелиакийной неаллергической чувствительности к глютену. При проведении статистического анализа установлено, что минимальное значение анти-IgG к глиадину составило 0,2 ед/мл, максимальное – 92 ед/мл, средний показатель составил  $12,98 \pm 2,36$ , медиана составила 8,17 [2,70;13,30] ед/мл. Зависимости уровня показателя от возраста не выявлено ( $r=0,2084$ ,  $p=0,127$ ). Распределение значений в группах представлено на рисунке 4.3.

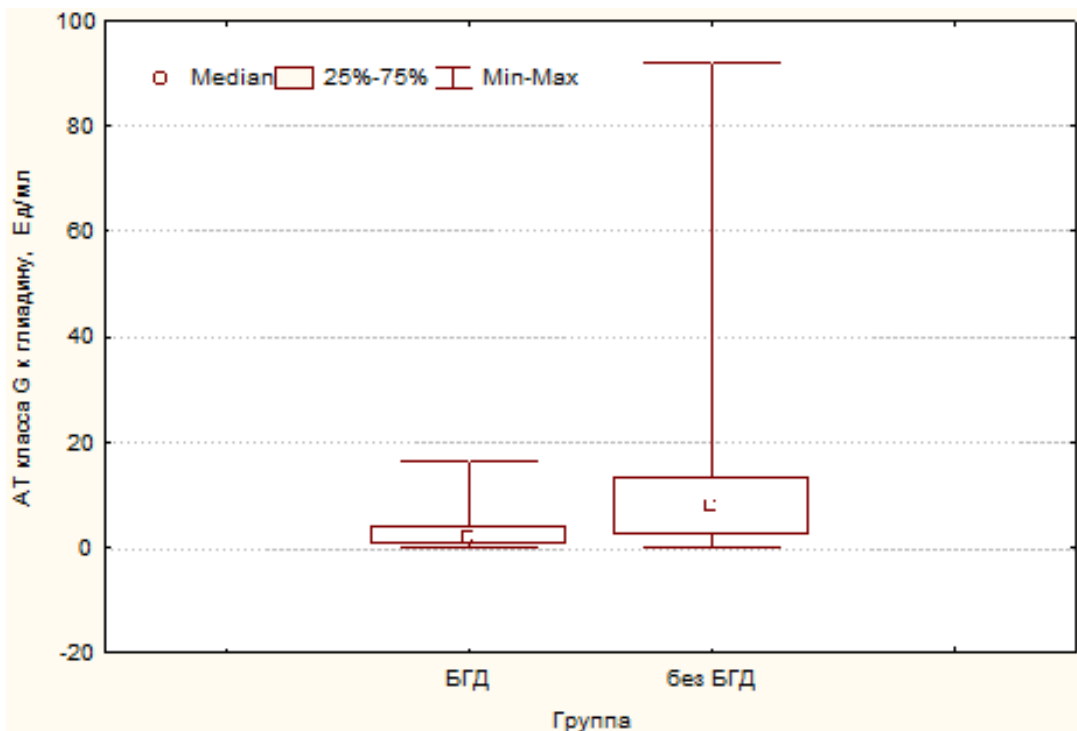


Рисунок 4.3 - Уровень антител IgG к глиадину в группах исследования

Таким образом, в целом на основании клинических и серологических данных нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену диагностирована у 47,1% (40 из 85 чел.) обследованных детей с РАС. По

нашему мнению, истинная частота чувствительности к глютену больше, в связи с тем, что антитела к глиадину IgG при чувствительности к глютену выявляются только в 50% случаев (Салерно, 2014г.), а большая часть детей, включенных в исследование (64,7%, n=55), не использовали пробную БГД.

Среди 85 обследуемых детей обеих групп не диагностировано ни одного случая повышения уровня антител к деамидированным пептидам глиадина IgA. У детей второй группы (без БГД) это позволило исключить целиакию, а у пациентов первой группы вызвало затруднение оценки из-за длительного соблюдения диеты, но отсутствие гетеродимеров генетической предрасположенности у большинства пациентов этой группы позволило исключить целиакию, а у 35,7% детей (n=5) имелась вероятность целиакии, исключить которую возможно только при повторном обследовании после провокационной пробы, проведение которой невозможно у детей с РАС, родители категорически отказывались, опасаясь ухудшения состояния. Выявленный нами факт показывает важность и необходимость проведения полного обследования детей с РАС до начала БГД с целью уточнения формы возможной непереносимости глютена. Подчеркнём, что с аналогичной трудностью встречается врач и у пациентов без РАС, которые самостоятельного начинают соблюдать БГД без какого-либо обследования.

Распределение значений содержания антител к деамидированным пептидам глиадина IgA приближается к нормальному. Однако выявлены отличия в концентрации антител между группами. У пациентов первой группы значения расположились в интервале 0,27 – 6,76 ед/мл, при среднем показателе равном  $2,69 \pm 0,33$ , а медиане - 2,42 [1,34;3,93] ед/мл, у детей второй группы минимальный уровень показателя составил 0,08, а максимальный – 6,97 ед/мл, среднее диагностировано на уровне  $2,48 \pm 0,21$ , а медиана - 2,23 [1,22; 3,47] ед/мл. Распределение значений в группах представлено на рисунке 4.4. Интерпретация показателя затруднительна у 5 человек (5,9%) в связи с выявленным селективным дефицитом Ig A, в этой связи у данных пациентов целиакия исключалась на основании отсутствия

гаплотипов DQ2/DQ8. Абсолютное значение IgA у этих детей оказалось значительно ниже референсного интервала (от 0,01 до 0,31 мг/мл, при референсе 0,7 - 4,5 мг/мл). При этом возраст, пол, приверженность к диетотерапии не имели значения при оценке данного показателя.

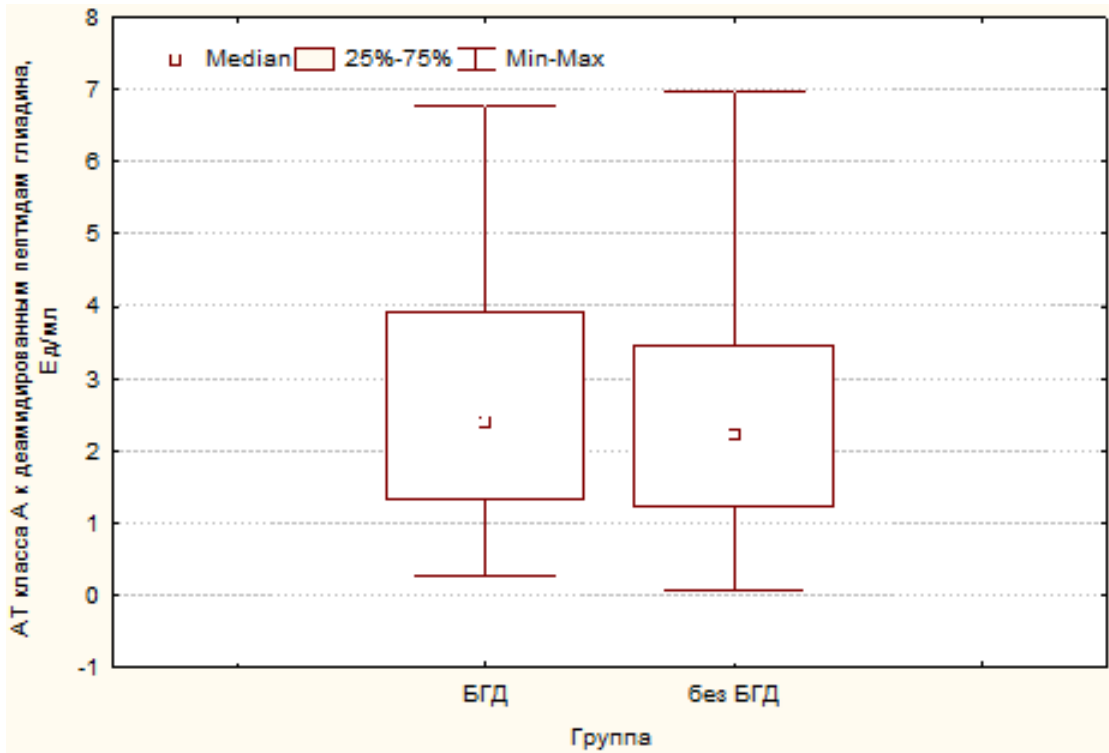


Рисунок 4.4 - Уровень антител IgA к деамидированным пептидам глиадина в группах исследования

Также отмечается тенденция к увеличению уровня антител с возрастом у пациентов 1 группы ( $r=0,4502$ ,  $p=0,05$ ) (рис. 4.5), во второй группе аналогичной зависимости не прослеживается ( $r=0,0289$ ,  $p=0,834$ ).



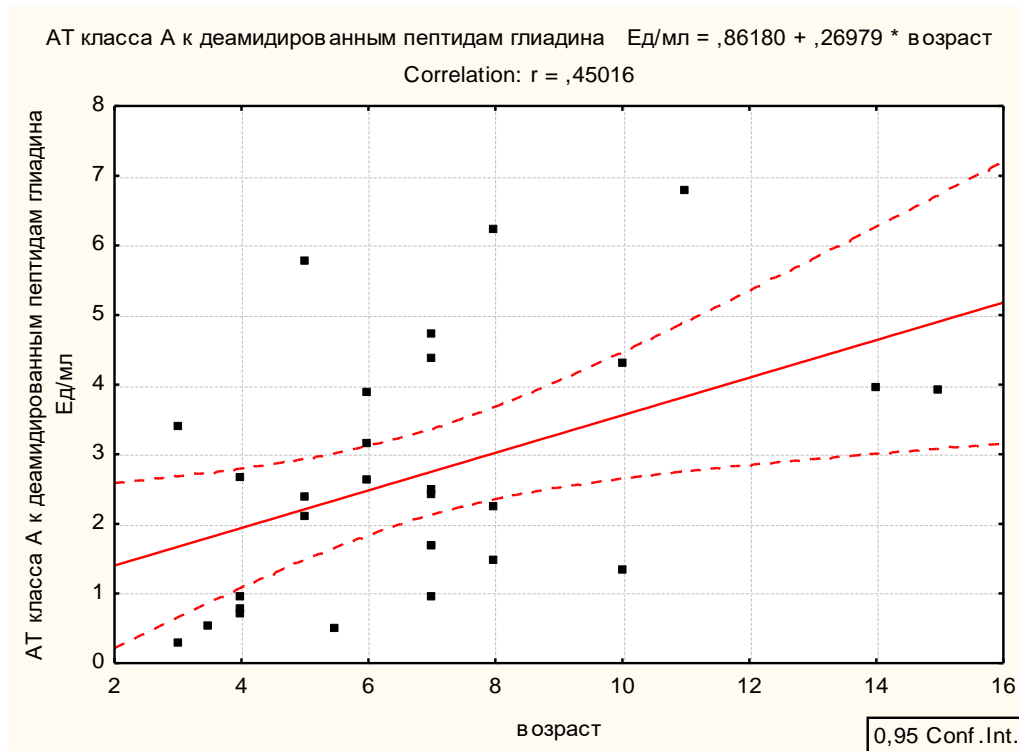


Рисунок 4.5 - Уровень антител IgA к деамидированным пептидам глиаина в зависимости от возраста у детей, соблюдающих диетотерапию

Повышения уровня IgE к глютену также не обнаружено ни у одного пациента, принимавшего участия в исследовании, среднее значение параметра  $0,23 \pm 0,09$  кЕдА/л. Различий между группами или гендерновозрастных отличий не установлено. Проанализировав полученные лабораторные и клинические данные, можно сделать вывод о том, что непереносимость глютена у всех обследованных детей носит характер чувствительности к нему, а целиакии или аллергии на глютен у детей с РАС не выявлено.

Оценка уровня антител к казеину (IgG) проведена только 18 пациентам первой группы, которые наряду с использованием БГД, применяли БКД. Отказ от использования молока и молочных продуктов в комплексном лечении детей с РАС встречается значительно реже, чем от глютена, и поэтому, несмотря на все наши усилия, увеличить группу, найти большее количество таких пациентов, нам не удалось. Остальные 12 пациентов отнесены в группу сравнения при оценке данного показателя. Из 18 детей,

использующих БКД, у 11,1% (n=2) детей, приверженных к исключению казеина отмечено повышение уровня антител до 2,24 и 1,9 ед/мл (норма до 1 ед/мл), что свидетельствует о погрешностях в соблюдении диетотерапии у данных пациентов. После проведения беседы с родителями установлено, что нарушения не носят систематический характер и связаны со «случайным» употреблением продуктов с добавлением молока в виду поведенческих особенностей детей. Родителями всех детей, соблюдающих диетотерапию, отмечается положительная динамика в отношении гастроэнтерологической и психоневрологической симптоматики с момента использования диеты в комплексе лечебных мероприятий.

При проведении статистического анализа установлено, что распределение результатов приближается к нормальному, результаты располагались в интервале 0,17-2,24 ед/мл, среднее значение составило  $0,78 \pm 0,12$  ед/мл, при медиане 0,75 [0,43;0,82]. Статистически значимой зависимости изменения показателя от возраста не выявлено ( $r=0,0155$ ,  $p=0,937$ ).

При оценке уровня антител к казеину (IgG) в группе из 67 детей, не приверженных к использованию БКД, повышение показателя отмечалось у 55,2% (n=37) обследованных. Значения располагались в пределах от 0,15 до 22,6 ед/мл, среднее рассчитано на уровне  $3,46 \pm 0,53$ , а медиана составила 1,6 ед/мл. Показатель не зависел от возраста ( $r=-0,1386$ ,  $p=0,381$ ). Таким образом прослеживается тенденция увеличения абсолютных значений антител к казеину (IgG) у детей второй группы.

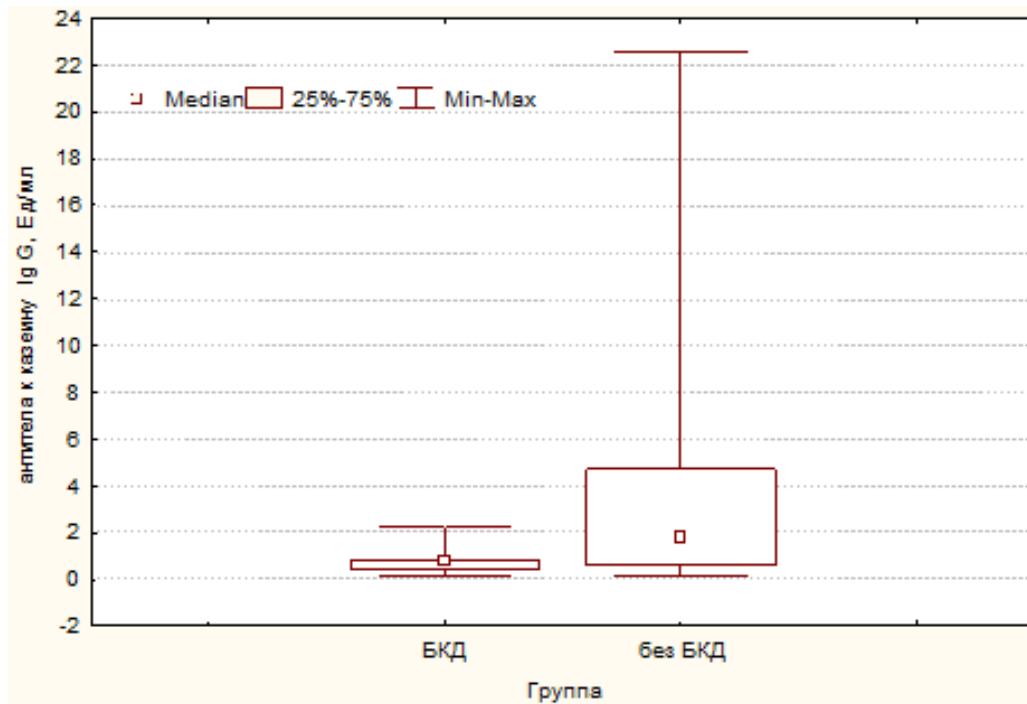


Рисунок 4.6 - Уровень антител IgG к казеину в группах исследования

С учетом детей на эффективной БКД, можно констатировать наличие непереносимости казеина у 64,7% (55 из 85 детей, принимавших участие в исследовании) детей с РАС.

Проверка гипотезы на принадлежность к нормальному распределению (критерий Шапиро-Уилка) оцениваемых критериев показала, что к нормальному распределению подчиняется только значения уровня антител класса А к деамидированным пептидам глиаина у детей 1 группы. В этой связи сравнения показателей между собой проводится с использованием теста Манна-Уитни (табл. 4.1).

Таблица 4.1 - Сравнение маркеров непереносимости глютена и казеина между группами (тест Манна-Уитни)

Лабораторный / статистический показатели	Антитела к глиадину (Ig G)	Антитела к деамидированным пептидам глиаина (Ig A)	Антитела к казеину (Ig G)
Rank Sum 1 группа	814,000	1267,000	1353,000

Продолжение таблицы 4.1

Rank Sum 2 группа	2756,000	2303,000	2217,000
U	379,0000	763,0000	677,0000
Z	-3,93728	0,32458	1,13367
p-level	0,000082	0,745500	0,256933
Z - adjusted	-3,93756	0,32459	1,13372
p-level	0,000082	0,745489	0,256911

Таким образом, можно сказать, что среди серологических маркеров непереносимости только уровень антител к глиадину статистически значимо ниже у детей 1 группы ( $p=0,000082$ ).

Проведенное изучение «классических» маркеров непереносимости глютена и казеина позволило выявить их частоту встречаемости у детей с РАС, во-первых, а во-вторых, выявить особенности, связанные использованием БГД и БКД.

У детей с РАС, не использующих диетотерапию в качестве дополнительного способа терапии РАС, антитела к глиадину IgG выявляются у 18,2%, что может свидетельствовать о наличии у этих пациентов ЧГ. Преобладающей формой непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра является чувствительность к нему, в проведенном исследовании данная форма диагностирована у 47,1% пациентов. С учётом, что не все дети использовали пробную БГД, можно полагать, что ЧГ имеют 40-50% больных с учётом пациентов с РАС. В проведенном исследовании не выявлено ни у одного пациента повышенного уровня антител к деамидированным пептидам глиадина, однако аутоиммунная форма непереносимости глютена (целиакия) может быть в единичных случаях, ведь гаплотипы предрасположенности к ней имеются у 41% обследованных. Повышение уровня антител к казеину диагностировано у 55,2% ( $n=37$ ) среди детей, не имеющих диетических ограничений. С учётом детей, исключаящих из рациона питания казеин, можно сказать, что более

половины пациентов с РАС (64,7%) имеют непереносимость казеина, вероятно, это цифра не окончательна по причине того, что не все дети, включённые в исследование, принимали попытки пробного соблюдения БКД.

Факт того, что непереносимость казеина/глютена имеют около половины пациентов с РАС, а генетическую предрасположенность к целиакии 41% детей, подход к использованию диет должен быть индивидуальный, а перед началом соблюдения БГД/БКД необходимо проведение лабораторных тестов с целью диагностики различных форм непереносимости глютена/казеина и дальнейшего применения диетотерапии.

#### **4.2. Новые биохимические маркеры в диагностике непереносимости глютена и казеина**

Для проведения диагностики уровня казоморфинов и глиадоморфинов в сыворотке крови нами обследовано 230 детей в возрасте от 3 до 15 лет. На момент проведения анализа БГД соблюдали 36 детей с РАС, эти пациенты составили первую группу (из них 18 детей придерживались также БКД, которую составили отдельную подгруппу для анализа уровня казоморфинов в крови). Во вторую группу вошли 49 человек с РАС, не придерживающихся диетотерапии. Третью группу (контроля) составили 145 условно здоровых детей.

У детей 1 группы среднее значение содержания глиадоморфина в сыворотке крови составило  $0,98 \pm 0,21$  нг/мл, при минимальном - 0,12, а максимальном - 6,42 нг/мл. Медианное значение составило 0,61 нг/мл, 25 и 75 перцентили определялись как 0,41 и 0,80 нг/мл соответственно. Показатель не зависел от возраста пациентов ( $r=-0,2978$ ,  $p=0,168$ ). Распределение значений у детей 1 группы приведено на рис. 4.7.

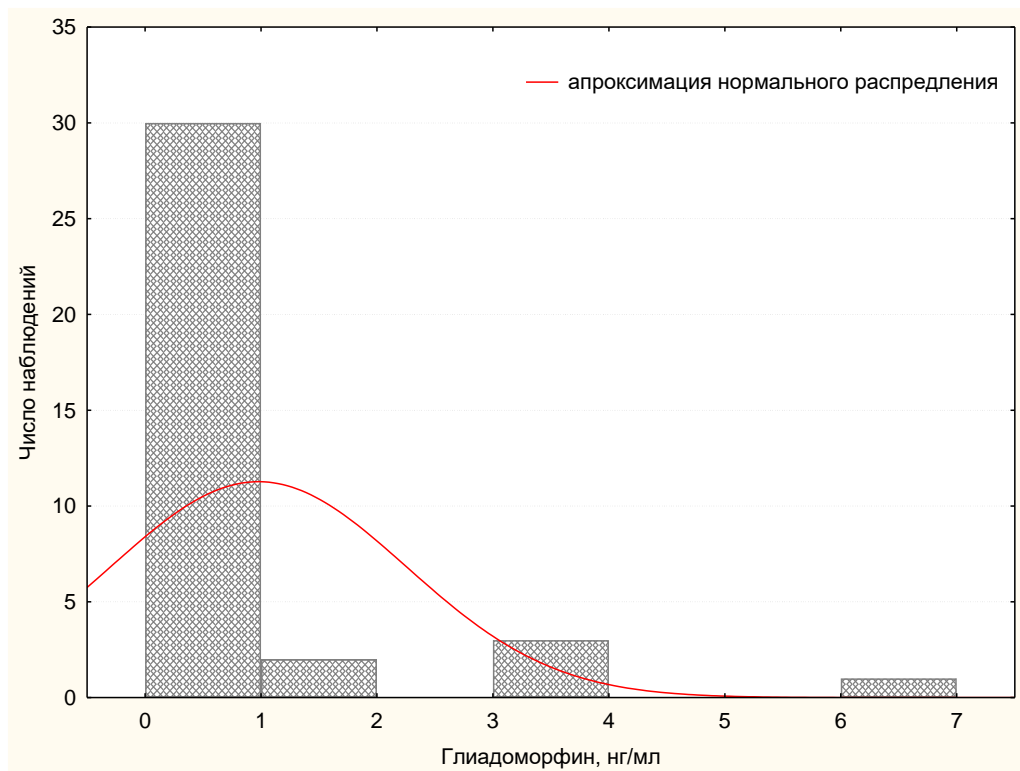


Рисунок 4.7 - Гистограмма распределения глиадоморфина в группе детей, соблюдающих диетотерапию

Значения уровня глиадоморфина в сыворотке крови во 2 группе пациентов (дети с РАС, придерживающиеся обычного рациона питания) находились в интервале 0,18 - 4,03 нг/мл, среднее -  $1,68 \pm 0,14$  нг/мл, медиана - 1,6 нг/мл, 25 перцентиль - 0,70 нг/мл и 75 перцентиль - 2,38 нг/мл. В данной группе детей также не отмечается зависимости уровня глиадоморфина в зависимости от возраста ( $r=0,0034$ ,  $p=0,983$ ). Распределение показателя представлено на рисунке 4.8.

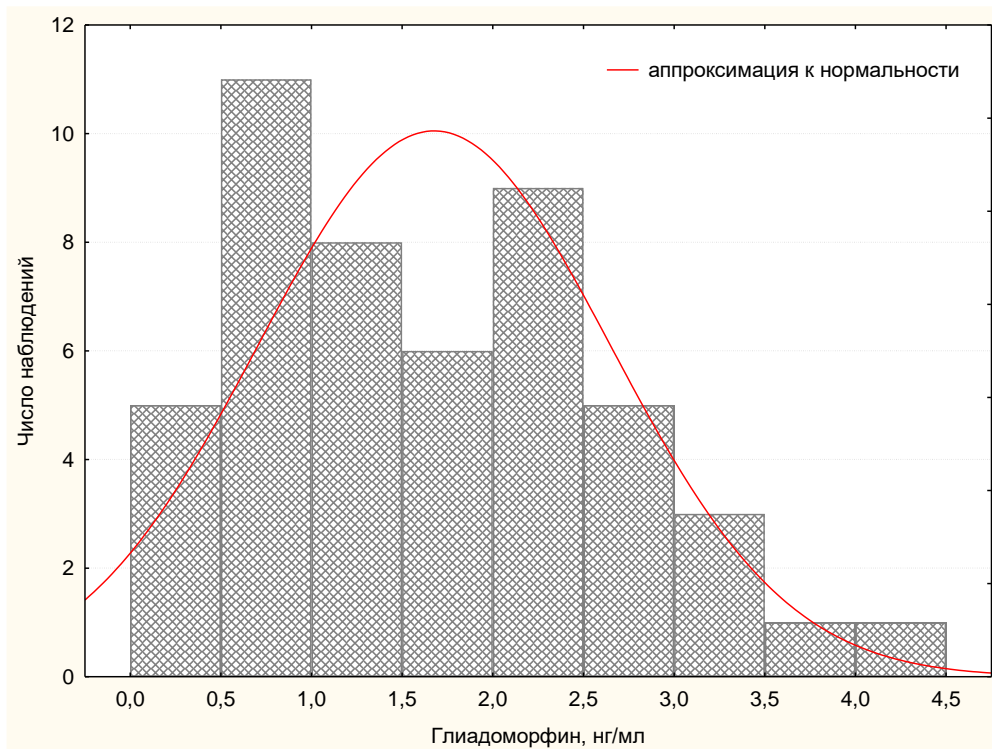


Рисунок 4.8 - Гистограмма распределения глиадоморфина в группе детей, не придерживающихся диетотерапии

В 3 контрольной группе детей (условно здоровые) среднее значение содержания в сыворотке крови глиадоморфина составило  $0,67 \pm 0,11$  нг/мл, при минимальном - 0,14 и максимальном - 4,18 нг/мл. Медиана данного показателя для пациентов третьей группы - 0,41 нг/мл, 25 перцентиль составил 0,31 нг/мл, 75-й - 0,72 нг/мл. Показатель не зависел от возраста пациентов ( $r = -0,1931$ ,  $p = 0,538$ ). Распределение значений показателя в данной группе приведено на рисунке 4.9.

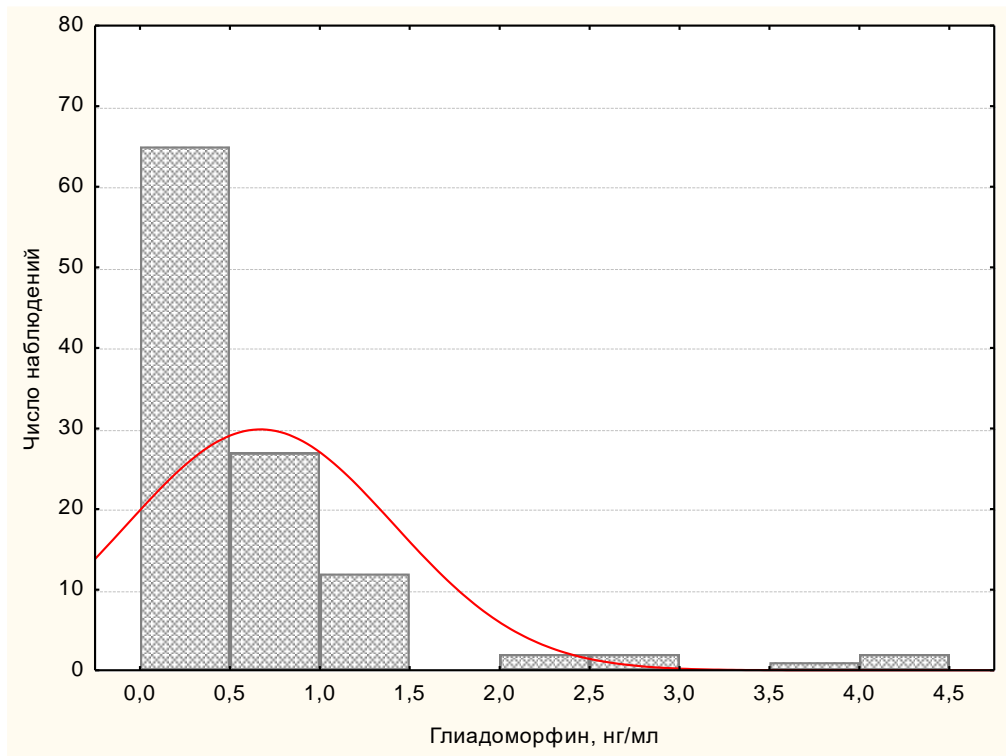


Рисунок 4.9 - Гистограмма распределения глиадоморфина в контрольной группе

При сравнении значений глиадоморфина у детей всех 3 групп можно отметить, что у пациентов 1 группы показатели сопоставимы с обследуемыми 3 группы, а у детей 2 группы значения выше (рис. 4.10).

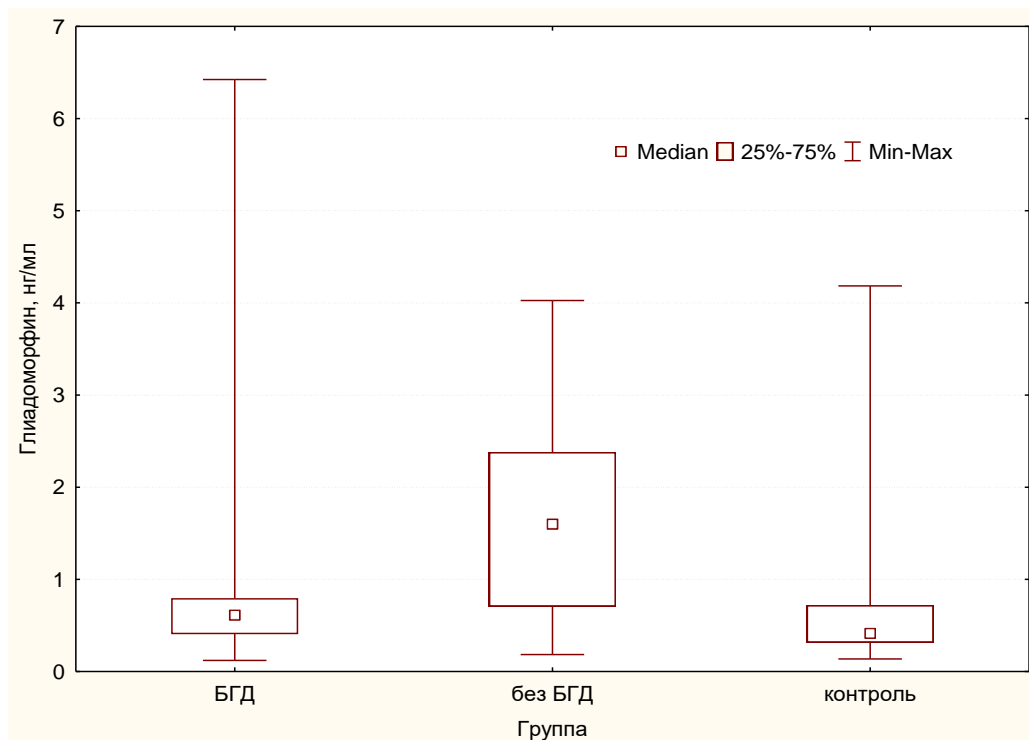


Рисунок 4.10 - Содержание в сыворотке крови глиадоморфина у детей



В результате статистического анализа установлено, что распределение значений содержания глиадаморфина ни в одной группе не является Гауссовским. В этой связи для сравнения значений показателя между всеми 3 изучаемыми группами применен непараметрического тест Краскела-Уоллиса. Установлено наличие статистических отличий между всеми группами по глиадаморфину ( $H=48,99530$ ,  $p=0,00001$ ). При попарном сравнении с использованием теста Манна-Уитни выявлены статистически значимые различия по глиадаморфину ( $U=843$ ,  $p<0,001$ ) между 2 и 3 группами. Между 1 и 3 аналогичных различий не выявлено ( $U=1581,500$ ,  $p=0,060639$ ). Таким образом можно сказать о том, что при использовании БГД при РАС уровень глиадаморфинов в крови соответствует уровню условно здоровых сверстников.

После проведении трансформации Бокса-Кокса значений для приведения к нормальности проведён дальнейший попарный анализ для определения наличия статистически значимой разницы между группами. Для выявления контрастов проведены попарные сравнения между группами по критерию Ньюмена-Кейлса. Установлено, что у детей с РАС, придерживающихся БГД, статистически значимо ниже концентрация глиадаморфина в сыворотке крови, чем у пациентов с РАС, не ограничивающих употребление глютена ( $p=0,000009$ ). Аналогичная картина при сравнении контрольной группы условно здоровых детей и пациентов с РАС, не приверженных к диетотерапии ( $p=0,0000022$ ). Таким образом можно сказать о том, что при использовании БГД при РАС уровень глиадаморфинов в крови соответствует уровню условно здоровых сверстников.

В рамках диссертационного исследования оценивалось содержание казоморфина в 1 группе среди 18 детей, находящихся на БКД, остальные дети отнесены к группе сравнения (вторая группа), т.к. не имели ограничений в питании. Интервал значений составил 0,6432 - 2,531 пг/мл, при среднем значении  $1,72 \pm 0,13$  пг/мл, 25 перцентиль составил 1,053 пг/мл, а 75-й - 2,278 пг/мл, медиана 1,63 пг/мл (рис. 4.11). Коэффициент корреляции между

казоморфином и возрастом указывает на слабую обратную зависимость, однако, эта тенденция была статистически не значимой ( $r=-0,3881$ ,  $p=0,067$ ).

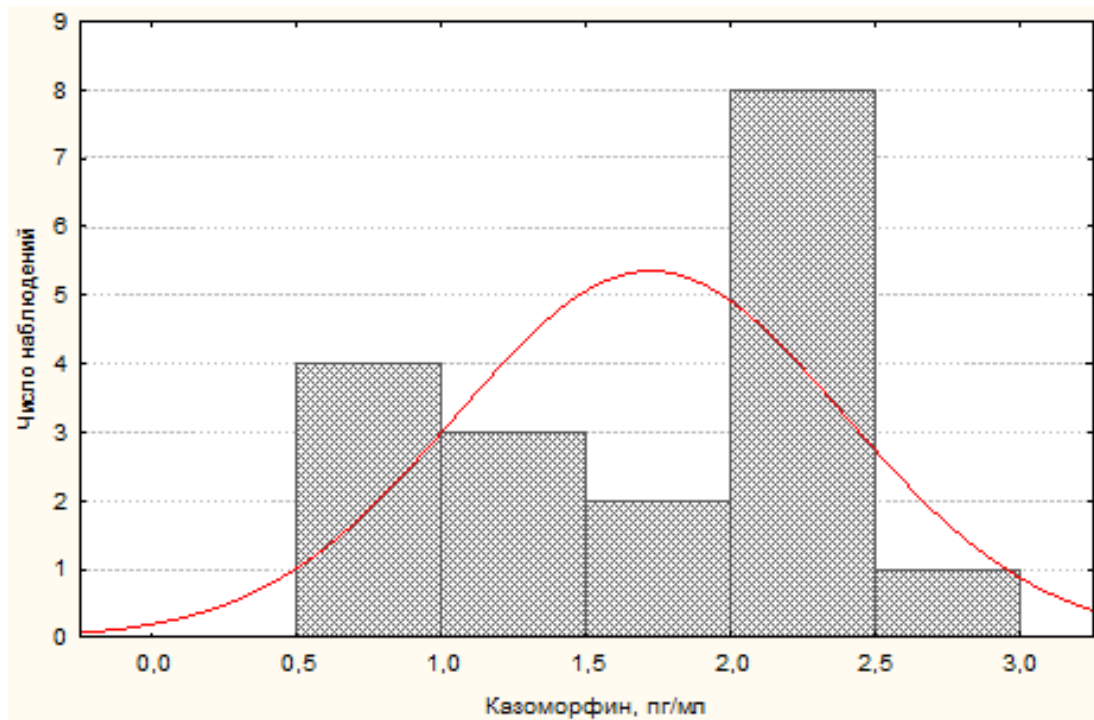


Рисунок 4.11 - Гистограмма распределения казоморфина детей, соблюдающих БКД

В группе детей, не использующих БКД, (67 человек,) полученные значения содержания казоморфина в сыворотке крови определялись от 0,93 до 3,29 пг/мл при среднем  $2,37 \pm 0,08$  пг/мл, 25 и 75 перцентили составили 2,11 и 2,72 пг/мл, а медианное значение - 2,34 пг/мл. Уровень казоморфина не изменялся с возрастом у детей этой группы ( $r=0,1242$ ,  $p=0,433$ ). Распределение значений приведено на рисунке 4.12.

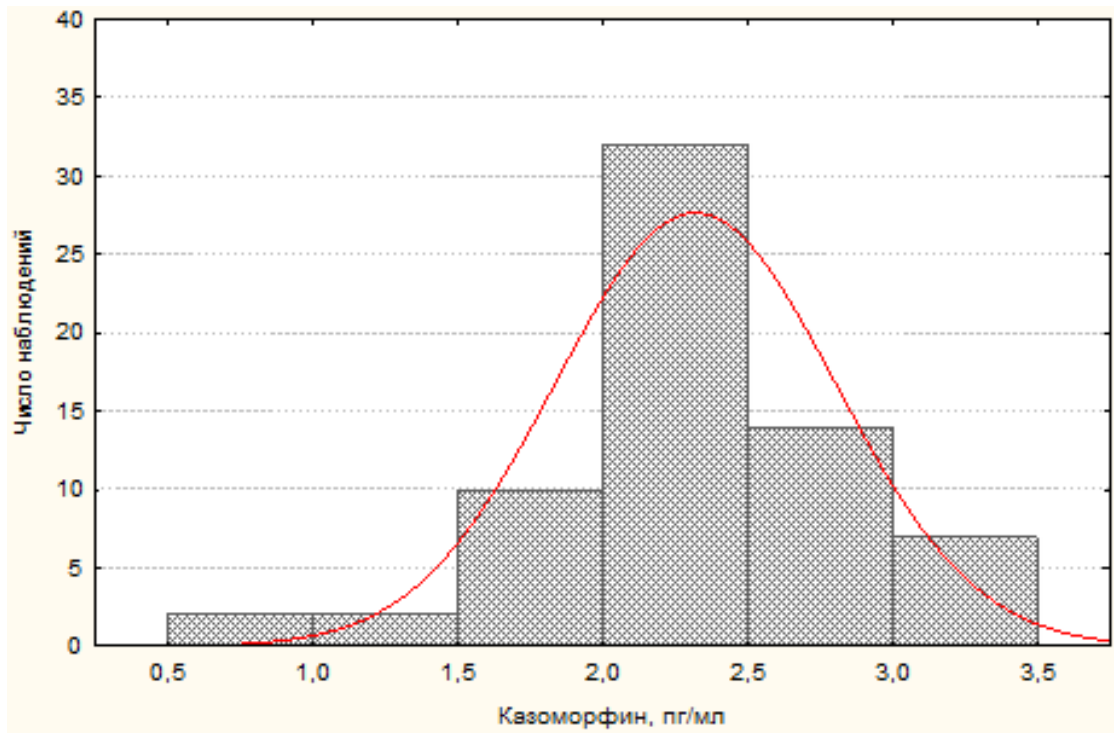


Рисунок 4.12 - Гистограмма распределения казоморфина в группе детей, не придерживающихся диетотерапии

Уровень казоморфина сыворотки крови в 3 группе (контроль) пациентов находился в интервале 1,22 – 6,365 пг/мл, при среднем значении  $2,6 \pm 0,23$  пг/мл, медиана составила - 2,45 пг/мл, а 25 и 75 перцентили соответственно 2,13 и 2,89 пг/мл. Уровень показателя не изменялся с возрастом у детей 3 группы ( $r=0,148$ ,  $p=0,394$ ). Характер распределения значений представлен на рисунке 4.13.

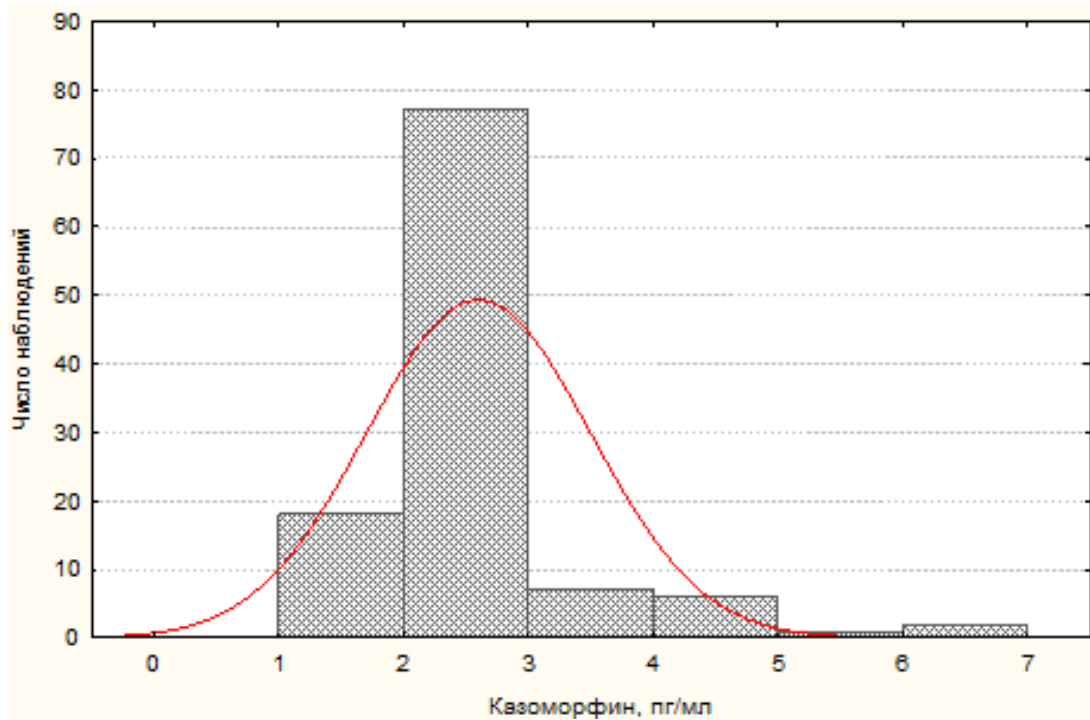


Рисунок 4.13 - Гистограмма распределения казоморфина в контрольной группе

При проведении сравнения показателей казоморфина среди детей всех групп можно отметить, что у пациентов, находящихся на элиминационной диете, показатели ниже, чем у детей с РАС, не использующих диетотерапию и здоровых сверстников (рис. 4.14).

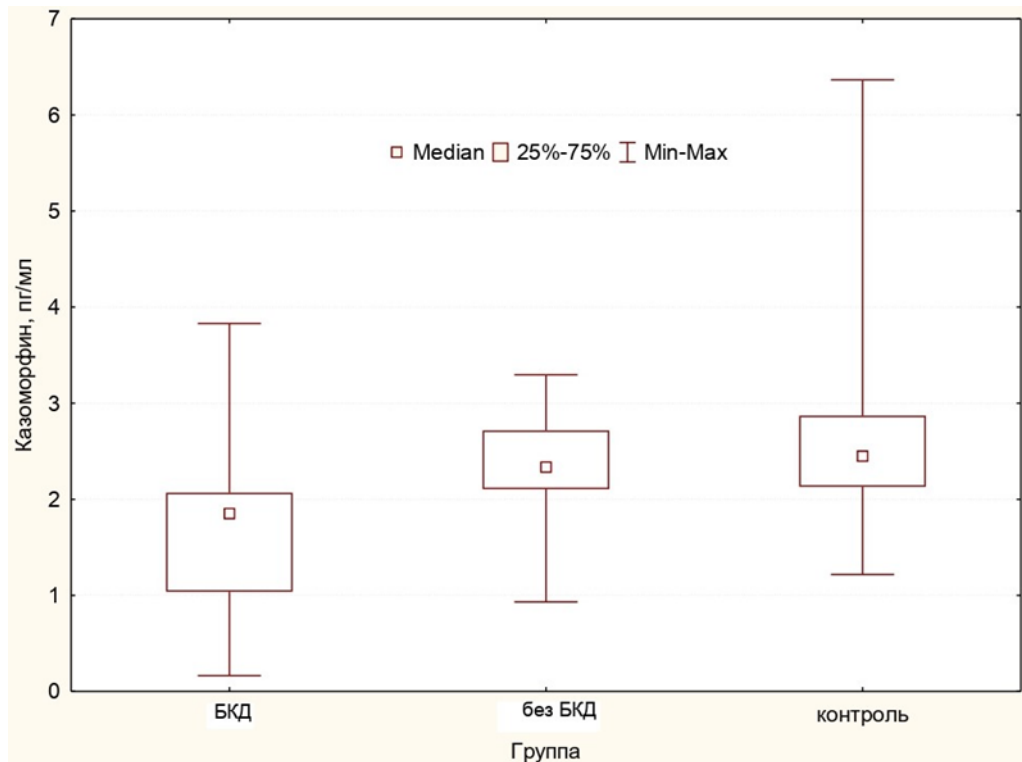


Рисунок 4.14 - Содержание в сыворотке крови казоморфина у детей, находящихся на безказеиновой диете и без нее в сравнении со здоровыми детьми

Нормальному распределению подвержены значения в 1 группе, сравнение значений между изучаемыми группами проведено с использованием непараметрического теста Краскела-Уоллиса, которое установило, что все группы статистически значимо отличаются ( $N=39,08144$   $p=0,00001$ ).

При попарном сравнении по критерию Манна-Уитни установлено наличие статистически значимых различий между показателями 1 и 3 группы ( $U=654$ ,  $p<0,001$ ), а между 2 и 3 различий не выявлено ( $U=2535$ ,  $p=0,495666$ ).

Тот факт, что значения детей первой группы существенно отличаются от показателей детей 2 и 3 групп, вероятно, связан с использованием диетотерапии. Нежелательных явлений при проведении исследования не выявлено.

После проведения трансформации Бокса-Кокса, выполненной с целью приведения к нормальному распределению значений, и дисперсионного

анализа с использованием критерия Ньюмена-Кейлса, установлено, что статистически значимо концентрация казоморфинов у детей с РАС, придерживающихся БКД (а также БГД), ниже, чем у пациентов с РАС, не имеющих ограничений в питании ( $p=0,000009$ ). Более того, выявлена статистически значимая ( $p=0,0000022$ ) разница между показателями детей, соблюдающих диету и условно здоровыми сверстниками, что, вероятно, связано с использованием БКД частью пациентов 1 группы.

Содержание глиадоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БГД, статистически значимо ниже в 2,6 раза по сравнению с детьми, не приверженными к диетотерапии 0,61 [0,41; 0,80] (0,12; 6,42) и 1,6 [0,70; 2,38] (0,18; 4,03) нг/мл ( $p<0,001$ ) и значимо не отличается от уровня в контрольной группе 0,41 нг/мл, [0,31;0,72] (0,14;4,18) нг/мл ( $p>0,05$ ).

Содержание казоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих безказеиновую диету (а также безглютеновую диету), также статистически значимо ниже в 1,4 раза по сравнению с детьми, не приверженными к диетотерапии 1,63 [1,053; 2,278] (0,6432; 2,531) и 2,34 [2,11;2,72] (0,93;3,29) пг/мл ( $p<0,001$ ) и в 1,5 раза ниже уровня контрольной группы 2,45 [2,13;2,89] (1,22 – 6,365) пг/мл ( $p<0,001$ ).

Полученные результаты подтверждают теорию\возможность экзорфиновой интоксикации развития РАС, которая может быть патогенетически значимой для части больных с РАС, что необходимо учитывать, реализуя индивидуальный подход к назначению элиминационных диет.

#### **4.3. Анализ взаимосвязи биохимических маркеров непереносимости глютена и казеина и интестинального белка, связывающего жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра**

При анализе данных установлено, что в группе детей, соблюдающих диетотерапию, отмечается статистически значимо отличающиеся от нуля

обратная корреляция (средняя по Чедокку) между концентрацией I-FABP и уровнем антител класса G к глиадину ( $r=-0,47$ ,  $p=0,021$ ) (рис. 4.15).

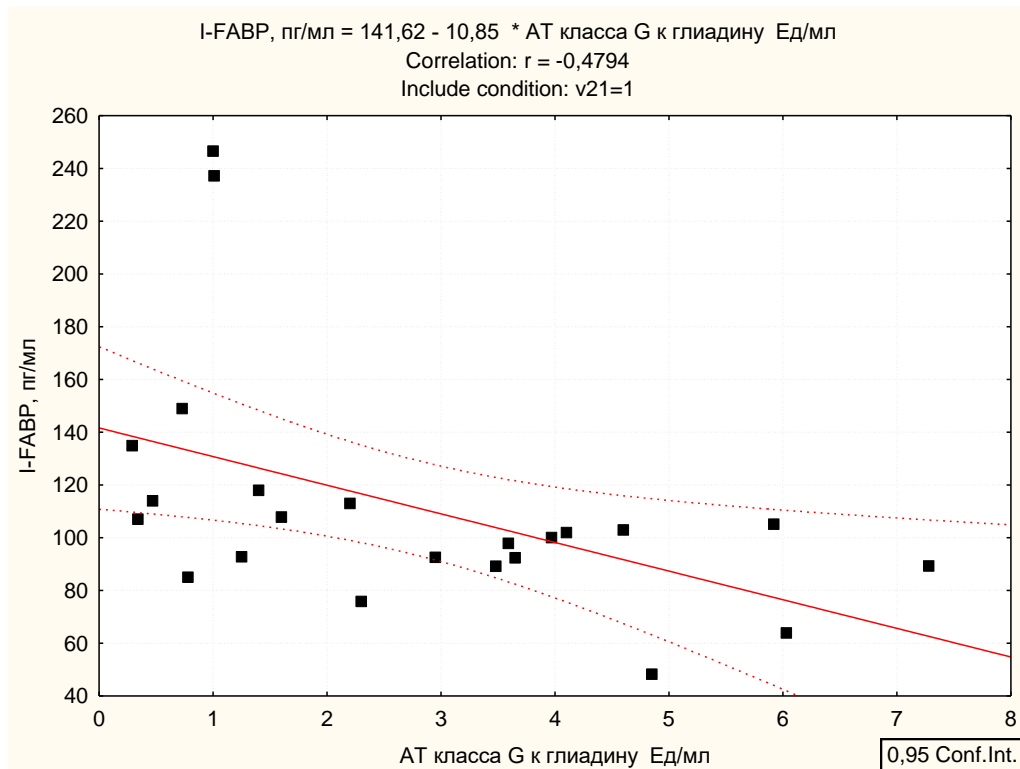


Рисунок 4.15 - Взаимозависимость между уровнем I-FABP и концентрацией антител класса G к глиадину у детей с РАС, соблюдающих БГД

Антитела к деамидированным пептидам глиадина и к казеину не имеют достоверной корреляционной зависимости с I-FABP (табл. 4.2).

Таблица 4.2 - Показатели взаимосвязи I-FABP маркеров непереносимости глютена/казеина у детей с РАС, соблюдающих диетотерапию

Маркер	Коэффициент корреляции (r)	Степень достоверности (p)
I-FABP / антитела к деамидированным пептидам глиадина	0,0801	0,716
I-FABP / антитела к казеину	0,1020	0,643

Среди детей, не исключаяющих из рациона глютен, не отмечено наличия корреляционных связей между уровнем I-FABP и «классическими» серологическими маркерами непереносимости глютена или казеина (антитела к деамидированным пептидам глиадина, глиадину, казеину) не выявлено (табл. 4.3).

Таблица 4.3 - Показатели взаимосвязи I-FABP и маркеров непереносимости глютена/казеина у детей с РАС, не имеющих ограничений в питании

Маркер	Коэффициент корреляции (r)	Степень достоверности (p)
I-FABP / антитела к глиадину	0,1729	0,274
I-FABP / антитела к деамидированным пептидам глиадина	0,1211	0,445
I-FABP / антитела к казеину	-0,0050	0,973

При проведении анализа для установления наличия корреляционной зависимости между I-FABP и опиоидными пептидами глиадина и казеина в группе детей, соблюдающих диету, выявлена средняя корреляция между I-FABP и глиадоморфином ( $r=0,64$ ,  $p=0,0001$ ) а также корреляция между I-FABP и казоморфином ( $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ) (рис. 4.16 и 4.17).



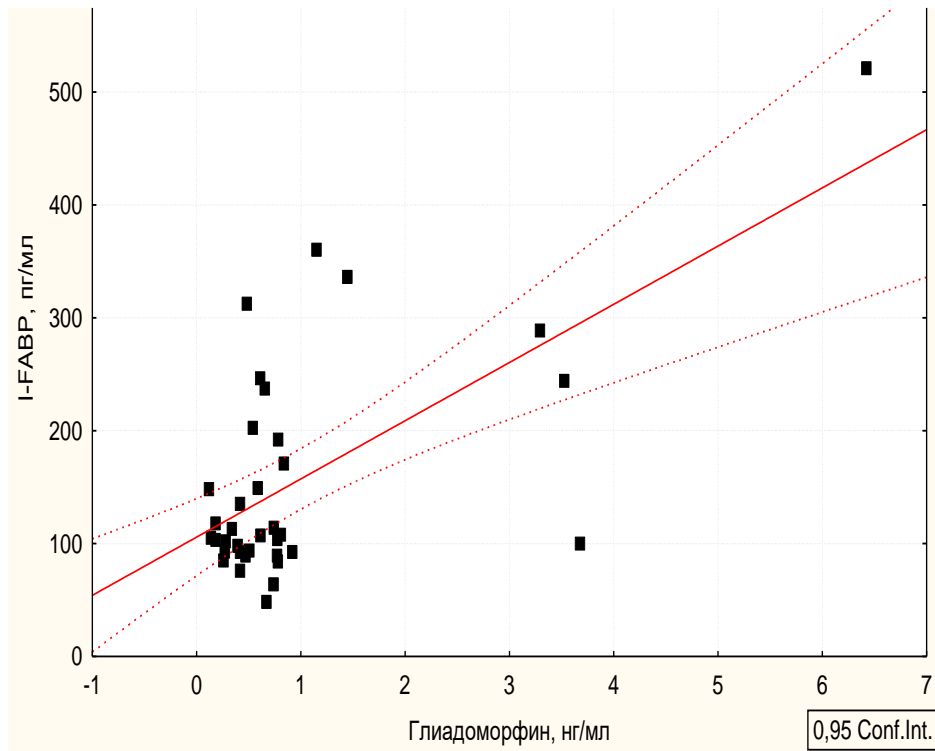


Рисунок 4.16 - Взаимозависимость между уровнем I-FABP и концентрацией глиадоморфина у детей с расстройствами аутистического спектра, придерживающихся безглютеновой диеты

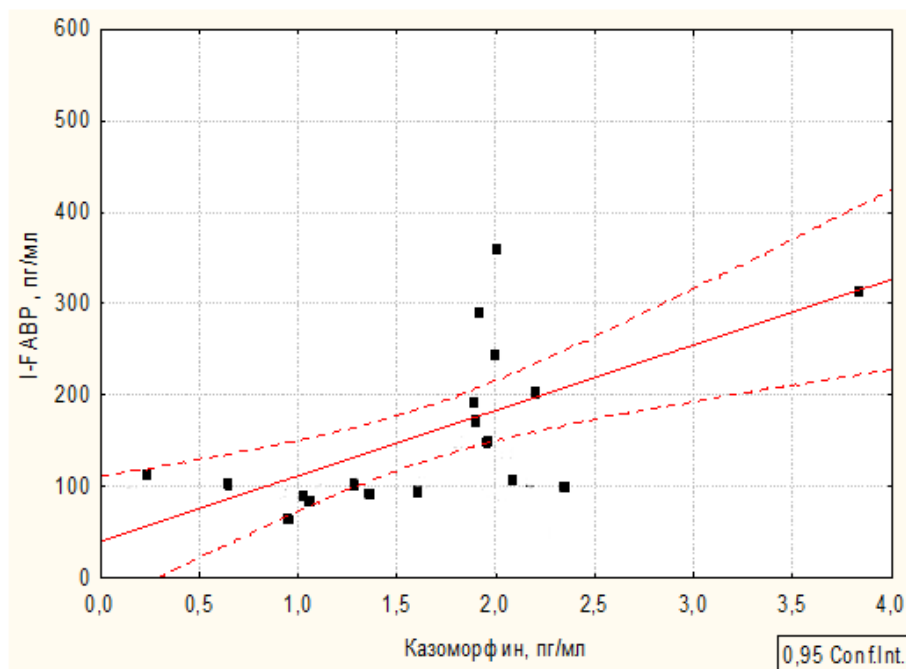


Рисунок 4.17 - Взаимозависимость между уровнем I-FABP и концентрацией казоморфина у детей с расстройствами аутистического спектра, придерживающихся безказеиновой диеты

Таким образом, можно утверждать, что при повышении I-FABP, и, вероятно, увеличении проницаемости кишечника, у детей с РАС, соблюдающих БГД отмечается увеличение концентрации глиадо- и казоморфинов в сыворотке крови.

Во второй группе вычислено статистически отличное от нуля значение корреляции 0,30 ( $p=0,036$ ) только при сопоставлении уровней I-FABP и глиадоморфина (корреляция слабая по шкале Чеддока) (рис. 4.18). При анализе взаимосвязи концентраций I-FABP и казоморфина не выявлено ( $r=0,0050$ ,  $p=0,973$ ).

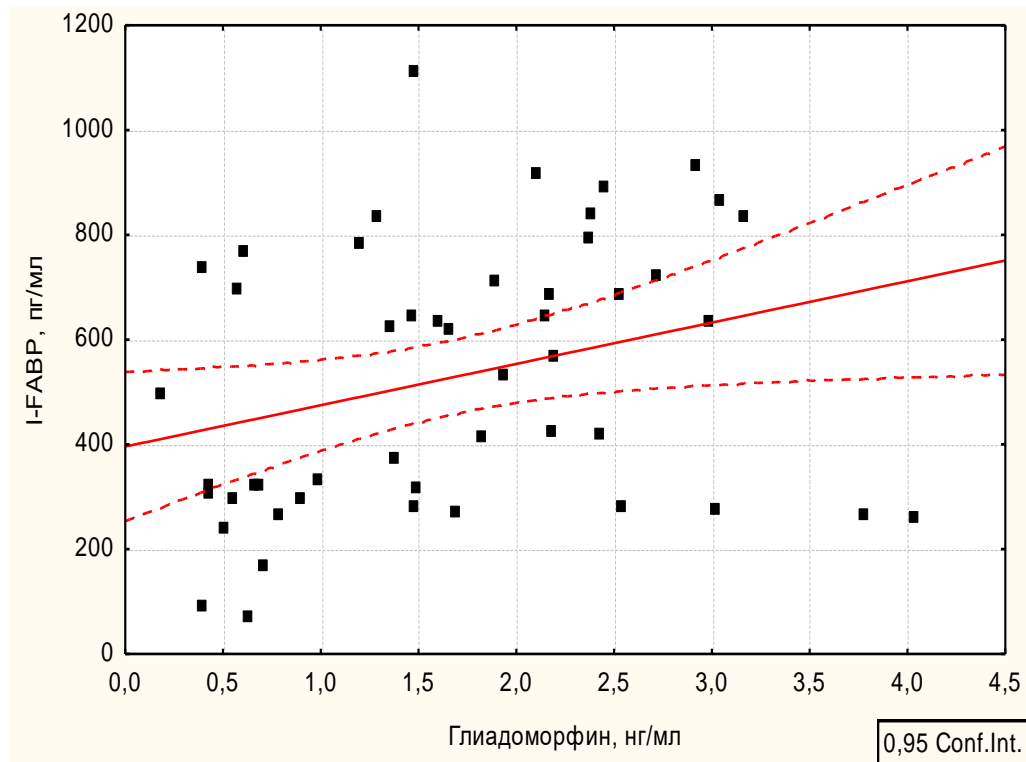


Рисунок 4.18 - Взаимозависимость между уровнем I-FABP и концентрацией глиадоморфина у детей с РАС, не имеющих ограничений в питании

Корреляционный анализ для оценки наличия взаимосвязи между уровнем антител и опиоидными пептидами не показал ни в одной группе наблюдения корреляционной зависимости ни по одному анализируемому

показателю, все значения коэффициента корреляции статистически значимо равны нулю (табл. 4.4 и 4.5).

Таблица 4.4 - Анализ зависимости классических и опиоидных маркеров непереносимости глютена и казеина у детей с РАС, соблюдающих БГД

	Глиадоморфин, нг/мл	Казоморфин, пг/мл
Антитела к казеину (Ig G), Ед/мл	-0,0379 (p=0,867)	0,1516 (p=0,501)
Антитела к глиадину (Ig G), Ед/мл	0,0811 (p=0,720)	0,1525 (p=0,498)
Антитела к деамидированным пептидам глиадиана (Ig A), Ед/мл	-0,2842 (p=0,200)	0,0541 (p=0,811)

Таблица 4.5 - Анализ зависимости классических и опиоидных маркеров непереносимости глютена и казеина у детей с РАС, не имеющих ограничений в питании

	Глиадоморфин, нг/мл	Казоморфин, пг/мл
Антитела к казеину (Ig G), Ед/мл	-0,2857 (p=0,067)	0,0683 (p=0,667)
Антитела к глиадину (Ig G), Ед/мл	0,2636 (p=0,092)	0,0220 (p=0,890)
Антитела к деамидированным пептидам глиадиана (Ig A), Ед/мл	0,0370 (p=0,816)	-0,0036 (p=0,982)

Таким образом, можно сказать о том, что у пациентов с РАС, использующих диетотерапию, отмечена достоверная тенденция возрастания уровня глиадоморфина ( $r=0.64$ ,  $p=0,0001$ ) и казоморфина ( $r=0.53$ ,  $p=0,001$ ) при увеличении I-FABP. У детей с РАС, не приверженных к соблюдению БГД, также отмечается повышение глиадоморфина в крови ( $r=0.30$ ,  $p=0,036$ ) при повышении уровня интестинального белка, связывающего жирные кислоты, относительно казоморфина такой тенденции не отмечено ( $r=-0.0050$ ,  $p=0,973$ ). Серологические показатели непереносимости глютена / казеина не зависят от концентрации опиоидных пептидов. Серологические маркеры так же не зависел от уровня I-FABP, только в 1 группе детей концентрации I-FABP и уровня антител класса G к глиадину имели

статистически значимую взаимосвязь ( $r=-0,47$ ,  $p=,021$ ). Полученные данные подчёркивают патогенетическую значимость морфинов в определении наличия непереносимости глютена / казеина при повышении проницаемости кишечника.

#### **4.4. Анализ зависимости и корреляции биохимических маркеров непереносимости глютена и казеина и интестинального белка, связывающего жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра при построении многомерных поверхностей**

Для клинической оценки значения I-FABP в разрезе возможного влияния на пищевую непереносимость и получения более достоверных результатов исследования мы объединили обе группы с целью увеличения числа наблюдений и повышения уровня объективности суждений. В дальнейшей работе применены методы статистической обработки данных, которые являются простым и надежным инструментом анализа информации. Используемый анализ поверхностей позволяет выявлять не только коэффициенты зависимости (взаимосвязь между исследуемыми параметрами), но и визуально определить область взаимосвязи и экстраполировать данные, находящиеся около области определения исследуемых параметров. Нами построена многомерная поверхность по трем параметрам для подробного анализа зависимости и корреляции. Так, на рисунке 4.19 изображена поверхность по трем параметрам: возраст / I-FABP / антитела к казеину. Поверхность построена методом взвешенных наименьших квадратов. Отметим, что при проведении анализа с использованием коэффициента Пирсона для установления наличия связи между возрастом пациентов и уровнем I-FABP не выявлено статистически значимых данных ( $r=-0,0357$ ,  $p=0,871$ ), однако, при проведении анализа многомерной поверхности видно, что при определенных сочетаниях возраста

и антител IgG к казеину наблюдается явное повышение I-FABP (в пределах возраста 4-6 лет и антител к казеину 10-14 Ед/мл).

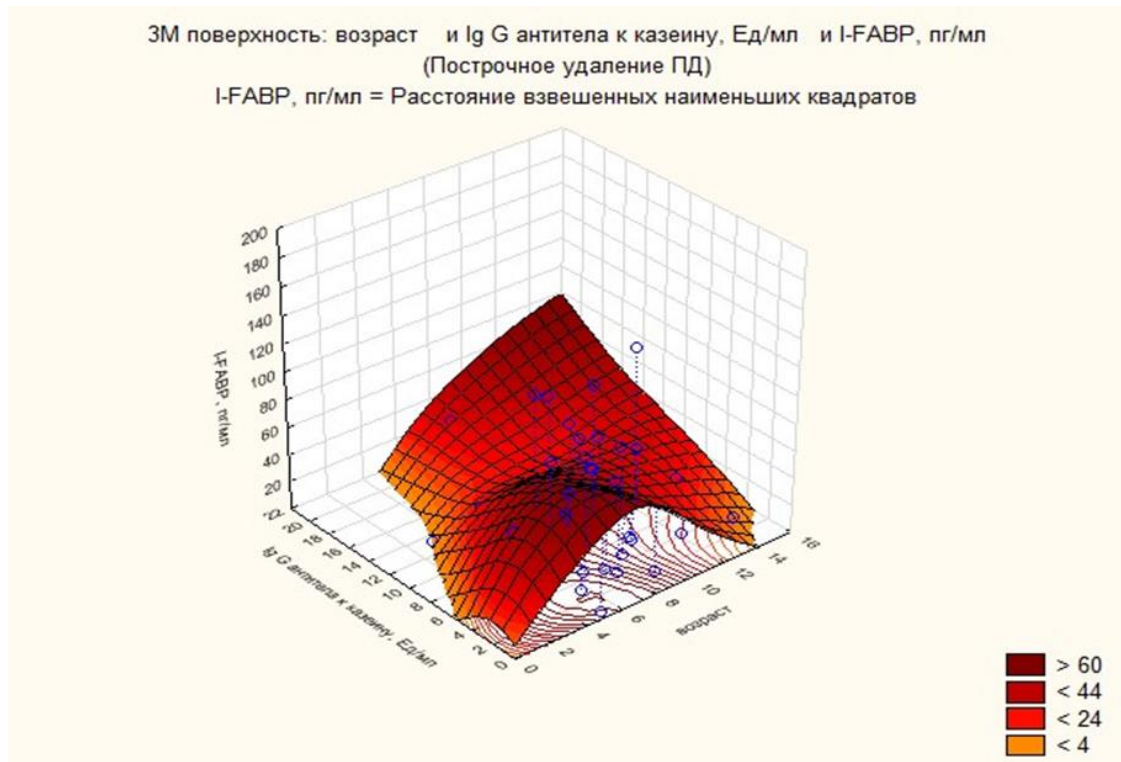


Рисунок 4.19 - Поверхность возраст/I-FABP/антитела IgG к казеину

Подобная закономерность наблюдается и при анализе зависимости I-FABP от уровня антител IgG к казеину и к глиадину (рис. 4.20).

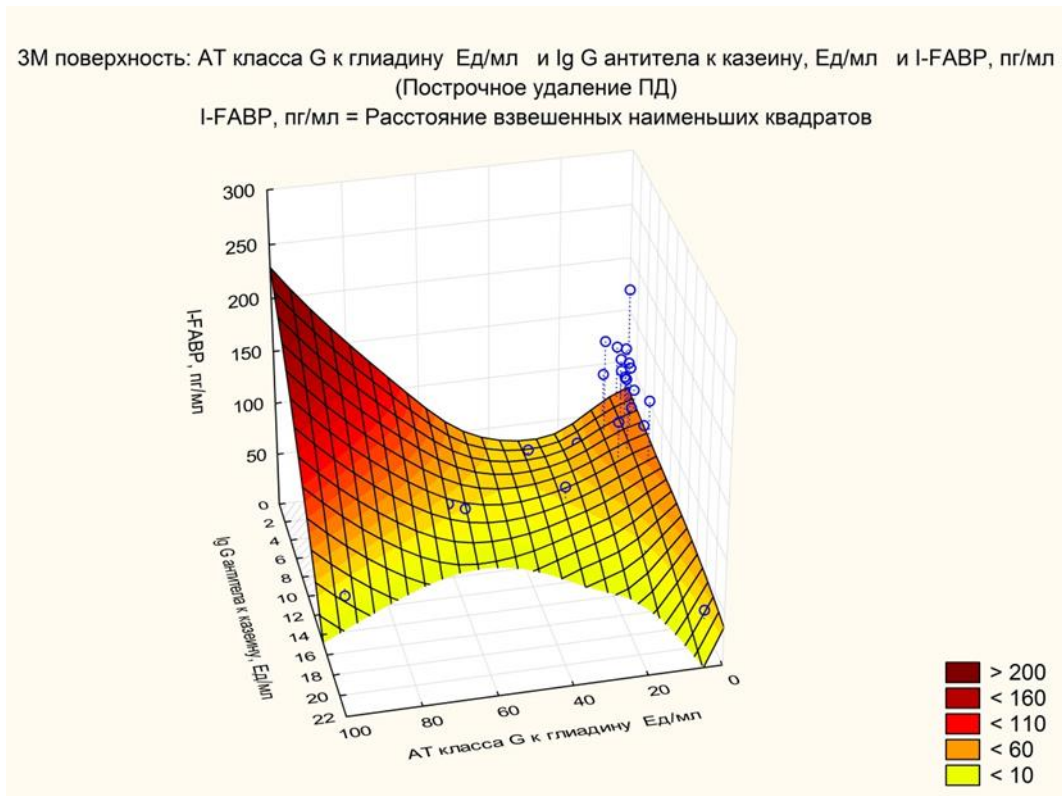


Рисунок. 4.20 - Поверхность I-FABP/антитела IgG к казеину/антитела IgG к глиадину

Так, многомерный анализ показывает зависимость и связь трех исследуемых параметров. Например, на рисунке 4.20 видно, что есть области, которые невозможно определить при построении одномерной регрессионной зависимости (антитела к глиадину – 1-3 Ед/мл, антитела к казеину – 2-6 Ед/мл), поскольку в основном все полученные данные сконцентрированы около одной области определения (антитела к глиадину – 0-20 Ед/мл, антитела к казеину – 0-8 Ед/мл). Однако, экстраполируя имеющиеся данные на поверхность, получим в результате графическое изображение многомерной регрессионной модели, которая позволяет вычислять один параметр, зная два других.

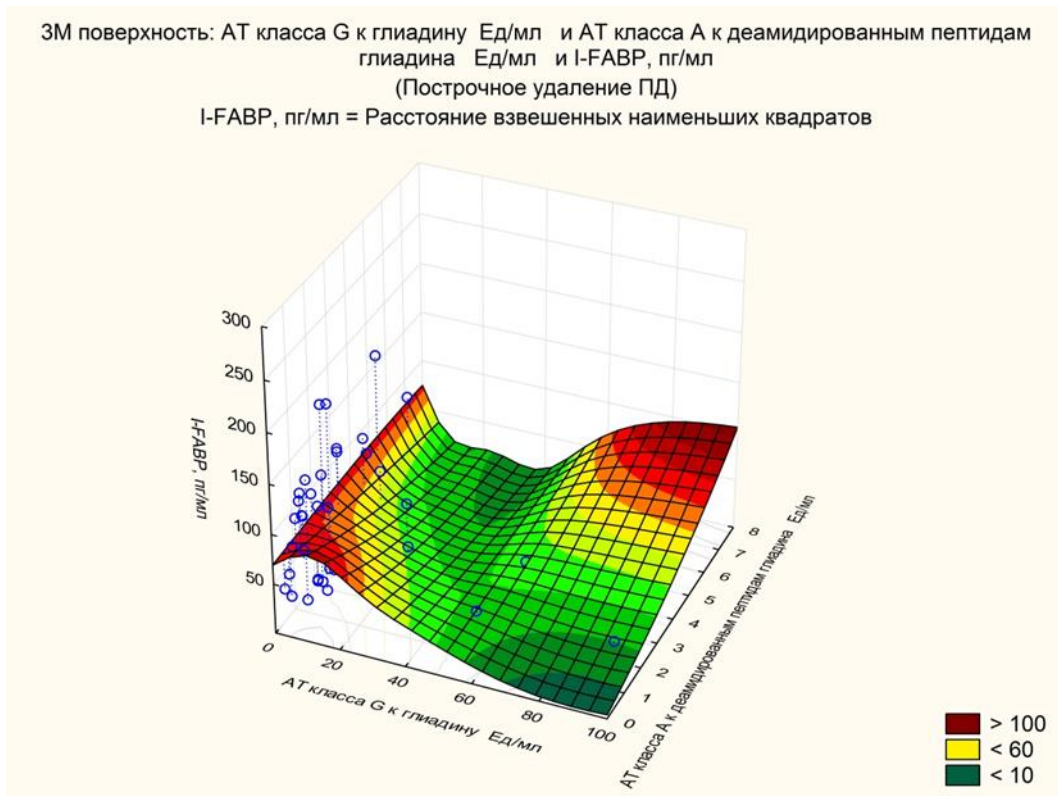


Рисунок 4.21 - Поверхность антитела IgA к деамидированным пептидам глиадина/I-FABP/антитела IgG к глиадину

На рисунке 4.21 поверхность построена путем метода взвешенных наименьших квадратов. При проведении анализа многомерной поверхности отметим, что она имеет нелинейную структуру, так как при определенных значениях антител IgA к деамидированным пептидам глиадина (7-8 Ед/мл) I-FABP может принимать два разных значения в зависимости от уровня антител IgG к глиадину. Напомним, что наблюдения сконцентрированы около одной области определения: антитела IgG к казеину – 0-20 Ед/мл, антитела IgA к деамидированным пептидам глиадина – 0-3 Ед/мл. Однако, экстраполируя имеющиеся данные на поверхность получим в результате графическое изображение многомерной регрессионной модели, которая позволяет вычислять один параметр, зная два других.

На рисунке 4.22 изображена поверхность по трем параметрам: антитела IgA к деамидированным пептидам глиадина/I-FABP/антитела IgG к казеину.

Поверхность построена путем метода взвешенных наименьших квадратов. При проведении анализа многомерной поверхности отметим, что она имеет нелинейную структуру, так как при определенных значениях антитела IgA к деамидированным пептидам глиаина (1-2 Ед/мл) I-FABP может принимать два разных значения в зависимости от уровня антител IgG к казеину. Подобная ситуация, возможно, возникает от малого числа наблюдений или от малой дискретизации примененных численных методов.

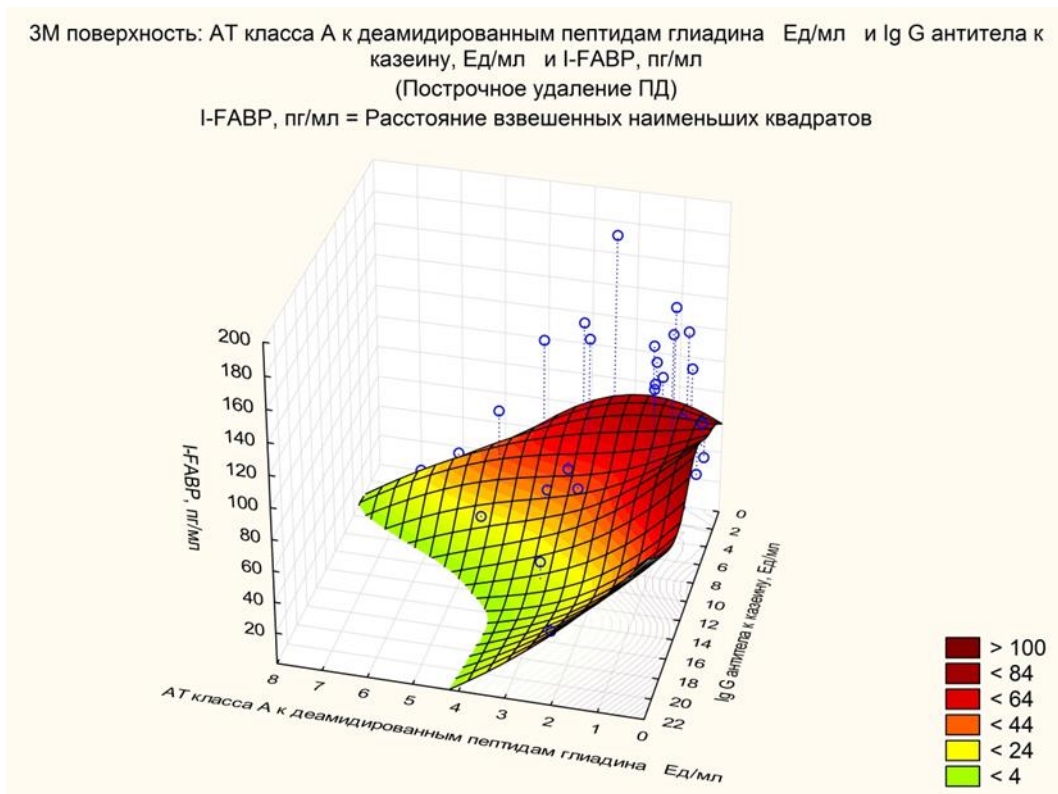


Рисунок 4.22 - Поверхность антитела IgA к деамидированным пептидам глиаина/I-FABP/антитела IgG к казеину

При построении многомерной поверхности по трем параметрам установлено наличие определенных сочетаний исследуемых показателей, которые отражают имеющиеся взаимосвязи между изучаемыми явлениями. Такие как наличие повышения уровня I-FABP в пределах возраста 4-6 лет и антител к казеину 10-14 Ед/мл; при определенных значениях антител к деамидированным пептидам глиаина I-FABP может принимать два разных



значения в зависимости от уровня антител к казеину или глиадину; также выявлена зависимость I-FABP от уровня антител к казеину и к глиадину при проведении многомерного анализа. Зачастую, взаимосвязь определенных параметров (корреляция) может быть выявлена только при комплексном анализе максимально доступных данных, поэтому использование многомерной описательной статистики, как основы построения функций взаимосвязи продуктивно в использовании для дальнейшего развития исследований.

Представляет интерес построение графиков, отражающих уровень проницаемости тонкой кишки, показателей одноименных антител и морфинов.

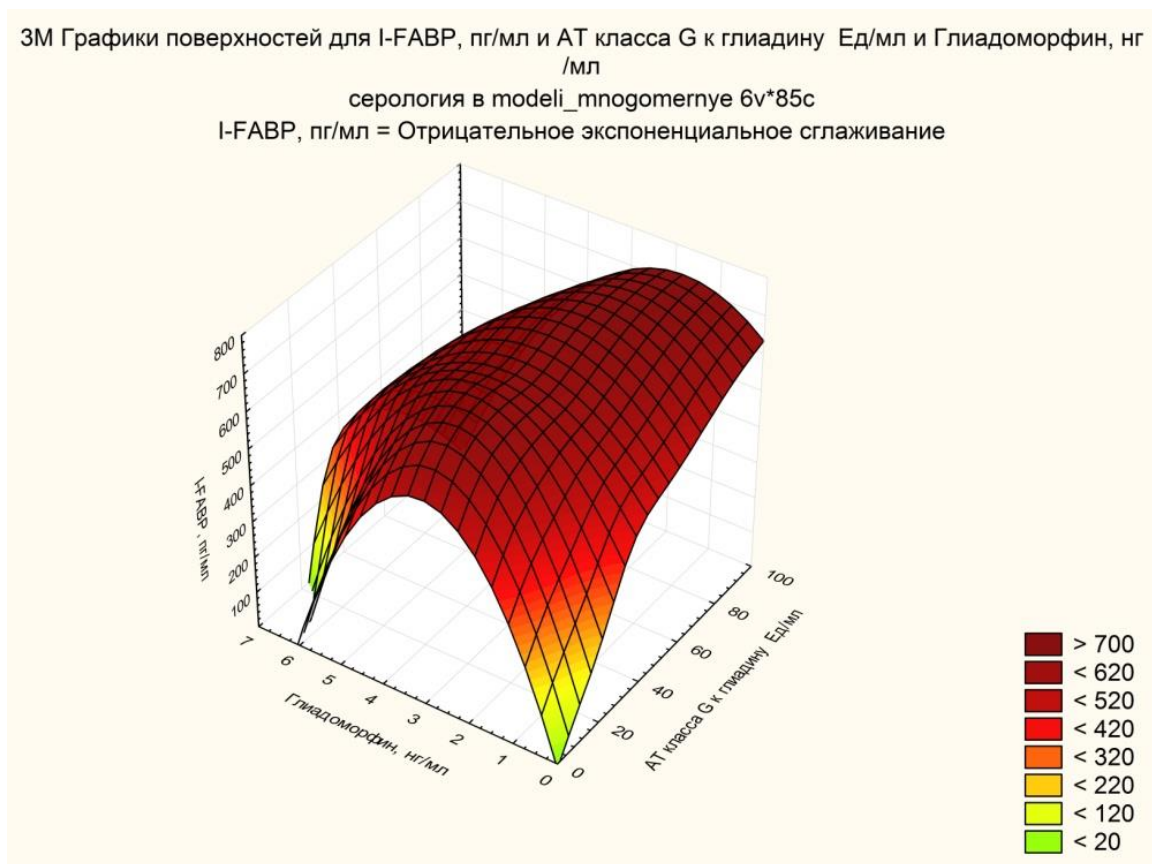


Рисунок 4.23 - Поверхность I-FABP/антитела IgG к глиадину/глиадоморфин

На рисунке 4.23 можно отметить зависимость I-FABP от концентрации антител к глиадину при значениях глиадоморфина в пределах 2-4 нг/мл, при

изменении I-FABP (увеличении) практически не меняется уровень антител. А при значениях глиадоморфина менее 2 и более 5 при увеличении уровня антител к глиадину возрастает I-FABP.

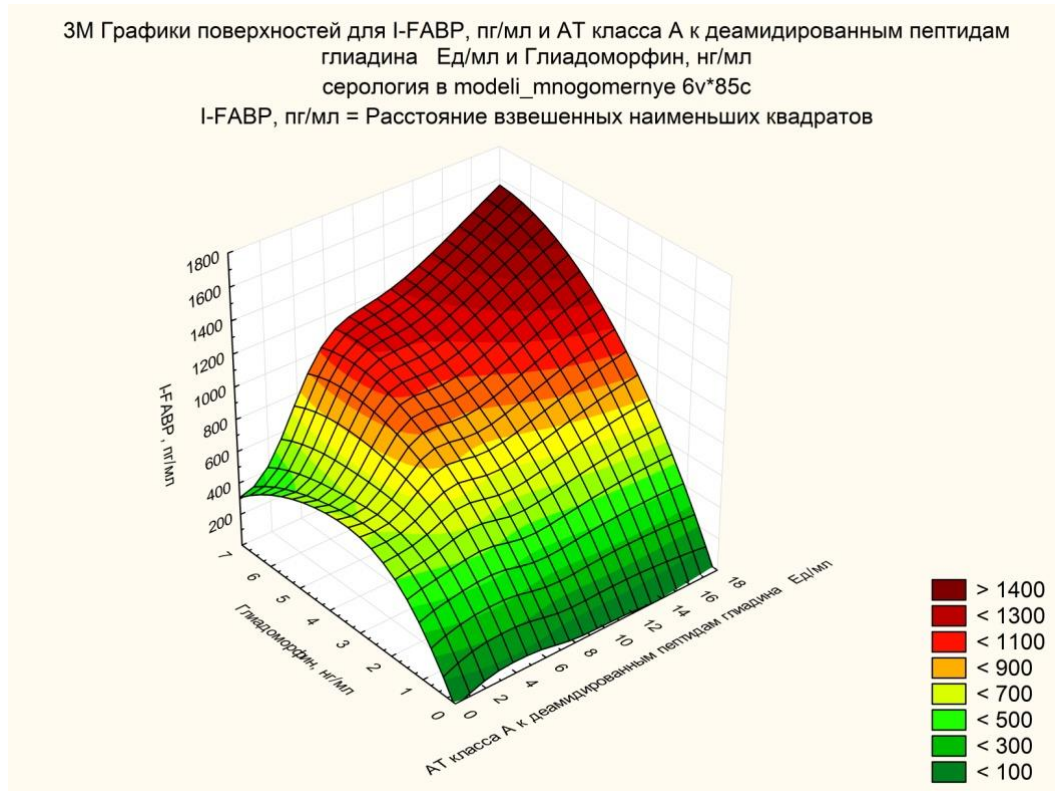


Рисунок 4.24 - Поверхность I-FABP/антитела IgA к деамидированным пептидам глиадина/глиадоморфин

При построении графика с другим маркером непереносимости глютена можно заметить, что при низких показателях глиадоморфина значения I-FABP держатся на уровне ниже 200 при любой концентрации уровня антител к деамидированным пептидам глиадина. Однако, при увеличении уровня глиадоморфина происходит резкий рост I-FABP при параллельном возрастании значений антител (рис. 4.24).

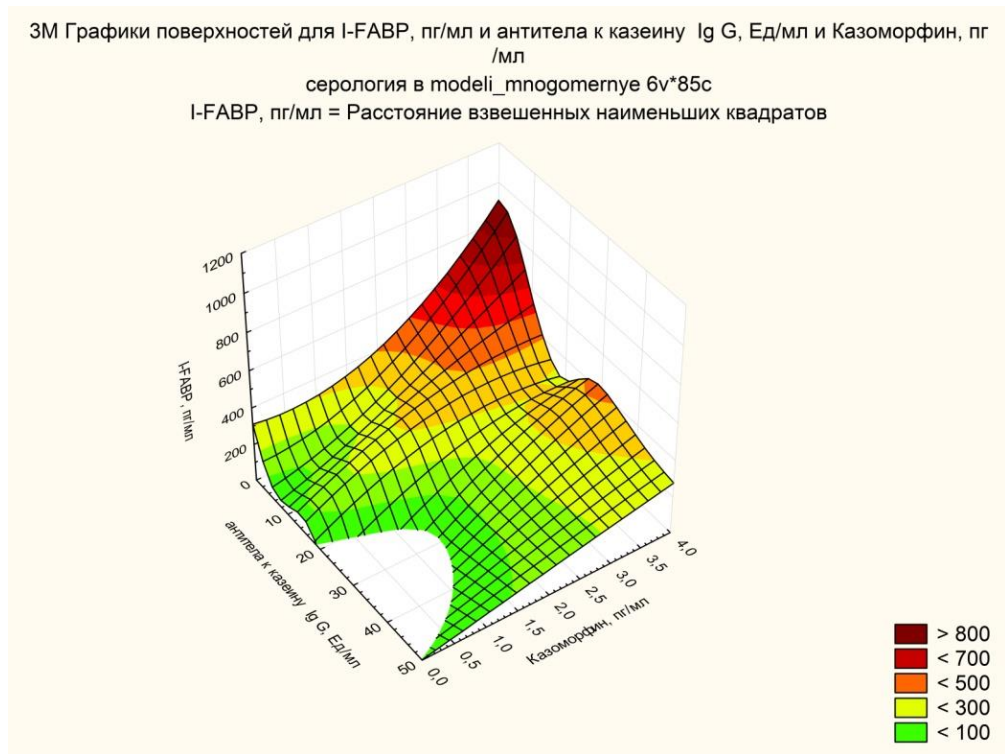


Рисунок 4.25 - Поверхность I-FABP/антитела IgG к казеину/казоморфин

При построении многомерной модели с участием показателя проницаемости тонкой кишки и непереносимости казеина можно отметить, что при низких значениях антител к казеину (1-10) скорость увеличения I-FABP при увеличении концентрации казоморфина гораздо выше, чем при высоких значениях уровня антител (20-50) (рис. 4.25).

При анализе графика с построением модели уровня I-FABP и концентрации морфинов отметим, что при увеличении значения казоморфина увеличивается скорость возрастания I-FABP от глиадоморфина. Так, максимальная скорость при уровне казоморфина 20-25, а при значениях казоморфина 2-15, несмотря на изменения глиадоморфина, I-FABP не изменяется (рис. 4.26).

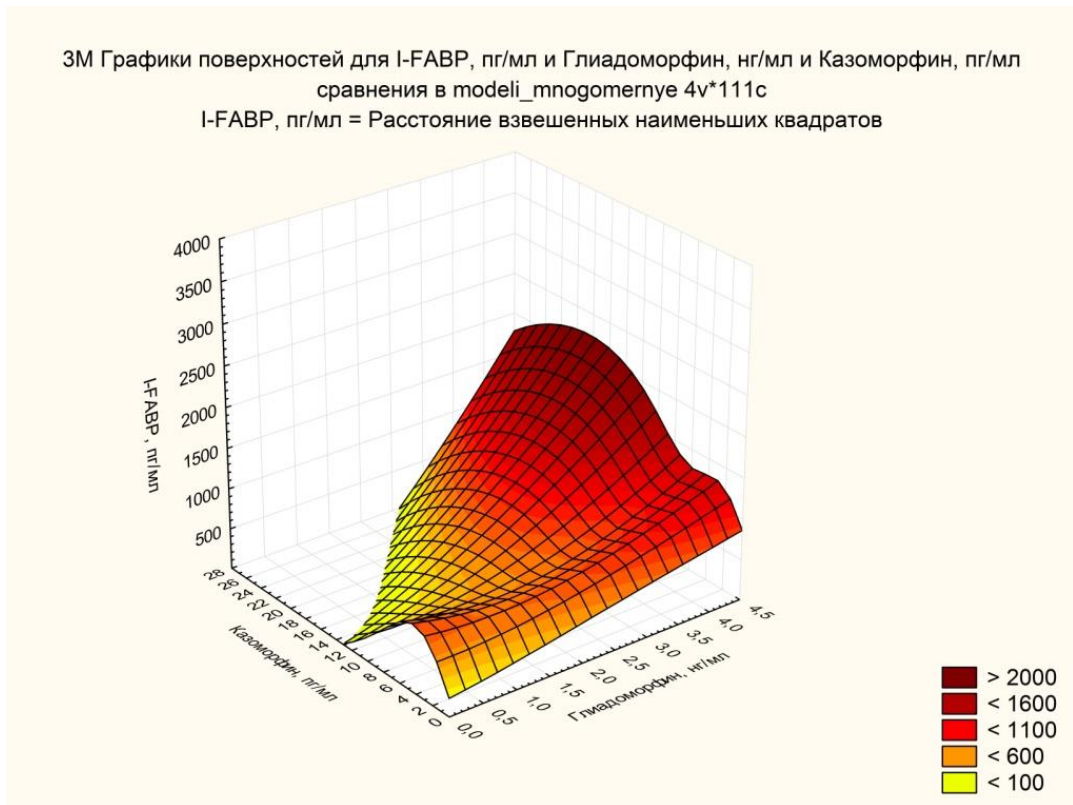


Рисунок 4.26 - Поверхность I-FABP/глиадоморфин/казоморфин

Посторенные модели позволили установить ряд закономерностей, которые не выявлялись при использовании «традиционных» методов статистической обработки (в частности, коэффициент Пирсона). При проведении анализа многомерной поверхности установлено, что при определенных сочетаниях возраста и антител к казеину наблюдается явное повышение I-FABP (в пределах возраста 4-6 лет и антител к казеину 10-14 Ед/мл). При определенных значениях антител к деамидированным пептидам глиаина (7-8 Ед/мл) I-FABP может принимать два разных значения в зависимости от уровня антител к глиадину. Кроме того, выявлено, что при определенных значениях антитела к деамидированным пептидам глиаина (1-2 Ед/мл) I-FABP может принимать два разных значения в зависимости от уровня антител к казеину, также выявлена зависимость I-FABP от уровня антител к казеину и к глиадину.

Отмеченная закономерность увеличения уровня антител к глиадину и возрастания I-FABP при значениях глиадоморфина менее 2 и более 5 демонстрирует клиническую значимость выбранного интервала для определения референсных значений или при выявлении клинических особенностей при данном уровне значений. Увеличение уровня глиадоморфина на фоне резкого роста I-FABP и возрастании значений антител к деамидированным пептидам глиадина показывает клиническую значимость I-FABP в проницаемости тонкого кишечника и увеличении серологических маркеров. низких значениях антител к казеину (1-10) скорость увеличения I-FABP при увеличении концентрации казоморфина гораздо выше, чем при высоких значениях уровня антител, что может свидетельствовать об ином механизме формирования непереносимости казеина у детей с РАС и косвенно подтверждать теорию экзорфиновой интоксикации.

## **Глава 5. ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И НУТРИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДИЕТОТЕРАПИИ**

### **5.1. Пищевое поведение**

Обоснованность включения диеты в терапевтический курс при РАС детям требует дальнейшего изучения и обоснования, а назначение диетотерапии не может быть необоснованным и рутинным, необходим поиск новых маркеров, которые позволили бы дать четкое понимание специалистам и родителям о необходимости ограничения употребления глютена. При использовании диетотерапии необходимо строго контролировать состояние здоровья ребенка, в частности физическое развитие, содержание основных нутриентов, изменения пищевого поведения, наличие гастроэнтерологической, психоневрологической и иной симптоматики, связанной с дефицитом нутриентов. Питание является важным компонентом правильного роста и развития в детском возрасте, а его рациональная организация оказывает благоприятное влияние на состояния здоровья детей. БГД в терапевтическом комплексе при РАС должна назначаться индивидуально, строго обосновано и способствовать повышению качества жизни.

При проведении опроса родителей детей с РАС установлено, что большинство 80,4% детей (n=111) детей обеих групп имеют пищевую селективность. При этом избирательность аппетита проявляется следующим образом: 76,1% (n=105) предпочитают употреблять в пищу мучные и кондитерские изделия, 71% (n=98) – избыточно потребляют шоколад / конфеты, более половины пациентов -56,5% (n=78) отказываются от продуктов, содержащих клетчатку (овощей и фруктов), 54,3% (n=75)

употребляют избыточно молочные продукты, около трети детей (35,5%, n=49) отдают предпочтение колбасным изделиям (рис. 5.1).

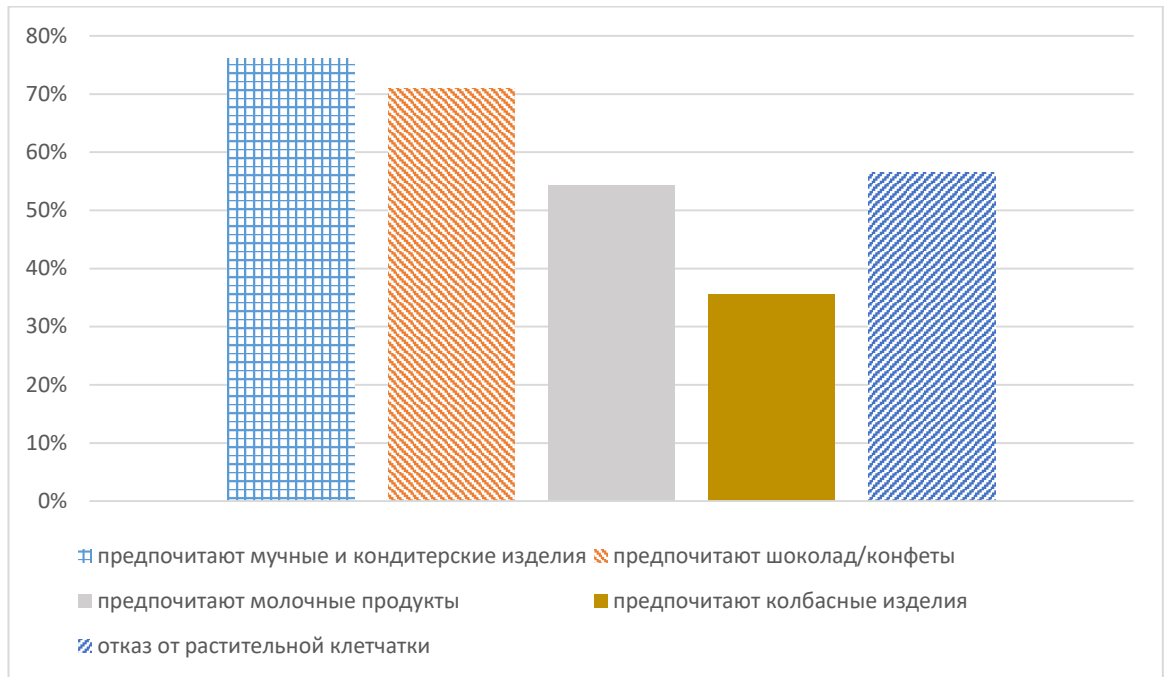


Рисунок 5.1 - Избирательность аппетита у детей с РАС по данным анкетирования

С целью объективной оценки особенностей пищевого поведения родители данных детей ответили на вопросы опросника по вопросам детского питания (СЕВQ) (приложение 2). Анализ пищевого поведения проведен 54 детям (41 мальчику и 13 девочкам), из них строго соблюдали БГД не менее 6 месяцев 21 ребенок (средний возраст  $6,3 \pm 2,5$  лет, 16 мальчиков и 5 девочек), и 33 человека, не приверженные к использованию диетотерапии (средний возраст  $6,1 \pm 2,6$  лет, 25 мальчиков и 8 девочек).

Дети, использующие БГД, имели показатели уровня «удовольствия от еды» в интервале от 8 до 15 баллов, в среднем  $10,9 \pm 2,5$ . Аналогичные результаты определены и у пациентов, находящихся на обычном питании, у которых минимальное значение по шкале удовольствия было 8, а максимальное 16 баллов, при среднем показателе -  $11,5 \pm 2,5$ . Статистически значимых различий не выявлено. Таким образом можно полагать, что несмотря на ограничение глютена, дети получают одинаковое удовольствие



от приема пищи, но существует тенденция снижения с возрастом данного показателя, в то время как у детей, употребляющих глютен, значение увеличивается ( $r=-0,06$  и  $r=0,07$  соответственно,  $p=0,05$ ). Вероятно, это связано с отсутствием возможности разнообразить рацион питания при соблюдении диетотерапии.

Статистически значимо уровень эмоционального переедания незначительно снижается с возрастом у детей, соблюдающих БГД ( $r=-0,21$ ,  $p=0,05$ ) (рис.5.2), что вероятно, связано со снижением уровня получения удовольствия от еды. У детей, не имеющих пищевых ограничений, данный показатель практически не меняется с возрастом ( $r=0,09$ ,  $p=0,05$ ) (рис.5.3). При этом интервал показателей для обеих групп не отличается и соответствует 4-18 баллам, среднее значение для первой группы несколько выше, чем во второй группе ( $8,6\pm 3,4$  vs  $7,4\pm 2,8$ ,  $p\geq 0,05$ ).

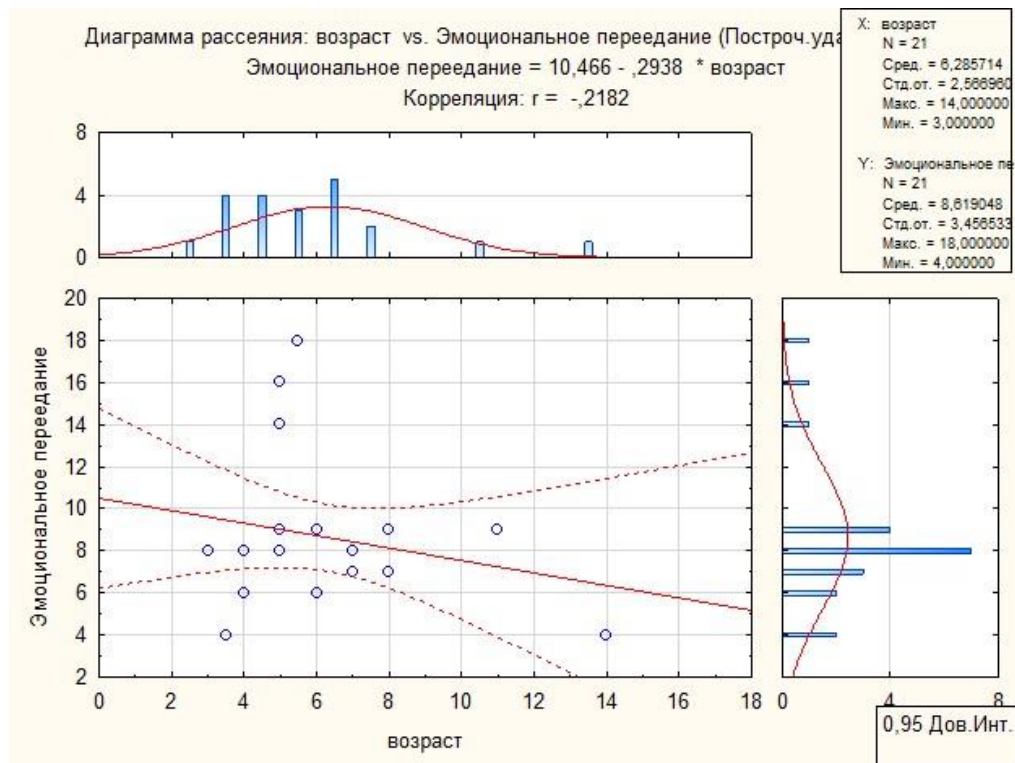


Рисунок 5.2 - Зависимость показателя «эмоциональное переедание» и возраста у детей с РАС, соблюдающих БГД



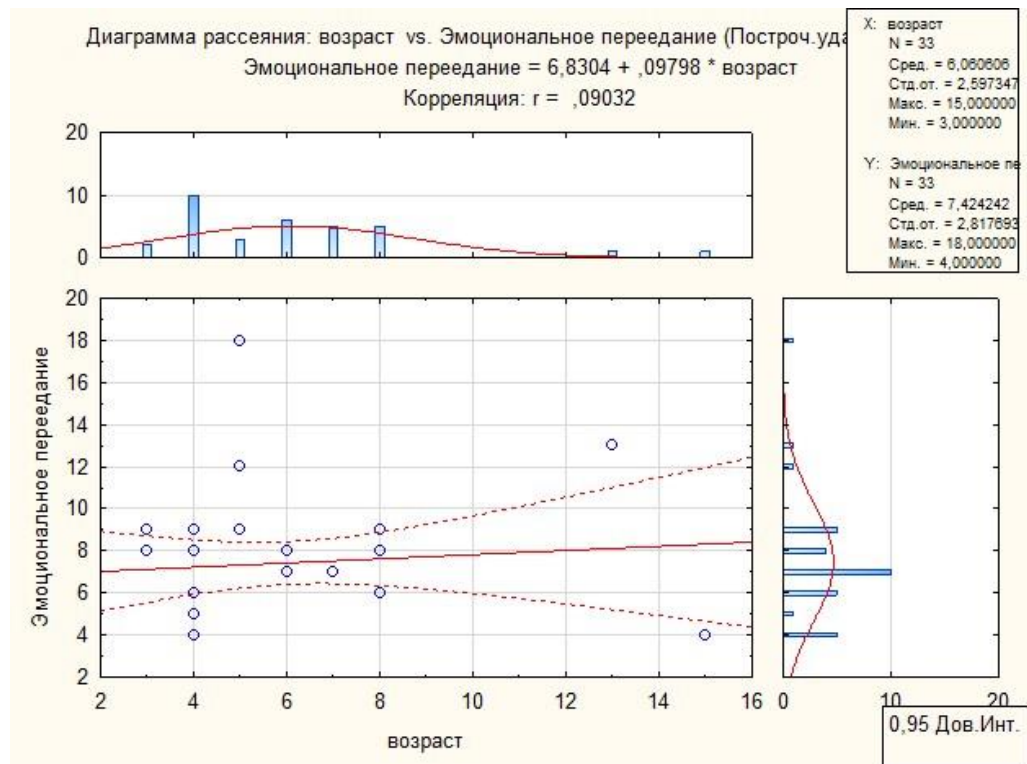


Рисунок 5.3 - Зависимость показателя «эмоциональное переживание» и возраста у детей с РАС, не соблюдающих БГД

Интервал значений показателей «реакция на насыщение» у детей, соблюдающих диетотерапию, меньше, чем у детей без ограничений в питании (6-18 vs 7-22), при этом среднее значение у детей первой группы составило  $13,4 \pm 3$ , а у второй несколько выше -  $15,5 \pm 3$  балла ( $p \geq 0,05$ ). У пациентов обеих групп этот показатель пищевого поведения значимо снижается с возрастом, но при соблюдении диетотерапии это происходит вдвое медленнее ( $r = -0,22$  vs  $r = -0,42$ ,  $p = 0,05$ ).

Схожие значения в обеих группах диагностированы и при оценке «медлительности при еде». Значения находились в пределах 8-14 баллов для первой группы, и 6-16 баллов для второй, средние значения определены для детей, соблюдающих диету, на уровне  $10,2 \pm 1,5$ , для несоблюдающих -  $10,5 \pm 2,2$ . По данному показателю пищевого поведения нами выявлена тенденция, аналогичная предыдущему показателю, но с большей силой связи – уменьшение «медлительности в еде» с возрастом, у пациентов 1 группы коэффициент корреляции ( $r$ ) составил  $-0,42$ ,  $p = 0,05$ , у детей без диеты  $-0,57$ ,

$p=0,05$ . Это связано, по нашему мнению, с тем, что у детей с РАС, как и здоровых сверстников, с возрастом совершенствуется навык приема пищи, формируются пищевые пристрастия, наблюдается увеличение общего уровня нервно-психического развития, чем и объясняется сокращение медлительности при еде с увеличением возраста.

Средний уровень показателя «желание пить» у детей обеих групп практически не отличался:  $7,0 \pm 1,3$  vs  $6,66 \pm 2,1$ , при этом в первой группе значения определялись в интервале от 5 до 11 баллов, а показатель во второй группе колеблется шире: от 4 до 13 баллов. Желание пить с возрастом возрастает быстрее у обследованных, использующих диетотерапию ( $r=0,30$ ,  $p=0,05$ ), чем у детей без ограничений в питании ( $r=0,23$ ,  $p=0,05$ ).

Особого внимания заслуживает показатель «пищевая селективность», т.к. это одно из проявлений основного заболевания и часто встречающееся, в т.ч. по данным нашего анкетирования родителей, результаты которого приведены в начале данного раздела. У детей первой группы он составил  $14,4 \pm 1,80$  (min 1, max 18 баллов), у пациентов второй группы  $15,45 \pm 2,55$  (min 10, max 22 балла). С возрастом избирательность в еде у пациентов, соблюдающих БГД, снижается быстрее ( $r=-0,39$ ,  $p=0,05$ ), нежели при отсутствии ограничений в питании ( $r=-0,28$ ,  $p=0,05$ ). Данную тенденцию можно объяснить тем, что дети с ограниченным рационом вследствие исключения глютена, быстрее привыкают к сложившемуся рациону, чем дети, которые имеют широкий ассортимент для избирательности.

В группе детей, приверженных к соблюдению БГД, показатели «эмоционального недоедания» варьировали от 4 до 15 баллов (среднее -  $13,12 \pm 2,6$ ), при этом его уровень снижается с возрастом ( $r=-0,49$ ,  $p=0,05$ ). Во второй группе также отмечается снижение по мере взросления эмоционального недоедания ( $r=-0,41$ ,  $p=0,05$ ), а значения распространены несколько шире: 4-18 баллов, при среднем  $12,84 \pm 3,13$  баллов.

В обеих группах определена тенденция снижения показателя «реакция на пищу» с возрастом, но реакция на пищу снижается несколько быстрее при

соблюдении диетотерапии ( $r=-0,21$ ,  $p=0,05$ ) (рис.5.4), нежели при отсутствии ограничений в питании ( $r=0,08$ ,  $p=0,05$ ) (рис.5.5). Также можно отметить, что у детей, не имеющих ограничений в питании, несколько шире интервал значений данного показателя (от 7 до 19 баллов), в то время как у пациентов, приверженных к диетотерапии, значения определены в интервале 9-15 баллов. Тем не менее среднее значение у обследуемых из первой группы ниже, чем во второй ( $11,14 \pm 1,87$  vs  $10,87 \pm 2,44$ ,  $p \geq 0,05$ ).

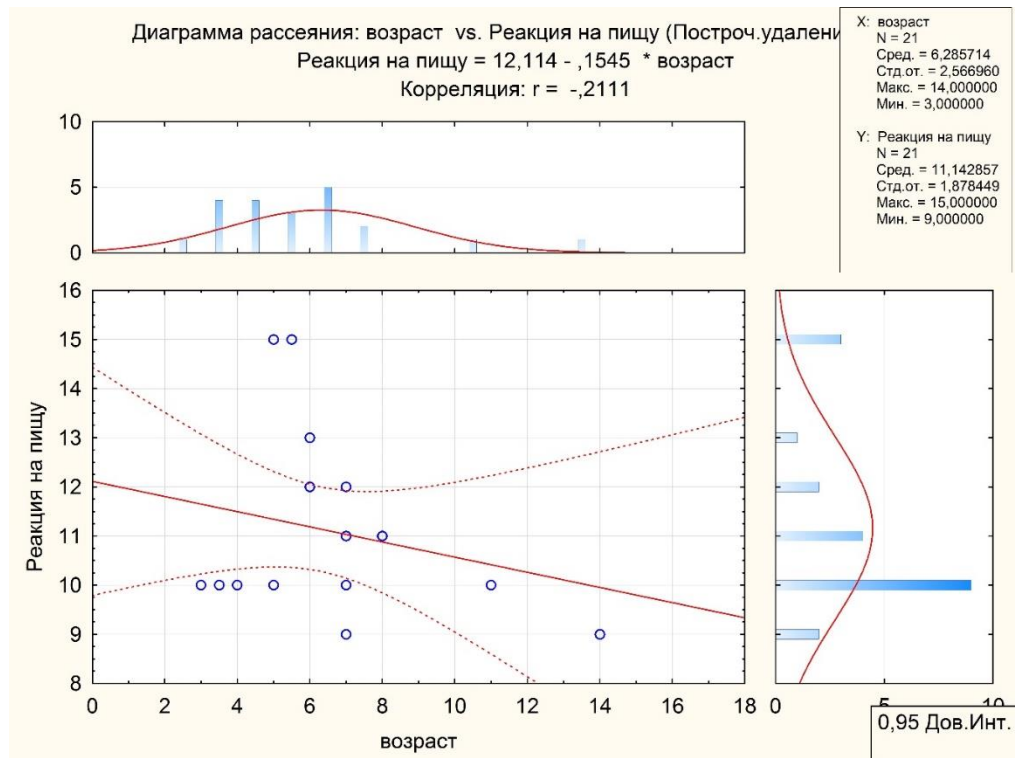


Рисунок 5.4 - Зависимость реакции на пищу и возраста у детей, соблюдающих БГД

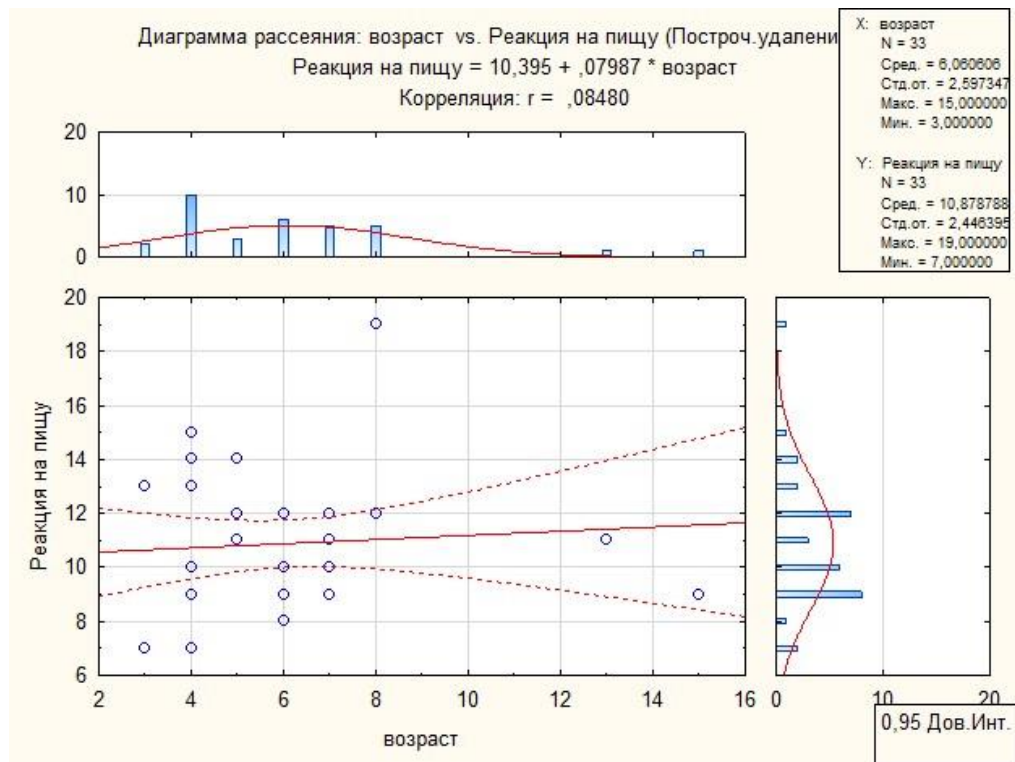


Рисунок 5.5 - Зависимость реакции на пищу и возраста у детей, не соблюдающих БГД

Анкетирование родителей показывает, что большинство - 80,4%, детей обеих групп имеют пищевую селективность. Избирательность проявляется склонностью к употреблению определенного типа продуктов, таких как мучные и кондитерские изделия (76,1%), шоколад/конфеты (71%), молочные продукты (54,3%), колбасные изделия (35,5%) и отказом от приёма в пищу овощей и фруктов (56,5%).

Согласно опроснику пищевого поведения SEBQ, кардинально изменяется с возрастом показатель «реакция на пищу»: в первой группе снижается ( $r=-0,21$ ), а без диеты – возрастает ( $r=0,08$ ,  $p=0,05$ ) и «уровень эмоционального переедания» ( $r=-0,21$  vs  $r=0,09$ ,  $p=0,05$ ). Показатель «удовольствие от приема пищи» имеет незначительную разнонаправленную тенденцию к изменениям ( $r=-0,06$  vs  $r=0,07$ ,  $p=0,05$ ).

Большая часть показателей имеет одинаковую тенденцию изменений с возрастом, однако, при использовании диетотерапии часть показателей статистически значимо снижается медленней, например, реакция на

насыщение ( $r = -0,22$  vs  $r = -0,42$ ,  $p = 0,05$ ) и медлительность при еде ( $r = -0,42$  vs  $r = -0,57$ ,  $p = 0,05$ ).

Часть показателей претерпевают более динамичные изменения в сторону увеличения у пациентов первой группы, такие как желание пить, которое возрастает в обеих группах, но у детей с диетой растёт быстрее ( $r = 0,30$  vs  $r = 0,23$ ,  $p = 0,05$ ), а уровни пищевой избирательности и эмоционального недоедания, наоборот, у пациентов, приверженных к диете снижается быстрее, чем у детей второй группы ( $r = -0,39$  vs  $r = -0,28$ ,  $p = 0,05$ ;  $r = -0,49$  vs  $r = -0,41$ ,  $p = 0,05$ ).

Полученные результаты демонстрируют тенденцию к снижению воздействия эмоционального компонента при приеме пищи у пациентов при наличии ограничений в питании, питание детей становится более организованным.

## **5.2. Нутритивные нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра**

### **5.2.1. Оценка физического развития**

Оценка уровня физического развития проведена 138 пациентам с РАС с учётом использования диетотерапии.

Вначале нами проведена оценку уровня физического развития у пациентов первой группы в зависимости от приверженности к использованию БКД.

Установлено, что между детьми, использующими только БГД и пациентами, соблюдающими БГД совместно с БКД, статистически значимых отличий в уровне физического развития не отмечается ( $p > 0,05$ ) (табл. 5.1).

Таблица 5.1 - Распределение показателей Z-score по критериям ВОЗ у детей первой группы в зависимости от использования БКД

Группа / критерий	SDS	Соблюдают БГД (n=12)		Соблюдают БГД/БКД (n=18)		Статистические различия
		n	%	n	%	
длина тела для возраста	-2 и ниже	1	8,4	0	0	$\chi^2 = 1.552$ p=0,213
	От -2 до +2	9	75	15	83,3	$\chi^2 = 0.011$ p=0,917
	+2 и выше	2	16,6	3	16,7	$\chi^2 = 0.011$ p=0,917
масса тела для возраста	-2 и ниже	0	0	0	0	-
	От -2 до -1	0	0	3	16,7	$\chi^2 = 2.222$ p=0,137
	От -1 до +1	9	75	9	49,9	$\chi^2 = 1.875$ p=0,171
	От +1 до +2	3	25	3	16,7	$\chi^2 = 0.468$ p=0,494
	+2 и выше	0	0	3	16,7	$\chi^2 = 2.222$ p=0,137
ИМТ для возраста	-2 и ниже	2	16,6	0	0	$\chi^2 = 1.875$ p=0,171
	От -2 до -1	1	8,4	3	16,7	$\chi^2 = 0.062$ p=0,804
	От -1 до +1	6	50	10	55,5	$\chi^2 = 0.089$ p=0,766
	От +1 до +2	3	25	5	27,8	$\chi^2 = 0.028$ p=0,867
	+2 и выше	0	0	0	0	-
Масса от роста (8 детей до 5 лет)	-2 и ниже	1	25	0	0	$\chi^2 = 1.143$ p=0,286
	От -2 до -1	0	0	1	25	$\chi^2 = 1.143$ p=0,286
	От -1 до +1	2	50	3	75	$\chi^2 = 0.090$ p=0,765
	От +1 до +2	1	25	0	0	$\chi^2 = 1.143$ p=0,286
	+2 и выше	0	0	0	0	-

В связи с тем, что статистически значимой разницы в физическом развитии детей 1 группы в зависимости от соблюдения БКД не отмечено, дальнейший анализ показателя проведен между всеми пациентами 1 группы, приверженными к диетотерапии и 2 группой, не имеющей ограничений в питании.

Среди детей, приверженных к использованию диеты (n=30), при оценке Z-score длины тела в зависимости от возраста установлено, что 80% обследованных (n=24) имеют нормальный рост, 16,7% пациентов (n=5) – высокий, 3,3% детей (n=1) имеют низкий рост.

В группе детей, не имеющих ограничений в питании, 74% обследованных (n=80) при оценке Z-score длины тела для возраста имеют нормальные значения. У 9,4% (n=10) обследуемых диагностирована низкорослость, а у 16,6% (n=18) высокорослость (рис. 5.6).

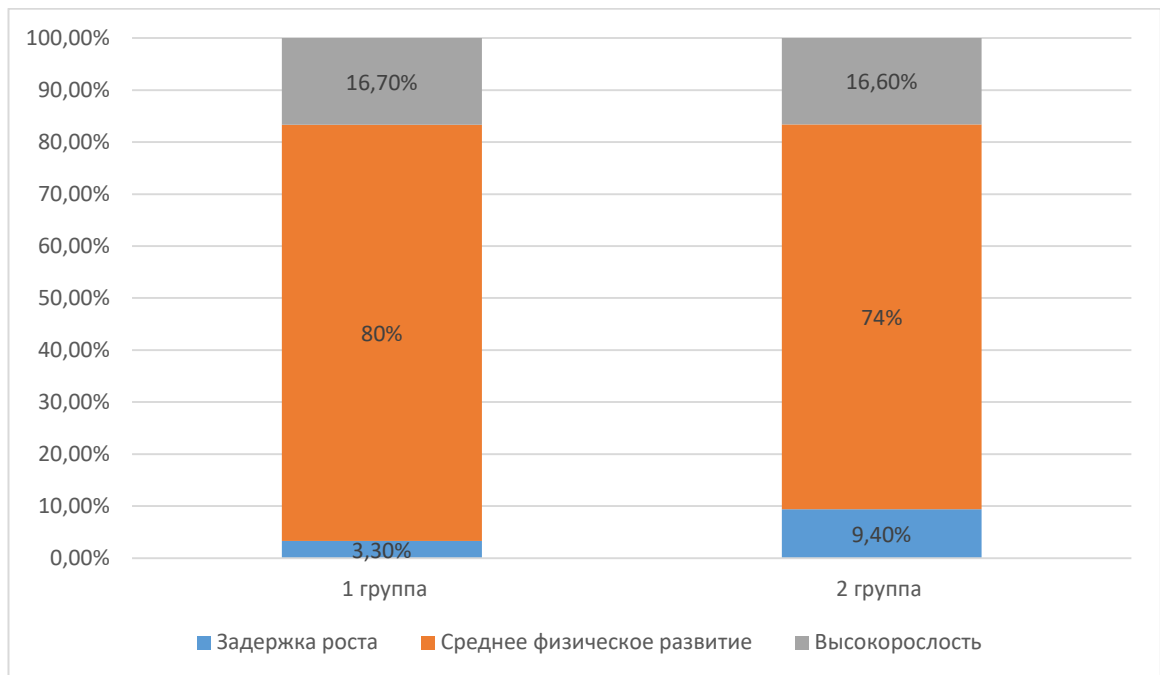


Рисунок 5.6 - Распределение показателей Z-score рост от возраста по критериям ВОЗ

При оценке Z-score массы тела в зависимости от возраста у детей, соблюдающих диету, установлено, что 60% (n=18) пациентов имеют показатели в пределах возрастной нормы. В интервале от -2 до -1 SDS

располагаются значения 10% детей ( $n=3$ ), у 20% ( $n=6$ ) – от +1 до +2 SDS. У 10% ( $n=3$ ) обследуемых диагностируется повышение массы тела выше 2 SDS по критериям ВОЗ.

Более половины пациентов 2 группы (59,3%,  $n=63$ ) имели Z-score массы тела для возраста в пределах возрастной нормы. У 3,7% детей ( $n=4$ ) значения соответствовали интервалу от -2 до -1 SDS, у 18,5% ( $n=20$ ) – от 1 до 2 SDS. Снижение показателя массы тела ниже возрастной нормы от -2 и ниже определено у 3,7% ( $n=4$ ) пациентов, а у 14,8% ( $n=16$ ) - повышение массы тела выше 2 Z-score.

При оценке Z-score ИМТ в зависимости от возраста у пациентов 1 группы выявлено, что 53,4% ( $n=16$ ) имеют возрастную норму по данному показателю, 13,3% обследуемых ( $n=4$ ) имели пониженный ИМТ (лёгкую белково-энергетическую неболстаточность (БЭН)), а 6,7% ( $n=2$ ) умеренную БЭН. Избыток массы тела определялся у 26,6% ( $n=8$ ) обследованных, а ожирение не выявлено ни у одного пациента.

Для пациентов 2 группы при расчёте Z-score ИМТ для возраста установлено, что 55,5% ( $n=60$ ) имеют возрастную норму по данному критерию, у 9,3% ( $n=10$ ) ИМТ соответствует -2 - -1 SDS и у 9,3% ( $n=10$ ) менее -2 SDS, что указывает на умеренную недостаточность питания. Избыточная масса тела у детей (+1 +2 SDS), не соблюдающих БГД, встречается статистически значимо в 2 раза реже у детей второй группы ( $p=0,033$ ) (табл. 5.1) и диагностирована у каждого десятого ребёнка (11,1%,  $n=12$ ). Ожирение у каждого шестого-седьмого пациента (14,8% детей,  $n=16$ ), что статистически значимо чаще, чем у пациентов 1 группы ( $p=0,025$ ) (рис.5.7).



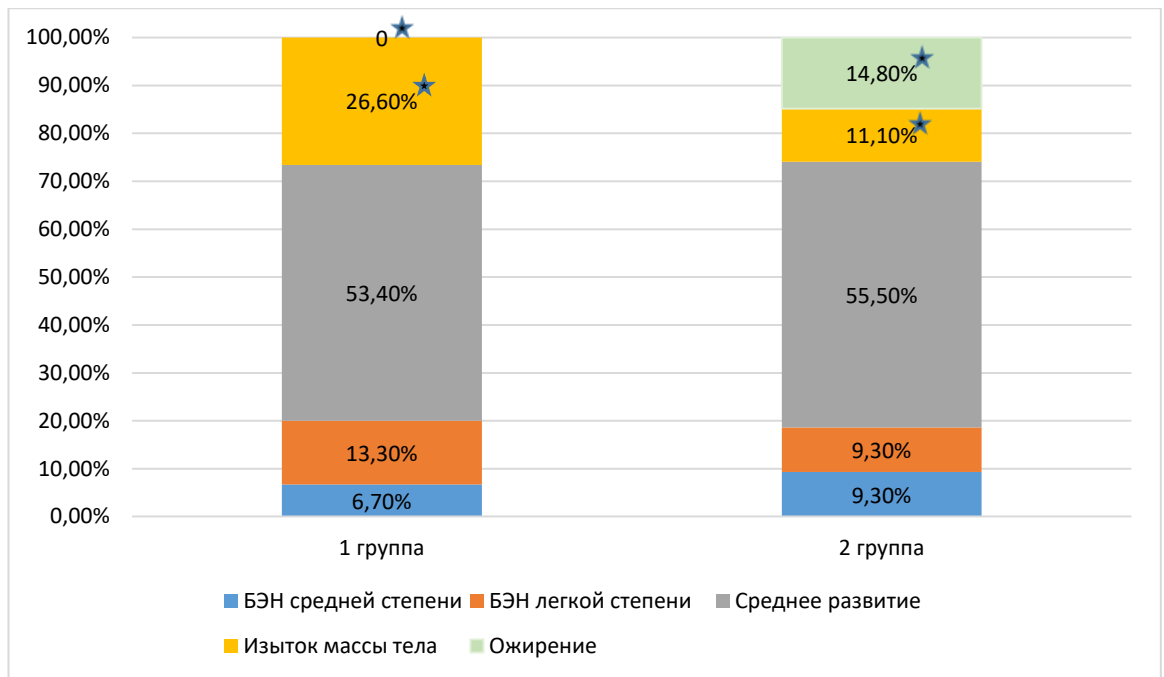


Рисунок 5.7 - Распределение показателей Z-score ИМТ от возраста по критериям ВОЗ

★ $p \leq 0,05$

В исследовании принимали участие 20 детей в возрасте до 5 лет в этой связи согласно программе ANTHRO с оценкой массы тела к росту. В первой группе из 8 детей в возрасте от 3 до 5 лет Z-score массы тела для роста в пределах возрастной нормы определено у 50% обследованных ( $n=4$ ), у 12,5 % детей ( $n=1$ ) значения соответствовали интервалу от -2 до -1 SDS, у 25% ( $n=2$ ) – от 1 до 2 SDS. Снижение показателя массы тела ниже возрастной нормы от -2 и ниже определено у 12,5% ( $n=1$ ) пациентов. Среди пациентов второй группы данной возрастной категории прослеживается аналогичная тенденция преобладания практически у половины детей возрастной нормы показателя массы от длины тела (58,4%,  $n=7$ ). У 25% детей ( $n=3$ ), не подверженных к диетотерапии, отмечает пониженное значение массы тела относительно роста (Z-score от -2 до -1 SDS), по 8,3% ( $n=1$ ) имеют увеличение Z-score соответствующее от 1 до 2 SDS и 2 и выше SDS. Полученные результаты у данной возрастной категории детей соответствуют показателям, определённым при оценке Z-score ИМТ в зависимости от возраста.

Таким образом, проведенный анализ физического развития у детей с РАС позволил выявить статистически значимые различия в частоте отдельных нутритивных нарушений. Так у детей, соблюдающих безглютеновую диету, в 2 раза чаще, чем у пациентов, не приверженных к диетотерапии, имеется избыток массы тела (23,3% vs 11,1%,  $p=0,033$ ), а ожирение встречается статистически значимо чаще во второй группе (0% vs 14,8%,  $p=0,025$ ). Вероятно, это связано с большей дисциплиной при приеме пищи детей, соблюдающих диету, но для установления точной причины изменений в физическом развитии необходимо проведение детальной оценки калорийности рациона, состава нутриентов и физической активности.

### **5.2.2. Оценка концентрации лабораторных показателей, характеризующих нутритивный статус**

Для оценки нутритивных нарушений нами также использованы данные лабораторных анализов крови. Среди показателей общего анализа крови отмечено снижение показателя гемоглобина ниже 110 г/л отмечалось у 3,3% детей первой группы (1 ребёнок), абсолютное значение показателя у данного пациента составило 94 г/л, что соответствует анемии 1 степени. Среди детей 2 группы снижение уровня гемоглобина отмечалось у 4,6% больных (5 пациентов), абсолютные значения гемоглобина у этих детей распределялись в интервале 91-108 г/л, что так же свидетельствует о наличии анемии 1 степени. Статистически значимой разницы в частоте возникновения между группами не выявлено ( $p=0,759$ ), не отмечено взаимосвязи снижения показателя в зависимости от возраста или пола. Также среди показателей ОАК у 2 детей первой группы и 6 пациентов второй группы (6,6% vs 5,5%,  $p=0,818$ ) отмечалось снижение MCV, микроцитоз не оказывал влияния на общее состояние обследуемых.

Биохимический анализ крови также проведён всем детям, принимавшим участие в исследовании. Для выявления изменений, которые возможны при

нутритивных нарушениях, оценивались уровни альбумина, сывороточного железа, общего кальция, амилазы, глюкозы, мочевины и креатинина. Ни у одного ребенка не диагностированы гипоальбуминемия, гипогликемия, снижения и повышения амилазы, мочевины и креатинина также не отмечалось. Статистически значимой разницы в изучаемых вышеперечисленных показателях также не обнаружено.

При анализе концентрации сывороточного железа в крови у детей, приверженных к диетотерапии установлено, что 6,6% пациентов (n=2) имеют сидеропению до 2,29 мкмоль/л, у одного из детей имеется анемия 1 степени. Таким образом, у 3,3% детей, соблюдающих диету, имеется 1 степень железодефицитной анемии, а у 3,3% - латентный дефицит железа.

Средняя концентрация микроэлемента в крови составляет  $11,05 \pm 5,84$  мкмоль/л, значения располагаются в интервале от 2,29 до 22,80 мкмоль/л, медиана показателя равна 10,09 мкмоль/л, 25 квартиль = 6,85, 75 = 13,90 мкмоль/л.

Среди детей, не использующих диету в качестве дополнительного способа терапии РАС, 4,6% обследованных (n=5) имеют снижение концентрации сывороточного железа, все эти дети имеют снижение уровня гемоглобина, таким образом, можно утверждать, что 4,6% пациентов с РАС этой группы имеют 1 степень железодефицитной анемии.

Средняя концентрация показателя у детей 2 группы составила  $13,66 \pm 5,73$  мкмоль/л, а интервал значений составил от 2,35 до 27,78 мкмоль/л. Медиана отмечена на уровне 14,11 мкмоль/л, 25 и 75 квартиль рассчитаны в точках 9,06 и 18,10 мкмоль/л соответственно.

Несмотря на то, что статистически значимых данных в отношении частоты распространения железодефицитных состояний между детьми 1 и 2 группы не получено ( $p=0,653$ ), нами установлена тенденция более высоких значений у детей, не имеющих ограничений в питании (рис.5.8).

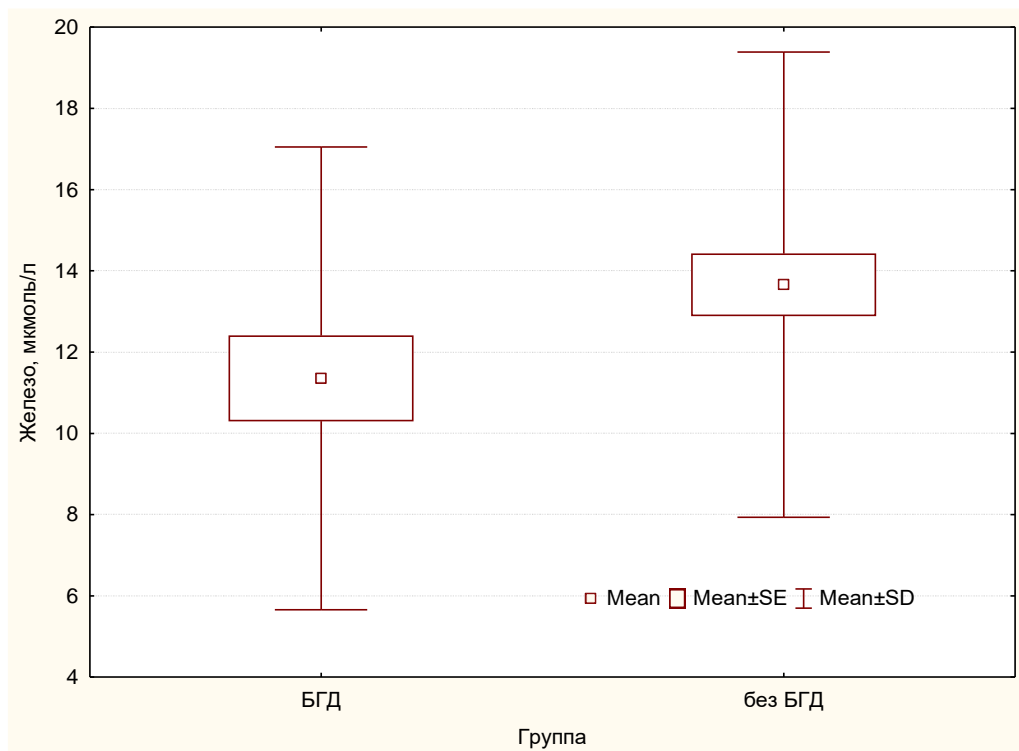


Рисунок 5.8 - Уровень сывороточного железа у детей в группах исследования

При проведении дальнейшего анализа установлено, что у детей, использующих диетотерапию, выявлена умеренная положительная корреляционная связь ( $r=0,552$ ,  $p=0,05$ ) - с увеличением возраста отмечается возрастание концентрации сывороточного железа, а у детей, не соблюдающих диетотерапию (рис.5.9), отсутствует такая тенденция ( $r=-0,076$ ,  $p \geq 0,05$ ). Таким образом, проведённый корреляционный анализ показывает позитивное влияние соблюдения БГД/БКД на обеспеченность железом организма ребёнка, больных РАС.

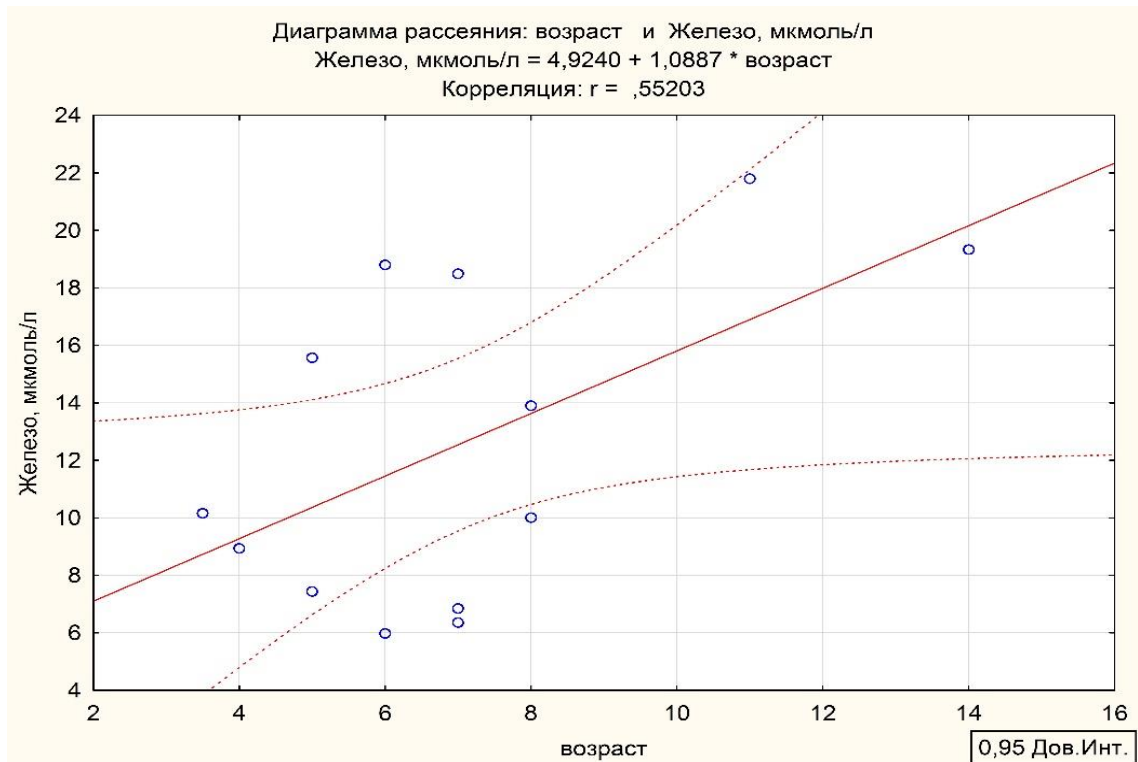


Рисунок 5.9 - Изменение концентрации железа в крови у детей с расстройствами аутистического спектра, соблюдающих БГД

Среди детей, соблюдающих диетотерапию 23,3% (n=7) имеют гипокальцемию. Среднее значение составило  $2,16 \pm 0,3$ , медиана составила 2,29, 25 квартиль - 2,08, 75 – 2,43 ммоль/л.

Среди детей 2 группы гипокальцемия встречается реже и выявлена у 11,1% (n=12) обследованных. Статистически значимых отличий между группами не выявлено ( $p=0,759$ ). Среднее значение ( $2,30 \pm 0,23$  ммоль/л). 25 и 75 квартили составили 2,15 и 2,41 ммоль/л соответственно, медиана рассчитана на уровне 2,27 ммоль/л (рис.5.10).

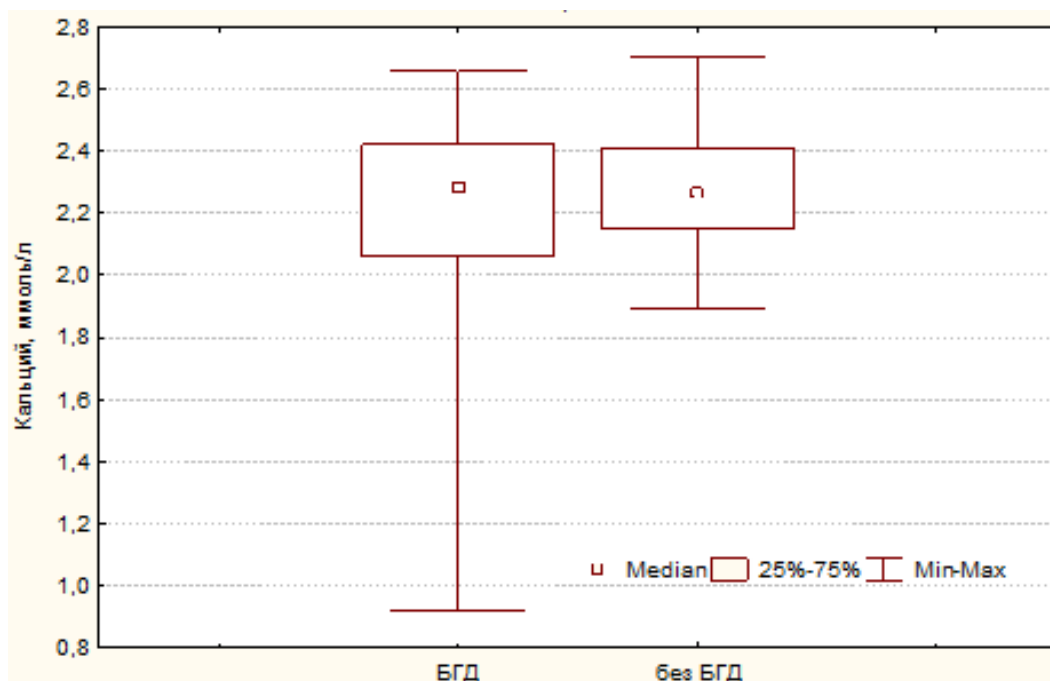


Рисунок 5.10 - Уровень кальция у детей в группах исследования

При проведении корреляционного анализа между концентрацией общего кальция в сыворотке крови и возрастом пациентов значимой зависимости не выявлено. Однако у детей, не соблюдающих диетотерапию, отмечена тенденция к снижению концентрации кальция в крови с возрастом ( $r = -0,111$ ,  $p \geq 0,05$ ), в отличие от детей на диете ( $r = 0,003$ ,  $p \geq 0,05$ ) (рис.5.11).

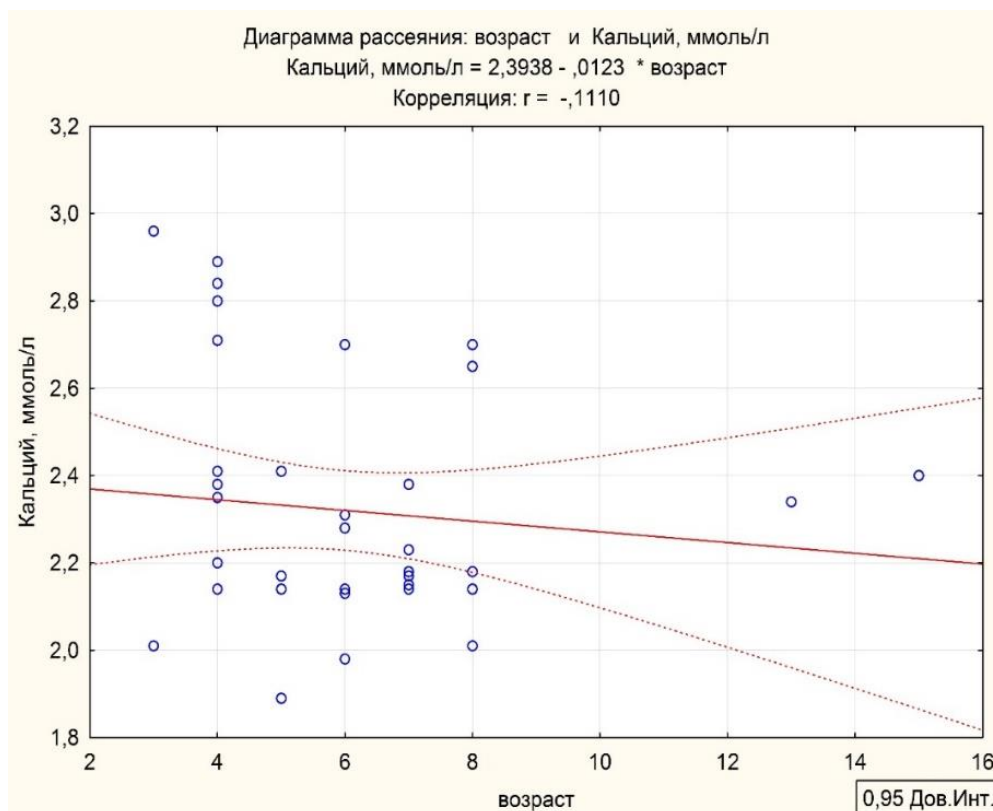


Рисунок 5.11 - Изменение концентрации общего кальция в крови у детей с расстройствами аутистического спектра, не соблюдающих БГД

Резюмируя данные лабораторной оценки можно сказать, что статистически значимой разницы между группами в количестве детей, имеющих снижение уровня гемоглобина, нет (3,3% vs 4,6%,  $p=0,759$ ). Сидеропения выявляется у 6,6% детей, приверженных к диетотерапии и 4,6% пациентов, не имеющих ограничений в питании ( $p=0,653$ ). При этом у детей, длительно соблюдающих диету, уровень железа с возрастом возрастает ( $r=0,552$ ), в отличие от детей, не соблюдающих диетотерапию ( $r=-0,076$ ) ( $p<0,05$ ).

Несмотря на то, что гипокальциемия в два раза чаще встречается у детей 1 группы (23,3% vs 11,1%) статистически значимых отличий не выявлено ( $\chi^2=2,954$ ,  $p=0,086$ ). При этом у детей, не соблюдающих диетотерапию, определена отмечается снижение концентрации общего кальция в крови с возрастом ( $r=-0,111$ ,  $p\geq 0,05$ ), в отличие от детей на диете ( $r=0,003$ ,  $p\geq 0,05$ ).

Таким, образом, можно сказать о том, что дети с РАС, вне зависимости от приверженности к диетотерапии, имеют риск снижения гемоглобина, сывороточного железа и общего кальция.

### **5.3. Оценка взаимосвязи уровня интестинального белка, связывающего жирные кислоты, и нутритивных нарушений**

Для оценки возможных корреляционных зависимостей между нутритивными нарушениями и уровнем интестинального белка, связывающего жирные кислоты, построены диаграммы рассеяния.

При анализе зависимости I-FABP и Z-score длины тела от возраста у пациентов 1 группы установлена слабая корреляционная связь ( $r=0,16$ ,  $p\leq 0,05$ ). Аналогичная, но более слабая, зависимость отмечалась у детей 2 группы ( $r=0,02$ ,  $p\leq 0,05$ ).

При оценке показателей I-FABP и Z-score массы тела от возраста также не отмечается существенной взаимосвязи между показателями. В группе детей, приверженных к диетотерапии, коэффициент корреляции составил  $-0,09$ , а у пациентов, не имеющих ограничений в питании,  $r=-0,07$  при  $p\leq 0,05$ .

Показатель Z-score ИМТ от возраста у обследуемых детей, использующих диетотерапию, имел небольшую, статистически значимую тенденцию к снижению при увеличении уровня интестинального белка, связывающего жирные кислоты ( $r=-0,13$ ,  $p\leq 0,05$ ), у пациентов, не имеющих ограничений в питании, также выявлена слабая корреляционная зависимость ( $r=-0,03$ ,  $p\leq 0,05$ ).

Можно отметить, что наблюдаются схожие тенденции в части увеличения Z-score длины тела от возраста при возрастании I-FABP и снижении Z-score массы тела от возраста и Z-score ИМТ от возраста при увеличении уровня I-FABP, но с учётом невысокого уровня коэффициентов корреляции назвать закономерностью полученные тренды нельзя, для уточнения наличия корреляционных связей между уровнем физического



развития и концентрацией белка, связывающего жирные кислоты, необходимо проводить дальнейшие исследования с увеличением числа пациентов в исследуемых группах.

На следующем этапе проведен анализ взаимосвязей уровня сывороточного железа и общего кальция в зависимости от I-FABP. В обеих группах наблюдается тенденция увеличения концентрации сывороточного железа при возрастании I-FABP и снижения уровня общего кальция. Но ни в одной группе детей не выявлено статистически значимых корреляционных связей (табл. 5.2).

Таблица 5.2 - Зависимость концентраций сывороточного железа и общего кальция и уровня I-FABP у пациентов обеих групп

Показатели	Дети, соблюдающие диетотерапию	Дети, не имеющие ограничений в питании
Сывороточное железо / I-FABP	r=0,318 p=0,139	r=0,2137 p=0,174
Общий кальций / I-FABP	r=-0,055 p=0,803	r=-0,0867 p=0,585

Таким образом, можно сказать о том, что концентрация белка, связывающего жирные кислоты, существенно не влияет на нутритивный статус детей с РАС.

## **Глава 6. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА**

### **6.1. Способ прогнозирования эффективности коррекции гастроэнтерологических нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра**

В связи с тем, что методика назначения диетотерапии детям при РАС окончательно не уточнена, представляет интерес поиск вспомогательных методов при составлении плана лечения пациентов с нарушениями аутистического спектра.

Нами разработан способ, позволяющий проводить индивидуальную количественную оценку эффективности соблюдения БГД для снижения интенсивности гастроэнтерологических нарушений у детей с РАС до начала её назначения, на который получен патент РФ № 2726799 С1 (15.07.2020).

Для достижения технического результата мы использовали результаты анкетирования, описанные в главе 3, лабораторные показатели, приведенные в главах 4 и 5, и данные клинического осмотра, характеризующие нутритивные нарушения детей.

Через полгода от начала исследования выполняли повторный анкетный опрос с оценкой длительности соблюдения БГД, а также выраженности гастроэнтерологической симптоматики.

Оценку результатов исследования строили следующим образом. Суммировали баллы выраженности гастроэнтерологической симптоматики для каждого ребенка до начала исследования, ту же процедуру выполняли для баллов, предоставленных родителями в повторном анкетном опросе через год от начала исследования. Далее рассчитывали разницу между суммой баллов до начала обследования и суммой баллов через полгода после начала обследования. Если разница была отрицательной, считали, что наступили

улучшения со стороны ЖКТ, динамику оценивали, как положительную, обозначали цифрой один. Если разница была выражено нулем или положительным числом, результат оценивали, как не наступивший или отрицательный, динамику обозначали цифрой ноль. В повторный анкетный опрос включены сведения о длительности соблюдения ребенком БГД.

Далее строили регрессионное уравнение, где в качестве зависимой переменной выступала динамика устранения гастроэнтерологической симптоматики на протяжении года, в качестве влияющих факторов – другие измеренные в процесс наблюдения показатели.

На обучающей выборке рассчитывали величину индивидуальных коэффициентов прогнозирования эффективности устранения негативных проявлений со стороны ЖКТ.

Формула для расчета имела вид:

$$Z01 = -0,544663 + 0,00573263*P01 + 0,302147*P02 + 0,0152668*P03 - 0,0156986*P04 + 0,0524337*P05 - 0,0901907*P06 + 0,0245465*P07 + 1,05924*P08 + 0,0275824*P09 - 0,00920199*P10 - 0,000278785*P11$$

где:

P01 – длительность соблюдения диеты в месяцах; P02 – пол, обозначенный цифрой 1 для мальчиков, цифрой 2 для девочек; P03 – возраст, количество полных лет; P04 – рост в сантиметрах; P05 – вес в килограммах; P06 – индекс массы тела условные единицы; P07 – уровень железа в сыворотке венозной крови ммоль/л; P08 – уровень кальция в сыворотке венозной крови ммоль/л; P09 – наличие маркера HLA DQ2/DQ8, ноль отсутствует, единица выявлен; P10 – уровень антител класса G к глиадину Ед/мл; P11 – уровень антител класса А к деамидированным пептидам глиадин Ед/мл.

Установлено, что у пациентов с РАС при наличии положительной динамики устранения гастроэнтерологической симптоматики величины индивидуальных коэффициентов прогнозирования превышали 0,65 усл. единиц. А для детей, у которых соблюдение БГД не имело существенного

влияния на выраженность гастроэнтерологической симптоматики в течение периода наблюдений, коэффициент составлял 0,65 усл. единицы и ниже.

Таким образом, разработанный нами способ прогнозирования эффективности соблюдения БГД у детей с РАС позволяет получить инструмент прогнозирования, учитывающий исходный уровень индивидуальных показателей нутритивного статуса и лабораторных показателей для назначения диетотерапии с целью коррекции гастроэнтерологических расстройств.

Практическое применение способа можно проиллюстрировать клиническими примерами.

Пример 1. Мальчик М., 5 лет, диагноз расстройства аутистического спектра установлен в возрасте 2 лет. При осмотре длина тела 110 см, масса тела 17 кг, индекс массы тела 17, уровень железа сыворотки 15,57 мкмоль/л, общего кальция – 2,14 ммоль/л, лабораторная диагностика показала отсутствие маркера HLA DQ2/DQ8, уровень антител к глиадину (Ig G) находился в пределах нормы и составил 0,3 Ед/мл, значение антител к деамидированным пептидам глиадина (Ig A) также не выходило за пределы референсных показателей и равнялось 2,1.

Родители во время осмотра предъявляли жалобы на расстройства со стороны желудочно–кишечного тракта, запоры - не регулярный стул 2-3 раза в неделю, вздутие живота, отрыжку после приема пищи.

Был выполнен расчет индивидуального коэффициента прогнозирования эффективности соблюдения безглютеновой диеты с использованием формулы:

$$Z01 = -0,544663 + 0,00573263*P01 + 0,302147*P02 + 0,0152668*P03 - 0,0156986*P04 + 0,0524337*P05 - 0,0901907*P06 + 0,0245465*P07 + 1,05924*P08 + 0,0275824*P09 - 0,00920199*P10 - 0,000278785*P11,$$

Проверена эффективность соблюдения диеты в течение полугода:

$$Z01 = -0,544663 + 0,00573263*6 + 0,302147*1 + 0,0152668*5 - 0,0156986*110 + 0,0524337*17 - 0,0901907*14 + 0,0245465*15,57 + 1,05924*2,14 + 0,0275824*2 - 0,00920199*0,3 - 0,000278785*2,11;$$

$$Z01 = -0,544663 + 0,03439578 + 0,302147 + 0,076334 - 1,726846 + 0,8913729 - 1,2626698 + 0,382189005 + 2,2667736 + 0,0551648 - 0,002760597 - 0,000588236$$

$$Z01 = 0,47$$

Таким образом, у ребенка прогноз эффективности соблюдения БГД был отрицательным, мы не рекомендовали такую диету.

Однако родители самостоятельно приняли решение о начале соблюдения диетотерапии. По истечению 6 месяцев с момента исключения глютена повторно проведено обследование. Результаты физикального осмотра ребенка и беседы с родителями подтвердили отсутствие динамики гастроэнтерологической симптоматики. При этом в ходе приема мы установили, что БГД соблюдалась строго, исключался скрытый глютен, вероятность употребления продуктов с глютеном без контроля родителей.

Пример 2. Мальчик К., 7 лет, страдает расстройствами аутистического спектра, диагноз установлен в возрасте 3 лет. Ребенок включён в проводимое исследование. При осмотре длина тела 111,5 см, масса тела 20 кг, индекс массы тела 16,1, уровень железа сыворотки 6,36 мкмоль/л, общего кальция – 2,58 ммоль/л, лабораторная диагностика показала отсутствие маркера HLA DQ2/DQ8, уровень антител к глиадину (Ig G) находился в пределах нормы и составил 0,73 Ед/мл, значение антител к деамидированным пептидам глиадина (Ig A) также не выходили за пределы референсных показателей и равнялись 4,73 Ед/мл. В ходе сбора анамнеза установлено, что ребенок имеет нарушения со стороны ЖКТ, в частности, частые запоры, чередующиеся с разжиженным стулом, редкие вздутия живота и частую отрыжку. Согласно результатам лабораторных тестов, прямых показаний к назначению диеты не установлено.

Для пациента выполнен расчет индивидуального коэффициента прогнозирования эффективности соблюдения БГД с использованием формулы:

$$Z01 = -0,544663 + 0,00573263*P01 + 0,302147*P02 + 0,0152668*P03 - 0,0156986*P04 + 0,0524337*P05 - 0,0901907*P06 + 0,0245465*P07 + 1,05924*P08 + 0,0275824*P09 - 0,00920199*P10 - 0,000278785*P11,$$

Проверена эффективность соблюдения диеты в течение полугода:

$$Z01 = -0,544663 + 0,00573263*6 + 0,302147*1 + 0,0152668*7 - 0,0156986*111,5 + 0,0524337*20 - 0,0901907*16,1 + 0,0245465*6,36 + 1,05924*2,58 + 0,0275824*2 - 0,00920199*0,73 - 0,000278785*4,73;$$

$$Z01 = -0,544663 + 0,03439578 + 0,302147 + 0,1068676 - 1,7503939 + 1,048674 - 1,45207027 + 0,15611574 + 2,7328392 + 0,0551648 - 0,006717453 - 0,001318653$$

$$Z01 = 0,68$$

Согласно величине коэффициента, прогноз соблюдения диеты благоприятный, родителям ребенка предложено соблюдение диетотерапии.

Ребенок находился на строгой БГД под наблюдением в течение полугода. После чего проведена повторная оценка наличия гастроэнтерологической симптоматики и лабораторные тесты. Родители отметили практическое отсутствие эпизодов вздутия живота, разжиженного стула и отрыжка, сохранялись лишь редкие эпизоды запоров, не чаще раза в две-три недели.

Показанные примеры демонстрируют эффективность использования разработанной методики при назначении диетотерапии для снижения гастроэнтерологической симптоматики у детей с РАС, необходимо проведение длительных наблюдений и апробации результатов для рекомендации использования метода в широкой клинической практике.

## **6.2. Способ прогнозирования необходимости включения БГД в схему терапии расстройств аутистического спектра**

Исследование, проведенное Ghalichi F. с соавторами [220], выявило, что из 80 детей с РАС 53,9% имели патологию ЖКТ, при этом в группе пациентов, соблюдающих БГД (40 чел.), распространенность желудочно-кишечных симптомов значительно снизилась (с 40,57% до 17,10%,  $p < 0,05$ ), а в контрольной группе (40 чел.) без соблюдения БГД незначительно увеличилась (с 42,45% до 44,05%,  $p > 0,05$ ). Введение БГД привело к снижению поведенческих расстройств (с  $80,03 \pm 14,07$  до  $75,82 \pm 15,37$ ,  $p < 0,05$ ), но при незначительном увеличении в контрольной группе ( $79,92 \pm 15,49$  против  $80,92 \pm 16,24$ ). Опираясь на эти данные, проанализировав результаты описанного выше способа прогнозирования, мы разработали способ, позволяющий проводить индивидуальную количественную оценку эффективности соблюдения БГД для снижения интенсивности проявлений одновременно гастроэнтерологических и поведенческих нарушений до начала назначения диеты, на который был получен патент РФ № 2727570 С1 (22.07.2020). Предложенный способ особенно актуален для использования у пациентов с целью оценки поведенческих изменений в работе совместно со специалистами психоневрологического профиля или гастроэнтерологу при сомнительном результате, полученном при использовании первой нашей методики.

Имея результаты анкетирования относительно жалоб на гастроэнтерологические нарушения, клинические и лабораторные данные относительно наличия непереносимости глютена и нутритивных нарушений, а также результатов опроса, в котором мы проводили скрининговую оценку поведения ребенка, которые родители могли объективно самостоятельно оценить. Усидчивость оценивали по продолжительности обучающих занятий, которые ребенок мог выдержать, не прерываясь: 45 минут и более – 1 балл; 30-45 минут – 2 балла; 15-30 минут – 3 балла; менее 15 минут – 4

балла. Способность к запоминанию оценивали по числу занятий с педагогом, после которых ребенок способен запоминать простые стихотворения: одно занятие – 1 балл; два занятий – 2 балла; после 3-4 занятий – 3 балла; пять и более занятий – 4 балла. Аналогично оценивалась способность к осваиванию новых навыков оценивали по числу занятий с педагогом, после которых ребенок мог удовлетворительно воспроизводить навык самостоятельно.

Оценку результатов исследования строили следующим образом. Суммировали баллы выраженности изменений гастроэнтерологической симптоматики и расстройств поведения для каждого ребенка до начала исследования, ту же процедуру выполняли для баллов, предоставленных родителями в повторном анкетном опросе через полгода от начала исследования. Далее рассчитывали разницу между суммой баллов до начала обследования и суммой баллов через полгода после начала обследования.

Устранение проявлений и гастроэнтерологической симптоматики и поведенческих расстройств обозначали цифрой 2, улучшение только одного из нарушений обозначали цифрой 1, отсутствие положительных изменений обозначали цифрой 0.

Далее строили регрессионное уравнение, где в качестве зависимой переменной выступала динамика устранения гастроэнтерологической симптоматики и поведенческих расстройств на протяжении полугодия, в качестве влияющих – другие измеренные в процесс наблюдения показатели.

На обучающей выборке рассчитывали величину индивидуальных коэффициентов прогнозирования эффективности устранения затруднений в процессе обучения.

Формула для расчета имела вид:

$$\begin{aligned} \text{Кпр(эффективность)} = & 4,49379 + 0,0136937 * P01 + 0,365712 * P02 - \\ & 0,00844719 * P03 - 0,0331371 * P04 + 0,157128 * P05 - 0,364487 * P06 + \\ & 0,00581463 * P07 + 0,991345 * P08 - 0,17628 * P09 - 0,0251441 * P10 + \\ & 0,0832984 * P11 \end{aligned}$$



где: P01 – длительность соблюдения диеты в месяцах; P02 – пол, обозначенный цифрой 1 для мальчиков, цифрой 2 для девочек; P03 – возраст, количество полных лет; P04 – рост в сантиметрах; P05 – вес в килограммах; P06 – индекс массы тела условные единицы; P07 – уровень железа в сыворотке венозной крови ммоль/л; P08 – уровень кальция в сыворотке венозной крови ммоль/л; P09 – наличие маркера HLA DQ2/DQ8, ноль отсутствует, единица выявлен; P10 – уровень антител класса G к глиадину Ед/мл; P11 – уровень антител класса А к деамидированным пептидам глиадин Ед/мл.

Установлено, что у пациентов с заболеваниями аутистического спектра при наличии положительной динамики устранения и гастроэнтерологических, и поведенческих нарушений величины индивидуальных коэффициентов прогнозирования превышали 1,7 усл. ед. Для пациентов, у которых произошло улучшение только по одному из исследуемых параметров – либо поведенческих расстройств, либо гастроэнтерологической симптоматики, величина коэффициента находилась в диапазоне от 1,7 до 0,8 усл. ед. Если величина коэффициента была менее 0,8 усл. ед., то положительной динамики не наблюдалось ни по одному из исследуемых параметров.

Таким образом, разработанный нами способ прогнозирования эффективности соблюдения безглютеновой диеты у детей с расстройствами аутистического спектра позволяет получить инструмент прогнозирования, учитывающий исходный уровень индивидуальных показателей клинических симптомов со стороны ЖКТ, нутритивного статуса и лабораторных маркеров для назначения диетотерапии с целью коррекции и поведенческих и гастроэнтерологических нарушений.

Практическое применение способа можно проиллюстрировать клиническими примерами.

Пример 1. Мальчик С., 3 года, с 2-х лет болен расстройствами аутистического спектра. Родители отмечают цикличность поведения, ребенок

ходит по определенному маршруту по квартире, не откликается на имя, не взаимодействует в игре со своей сестрой. После приема пищи родители отмечают отрыжку, вздутие живота, запоры. Пациент включён в исследование. При осмотре длина тела 92 см, масса тела 13 кг, индекс массы тела 15,4, уровень железа сыворотки 4,92 мкмоль/л, общего кальция – 2,01 ммоль/л, лабораторная диагностика показала наличие маркера HLA DQ2, уровень антител к глиадину (Ig G) находился в пределах нормы и составил 1,61 Ед/мл, значение антител к деамидированным пептидам глиадина (Ig A) также не выходили за пределы референсных показателей и равнялись 0,53 Ед/мл.

Для пациента выполнен расчет индивидуального коэффициента прогнозирования эффективности соблюдения безглютеновой диеты с использованием формулы:

$$\begin{aligned} \text{Кпр(эффективность)} = & 4,49379 + 0,0136937*P01 + 0,365712*P02 - \\ & 0,00844719*P03 - 0,0331371*P04 + 0,157128*P05 - 0,364487*P06 + \\ & 0,00581463*P07 + 0,991345*P08 - 0,17628*P09 - 0,0251441*P10 + \\ & 0,0832984*P11; \end{aligned}$$

Подставив соответствующие значения, получаем:

$$\begin{aligned} \text{Кпр(эффективность)} = & 4,49379 + 0,0136937*6 + 0,365712*1 - \\ & 0,00844719*3 - 0,0331371*92 + 0,157128*13 - 0,364487*15,4 + 0,00581463*1,92 \\ & + 0,991345*2,01 - 0,17628*1 - 0,0251441*1,61 + 0,0832984*053; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Кпр(эффективность)} = & 4,49379 + 0,0821622 + 0,365712 - 0,02534157 - \\ & 3,0486132 + 2,042664 - 5,6130998 + 0,02860798 + 1,99260345 - 0,17628 - \\ & 0,040482001 + 0,044148152 \end{aligned}$$

$$\text{Кпр(эффективность)} = 0,145871211$$

Таким образом, у ребенка прогноз эффективности соблюдения БГД был отрицательным в отношении положительных поведенческих изменений и устранения гастроэнтерологических нарушений, и мы не рекомендовали использование диеты.

Однако, родителями принято самостоятельное решение исключить глютен из рациона питания у ребенка. С родителями проведена беседа о правилах соблюдения строгой диетотерапии, предупреждены о возможных негативных последствиях исключения глютена. Через полгода ребенок вновь обследован с целью изучения последствий включения безглютеновой диеты в терапевтический курс. Согласно результатам сбора анамнеза, ребенок строго соблюдал диетотерапию, исключена возможность употребления, скрытого глютена и его следов. Однако, поведенческая симптоматика не претерпела изменений после исключения глютена. Родители не отметили улучшения усидчивости, внимание концентрирует плохо, взаимодействие в игре с ровесниками возможно только краткосрочное и только с определенными игрушками. Со стороны жалоб на нарушение работы ЖКТ родители так же не отметили существенных улучшений.

Пример 2. Девочка Е., 8 лет, диагноз расстройства аутистического спектра с 1,5 лет. Ребенок включён в исследование. При осмотре длина тела 124 см, масса тела 21,5 кг, индекс массы тела 13,6, уровень железа сыворотки 10,01 мкмоль/л, общего кальция – 2,36 ммоль/л, лабораторная диагностика показала наличие маркера HLA DQ2, уровень антител к глиадину (Ig G) находился в пределах нормы и составил 3,45 Ед/мл, значение антител к деамидированным пептидам глиадина (Ig A) также не выходили за пределы референсных показателей и равнялись 2,23 Ед/мл. Родители предъявляли жалобы на низкую сосредоточенность ребенка, стереотипность движений, плохую память, низкую обучаемость, постоянную отрыжку, вздутие живота. После проведения лабораторных анализов установлено, что ни одной из известных форм непереносимости глютена у ребенка нет.

Был выполнен расчет индивидуального коэффициента прогнозирования эффективности соблюдения безглютеновой диеты с использованием формулы:

$$K_{\text{пр(эффективность)}} = 4,49379 + 0,0136937 * P01 + 0,365712 * P02 - 0,00844719 * P03 - 0,0331371 * P04 + 0,157128 * P05 - 0,364487 * P06 +$$

$$0,00581463*P07 + 0,991345*P08 - 0,17628*P09 - 0,0251441*P10 + 0,0832984*P11;$$

$$\begin{aligned} \text{Кпр(эффективность)} &= 4,49379 + 0,0136937*6 + 0,365712*2 - \\ &0,00844719*8 - 0,0331371*124 + 0,157128*1,5 - 0,364487*13,6 + \\ &0,00581463*10,01 + 0,991345*2,36 - 0,17628*2 - 0,0251441*2,35 + \\ &0,0832984*3,23; \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Кпр(эффективность)} &= 4,49379 + 0,0821622 + 0,731424 - 0,06757752 - \\ &4,1090004 + 3,378252 - 4,9570232 + 0,058204446 + 2,3395742 - 0,35256 - \\ &0,086747145 + 0,185755432 \end{aligned}$$

$$\text{Кпр(эффективность)} = 1,696254013$$

Таким образом, у ребенка хороший прогноз эффективности соблюдения БГД в отношении улучшения и поведенческих и гастроэнтерологических проявлений.

После полгода исключения глютена из рациона питания, ребенок приглашен на повторную консультацию. В результате беседы с родителями установлено, что в течение первых 2-х месяцев соблюдения диетотерапии, у ребенка стало отмечаться повышение усидчивости, что проявилось в улучшении обучаемости, были устранены отрыжка и вздутие живота. Девочка легче стала запоминать, выучила несколько несложных стихотворений. Через три-четыре месяца отрыжка практически не наблюдалась, эпизоды вздутия живота после приема пищи отсутствовали.

Коррекция гастроэнтерологических и поведенческих изменений наряду с оценкой эффективности проведения мероприятий по оптимизации терапии детей с РАС должны осуществляться только группой специалистов, мы продемонстрировали лишь варианты из множества возможностей оценки и прогнозирования результата. Предложенные методики могут заменить использование провокационной пробы у данной категории пациентов, что особенно актуально для детей с РАС. Для внедрения данной методики необходима дальнейшая проработка вопроса оценки результата с психиатром. Также нельзя не сказать о том, что данная методика не

учитывает число времени, затраченное на реабилитацию ребенка в условиях семьи, мы провели рандомизацию пациентов по количеству курсов психолого-педагогической поддержки, осуществлённых в изучаемый период в АУ ВО «ОЦРДП «Парус Надежды». В этой связи можно сказать, что этот способ является пилотным и требует дальнейшей детальной проработки.

Использование алгоритмов прогнозирования клинической практике очень широко, особенную актуальность разработка математических моделей приобретает при невозможности определения точных клинических или лабораторных критериев выбора схем терапевтического сопровождения. Для детей с РАС назначение диетотерапии - это сложная задача, как для врачей, так и для родителей и детей при ее дальнейшем соблюдении. Предложенные модели могут быть использованы в клинической практике и при дальнейшем подтверждении эффективности применения быть внедрены в широкую лечебную практику при решении вопроса о назначении диетотерапии детям с РАС.

### **6.3. Алгоритм персонифицированного назначения безглютеновой диеты детям с расстройствами аутистического спектра**

Проведенное исследование показало, что у всех детей с РАС присутствуют жалобы на наличие гастроэнтерологических симптомов и у каждого второго пациента они носят рецидивирующий и персистирующий характер, при этом были выявлены статистически значимые различия в частоте и качестве отдельных симптомов в зависимости от приверженности к диетотерапии. Особо следует отметить полученный клинический эффект у наблюдаемых нами больных детей от использования БГД\БКД, которую они начали соблюдать самостоятельно, несмотря на отсутствие регламентирующих рекомендаций, а наличие эффекта побудило их к длительному соблюдению диеты, несмотря на трудности. В результате диссертационного исследования были получены лабораторные данные,

подтверждающие отличие по ряду показателей между группами детей в зависимости от приверженности к соблюдению диеты. В частности, по содержанию в сыворотке крови I-FABP, глиадоморфинов казоморфинов, повышение которых у детей, не использующих диету, отражает течение патологических процессов. Кроме этого, у детей выявлено повышение IgG-антител к глиадину, а также к казеину, что указывает на непереносимость данных белков. На основании клинико-лабораторных данных установлено наличие у каждого второго-третьего пациента чувствительности к глютену. Всё это требует разработки дифференцированного персонифицированного подхода для назначения детям с РАС безглютенового и\или безказеинового питания.

Применение в нашей клинической практике математических методов, в частности построение многомерных моделей, и анализ на этой основе также показали значимость комбинации различных лабораторных показателей и влияние их на пищевую непереносимость. В этой связи можно отметить несколько выявленных фактов: повышение уровня I-FABP в возрасте 4-6 лет и антител к казеину 10-14 Ед/мл; возрастание I-FABP при значениях глиадоморфина менее 2 и более 5 при увеличении уровня антител к глиадину; увеличение уровня глиадоморфина при резком росте I-FABP и параллельном возрастании значений антител IgA к деамидированным пептидам глиадина и ряд других. Полученные таким образом данные также подтвердили наличие взаимосвязи между исследуемыми показателями и необходимость включения в комплекс реабилитации безглютенового питания, но не всем больным с РАС, а только тем, у которых выявлена клинически значимая непереносимость. В этой связи возникла необходимость разработки алгоритма отбора больных для персонифицированного назначения БГД детям с РАС. Такой алгоритм был нами разработан и представлен на рисунке 6.1.



Рисунок 6.1 - Алгоритм персонализированного назначения безглютеновой диеты детям с расстройствами аутистического спектра

## Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установленная высокая распространенность гастроэнтерологической патологии у пациентов с РАС привела к возникновению гипотез гипотез возникновения РАС по причине изменений со стороны ЖКТ, патологического воздействия глютена и казеина, и попытки назначения элиминационных диет [241, 69, 91, 147, 179].

Настоящее исследование показало, что все дети с РАС, принимавшие участие в исследовании, имели хотя бы 1 жалобу на нарушение работы ЖКТ, при этом около половины (53,3%, n=73) детей с РАС имеют рецидивирующие или персистирующие гастроэнтерологические жалобы. Но в связи с особенностями течения основного заболевания, обращались к врачу по поводу нарушений ЖКТ только 34,7% (n=48) пациентов, проходили дополнительное обследование лишь 25,4% (n=35). Наиболее распространенной гастроэнтерологической симптоматикой для детей с РАС, не имеющих ограничений в питании, является болевой абдоминальный синдром, который встречался у 84,3% опрошенных, что статистически значимо выше чем у детей 1 группы, где частота абдоминальных болей достигала 46,6% ( $\chi^2=18.236$ ,  $p<0,001$ ) и 63,3% ( $\chi^2=7.124$ ,  $p=0,008$ ). У детей с РАС, приверженных к использованию диетотерапии, наиболее часто встречается диарейный синдром (86,6% опрошенных) и вздутие живота (80% пациентов). Запоры имеются приблизительно с одинаковой частотой у детей, соблюдающих диетотерапию (73,3%), и пациентов, не имеющих диетических ограничений (75,4%). В целом у пациентов, соблюдающих БГД, отмечалось меньше жалоб со стороны ЖКТ, симптоматика проявляется реже, носила кратковременный или эпизодический характер, не нарушая общее состояние ребёнка. Только диарейный синдром и вздутие живота тревожили детей 1 группы чаще, что, вероятно, сопряжено с преобладанием в питании растительной клетчатки вследствие исключения глютена. Важно отметить, что пациенты с РАС, употребляющие глютен, предъявляют более



разнообразные жалобы, в частности избирательность в еде, наличие непереваренных частиц пищи в кале, запах изо рта. Собственные данные соотносимы с результатами исследований Ghalichi F. с соавторами в 2016 году [220], где установлено, что при соблюдении БГД частота гастроэнтерологических симптомов существенно снизилась (с 40,57% до 17,10%,  $p < 0,05$ ), а у детей с РАС, находящихся на обычном питании, практически не изменилась (с 42,45% до 44,05%,  $p > 0,05$ ). В нашем исследовании значительное число родителей (66,6% - в первой группе и 90,7% - во второй) указали на наличие иных жалоб со стороны ЖКТ, в частности, на избирательный аппетит у детей, что согласуется с результатами исследования Liu X. с соавт., которые указывают на селективность в питании пациентов с РАС [195].

При наблюдении за жалобами пациентов в течение трёх месяцев Katarina Babinska с соавторами установили наличие симптомов со стороны ЖКТ у 88,7% пациентов с РАС, что статистически значимо превышало показатели контрольной группы (79,0%). К наиболее частым гастроэнтерологическим симптомам у детей с РАС авторами отнесены запор/плотная консистенция стула (61,9%), диарейный синдром (51,0%). Оба нарушения чаще отмечались у пациентов с РАС при сравнении с группой контроля. Авторы не обнаружили корреляции между гастроэнтерологическими симптомами и тяжестью РАС на основе баллов ADOS-2. Исследователи не обнаружили каких-либо существенных корреляций между диетическими вмешательствами или использованием пищевых добавок с поведенческими характеристиками [240], что может быть связано с тем, что дети, включённые в данное исследование, не проходили строгого отбора по приверженности/виду/длительности диетотерапии. В проведенном нами исследовании запор определялся у 73,3% детей первой группы и 75,3% пациентов второй группы, что сопоставимо с результатами Katarina Babinska по частоте встречаемости синдрома, однако нами установлено, что запор в обеих группах находится только на третьем месте

после других симптомов нарушения работы ЖКТ. Нами отмечается тенденция статистически значимого увеличения частоты болевого синдрома при использовании диеты в отличие от исследования, проведенного в Словакии. Множественность симптомов со стороны ЖКТ у детей с РАС в отличие от детей группы сравнения показана Bibiana Restrepo в 2020 году. Проведенное собственное исследование также подтверждает данный факт, кроме того установлено, что абсолютно все дети имеют хотя бы 1 жалобу на гастроэнтерологические нарушения.

В литературе имеется множество исследований, свидетельствующих как о положительном влиянии диетотерапии на динамику гастроэнтерологической и поведенческой симптоматики у детей с РАС [245, 274, 275, 361], так и об отсутствии эффекта и достоверных оснований для её использования пациентами [166, 244, 354, 368]. При этом основным недостатком исследовательских работ, подтверждающих эффективность диетотерапии, считается отсутствие крупномасштабных, рандомизированных контролируемых международных исследований [368].

Связь РАС и глютена продолжает являться темой горячих споров и научных исследований, при этом диетотерапия не включена в официальные протоколы, регламентирующие принципы терапевтического сопровождения пациентов с РАС.

Тем не менее, проведенное нами исследование показало, что все родители детей с РАС информированы о БГД как о дополнительном способе терапии РАС и 56,5% детей, родители которых принимали участие в исследовании, (n=78) в разное время придерживались её использования. А на момент обследования приверженность к строгому соблюдению БГД более 6 месяцев сохранилась только у 21,7% детей (n=30). Важно отметить, что опрошенные родители констатировали факт снижения гастроэнтерологической симптоматики и стабилизации психоэмоционального состояния при ограничении глютена. Противоречие между научными точками зрения в части эффективности использования диет

в комплексном лечении РАС стало основной причиной отказа от использования диетотерапии (92%, n=127). Если говорить о возникающих трудностях при соблюдении диетотерапии, то для детей с РАС наиболее актуальной проблемой является сложность контроля питания в детских учреждениях (детский сад/школа), об этом высказались 73,9% опрошенных родителей (n=102). Наличие психологических трудно контролируемых психических реакций (истерика, агрессия) отмечают подавляющее большинство родителей детей с РАС, использовавших когда-либо диетотерапию. Для пациентов детского возраста, страдающих целиакией, невозможность обеспечить диетическим питанием при посещении детского сада, школы также является наиболее распространённой проблемой для 75,7% пациентов [9], но родители детей с целиакией не наблюдали у своих детей тяжелых стрессовых реакций, в отличие от пациентов с РАС.

Согласно собственным наблюдениям, возраст ребёнка на момент начала использования диетотерапии оказывает влияние на эффективность применения БГД, к аналогичным выводам об изменении прогноза действия диетотерапии в зависимости от возраста пришёл El-Rashidy O. По мнению учёного, чем раньше ребенок стал исключать глютен, тем быстрее наступит и окажется значительней результат её использования [274]. В среднем эффективность диеты дети отмечали через 2 месяца от момента её начала.

Использование диетотерапии в комплексном подходе терапии РАС должно находиться под пристальным врачебным наблюдением, в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход, а не рутинное назначение диет. Реализация международных масштабных контролируемых исследований позволит обосновать включение в протокол диагностики и лечения пациентов или полный отказ от использования БГД при РАС [107, 170, 196, 221, 321].

Состояние кишечника привлекает внимание ученых как возможный фактор развития РАС. Речь идет о нарушении микробиома толстой кишки, который в настоящее время активно изучается и уже получены интересные

данные об особенностях состава и роли микробиоты у детей с РАС. Состояние тонкой кишки изучается, прежде всего, с позиции повышенной проницаемости, в частности для глютена и казеина. Ведущей теорией, обосновывающей связь изменений со стороны ЖКТ и РАС, является гипотеза о наличии ППК у пациентов с РАС, что способствует проникновению в кровяное русло метаболитов, которые в последующем оказывают патологическое действие на ЦНС [215, 356]. Изменение кишечной проницаемости у пациентов с РАС по результатам теста с лактулозой/маннитолом De Magistris L. С соавт. [162] выявили у 36,7% и у 21,2% их родственников, в то время как у здоровых из группы контроля она диагностирована лишь у 4,8%. В настоящее время внимание учёных привлекает новый маркер ППК - I-FABP, который высвобождается из энтероцита при повреждении тканей тонкой кишки [271, 318, 124]. Доказано изменение I-FABP при травмах живота, абдоминальных операциях, болезни Альцгеймера, низкорослости и ряде других заболеваний [167, 264, 270, 271]. Однако наиболее изучен I-FABP при целиакии. Маркер показывает свою информативность как в диагностике заболевания, так и в качестве объективного показателя восстановления СОТК в процессе диетотерапии, т.е. эффективности соблюдения БГД [318, 334, 335].

В процессе исследования установлено, что содержание I-FABP в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БГД, статистически значимо в 6 раз ниже по сравнению с детьми, не приверженными к диетотерапии (Median - 107,4 пг/мл и 601 пг/мл) и в 5 раз ниже уровня пациентов в контрольной группе (Median - 107,4 пг/мл и 543,80 пг/мл) ( $p \leq 0,001$ ). De Magistris L также доказал, что у пациентов, которые придерживались диетотерапии диагностируются более низкие показатели проницаемости, чем у детей с РАС, не имеющих ограничений. В этой связи можно сказать, что I-FABP, используемый в нашем исследовании в качестве маркера ППК, показал аналогичные результаты, что и тест с лактулозой/маннитолом, в работе De Magistris L.

Полученные нами результаты пилотного исследования по определению уровня I-FABP у здоровых пациентов, отличаются от результатов, представленных ранее в литературе [156, 341]. Это может быть связано с тем, что определение референсного интервала в детской популяции не проводилось и значения в педиатрической практике могут отличаться от аналогичных показателей у взрослых. Мы рекомендуем проводить исследования по оценке содержания I-FABP с обязательным контролем с группой сравнения для исключения фактора разного разведения и использования одного набора, т.к. данный показатель не включён в перечень диагностических, а использование допускается только в научных целях, что и проведено в нашем случае.

Повышение уровня I-FABP у пациентов с РАС, употребляющих глютен, в сравнении с детьми с РАС, придерживающихся БГД, сопоставимы с результатами исследования уровня проницаемости тонкой кишки при целиакии. Проведённые ранее исследования позволили установить следующее: после первых 6 недель использования БГД у пациентов с диагнозом «целиакия» концентрация I-FABP снижалась до уровня значений здоровых участников исследования (группа сравнения) [318, 333]. Проведённое исследование показывает актуальность изучения механизмов влияния проницаемости кишечника, в частности уровня I-FABP для выявления показаний к назначению БГД у детей при РАС. Нами получены предварительные данные, показывающие необходимость дальнейшего исследования I-FABP в качестве маркера ППК в детской популяции и, в частности, у детей с РАС.

Полученные нами данные в отношении статистически значимого повышения I-FABP у детей с РАС, не имеющих ограничений в питании, может служить основанием для подтверждения наличия повреждения кишечника при РАС и экзорфиновой интоксикации при употреблении глютена и казеина и как следствие, повышение проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки. Нами впервые получены статистически значимые

данные о более высоком содержании I-FABP у детей с РАС, не имеющих ограничений в питании по сравнению с теми, кто находится на диете.

Полученные результаты о повышенной проницаемости кишечника у детей с РАС могут быть патогенетически значимым для части больных с РАС, это необходимо учитывать при персонифицированном подходе к назначению диетотерапии. Нами не обнаружено зависимости гастроэнтерологической симптоматики и уровня I-FABP.

Определение генетических маркеров целиакии может применяться в качестве скрининга при обследовании групп риска развития заболевания и как вспомогательный способ при малоказательности клинической картины у пациента [108, 258, 353]. По данным отечественных учёных, 99,6% пациентов с целиакией имеют генетические маркеры заболевания [118].

Нами установлено, что 41% детей с РАС, включенных в исследование, имеют генетическую предрасположенность к развитию целиакии с тенденцией преобладанием гаплотипа DQ2, что сопоставимо с результатами, полученными Alessandria C с соавторами в 2019 году, где у 48% пациентов с РАС обнаружены гаплотипы HLA-DQ2/DQ8 [257]. Распространенность генетических маркеров целиакии в популяции в среднем достигает 30% [23], таким образом, можно сказать, что у детей с РАС выше показатели генетической предрасположенности к заболеванию.

Дефицит иммуноглобулина А выявляется у 5,9% детей с аутистическими расстройствами, результаты данного исследования учтены при интерпретации серологической диагностики. Увеличение уровня специфических антиглиадиновых антител (IgG) диагностируется у 18,2% детей с РАС, не придерживающихся диетотерапии. Схожие результаты относительно определения числа детей с РАС, имеющих повышенное значение антиглиадиновых антител (IgG) получил Józefczuk J с соавторами в 2018 году. Исследователи доказали, что 27,3% пациентов, включённых в исследование, имеют высокий уровень данного маркера [359].

В связи с тем, что антитела к глиадину в настоящее время признаны неспецифичными в отношении целиакии, но сохраняют ценность в отношении диагностики ЧГ (выявляются у 50% пациентов с ЧГ) [31, 47, 223], с учётом детей, находившихся на диетотерапии и при этом отмечалась положительная динамика со стороны ЖКТ, можно сказать о том, что нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену встречается у 47,1%. Стоит отметить, что не все дети, принимавшие участие в исследовании, придерживались пробной диетотерапии, в этой связи число детей с ЧГ может превышать 50% среди пациентов с РАС. Исследование Nga M. Lau также подтверждает наличие ЧГ у большинства детей с РАС [283].

Диагностически значимого повышения антител к деамидированным пептидам глиадина (IgA) не выявлено ни у одного обследуемого. Аналогичные данные получены Nga M. Lau, где только у одного пациента с РАС при наличии гастроэнтерологической симптоматики диагностировано повышение концентрации антител к деамидированным пептидам глиадина [283]. Известны случаи диагностики повышения концентрации антител у 3% детей с РАС [285].

При проведении исследования нами установлено, что повышение концентрации антител к казеину (IgG) имеют 55,2% детей, не использующих БКД. С учетом детей, соблюдающих БКД, и пациентов, имеющих повышенный уровень Ig G-антител к казеину можно говорить о том, что непереносимость казеина имеют 64,7% детей с РАС. Повышение уровня IgG к казеину продемонстрировано в исследовании De Magistris L [164]. Cade R при проведении аналогичного исследования установил, что маркер непереносимости казеина встречается у 90% больных РАС.

Полученные данные расходятся с результатами Cade R, где установлено увеличение антител к глиадину (IgG) у 87% обследованных, а титров IgG к казеину - у 90%, у трети пациентов (30%) отмечалось сочетание повышенных обоих маркеров [168]. Данное расхождение можно обосновать тем, что часть

детей, включённых в наше исследование, придерживалась диетотерапии на момент проведения диагностики.

Абсолютные значения антител к глиадину (IgG) статистически значимо выше у детей, не использующих диетотерапию (среднее =  $2,98 \pm 3,20$ , медиана =  $2,25$  ед/мл vs  $2,69 \pm 1,78$ , медиана =  $2,42$  ед/мл) ( $p=0,000082$ ). Это обосновывается тем, что снижение поступления глиадина способствует низкой выработке антител к нему. Абсолютные значения концентраций антител к деамидированным пептидам глиадина (IgA) и к казеину (IgG) у детей, использующих диетотерапию, оказались выше соответствующих у детей с РАС, находящихся на обычном питании (среднее =  $2,69 \pm 1,78$ , медиана =  $2,42$  ед/мл vs среднее =  $2,48 \pm 1,54$ , медиана =  $2,23$  ед/мл) и (среднее =  $3,31 \pm 4,21$  ед/мл, медиана =  $2,57$  vs среднее =  $2,90 \pm 3,92$ , медиана =  $0,9$  ед/мл). Повышение концентраций данных антител при исключении провоцирующих продуктов из рациона питания подлежит дальнейшему изучению и анализу. Существуют данные о том, что пациенты с РАС имеют статистически значимо более низкие средние уровни антител к деамидированным пептидам глиадина (IgG) при сравнении со здоровыми сверстниками [285], но дети при этом не привержены к использованию диетотерапии.

Содержание глиадоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих безглютеновую диету, статистически значимо ниже в 2,6 раза по сравнению с детьми, не соблюдающими диетотерапию (Median; 25-75 percentiles:  $0,61$  нг/мл;  $0,41-0,8$  и  $1,6$  нг/мл;  $0,7-2,38$ ) и значимо не отличается от уровня в контрольной группе ( $0,41$  нг/мл;  $0,31-0,72$ ). Выявленное нами более высокое значение содержания глиадоморфина в сравнении со здоровыми сверстниками косвенно подтверждает опиоидную гипотезу возникновения РАС [121].

Содержание казоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БКД (а также БГД), также статистически значимо ниже в 1,4 раза по сравнению с детьми, не имеющими ограничений в питании, и в 1,5



раза ниже уровня контрольной группы. Повышенный уровень в сыворотке крови казоморфинов у детей с РАС, по сравнению со здоровыми сверстниками, также отмечен в исследовании, проведенном В. Jarmołowska с соавторами в 2019 году [327].

Результаты нашего исследования по содержанию казоморфина показали не только его наличие у детей с РАС, что подтверждает данные Соколова О.Ю. с соавторами [18], которые выявили его в моче у детей с двумя формами аутистических расстройств, но и сочетание его с другим возможным патогенным фактором - глиадоморфином. Важно отметить, что впервые выявлены различия в содержании опиоидных пептидов в зависимости от соблюдения пациентами диеты. Выявленный факт, безусловно, требует дальнейшего изучения и уточнения, при увеличении числа обследуемых, формировании различных групп пациентов и т.д. Но он, по нашему мнению, подтверждает теорию экзорфиновой интоксикации, которая может быть патогенетически значимой для части больных РАС, и свидетельствует о необходимости применения диетотерапии у детей с РАС на основе индивидуального подхода. На возможность и эффективность применения диетотерапии у детей, страдающих аутистическими расстройствами, указывают многие авторы [220, 361].

Таким образом, на сегодняшний день нельзя недооценивать значение опиоидных пептидов (глиадо- и казоморфина) при аутистических расстройствах и изучение механизмов их влияния представляется актуальным вопросом для определения показаний к использованию диетотерапии и объективных диагностических маркеров непереносимости глютена и казеина у больных РАС. Проведенное нами исследование, позволило получить предварительные данные, указывающие на роль глиадо- и казоморфина при РАС и значение диетотерапии.

При статистическом анализе взаимосвязи показателей проницаемости кишечника и маркеров непереносимости глютена установлено, что из серологических показателей только уровень антител класса G к глиадину

коррелирует с концентрацией I-FABP ( $r=-0,47$ ,  $p=0,021$ ). С учётом, что повышение уровня именно этого показателя отмечается у детей с РАС, можно предположить высокую диагностическую ценность определения концентрации антител к глиадину у пациентов с РАС в аспекте изучения влияния ППК и в последующем, глютена на детский организм.

Также установлено, что у пациентов с РАС, использующих диетотерапию, отмечено статистически значимое нарастание уровня глиадоморфина ( $r=0,64$ ,  $p=0,0001$ ) и казоморфина ( $r=0,53$ ,  $p=0,001$ ) при увеличении I-FABP. У детей с РАС, не приверженных к соблюдению БГД, также отмечается повышение глиадоморфина в крови ( $r=0,30$ ,  $p=0,036$ ) при повышении уровня I-FABP, относительно казоморфина, такой тенденции не отмечено. Серологические маркеры непереносимости глютена не показали столь высокой значимости при сопоставлении динамики их изменений в зависимости от уровня I-FABP или от концентрации опиоидных пептидов.

Выявленная средняя корреляционная зависимость между уровнем I-FABP и концентрацией глиадо- и казоморфинов, во-первых, подтверждает гипотезу развития экзорфиновой интоксикации при РАС, а во-вторых, указывает на наличие и значение изменений в слизистой оболочке тонкой кишки, характер которых ещё требует уточнения в дальнейшей работе. Это может быть повреждение энтероцитов при воздействии разных факторов, воспаление и в итоге повышенная проницаемость.

Проведенное нами пилотное исследование позволило получить данные по концентрации маркеров непереносимости глютена, в частности антител к глиадину, казоморфинов и глиадоморфинов, а также I-FABP, в сыворотке крови детей с РАС, и проанализировать их в зависимости от приверженности к соблюдению диетотерапии. Эти данные следует рассматривать в свете гипотезы о возможном значении пищевых белков – глютена и казеина, при аутистических расстройствах. В настоящее время точные механизмы развития РАС не известны, возможно, их несколько, и они отличаются у разных пациентов, но многими исследователями высказывается

предположение, что одним из факторов может быть непереносимость глютена или/и казеина. Важным подтверждением этому служат многочисленные данные о положительной динамике течения заболевания на фоне БГД или/и БКД.

Часть изучаемых биохимических маркеров, таких как казоморфины, гладоморфины и I-FABP, только входят в исследовательский арсенал. Учёным предстоит работа по оценке их эффективности, разработке референсных значений, последующему внедрению в повседневную клиническую практику. Применение современных методов статистической обработки, таких как построение многомерных моделей, позволит оптимизировать процесс использования в диагностике непереносимости глютена/казеина, оценке уровня проницаемости тонкой кишки. При построении трёхмерных моделей нами установлены некоторые закономерности, которые свидетельствуют об эффективности их использования при статистической обработке клинических данных.

Питание является важной составляющей роста и развития организма в период детства, поэтому правильная его организация способствует улучшению состояния здоровья, сокращению заболеваемости. Введение БГД в терапевтический комплекс при РАС может способствовать не только изменениям со стороны ЖКТ, но и оказать влияние на пищевые привычки.

Нами статистически значимо установлено, что у детей, соблюдающих диету, эмоциональное переедание снижается с возрастом ( $r=-0,21$ ), так же, как и степень получения удовольствия от еды ( $r=-0,06$ ), а при отсутствии диетотерапии эмоциональное переедание возрастает ( $r=0,09$ ) наравне с уровнем удовольствия от еды ( $r=0,07$ ). Данный факт можно объяснить узким спектром употребляемых продуктов питания при соблюдении диеты: пища быстрее надоедает, ребенок не испытывает сильных эмоций при её употреблении, снижается удовольствие от еды. В то время, борясь с избирательностью аппетита, родители детей 2 группы имеют возможность разнообразить стол, от чего ребенок может быть способен на эмоциональное

переедание и получает большее удовольствие от еды, с учётом того, что с возрастом у всех детей расширяется рацион.

С возрастом снижается реакция на насыщение ( $r=-0,22$  vs  $r=-0,42$ ) и медлительность при еде у всех детей с РАС, но при использовании БГД данные процессы протекают медленнее ( $r=-0,42$  vs  $r=-0,57$ ). Данные результаты можно объяснить более высокой организацией питания при использовании диеты. Желание пить возрастает у детей с РАС, а пищевая избирательность снижается, но все эти тенденции более явно проявляются у детей, имеющих ограничения в употреблении глютена ( $r=0,30$  vs  $r=0,23$ ), ( $r=0,39$  vs  $r=-0,28$ ). Снижение избирательности в питании является крайне важным показателем для детей с РАС. При проведении собственных исследований установлено, что 80,4% детей обеих групп склонны к ограничению рациона питания, согласно вкусовым предпочтениям. Тенденцию более стремительного нивелирования данного показателя с возрастом у детей, соблюдающих диетотерапию, можно отнести к положительным моментам, полученным от ограничения глютена. Prosperi с соавторами говорят, о наличии избирательности в еде у 27% детей с РАС, которые связаны с гастроэнтерологическими нарушениями [175]. Мы не обнаружили взаимосвязи избирательности аппетита и жалобами со стороны ЖКТ при проведении исследования. Эмоциональное недоедание и реакция на пищу с возрастом снижаются при использовании БГД ( $r=-0,49$  и  $r=-0,41$  соответственно), а при употреблении глютена эмоциональное недоедание несколько медленнее снижается ( $r=-0,21$ ), а реакция на пищу нарастает ( $r=0,08$ ). Снижение реакции на пищу можно объяснить ограничением рациона детей на диете. В целом, можно сказать, что пищевое поведение у детей 1 группы более прогнозируемое и упорядоченное. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью влияния БГД на столь важный показатель у детей с РАС.

Дети с РАС имеют больший риск изменений физического развития, чем здоровые сверстники. Это связано с тем, что помимо общих факторов,

влияющих на антропометрические показатели (характер питания, экологические факторы, физическая активность и прочее), у аутичных пациентов существуют особенности заболевания, которые влияют на рост и развитие ребенка. На физическое развитие детей с РАС также могут оказывать влияние факторы низкой физической активности нежели у сверстников в виду особенности заболевания, избирательный аппетит как один из симптомов РАС, использование пищи как награды за успехи и другие социальные аспекты. Рекомендуется осуществлять контроль физического развития у детей с РАС для своевременной диагностики и коррекции изменений [42, 60, 142].

У детей с РАС не отмечается статистически значимой разницы между ростовыми показателями для возраста, в зависимости от использования диетотерапии при оценке по программе ANTHRO и ANTHRO Plus. Среднее физическое развитие имеют 80% и 74% детей соответственно. Можно сделать вывод, что ограничения в питании не несут значимых негативных последствий на физическом развитии детей. У детей, не соблюдающих БГД, в 2 раза реже, чем у пациентов, использующих диетотерапию, диагностируется избыток массы тела (23,3% vs 11,1%), но ожирение встречается в 3 раза чаще (3,3% vs 14,8%). Полученные результаты отличаются от данных Mari-Bauset S., где установлено, что дети с РАС, приверженные к диетотерапии, имеют пониженную массу тела и индекс массы тела в сравнении со сверстниками с РАС, не имеющих ограничений в питании. Мы придерживаемся общего мнения с авторами в части того, что для разработки комплексного подхода к терапии РАС необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований с целью изучения долгосрочных эффектов использования диетотерапии как на поведенческие симптомы, так и на нутритивный статус, и на физическое развитие в частности. Важно отметить, что средние значения Z-score статистически значимо ниже у пациентов, использующих диетотерапию, разброс значений также ниже у пациентов, исключаящих глютен, с учётом

схожих значений по числу детей со средним физическим развитием, по нашему мнению, данная тенденция показывает в целом более гармоничное физическое развитие у детей 1 группы.

Число детей, имеющих значение ИМТ выше средних значений, в обеих группах одинаково высоко (26,6% vs 25,7%), что может быть связано с невысокой физической активностью обследуемых, особенностями потребления нутриентов, калорийностью рациона. По данным С.И. Поляковой с соавторами, у пациентов детского возраста с РАС определяется недостаток в рационе белка (3 г/кг/сут и менее), но не отмечается при этом компенсаторного повышения доли углеводов в пище. Незначительные энергозатраты, появляющиеся вследствие невысокой физической, интеллектуальной и эмоциональной активности, приводит к недостаточности энергетической ценности рациона питания и избыточной массе тела почти у половины детей [7]. Увеличение доли детей с ожирением во второй группе, по нашему мнению, связано с повышенным употреблением зерновых детьми в сравнении с детьми 1 группы. По данным Jennifer Graf-Myles с соавторами (2013г.), дети с РАС, не придерживающиеся элиминационных диет, имеют показатели индекса здорового питания существенно ниже, чем те, которые используют диетотерапию и чем здоровые дети [206]. Однако для установления точной причины увеличения доли детей с ожирением необходимо проведение детальной оценки калорийности рациона, состава нутриентов и физической активности.

При проведении лабораторного анализа диагностирован примерно одинаковый уровень снижения гемоглобина у детей обеих групп (3,3% vs 4,6%). Ни у одного ребенка не выявлены гипоальбуминемия, гипогликемия, снижения и повышения амилазы, мочевины и креатинина так же не диагностировано. Этот факт свидетельствует об отсутствии изменений, несмотря на ограничения рациона при проведении скрининговых исследований.

У детей 1 группы диагностировано снижение 6,6% концентрации сывороточного железа в крови пациентов, у 3,3% выявлена 1 степень железодефицитной анемии, а у 3,3% диагностируется латентный дефицит железа. Среди детей 2 группы 4,6% обследованных имеют снижение концентрации сывороточного железа, у всех у них диагностирована 1 степень железодефицитной анемии.

При проведении дальнейшего анализа установлено, что у детей 1 группы с возрастом отмечается возрастание концентрации железа ( $r=0,552$ ,  $p \geq 0,05$ ), а у пациентов 2 группы подобная тенденция не обнаружена ( $r = -0,076$ ,  $p \geq 0,05$ ). На этом основании можно полагать, что БГД оказывает некоторое позитивное влияние на обеспеченность железом организма ребёнка, больного РАС. По нашему мнению, это может быть связано с более ответственным подходом родителей при организации диетического питания и привычками детей, соблюдающих диетотерапию, выявленными нами при оценке пищевого поведения.

У 23,3% пациентов 1 группы выявлено снижение уровня общего кальция в крови, что вдвое превышает аналогичные данные, полученные при обследовании детей 2 группы, где определено, что 11,1% обследованных имеют недостаток общего кальция в крови. При проведении корреляционного анализа между концентрацией общего кальция в сыворотке крови и возраста пациентов значимой зависимости не выявлено. Однако различия в выборках и небольшое число пациентов не позволяют сделать весомый окончательный вывод.

Полученные результаты подтверждают данные о том, что у пациентов, использующих диету, снижается потребление фолатов и зерновых, а вне зависимости от стиля питания у всех пациентов с РАС диагностируется низкое потребление клетчатки, витамина D и овощей. Для уточнения природы изменений в количестве нутриентов необходимо проводить анализ питания аутичных детей, уделяя особую роль оценке потреблению кальция, фолатов, молочных и зерновых продуктов [206].

Не подлежит сомнению то, что при назначении диетотерапии детям с РАС необходимо использовать индивидуальный подход с целью исключения дополнительной психологической нагрузки и возможных нутритивных изменений вследствие необоснованных ограничений в питании.

При анализе взаимосвязи показателей нутритивного статуса и степенью ППК, нами установлено наличие несильных корреляционных связей у детей 1 группы в отношении увеличения Z-score длины тела от возраста при увеличении I-FABP ( $r=0,16$ ,  $p\leq 0,05$ ) и снижения Z-score ИМТ от возраста при нарастании концентрации I-FABP ( $r=-0,13$ ,  $p\leq 0,05$ ). У пациентов второй группы выявленные изменения оказались еще менее значимыми. Статистически значимых корреляционных связей в отношении изменений уровня общего кальция и сывороточного железа не установлено, несмотря на тенденции увеличения концентрации сывороточного железа при возрастании I-FABP и снижения уровня общего кальция. Для уточнения наличия корреляционных связей между концентрацией нутритивного статуса и уровнем I-FABP рекомендуется проводить дальнейшие исследования с увеличением числа пациентов.

При составлении модели прогнозирования эффективности использования диетотерапии, мы проанализировали известные способы лечения общих расстройств развития [95] в котором авторы предлагают применять перорально вводимый питательный состав. Изготавливают лекарственное средство для введения в качестве единственного суточного источника белка или в качестве питательной добавки для исключаящих диет, где указанные аминокислоты в питательном составе являются единственным суточным источником белка или частично дополняют дефициты, вызванные исключением конкретных белков из диеты, для лечения общих расстройств развития. Авторы утверждают, что изобретение обеспечивает усовершенствованное лечение общих расстройств развития, например, РАС, с использованием диетотерапии.



Известны методы лечения неврологических расстройств с использованием питания [311]. Метод включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, композиции питательных веществ, ослабляющих один или несколько симптомов РАС и/или других неврологических нарушений. Композиция содержит эффективное количество смеси трех или более экстрактов лекарственных растений. Авторы приведенных выше патентов подтвердили высокую эффективность использования диетотерапии для лечения расстройств аутистического спектра, однако в описании способов не приведены сведения о возможности оценки индивидуальной эффективности такого способа коррекции расстройств аутистического спектра.

Известен способ психопатологической оценки психического состояния детей раннего и дошкольного возраста [97]. Учитывают негативные и позитивные симптомы психического состояния пациента, а именно нарушений мышления, импульсивности, агрессии и депрессии. Оценку негативных и позитивных симптомов проводят в процессе определения психического и неврологического состояния пациента по девяти сферам. Далее суммируют средние баллы всех девяти сфер и определяют тяжесть состояния в соответствии с установленными значениями, а именно при суммарном значении средних баллов от 0 до 9 оценивают психическое состояние как практическое здоровье ребенка; при оценке от 10 до 18 баллов оценивают как наличие пограничных психических расстройств, от 19 до 27 баллов - как легкую тяжесть психических расстройств, от 28 до 36 - как умеренную, от 37 до 45 баллов - как среднюю, от 46 до 54 - как тяжелую, от 55 до 63 баллов оценивают психическое состояние как крайне тяжелую степень психических расстройств. Авторы предлагают проводить подробную оценку выраженности психопатологической симптоматики, однако невозможно использовать такой способ для прогнозирования индивидуальной динамики улучшения состояния пациента в результате определенных лечебных воздействий.

Предложенные нами способы дают возможность использования их в качестве вспомогательных методов при составлении плана лечения пациентов с нарушениями аутистического спектра.

Настоящее исследование во многом является пилотным и имеет ряд ограничений, из которых наиболее существенными надо признать ограничения, связанные с методами исследования: изменение результатов возможно при расширении выборки, ограничением исследования является отсутствие стандартизации в проведении опроса по наличию жалоб со стороны ЖКТ, также при проведении интерпретации результатов исследования необходимо учитывать возможность погрешностей в соблюдении диеты пациентами с РАС. Не обеспечено единство критериев отбора путём проведения психометрического обследования. Гастроэнтерологическая симптоматика разная у детей с разным уровнем выраженности РАС, развития речи, неврологической патологии и другими факторами может отличаться. Среди факторов, потенциально способных существенным образом повлиять на выводы исследования, можно выделить использование наборов реагентов для определения концентрации казоморфинов, глиадоморфинов и I-FABP, применение которых допустимо только в научных целях, что и продемонстрировано в данном исследовании. Расширение группы наблюдения в дальнейшем, проведение многоцентровых клинических исследований будут способствовать уточнению механизмов развития аутистических нарушений, в т.ч. индивидуальных особенностей, определению объективных параметров диагностики непереносимости глютена и казеина у пациентов с РАС и обоснованию рекомендаций по включению диетотерапии в терапевтический курс детям, больным РАС.

## Заключение

Проведённое исследование содержит решение актуальной проблемы педитарии: обоснование персонифицированного подхода к назначению диетотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра для повышения эффективности лечения на основе клинико-лабораторной оценки гастроинтестинальных и нутритивных нарушений в зависимости от наличия непереносимости глютена.

При проведении исследования нами определена степень информированности родителей о диетотерапии как о дополнительном методе коррекции расстройств аутистического спектра, выявлены основные трудности при соблюдении безглютеновой диеты и сложности в регулярном употреблении специализированных безглютеновых продуктов пациентами с РАС. В отличие от детей, страдающих целиакией, для пациентов с РАС ведущими сложностями в соблюдении диеты являются противоречивость информации и дополнительная психологическая нагрузка на ребенка, и членов его семьи.

Проанализированы жалобы на состояние ЖКТ у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от стиля питания, определена основная симптоматика, определяющая патологию ЖКТ. Установлено, что детей с РАС, использующих диетотерапию, наиболее часто встречается диарейный синдром и вздутие живота/метеоризм, а при отсутствии ограничений в питании на лидирующие позиции выходит болевой синдром.

Проведена оценка уровня интестинального белка, связывающего жирные кислоты, как маркера повышенной проницаемости тонкого кишечника у детей с РАС в зависимости от стиля питания и в сравнении со здоровыми детьми. Взаимосвязи между проявлениями гастроэнтерологической симптоматики и уровнем интестинального белка, связывающего жирные кислоты, не установлено. Однако полученные

результаты, относительно разницы в уровне показателя между группами, позволяют предположить высокую патогенетическую значимость белка, связывающего жирные кислоты, в аспекте повышенной проницаемости кишечника у детей с РАС.

При анализе наличия маркеров непереносимости глютена выполнено генетическое типирование, которое показало аналогичные тенденции с распространённостью гаплотипов в популяции, в частности в Воронежской области. Диагностика серологических маркеров непереносимости глютена показала, что целиакии нет ни у одного пациента, включённого в исследование, а непереносимость глютена носит характер чувствительности к нему у ряда пациентов. Исследование показало, что больше половины детей имеют непереносимость казеина, но, тем не менее, большее число детей используют безглютеновую диету.

Полученные результаты по определению опиоидных пептидов глиадина и казеина подтверждают теорию\возможность экзорфиновой интоксикации развития РАС, которая может быть патогенетически значимой для части больных РАС. Это подтверждается тем, что содержание глиадоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БГД, статистически значимо ниже по сравнению с детьми, не соблюдающими диетотерапию, и значимо не отличается от уровня в контрольной группе. А концентрация казоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих безказеиновую диету (а также безглютеновую диету), статистически значимо ниже по сравнению с детьми, не приверженными к диетотерапии, и пациентами контрольной группы.

Тот факт, что у пациентов с РАС, использующих диетотерапию, отмечена статистически значимая тенденция возрастания уровня глиадоморфина и казоморфина при увеличении I-FABP отражает важное значения определения данных показателей у детей с РАС при решении вопроса о назначении диетотерапии, однако требуется проведение более масштабных исследований с участием большего числа пациентов. Также для определения патогенетической значимости данных маркеров рекомендуется

использовать трёхмерные модели, которые зарекомендовали себя в процессе исследования как надёжный способ обработки информации, учитывающий большее число факторов.

В исследовании доказано, что большинство детей с РАС имеют пищевую селективность, при этом обследование с использованием опросника пищевого поведения SEBQ демонстрирует тенденцию к снижению воздействия эмоционального компонента при приеме пищи у пациентов, приверженных к использованию диетотерапии, питание детей становится более организованным.

Проведённая оценка физического развития также показывает благотворное влияние от приверженности к диете, несмотря на то, что у пациентов первой группы чаще встречается избыток массы тела, но в этой группе нет ожирения, в отличие от пациентов второй группы. Мы это также связываем с большей дисциплиной при приеме пищи детей, соблюдающих диету, но для установления точной причины изменений в физическом развитии необходимо проведение детальной оценки калорийности рациона, состава нутриентов и физической активности. Нами установлено, что дети с РАС, вне зависимости от приверженности к диетотерапии, имеют риск снижения гемоглобина, сывороточного железа и общего кальция. При этом концентрация белка, связывающего жирные кислоты, не оказывает существенных нутритивных нарушений у детей.

В процессе исследования нами разработаны и апробированы способы прогнозирования снижения гастроэнтерологических жалоб и необходимости использования БГД. В виду неопределённой позиции учёных во всем мире о необходимости использования диетотерапии и отсутствием критериев назначения диетотерапии данной категории пациентов, предложенные методики способны оказать содействие врачам при выборе способа терапевтического сопровождения пациентов, однако нашей принципиальной позицией является то, что наблюдение за ребёнком с РАС должно

осуществлять комплексно, не только психиатрами и педиатрами, но и детскими гастроэнтерологами.

**Перспективными в плане дальнейшей разработки могут стать темы:**

1. Изучение уровней глиадоморфинов/казоморфинов у больных с непереносимостью глютена/казеина.

2. Роль диетологических подходов в коррекции нервно-психической симптоматики у детей с РАС.

3. Роль маркеров проницаемости тонкой кишки (I-FABP, клаудин, зонулин) в возникновении гастроэнтерологической симптоматики.

4. Долгосрочное наблюдение пациентов с РАС для оценки отдалённых результатов использования диетотерапии в решении гастроэнтерологических проблем и возникновении изменений нутритивного статуса.

5. Анализ построения трехмерных поверхностей при определении диагностически значимых уровней глиадоморфинов/казоморфинов/I-FABP и неучтенных факторов, оказывающих влияние на непереносимость глютена/казеина у детей с РАС.

## Выводы

1. Все дети с РАС имеют гастроэнтерологические жалобы, при этом у каждого второго пациента (53,3%) диагностированы рецидивирующие и персистирующие симптомы. У детей с РАС, использующих диетотерапию, наиболее часто встречаются диарейный синдром (86,6%) и метеоризм (80%), болевой синдром отмечается только у 46,6% детей. Среди пациентов, не соблюдающих диету, болевой синдром встречается значительно чаще (84,3%,  $p < 0,05$ ), а метеоризм реже (51,9%,  $p = 0,002$ ), также часто присутствует диарея (78,7%). Постоянный запор и диарею статистически значимо чаще имеют пациенты без ограничений в питании ( $p < 0,05$ ).

2. Большинство родителей детей с РАС знают о диетотерапии как способе терапии РАС, 56,5% пациентов в разное время соблюдали её, на момент обследования БГД продолжительностью более 6 месяцев соблюдают 21,7% детей (60% из них совместно с БКД). В среднем, эффективность диетических ограничений отмечается через 2 месяца от времени начала диеты и во многом зависит от возраста начала диеты: чем раньше ребенок стал соблюдать диету, тем быстрее родителями отмечался положительный результат ( $p < 0,05$ ). Особыми трудностями для использования БГД у детей с РАС, являются противоречивая информация об эффективности диетотерапии (92%) и дополнительная психологическая нагрузка на ребёнка и членов его семьи (беспокойство, проявление агрессии) (77,5%).

3. Концентрация I-FABP статистически значимо ниже у детей с РАС, придерживающихся БГД, (медианное значение I-FABP в сыворотке крови здоровых детей составило 107,4 [92,70; 197,20]), чем у детей, не имеющих ограничений в питании (601 [295,7; 715,3]) ( $p < 0,05$ ) и здоровых сверстников (543,80 [388,0; 750,0]) ( $p < 0,05$ ).

4. Гаплотипы предрасположенности к целиакии HLA DQ2\DQ8 имеют 41% пациентов с РАС. Уровень IgA-антител к деамидированным пептидам глиадины, IgE-антител к глиадину находились в пределах нормы у всех пациентов. Повышение IgG-антител к глиадину имелось у 18,2% у детей, не

использующих БГД. Уровень IgG-антител к казеину у пациентов, не соблюдающих БКД, повышен у 55,2%. На основании клинико-лабораторных данных можно предполагать наличие нецелиакийной неаллергической чувствительности к глютену у каждого 2-3 пациента и непереносимости казеина более чем у половины больных.

5. Содержание глиадоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БГД, статистически значимо ниже в 2,6 раза по сравнению с детьми, не использующих диетотерапию, 0,61 [0,41; 0,80] и 1,6 [0,70; 2,38] нг/мл ( $p < 0,001$ ) и значимо не отличается от уровня в контрольной группе 0,41 [0,31; 0,72] нг/мл ( $p > 0,05$ ).

Содержание казоморфина в сыворотке крови у детей с РАС, соблюдающих БКД (а также БГД), также статистически значимо ниже в 1,4 раза по сравнению с детьми, не ограничивающих употребление глютенных продуктов, 1,63 [1,053; 2,278] и 2,34 [2,11; 2,72] пг/мл ( $p < 0,001$ ) и в 1,5 раза ниже уровня контрольной группы 2,45 [2,13; 2,89] пг/мл ( $p < 0,001$ ).

6. У пациентов с РАС, использующих диетотерапию, выявлена прямая статистически значимая связь уровней I-FABP с глиадоморфином ( $r = 0,64$ ,  $p = 0,0001$ ) и казоморфином ( $r = 0,53$ ,  $p = 0,001$ ). У детей с РАС, не соблюдающих диету, прямая значимая зависимость определена только между концентрациями I-FABP и глиадоморфина в крови ( $r = 0,30$ ,  $p = 0,036$ ).

7. Большинство (80,4%) детей обеих групп имеют пищевую селективность. Чаще избирательность проявляется склонностью к употреблению мучных и кондитерских изделий (76,1%), шоколада/конфет (71%). С возрастом показатели «реакция на пищу», «уровень эмоционального переживания» и «удовольствие от приема пищи» в первой группе снижаются, а без диеты – возрастают ( $p = 0,05$ ).

8. У детей, соблюдающих БГД, ожирения не выявлено (0% vs 14,8%,  $p = 0,025$ ), в 2 раза чаще, чем у пациентов, не имеющих ограничений в питании, имеется избыток массы тела (23,3% vs 11,1%,  $p = 0,033$ ). ЖДА 1 степени и латентный дефицит железа наблюдаются в обеих группах (3,3% vs 4,6%,



$p=0,759$  и  $6,6\%$  vs  $4,6\%$ ,  $p=0,653$  соответственно). При этом у детей, длительно соблюдающих диету, уровень железа с возрастом возрастает ( $r=0,552$ ,  $p<0,05$ ) в отличие от детей, не имеющих ограничений в питании. Статистически значимых отличий в частоте гипокальциемии не выявлено.

9. Разработанный алгоритм позволяет осуществить персонализированное назначение БГД детям с РАС, а предложенные способы – оценить и прогнозировать эффективность использования диетотерапии для коррекции гастроэнтерологических нарушений и необходимость её включения в схему терапии.

## Практические рекомендации

1. Детям после установки диагноза расстройств аутистического спектра психиатром, имеющим опыт работы с такими пациентами, рекомендуется консультация и наблюдение гастроэнтеролога для проведения клинико-лабораторного обследования с целью терапии гастроэнтерологических нарушений и диагностики непереносимости глютена/казеина.

2. Биохимическое определение уровня глиадоморфина и казоморфина в сочетании с оценкой клинических данных и традиционных показателей непереносимости глютена/казеина рекомендуется для скринингового обследования перед проведением пробы с диетотерапией.

3. У детей с РАС для выявления чувствительности к глютену рекомендуется использовать диагностическую пробу с БГД в течение 3-6 месяцев. Уменьшение гастроэнтерологической, а также психоневрологической симптоматики на фоне диеты является подтверждением наличия у ребёнка чувствительности к глютену и, соответственно, необходимости дальнейшего соблюдения диеты. Отсутствие уменьшения симптоматики на фоне пробы указывает на отсутствие у ребёнка чувствительности к глютену и, соответственно, нецелесообразности дальнейшего использования диетотерапии. Учитывая особенности психоневрологического статуса больных РАС, проведение провокационной пробы с глютенем после положительной пробы с БГД не рекомендуется.

4. Рекомендуется последовательное проведение проб с безглютеновой и безказеиновой диетами для дифференцированного назначения диетотерапии.

5. Разработанные алгоритм и модели прогнозирования эффективности диетотерапии, в зависимости от уровня маркеров непереносимости глютена/казеина и клинических данных, предложено включить в работу с пациентами с РАС при решении вопроса о необходимости использования диетотерапии и последующей оценки её эффективности.

6. Проведение динамического наблюдения за состоянием нутритивного статуса у детей с расстройствами аутистического спектра рекомендовано для использования в клинической практике детского гастроэнтеролога.

7. Сформированные базы данных «Распространенность форм непереносимости глютена при расстройствах аутистического спектра», «Реестр гастроэнтерологической патологии при расстройствах аутистического спектра» рекомендуется использовать для создания единого реестра таких пациентов и дальнейшего использования в проспективных когортных исследованиях.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГД – безглютеновая диета

БКД – безказеиновая диета

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЖДА – железодефицитная анемия

ППК – повышенная проницаемость кишечника

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИМТ – индекс массы тела

КГД – кетогенная диета

ЛДЖ – латентный дефицит железа

НИИ ЭБМ – научно-исследовательский институт экспериментальной  
биологии и медицины

НПР – нервно-психическое развитие

ОАК – общий анализ крови

РАС – расстройства аутистического спектра

РФ – Российская Федерация

ЦНС – центральная нервная система

ЧГ – чувствительность к глютену

ЩФ – щелочная фосфатаза

ADOS-2 - The Autism Diagnostic Observation Schedule

ATEC - Autism Treatment Evaluation Checklist

CARS - Childhood Autism Rating Scale

CEBQ - Child Eating Behaviour Questionnaire

DQ2 – аллель HLA-системы

DQ8 - аллель HLA-системы

FODMAPs - Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides,  
and Polyols

HLA - Human Leucocyte Antigens

I-FABP - intestinal fatty acid-binding protein

Ig – иммуноглобулин

SDS - Standard Deviation Score

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонов, В. Е. IgG4 антитела к пищевым белкам у больных атопическим дерматитом / В. Е. Агафонов, В. Б. Гервазиева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 3. – С. 66–69.
2. Аллергические реакции на крупы у детей с атопией / О. А. Субботина, Н. А. Геппе, Е. А. Примак, В. П. Орехова // Вопросы питания. – 2013. – Т. 82, № 4. – С. 34–38.
3. Анашкина, А. А. К вопросу о диетическом питании детей с расстройствами аутистического спектра / А. А. Анашкина, Т. В. Смагина, Д. С. Учасов // Инновационные направления интеграции науки, образования и производства : сборник тезисов докладов участников I Международной научно-практической конференции / под общей редакцией Е. П. Масюткина. – Керчь, 2020. – С. 236–238.
4. Антитела к дезаминированным пептидам глиаина и аутоантитела к тканевой трансглутаминазе и эндомизию у носителей HLA-DQ 2/8 генотипа / А. М. Малкова, А. И. Будкова, А. В. Мазинг [и др.] // Молекулярная медицина. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 52–57.
5. Антонов, А. Е. Прогнозирование развития заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны на основе факторов риска с применением искусственных нейронных сетей : специальность 03.01.09 – «Математическая биология, биоинформатика (медицинские науки)» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Антонов Андрей Евгеньевич ; Курский государственный медицинский университет ; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. – Курск, 2018. – 44 с.
6. Анциферова, О. В. Морфометрическая характеристика слизистой дистального отдела двенадцатиперстной кишки у детей при целиакии / О. В. Анциферова, Л. А. Решетник, С. С. Голубев // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 61–64.
7. РАС – клинические проявления, микробиота, формирование когорт для мета-анализа / С. И. Полякова, Н. Ю. Коровина, В. Н. Даниленко [и др.] // Биотехнология – медицине будущего : материалы Всероссийской мультikonференции с международным участием. – Новосибирск, 2019. – С. 109.
8. Бавыкина, И. А. Нутритивный статус детей при длительной безглютеновой диете / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 20–25.
9. Бавыкина, И. А. Нутритивный статус и оптимизация диетотерапии у детей с непереносимостью глютена : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бавыкина Ирина Анатольевна ;

- Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко. – Воронеж, 2016. – 23 с.
10. Батанина, И. А. Лабораторная диагностика целиакии / И. А. Батанина, Е. Н. Воробьева // Справочник заведующего КДЛ. – 2020. – № 2. – С. 45–52.
  11. Безродный, С. Л. Микробиота кишечника и расстройство аутистического спектра у детей / С. Л. Безродный // Российский педиатрический журнал. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 51–56.
  12. Белок, связывающий жирные кислоты (I-FABP) – новый перспективный показатель повреждения тонкой кишки / В. Н. Дроздов, И. А. Ли, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 5. – С. 35–37.
  13. Бельмер, С. В. Непереносимость глютена и показания к безглютеновой диете / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин // Врач. – 2011. – № 5. – С. 17–21.
  14. Бородина, Л. Г. О некоторых подходах к лечению детского РАС / Л. Г. Бородина // РАС и нарушения развития. – 2014. – Т. 12, № 2 (43). – С. 32–36.
  15. Быкова, С. В. Эпидемиология целиакии в мире / С. В. Быкова, А. И. Парфенов, Е. А. Сабельникова // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 23–31.
  16. Взаимосвязь обеспеченности железом и антропометрических показателей у детей в остром периоде целиакии / Л. Я. Климов, М. В. Стоян, А. Ж. Досимов [и др.] // West Kazakhstan Medical Journal. – 2019. – Т. 61, № 2. – С. 107–115.
  17. Влияние питания на физическое развитие и состояние здоровья школьников / О. А. Жданова, Т. Л. Настаушева, В. И. Попов, О. В. Минакова // Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. – Москва, 2019. – С. 271–289.
  18. Возможная роль казоморфинов в патогенезе РАС / О. Ю. Соколов, Н. В. Кост, О. О. Андреева [и др.] // Психиатрия. – 2010. – № 3. – С. 29–35
  19. Вохмянина, Н. В. Условия минимизации диагностических пропусков для выявления целиакии / Н. В. Вохмянина, Т. В. Вавилова // Справочник врача общей практики. – 2014. – № 5. – С. 24–27.
  20. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых / А. И. Парфенов, И. Г. Маев, А. А. Баранов [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – № 1. – С. 94–107.
  21. Гаджимурадова, Н. Д. Состояние здоровья и прогнозирование его нарушений у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гаджимурадова Надежда Джабраиловна ; Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова. – Пермь, 2017. – 24 с.

22. Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией / Н. С. Шаповалова, В. П. Новикова, М. О. Ревна [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 5. – С. 5–12.
23. Генетические маркеры целиакии: современные представления / И. Н. Захарова, Т. Э. Боровик, Е. А. Рославцева [и др.] // Педиатр. – 2014. – Т. 5, № 2. – С. 19–24.
24. Генс, Г. П. Роль молекулярно-биологических маркеров и многофункционального белка YB-1 в лечении и прогнозе больных раком молочной железы : специальность 14.01.12 «Онкология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Генс Гелена Петровна ; Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. – Москва, 2015. – 44 с.
25. Герасимова, А. А. Доброкачественные, пограничные и злокачественные опухоли яичников у беременных (результаты лечения и исходы родов) : специальность 14.01.12 «Онкология», 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Герасимова Анастасия Альлеровна ; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. – Москва, 2019. – 40 с.
26. Горгун, Ю. В. Диагностика целиакии у взрослых / Ю. В. Горгун. – Минск : Белпринт, 2011. – 200 с.
27. Грицинская, В. Л. Антропометрические показатели детей 8–14 лет в трёх городах России / В. Л. Грицинская, В. П. Новикова, В. С. Гладкая // Экология человека. – 2020. – № 11. – С. 38–45
28. Грицинская, В. Л. Физическое развитие детей Санкт-Петербурга: к дискуссии о методах оценки / В. Л. Грицинская, В. П. Новикова // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 33–36.
29. Губская, Е. Ю. Клинико-лабораторные особенности непереносимости глютена без целиакии / Е. Ю. Губская // Украинский терапевтический журнал. – 2014. – Т. 40, № 1. – С. 23–27.
30. Гурова, М. М. Аллергия к белку пшеницы и непереносимость глютена (обзор литературы) / М. М. Гурова // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 27–39.
31. Гурова, М. М. Целиакия и синдром непереносимости пшеницы. современные взгляды на проблему / М. М. Гурова, Т. А. Романова, В. С. Попова Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии : сборник трудов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 14–31.
32. Гурьева, Л. Л. Прогнозирование контроля атопической бронхиальной астмы в детском возрасте : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гурьева Лариса Львовна ; Башкирский государственный медицинский университет. – Самара, 2015. – 47 с.



33. Дегтерев, Д. А. Неврологические расстройства, ассоциированные с чувствительностью к глютену / Д. А. Дегтерев, И. В. Дамулин, А. И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 2. – С. 99–102.
34. Дмитриев, Г. А. Система диагностики и оценки риска остеопоротического перелома на основе интеллектуального анализа данных / Г. А. Дмитриев, Аль-Факих Али Салех Али // Программные продукты и системы. – 2016. – № 3. – С. 208–212.
35. Дмитриева, Ю. А. Эффективность безглютеновой диеты при неврологических заболеваниях и психиатрических расстройствах: миф или реальность? / Ю. А. Дмитриева, И. Н. Захарова // Медицинский Совет. – 2018. – № 2. – С. 156–161.
36. Ерёмина, Т. А. Подходы к математическому моделированию и прогнозированию процессов производственного травматизма / Т. А. Ерёмина, Е. В. Щекина // Молодой исследователь Дона. – 2017. – Т. 7, № 4. – С. 32–37.
37. Ерофеева, Ю. И. Формирование и генерализация навыка самостоятельного приема пищи у ребенка с РАС / Ю. И. Ерофеева // РАС и нарушения развития. – 2014. – Т. 44, № 3. – С. 18–21.
38. Жданова, О. А. Сравнительный анализ физического развития детей Воронежской области в разных возрастных группах с 15–летним интервалом (1997–1999 и 2011–2014) / О. А. Жданова // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 3. – С. 433–439.
39. Железодефицитные состояния у детей и подростков с целиакией: структура, клиничко-антропометрические и морфологические параллели / Л. Я. Климов, М. В. Стоян, Е. В. Завьялова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 78–84.
40. Завьялова, А. Н. Питание детей с неврологической патологией / А. Н. Завьялова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 42–51.
41. Зайкова, Н. М. Закономерности формирования и прогнозирование течения рефлюкс–нефропатии у детей в обосновании ранней ренопротективной терапии (клиничко-экспериментальное исследование) : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Зайкова Наталья Михайловна ; Научно–исследовательский институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. – Москва, 2020. – 48 с.
42. Зархин, А. В. Применение тренажеров при коррекции физического развития детей с РАС / А. В. Зархин // РАС и нарушения развития. – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 34–38.
43. Звягин, А. А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина // Вопросы детской диетологии. – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 37–41.

44. Значение метода определения деамидированного пептида глиадина в диагностике целиакии / Е. А. Сабельникова, А. И. Парфенов, Л. М. Крумс [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 2. – С. 39–43.
45. Зонулин: физиологическое и клиническое значение в перинатальном периоде / А. И. Хавкин, Н. М. Богданова, В. П. Новикова, Д. В. Юдина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 132–139.
46. Иванова, Д. В. Соматические нарушения при РАСе как один из факторов нарушения поведения и социального взаимодействия / Д. В. Иванова, И. И. Сёмина, А. У. Зиганшин // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 4. – С. 689–694.
47. Камалова, А. А. Глютен–ассоциированные заболевания: современные данные / А. А. Камалова, А. Р. Шакирова, М. Г. Афраймович // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 42–48.
48. Камалова, А. А. Нутритивный статус детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А. А. Камалова, Э. Р. Сафина // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 63–68.
49. Камалова, А. А. Целиакия и задержка роста: в чем причина? / А. А. Камалова, А. Р. Шакирова, Г. А. Гарина // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 4. С. 111–113.
50. Камалова, А. А. Эволюция подходов к диагностике и терапии целиакии / А. А. Камалова, М. О. Пирогова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 3. – С. 40–48.
51. Каширина, И. Л. Прогнозирование развития инфаркта миокарда на основании анализа метеорологических факторов и данных областного регистра / И. Л. Каширина, Р. А. Хохлов, А. О. Казакова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Системный анализ и информационные технологии. – 2016. – № 3. – С. 116–123.
52. Кисельникова О. В. Прогнозирование и ранняя диагностика диабетической нефропатии у детей : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кисельникова Ольга Викторовна ; Ярославский государственный медицинский университет. – Москва, 2017. – 22 с.
53. Клинические проявления IgE–опосредованной пищевой аллергии у детей / Т. А. Евдокимова, Л. М. Огородова, Ф. И. Петровский [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 20–24.
54. Комарова, О. Н. Особенности фактического питания и нутритивного статуса детей с целиакией / О. Н. Комарова, А. И. Хавкин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 99–103.
55. Корниенко, Е. А. Нецелиакийная чувствительность к глютену / Е. А. Корниенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 139, № 3. – С. 89–98.

56. Костина, О. В. Роль железа в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей / О. В. Костина // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 281–286.
57. Кротова, О. С. Интеллектуальный анализ данных в диагностике сахарного диабета / О. С. Кротова, А. И. Пиянзин, Л. А. Хворова // Южно–Сибирский научный вестник. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 39–42.
58. Кулакова, Т. И. Нарушение социального взаимодействия при детском РАСе и шизофрении / Т. И. Кулакова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 6. – С. 51–53.
59. Кутуева, Ф. Р. Прогнозирование преэклампсии в первом триместре беременности в условиях женской консультации : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Кутуева Флора Рафхатовна ; Первый Санкт–Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. – Санкт–Петербург, 2020. – 27 с.
60. Лечебная физкультура в системе коррекционно-педагогической работы с детьми с расстройствами аутистического спектра / К. И. Садыков, А. Ж. Кулейменов, Л. М. Кулейменова, Ж. К. Саликов // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2018. – № 5. – С. 30–34.
61. Лысиков, Ю. А. Современная классификация целиакии / Ю. А. Лысиков, Е. А. Рославцева, Т. А. Малицына // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва : Медпрактика–М, 2012. – С. 191–193.
62. Мелехина, Е. В. Инфекция, вызванная human betaherpesvirus 6a/b, у детей: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и терапия : 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мелехина Елена Валериевна ; Центральный научно–исследовательский институт эпидемиологии. – Москва, 2019. – 48 с.
63. Метаболизм костной ткани у детей и подростков с целиакией / Л. М. Абрамская, В. А. Курьянинова, М. В. Стоян [и др.] // Вестник молодого ученого. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 19–24.
64. Механизмы действия кетогенной диеты / Д. А. Тюльганова, Ш. Ш. Насаев, И. А. Чугреев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 10–2. – С. 72–75.
65. Мигачёва, Н. Б. Эволюционные аспекты эпидемиологии, лечения и профилактики атопического дерматита : специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Мигачёва Наталья Бегиевна ; Самарский государственный медицинский университет, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. – Москва, 2020. – 48 с.

66. Мирошников, А. Б. Кетогенная диета – тропа к здоровью или калитка к метаболическим заболеваниям : литературный обзор / А. Б. Мирошников // Терапевт. – 2019. – № 4. – С. 60–68.
67. Молекулярные и эпидемиологические основы аллергии к белкам коровьего молока / М. М. Федотова, Л. М. Огородова, О. С. Фёдорова, Т. А. Евдокимова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 86–92.
68. Мунблит, Д. Б. Определение специфических IgG-антител к пищевым продуктам в диагностике пищевой аллергии: миф или реальность? / Д. Б. Мунблит, И. А. Корсунский // Русский медицинский журнал. – 2016. – № 18. – С. 1206–1209.
69. Мухина, Ю. Г. Патология пищеварительной системы и РАС / Ю. Г. Мухина, О. Г. Зоненко // РАС и нарушения развития. – 2012. – Т. 10, Т. 36, № 1. – С. 17–28.
70. Намазова-Баранова, Л. С. Аллергия у детей: от теории к практике / Л. С. Намазова-Баранова. – Москва : Союз педиатров России, 2010–2011. – 668 с.
71. Новик, Г. А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей / Г. А. Новик, М. А. Ткаченко // Лечащий врач. – 2012. – № 1. – С. 16–25.
72. Новикова, В. П. Влияние нутриентов на когнитивные функции / В. П. Новикова, И. С. Волкова, Л. В. Воронцова // Знание пропедевтики – основа клинического мышления ПЕДИАТРА : сборник трудов, посвященный 80-летию профессора А. Я. Пучковой. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 222–233.
73. Новикова, В. П. Внелабораторная диагностика целиакии / В. П. Новикова // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13, № 5. – С. 62–67.
74. Новикова, В. П. Внелабораторная диагностика целиакии / В. П. Новикова, Н. С. Шаповалова // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 40–44.
75. Новикова, В. П. Нарушения пищевого поведения при ожирении и избыточном весе в молодом возрасте / В. П. Новикова, Л. В. Воронцова, М. Ю. Комиссарова. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский общественный фонд «Поддержка медицины», 2015. – 36 с.
76. Новикова, В. П. Пищевая непереносимость у детей / В. П. Новикова, Т. В. Косенкова // Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии : сборник научных трудов / под редакцией В. П. Новиковой, Т. В. Косенковой. – Санкт-Петербург : ИнформМед, 2016. – 283 с.
77. Новикова, В. П. Пищевое поведение подростков с метаболическим синдромом / В. П. Новикова, В. А. Гурьева, Е. И. Алешина // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 59–60.
78. Нутритивный статус детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Э. И. Киршина, А. А. Камалова, Э. Р. Сафина [и др.] //

- Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 178.
79. О регистре больных целиакией / Е. И. Кондратьева, П. Л. Щербаков, С. В. С. В. Бельмер, Г. Н. Янкина // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007. – Т. 20. – С. 67–68.
  80. Ожирение у детей: роль и возможности двигательной активности в комплексном лечении / В. П. Новикова, В. Л. Грицинская, И. А. Леонова, А. И. Хавкин // Вопросы диетологии. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 24–28.
  81. Омирова, Н. И. кызы. Система поддержки принятия решений врача-уролога для диагностики уrolитиаза : специальность 05.11.17 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук / Омирова Наргиз Идаят кызы ; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина). – Санкт-Петербург, 2021. – 20 с.
  82. Опиоидные пептиды экзогенного происхождения ( $\beta$ -казоморфины) и психомоторное развитие детей грудного возраста, влияние различных видов вскармливания / И. Г. Михеева, О. Б. Курасова, Е. В. Корнеева [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 87, № 3. – С. 66–69.
  83. Опиоидные пептиды, получаемые с пищей, и их влияние на нервную систему / Е. А. Чеснокова, Н. Ю. Сарычева, В. А. Дубынин, А. А. Каменский // Успехи физиологических наук. – 2015. – Т. 46, № 1. – С. 22–46.
  84. Орлова, А. И. Кетогенная система питания и ее влияние на организм человека / А. И. Орлова, Д. А. Ермаков // Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – 2019. – Т. 57, № 4. – С. 28–32.
  85. Осложненная целиакия у 4-летнего ребенка с аллергической энтеропатией / Н. С. Шаповалова, М. О. Ревнова, В. П. Новикова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 137, № 1. – С. 83–87.
  86. Особенности гуморального иммунитета у детей раннего возраста с пищевой аллергией / Т. Б. Сенцова, С. Н. Денисова, Н. Б. Кукушкина [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 4. – С. 79–87.
  87. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы / Г. Н. Янкина, Е. И. Кондратьева, Е. В. Лошкова, А. А. Тереньева // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 13–24.
  88. Особенности пищевой гиперчувствительности у детей с расстройством аутистического спектра / М. И. Худякова, Н. А. Черевко, А. В. Скирневская [и др.] // Acta biomedica scientifica. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 60–67.

89. Оценка нутритивного статуса пациентов с целиакией на фоне безглютеновой диеты / А. Р. Шакирова, А. А. Камалова, Ю. В. Малиновская, А. Р. Габдрахимова // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии : сборник трудов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 352–353.
90. Оценка нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / Р. Ф. Рахмаева, А. А. Камалова, В. А. Аюпова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 349.
91. Павлова, Т. А. Гастроинтестинальные симптомы и роль диетологического лечения при детском РАСе / Т. А. Павлова, С. В. Гречаный // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2017. – Т. 17, № S2. – С. 180–181.
92. Павлова, Т. А. Роль диетологического лечения в комплексе реабилитации при синдроме РАС / Т. А. Павлова, С. В. Гречаный // Технологии реабилитации: наука и практика : материалы Международной научной конференции / под редакцией Г. Н. Пономаренко. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 213–214.
93. Парфенов, А. И. Неврологические и психические нарушения у больных с глютенчувствительной целиакией / А. И. Парфенов // Гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 46–50.
94. Парфенов, А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии / А. И. Парфенов. – Москва : Анахарсис, 2007. – 376 с.
95. Патент № RU 2 441 652 C2 Российская Федерация, МПК А61К 31/198 (2006.01), А61К 31/19 (2006.01), А61К 31/715 (2006.01), А61Р 25/18 (2006.01). Лечение общих расстройств развития : № 2009126763/15, заявл. 14.12.2007 : опубл. 10.02.2012 / ЛИНЧ Э. Ш., ХАМБЛТОН К. Л., СМИТ С. Л.
96. Патент № RU 2 492 485 C1 Российская Федерация, МПК G01N33/50(2006–01–01), G01N33/92(2006–01–01). Способ оценки риска развития метаболического синдрома у детей на основе генетических и биохимических маркеров : № 2012108059/15 : заявл. 27.02.2012 : опубл. 10.09.2013 / Махрова И. А., Глотов А. С., Глотов О. С.
97. Патент № RU 2 497 453 C1 Российская Федерация, МПК А61В 5/16 (2006.01). Способ психопатологической оценки психического состояния детей раннего и дошкольного возраста : № 2012129365/14 : заявл. 12.07.2012 : опубл. 10.11.2013 / Калинина М. А., Козловская Г. В., Шимонова Г. Н.
98. Патент № RU 2 723 610 C1 Российская Федерация, МПК А61В5/00(2006–01–01). Способ прогнозирования риска возникновения повторных эпизодов ларингита у детей старше 4 лет : № 2019120489 :

- заявл. 28.06.2019 : опубл. 16.06.2020 / Когут Т. А., Салова А. Л., Мозжухина Л. И.
99. Патент № RU 2 730 982 C1 Российская Федерация, МПК А61В8/00(2006–01–01), А61В5/107(2006–01–01). Способ прогнозирования риска атеросклеротического поражения сосудов у детей на основании оценки толщины комплекса интима-медиа : № 2019135245 : заявл. 01.11.2019 : опубл. 26.08.2020 / Галимова Л. Ф., Садыкова Д. И., Галимов Р. Р.
100. Патент № RU 2 742 756 C1 Российская Федерация, МПК А61В5/00(2006–01–01), G01N33/487(2006–01–01), G01N30/12(2006–01–01), G01N33/92(2006–01–01). Способ прогнозирования повторных респираторных инфекций у детей : № 2020120455 : заявл. 19.06.2020 : опубл. 10.02.2021 / Гудова Н. В., Селькова Е. П., Затевалов А. М. [и др.].
101. Патент № RU 2 747 659 C1 Российская Федерация, МПК А61В5/01(2006–01–01), G01N33/49(2006–01–01). Способ диагностики норовирусного гастроэнтерита у детей : № 2020135615 : заявл. 28.10.2020 : опубл. 11.05.2021 / Комарова А. М., Ермоленко К. Д., Усков А. Н. [и др.]
102. Переверзева, Д. С. Связь между возрастом и анатомическими нарушениями при раннем детском РАСе / Д. С. Переверзева, Н. А. Горбачевская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 2. – С. 71–81.
103. Пищевая непереносимость и кишечная микробиота у детей с расстройствами аутистического спектра / С. И. Полякова, Н. Ю. Коровина, А. В. Чаплин [и др.] // Педиатрия. – 2018. – Т. 97, № 2. – С. 187–193.
104. Пищевое поведение и нутритивный статус детей с расстройствами аутистического спектра / С. И. Полякова, Н. Ю. Коровина, К. Ю. Рахманина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 6. – С. 52–59.
105. Пищевое поведение и пищевое программирование у детей / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, В. П. Новикова [и др.]. – Москва : Медпрактика-М, 2015. – 296 с.
106. Полетаев, А. Б. Изменения в опиятной системе у детей, страдающих РАС. возможные причины и следствия / А. Б. Полетаев, А. А. Полетаева, А. В. Хмельницкая // Клиническая патофизиология. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 48–54.
107. Полякова, С. И. Патофизиологическое обоснование персонифицированной метаболической терапии РАС. Перспективные методы лечения / С. И. Полякова // РАС и нарушения развития. – 2019. Т. 17, № 1 (62). – С. 55–70.
108. Предииктивная значимость генотипа HLA–DQ2.2 для детей с целиакией / Н. С. Шаповалова, В. П. Новикова, М. О. Ревнова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 6–11.

109. Пшеничникова, И. И. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы детей к условиям обучения в учреждениях кадетского образования : специальность 14.01.08 «Педиатрия», 14.01.05 «Кардиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пшеничникова Ирина Игоревна ; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. – Москва, 2019. – 26 с.
110. Пырьева, Е. А. Нутритивная поддержка в лечении детей с неврологической патологией / Е. А. Пырьева, Т. Н. Сорвачева, А. Н. Сафронова // Вопросы детской диетологии. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 47–53.
111. Рахмаева, Р. Ф. Оценка антропометрических показателей и компонентного состава тела у детей с детским церебральным параличом / Р. Ф. Рахмаева, А. А. Камалова, В. А. Аюпова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 204–208.
112. Реабилитация детей с патологией органов пищеварения / Р. Р. Кильдиярова, С. В. Бельмер, А. И. Хавкин [и др.] // Актуальные вопросы комплексной реабилитации детей: от теории к практике : сборник научных трудов Межрегиональной научно-практической конференции : посвящается 110-летнему юбилею ГБУЗ «Детский санаторий – Реабилитационный центр «Детские Дюны». – Санкт-Петербург, 2016. – С. 292–337.
113. Ревна, М. О. Аллергические болезни и целиакия – механизмы соприкосновения и различия / М. О. Ревна // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 76–80.
114. Ревна, М. О. Безглютеновая диета как единственный метод лечения целиакии / М. О. Ревна, И. Э. Романовская // Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии : сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции / под редакцией В. П. Новиковой, Т. В. Косенковой. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 142–145.
115. Ревякина, В. А. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления / В. А. Ревякина // Лечащий врач. Педиатрия. – 2013. – № 3. – С. 13–16.
116. Репецкая, М. Н. Иммуно-аллергологический статус детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией / М. Н. Репецкая, Д. В. Лишке // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. 27, № 5. – С. 115–118.
117. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией / Н. С. Шаповалова, В. П. Новикова, М. О. Ревна [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 159, № 11. – С. 19–23.
118. Роль и место безглютеновой диеты в питании детей / Ю. А. Дмитриева, И. Н. Захарова, Е. Р. Радченко [и др.] // Практика педиатра. – 2021. – № 1. – С. 17–25.
119. Рославцева, Е. А. Современные представления о формах непереносимости глютена / Е. А. Рославцева, Е. А. Сабельникова // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 1. – С. 50–55.



120. Румовская, С. Б. Исследование методов поддержки принятия коллективных диагностических решений и разработка инструментальных средств «виртуальный консилиум» (на примере диагностики артериальной гипертензии) : специальность 05.13.01 «Системный анализ, управление и обработка информации (информационно–вычислительное обеспечение)» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук / Румовская София Борисовна ; Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук. – Москва, 2017. – 24 с.
121. Саванович, И. И. Нарушение толерантности к глютену и казеину у детей с расстройствами аутистического спектра : обзор литературы / И. И. Саванович, И. Г. Третьяк // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 106–113.
122. Савенкова, Н. Д. Прогноз риска развития бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Савенкова Наталья Дмитриевна ; Астраханский государственный медицинский университет. – Астрахань, 2020. – 24 с.
123. Саперова, Е. В. Комплексная оценка здоровья и функционального состояния сердечно–сосудистой системы у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Саперова Екатерина Валерьевна : Уральский государственный медицинский университет. – Екатеринбург, 2019. – 28 с.
124. Связывающий жирные кислоты белок (I–FABP) – диагностический маркер повреждения кишечника / И. А. Ли, К. К. Носкова, Г. Г. Варванина, Е. В. Ткаченко // Лабораторная служба. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 26–29.
125. Семенова, Е. А. Нарушения метаболизма костной ткани при целиакии / Е. А. Семенова, Л. С. Орешко, А. В. Шомин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 170, № 10. – С. 90–95.
126. Серебрякова, Е. Н. Система эритронов в патогенезе критических состояний у новорожденных детей : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Серебрякова Елена Николаевна : Южно-Уральский государственный медицинский университет. – Иркутск, 2020. – 48 с.
127. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций европейского общества изучения целиакии (ESSCD) 2019 года / Н. С. Шаповалова, В. П. Новикова, М. О. Ревна [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 6. – С. 14–22.
128. Слободина, А. В. Возможности прогнозирования тяжелой преэклампсии : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Слободина Анна Владимировна ; Омская государственная медицинская академия. – Омск, 2015. – 23 с.

129. Современные подходы к оценке нутритивного статуса детей первого года жизни (в рамках новой редакции «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни В Российской Федерации») / Н. Г. Звонкова, Т. Э. Боровик, А. П. Фисенко [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 1. – С. 216–222.
130. Созаева, Д. И. Роль нейроиммунных процессов в патогенезе церебральных нарушений у детей раннего возраста с последствиями перинатального гипоксически-ишемического поражения : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Созаева Диана Измаиловна ; Ростовский научно–исследовательский институт акушерства и педиатрии. – Ростов–на–Дону, 2016. – 50 с.
131. Соматическое здоровье детей с РАС / В. В. Долгих, Т. Е. Старовойтова, А. В. Погодина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 150–153.
132. Сорвачева, Т. Н. Альтернативные диетологические подходы в психоневрологической педиатрической практике. мифы и реальность / Т. Н. Сорвачева, Е. А. Пырьева, Е. Л. Усачева // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11, № 6. – С. 45–50.
133. Состояние физического развития у детей с непереносимости глютена / А. Б. Бавыкина, А. А. Звягин, Т. Л. Настаушева [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 159–164.
134. Социальные аспекты соблюдения безглютеновой диеты детьми и подростками с целиакией / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, Л. Д. Кочнева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 57–64.
135. Стоян, М. В. Клинико-анамнестическая и антропометрическая характеристика детей в активном периоде целиакии : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Стоян Марина Валерьевна ; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. – Ставрополь, 2015. – 23 с.
136. Стройкова, М. В. Скрининг населения центрального региона России на антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе и применение данного метода обследования для диагностики целиакии у детей : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидат медицинских наук / Стройкова Марина Владимировна ; Федеральный научно–клинический центр детской гематологии онкологии и иммунологии. – Москва, 2007. – 28 с.

137. Структура HLA–DR–DQ–генотипа у детей с целиакией / Ю. А. Дмитриева, Е. А. Рославцева, В. А. Курьянинова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 10. – С. 74–80.
138. Тактика ведения детей раннего возраста с непереносимостью белков коровьего молока / А. С. Боткина, М. И. Дубровская, Е. А. Железоголо [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 58–64.
139. Тарасова, С. А. Прогнозирование в клинической медицине / С. А. Тарасова // Инновации в науке. – 2014. – № 30–2. – С. 57–61.
140. Типичные и атипичные формы целиакии: трудности диагностики / Н. В. Породенко, В. В. Скибицкий, В. В. Запеева, М. В. Скибицкая // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – Т. 25, № 1. – С. 189–194.
141. Тогулева, В. К. Современные методы коррекции избирательного пищевого поведения у детей с диагнозом РАС / В. К. Тогулева // РАС и нарушения развития. – 2018. – Т. 16, № 4 (61). – С. 21–27.
142. Филиппова, Н. В. Взаимосвязь степени тяжести расстройств аутистического спектра и склонности к развитию ожирения/избыточного веса / Н. В. Филиппова, Т. В. Неловко // Психическое здоровье. – 2019. – № 6. – С. 70–74.
143. 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.
144. Хавкин, А. И. Биологическое и клиническое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в клинической практике / А. И. Хавкин, С. А. Жирнова, В. П. Новикова // Вопросы детской диетологии. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 56–62.
145. Характеристика различных форм непереносимости глютена у детей из группы риска по развитию целиакии / П. В. Шумилов, Д. Ю. Латышев, Ю. Ф. Лобанов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6. – С. 25–30.
146. Характеристика физического развития и режима питания школьников Воронежа / И. Э. Есауленко, Т. Л. Настаушева, О. А. Жданова, О. В. Минакова // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 85–92.
147. Хачатрян, А. П. О новом аспекте лечения РАС у детей / А. П. Хачатрян // Актуальные проблемы охраны здоровья и безопасности детей : материалы Всероссийской научно–практической конференции. – Саратов, 2019. – С. 317–322.
148. Целиакия в практике терапевта / Е. М. Мухараева, В. В. Скворцов, М. А. Лукина [и др.] // Терапевт. – 2019. – № 4. – С. 55–58.
149. Целиакия у детей / под редакцией С. В. Бельмера, М. О. Ревновой. – 2 изд., перераб. и доп. – Москва : Медпрактика–М, 2013. – 416 с.

150. Черников, М. П. Протеолиз и биологическая ценность белков (Казеины как собственно пищевые белки) / М. П. Черников. – Москва : Медицина, 1975. – 231 с.
151. Шапошникова, А. Ф. Диетотерапия при расстройствах аутистического спектра у детей / А. Ф. Шапошникова, Т. В. Трофимкина, Е. С. Попова // Психическое здоровье. – 2019. – № 4. – С. 45–48.
152. Эффективность нутритивной поддержки детей с целиакией, находящихся на безглютеновой диете / В. А. Курьянинова, М. В. Стоян, И. Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 17. – С. 138–146.
153. A case of celiac disease with neurologic manifestations misdiagnosed as amyotrophic lateral sclerosis / H. Ham, B. I. Lee, H. J. Oh [et al.] // *Intestinal Research*. – 2017. – Vol. 15, № 4. – P. 540–542.
154. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome–diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function / M. I. Vazquez-Roque, M. Camilleri, T. Smyrk [et al.] // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 144. – P. 903–911.
155. A modified ketogenic gluten-free diet with MCT improves behavior in children with autism spectrum disorder / R. W. Y. Lee, M. J. Corley, A. Pang [et al.] // *Physiology & Behavior*. – 2018. – Vol. 188. – P. 205–211.
156. A pilot study on the noninvasive evaluation of intestinal damage in celiac disease using I-FABP and L-FABP / J. P. Derikx, A. C. Vreugdenhil, A. M. Van den Neucker [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 43, № 8. – P. 727–733.
157. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism / W. Xia, Y. Zhou, C. Sun [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 169. – P. 1201–1206.
158. Abnormal intestinal permeability in children with autism / R. Eufemia, M. Celli, R. Finocchiaro [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 1996. – № 85. – P. 1076.
159. Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity / M. Brottveit, P. O. Vandvik, S. Wojniusz [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47. – P. 770–777.
160. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children / A. C. Vreugdenhil, V. M. Wolters, M. P. Adriaanse [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 46, № 12. – P. 1435–1441.
161. Al-Beltagi, M. Autism medical comorbidities / M. Al-Beltagi. – DOI 10.5409/wjcp.v10.i3.15 // *World Journal of Clinical Pediatrics*. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 15–28.
162. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives / L. De Magistris, V. Familiari, A. Pascotto [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2010. – Vol. 51. – P. 418–424.

163. An unusual case of drug-resistant epilepsy in a child with non-celiac gluten sensitivity / O. Bruni, C. Dosi, A. Luchetti [et al.] // *Seizure*. – 2014. – Vol. 23. – P. 674–676.
164. Antibodies against food antigens in patients with autistic spectrum disorders / L. De Magistris, A. Picardi, D. Siniscalco [et al.]. – DOI 10.1155/2013/729349 // *BioMed Research International*. – 2013. – № 2. – P. 729349.
165. Anxiety, sensory over-responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders / M. O. Mazurek, R. A. Vasa, L. G. Kalb [et al.] // *Journal of Abnormal Child Psychology*. – 2013. – Vol. 41. – P. 165–176.
166. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? / F. Navarro, D. A. Pearson, N. Fatheree [et al.] // *Nutritional Neuroscience*. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 177–185.
167. Astragaloside IV attenuates sepsis-induced intestinal barrier dysfunction via suppressing RhoA/NLRP3 inflammasome signaling / S. Xie, T. Yang, Z. Wang [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2019. – Vol. 78. – P. 106066.
168. Autism and Schizophrenia: Intestinal Disorders / R. Cade, M. Privette, M. Fregly [et al.] // *Nutritional Neuroscience*. – 2000. – Vol. 3. № 1. – P. 57–72.
169. Autism spectrum disorder and celiac disease: No evidence for a link / I. C. Batista, L. Gandolfi, Y. K. Nobrega [et al.] // *Arq. Neuropsiquiatr.* – 2012. – Vol. 70. – P. 28–33.
170. Autism spectrum disorder: a systematic review about nutritional interventions / M. A. Monteiro, A. A. Abreu dos Santos, L. M. Mendes Gomes, R. V. V. F. Rito // *Revista Paulista de Pediatria*. – 2020. – Vol. 38. – e2018262.
171. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions / M. V. Ristori, A. Quagliariello, S. Reddel [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 11. – P. 2812.
172. Balakireva, A. V. Properties of Gluten Intolerance: Gluten Structure, Evolution, Pathogenicity and Detoxification Capabilities / A. V. Balakireva, A. A. Zamyatin // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8, № 10. – URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084031/>. – Text: electronic.
173. Baspinar, B. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems? / B. Baspinar, H. Yardimci. – DOI 10.5152/eurasianjmed.2020.19230 // *Eurasian Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 52, № 3. – P. 292–297.
174. B-Casomorphin Induces Fos-Like Immunoreactivity in Discrete Brain Regions Relevant to Schizophrenia and Autism / Z. Sun, J. R. Cade, M. J. Fregly [et al.] // *Autism*. – 1999. – Vol. 3. – P. 67–83.
175. Behavioral phenotype of ASD preschoolers with gastrointestinal symptoms or food selectivity / M. Prosperi, E. Santocchi, G. Balboni [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2017. Vol. 47. – P. 3574–3588.

176. Bicer, A. H. Body mass index, dietary intake and feeding problems of Turkish children with autism spectrum disorder (ASD) / A. H. Bicer, A. A. Alsaffar // *Research in Developmental Disabilities*. – 2013. – Vol. 34. – P. 3978–3987.
177. Bilbo, S. D. A model for the induction of autism in the ecosystem of the human body: the anatomy of a modern pandemic? / S. D. Bilbo, C. D. Nevison, W. Parker // *Microbial Ecology in Health and Disease*. – 2015. – Vol. 26. – P. 26253
178. Brain Opioid Activity and Oxidative Injury: Different Molecular Scenarios Connecting Celiac Disease and Autistic Spectrum Disorder / D. D. Liberto, A. D'Anneo, D. Carlisi [et al.]. – DOI 10.3390/brainsci10070437 // *Brain Sciences*. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. 437.
179. Bridging the Gap Between Physical Health and Autism Spectrum Disorder / R. Sala, L. Amet, N. Blagojevic-Stokic [et al.]. – DOI 10.2147/NDT.S251394 // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2020. – Vol. 16. – P. 1605–1618.
180. Brief report: association between behavioral features and gastrointestinal problems among children with autism spectrum disorder / M. J. Maenner, C. L. Arneson, S. E. Levy [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2012. – Vol. 42. – P. 1520–1525.
181. Brief report: Bone fractures in children and adults with autism spectrum disorders / A. M. Neumeyer, J. A. O'Rourke, A. Massa [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2015. – Vol. 45. – P. 881–887.
182. Buie, T. Potential etiologic factors of microbiome disruption in autism / T. Buie // *Clinical Therapeutics*. – 2015 – Vol. 37, № 5. – P. 976–983.
183. Buie, T. The relationship of autism and gluten / T. Buie // *Clinical Therapeutics*. – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 578–583.
184. Campbell, D. J. Early generalized overgrowth in autism spectrum disorder: prevalence rates, gender effects, and clinical outcomes / D. J. Campbell, J. Chang, K. Chawarska // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2014. – Vol. 53. – P. 1063–1073.
185. Cekici, H. Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review / H. Cekici, N. Sanlier // *Nutritional Neuroscience*. – 2017. – № 8. – P. 1–11.
186. Celiac Crisis: an unusual presentation of gluten-sensitive enteropathy / R. R. do Vale, N. D. S. Conci, A. P. Santana [et al.] // *Autopsy and Case Reports*. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. e2018027.
187. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: A new burden? / K. Barada, A. Bitar, M. Mokadem, J. G. Hashash // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16, № 12. – P. 1449–1457.
188. Celiac Disease Presenting with Peripheral Neuropathy in Children: A Case Report / A. Pacitto, A. Paglino, L. Di Genova [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2017. – Vol. 14, № 7. – P. 785–792.

189. Cell polarity–determining proteins Par–3 and PP–1 are involved in epithelial tight junction defects in coeliac disease / M. Schumann, D. Gunzel, N. Buergel [et al.] // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 2. – P. 220–228.
190. Chaidez, V. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development / V. Chaidez, R. L. Hansen, I. Hertz–Picciotto // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2014. – Vol. 44. – P. 1117–1127.
191. Claudin–2 Expression Levels in Ulcerative Colitis: Development and Validation of an In–Situ Hybridisation Assay for Therapeutic Studies Price / K. Randall, N. Henderson, J. Reens [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 9. – e0162076.
192. Coeliac disease and glutenavoidance in New Zealand children / P. Tanpowpong, T. R. Ingham, P. K. Lampshire [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2012. – Vol. 97. – P. 126.
193. Coeliac disease presenting with chorea / S. Lefter, L. Corcoran, E. McAuliffe [et al.]. – DOI 10.1136/practneuro-2019-002396 // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2020. – Vol. 20, № 2. – P. 144–147.
194. Contact Dermatitis Due to Nickel Allergy in Patients Suffering from Non–Celiac Wheat Sensitivity / A. D’Alcamo, P. Mansueto, M. Soresi [et al.]. – DOI 10.3390/nu9020103 // *Nutrients*. – 2017. – Vol. 9, № 2. – P. 103.
195. Correlation between Nutrition and Symptoms: Nutritional Survey of Children with Autism Spectrum Disorder in Chongqing, China / X. Liu, J. Liu, X. Xiong [et al.] // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8, № 5. – E294.
196. Croall, I. D. Gluten and Autism Spectrum Disorder / I. D. Croall, N. Hoggard, M. Hadjivassiliou. – DOI 10.3390/nu13020572 // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 572.
197. Cross–sectional observational study of 208 patients with non–classical urea cycle disorders / C. Rüegger, M. Linder, D. Ballhausen [et al.] // *The Journal of Inherited Metabolic Disease*. – 2014. – Vol. 37. – P. 21–30.
198. Cryptic genetic gluten intolerance revealed by intestinal antitransglutaminase antibodies and response to gluten–free diet / T. Not, F. Ziberna, S. Vatta [et al.] // *Gut*. – 2011. – Vol. 60, № 11. – P. 1487–1493.
199. Czaja–Bulsa, G. Non coeliac gluten sensitivity – A new disease with gluten intolerance / G. Czaja–Bulsa // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 189–194.
200. Dermatitis Herpetiformis as the Initial Presentation of Primary Biliary Cholangitis in a Male with Gluten Sensitivity / C. Philips, R. Paramaguru, D. A. Indiran, P. Augustine. – DOI 10.7759/cureus.1247 // *Cureus*. – 2017. – Vol. 9, № 5. – |P. e1247.
201. Dermatitis herpetiformis: a cutaneous manifestation of coeliac disease / P. Collin, T. T. Salmi, K. Hervonen [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 49. – P. 23–31.
202. Developmental–behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co–occurring gastrointestinal symptoms / B. Restrepo, K. Angkustsiri, S.

- L. Taylor [et al.]. – DOI 10.1002/aur.2354 // *Autism Research*. – 2020. – Vol. 13, № 10. – P. 1778–1789.
203. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology / J. F. Ludvigsson, J. C. Bai, F. Biagi [et al.] // *Gut*. – 2014. – Vol. 63, № 8. – P. 1210–1228.
204. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity / L. Elli, F. Branchi, C. Tomba [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21, № 23. – P. 7110–7119.
205. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria / C. Catassi, L. Elli, B. Bonaz [et al.] // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7. – P. 4966–4977/
206. Dietary Adequacy of Children with Autism Compared to Controls and the Impact of Restricted Diet / J. Graf-Myles, C. Farmer, A. Thurm [et al.] // *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 449–459.
207. Dietary and Supplement-Based Complementary and Alternative Medicine Use in Pediatric Autism Spectrum Disorder / M. S. Trudeau, R. F. Madden, J. A. Parnell [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 8. – P. 1783.
208. Dietary intake and plasma levels of choline and betaine in children with autism spectrum disorders / J. C. Hamlin, M. Pauly, S. Melnyk [et al.]. – DOI 10.1155/2013/578429 // *Autism Research and Treatment*. – 2013. – 578429.
209. Dietary Patterns and Body Mass Index in Children with Autism and Typically Developing Children / E. W. Evans, A. Must, S. E. Anderson [et al.] // *Research in Autism Spectrum Disorders*. – 2012. – № 6. – P. 399–405.
210. Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children / H.M.R.T. Parracho, M. O. Bingham, G. R. Gibson, A. L. McCartney // *Journal of Medical Microbiology*. – 2005. – Vol. 54. – P. 987–991.
211. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: Effect of age, gluten diet, and disease / E. Nistal, A. Caminero, A. R. Herrán [et al.] // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2012. – Vol. 18. – P. 649–656.
212. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms / D. R. Rose, H. Yang, G. Serena [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbi.2018.03.025 // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2018. – Vol. 70. – P. 354–368.
213. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: Gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease / A. Sapone, K. M. Lammers, G. Mazzarella [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2010. – Vol. 152. – P. 75–80.
214. Differential regulation of claudin-2 and claudin-15 expression in children and adults with malabsorptive disease / L. D. M. Ong, S. Yeruva, A. Sailer [et al.] // *Lab Invest*. – 2020. – Vol. 100, № 3. – P. 483–490.



215. Ding, H. T. Gut microbiota and autism: key concepts and findings / H. T. Ding, Y. Taur, J. T. Walkup // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2017. – Vol. 47. – P. 480–489.
216. Does nutritional intake differ between children with autism spectrum disorders and children with typical development? / A. C. Herndon, C. DiGuseppi, S. L. Johnson [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2009. – Vol. 39. – P. 212–222.
217. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: Molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC* / R. Di Cagno, M. De Angelis, I. De Pasquale [et al.] // *Microbiology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 219.
218. Effect of a ketogenic diet on autism spectrum disorder: A systematic review / K. Castro, L. S. Faccioli, D. Baronio [et al.] // *Research in Autism Spectrum Disorders*. – 2015. – Vol. 20. – P. 31–38.
219. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity / J. Hollon, E. L. Puppa, B. Greenwald [et al.] // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 1565–1576.
220. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial / F. Ghalichi, J. Ghaemmaghami, A. Malek, A. Ostadrahimi // *World Journal of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 436–442.
221. Effects of Diet, Nutrition, and Exercise in Children With Autism and Autism Spectrum Disorder: A Literature Review / S. Doreswamy, A. Bashir, J. E. Guarecuco [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – e12222.
222. Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial / E. Santocchi, L. Guiducci, M. Prosperi [et al.]. – DOI 10.3389/fpsyt.2020.550593 // *Front Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 550593.
223. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease / S. Husby, S. Koletzko, I. R. Korponay-Szabó [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2012. – Vol. 54, № 1. – P. 136–160.
224. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders / A. Al-Toma, U. Volta, R. Auricchio [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2019. – Vol. 7, № 5. – P. 583–613.
225. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report / T. Buie, D. B. Campbell, G. J. Fuchs [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125, Suppl. 1. – P. S1–18.
226. Evans, K. E. What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis? / K. E. Evans, D. S. Sanders // *Journal of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 269, № 6. – P. 572–581.

227. Evolution of nonspecific duodenal lymphocytosis over 2 years of follow-up / G. Losurdo, D. Piscitelli, A. Giangaspero [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – P. 7545–7552.
228. Fasano, A. Leaky gut and autoimmune diseases / A. Fasano // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 71–78.
229. Fasano, A. Zonulin regulation of tight junctions, and autoimmune diseases / A. Fasano // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 1258. – P. 25–33.
230. Feeding Problems and Nutrient Intake in Children with and without Autism: A Comparative Study / P. Malhi, L. Venkatesh, B. Bharti, P. Singhi // *Indian Journal of Pediatrics*. – 2017. – Vol. 84. – P. 283–288.
231. Feeding symptoms, dietary patterns, and growth in young children with autism spectrum disorders / A. Emond, P. Emmett, C. Steer, J. Golding // *The Journal of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126. – P. e337–e342.
232. Finegold, S. M. *Desulfovibrio* species are potentially important in regressive autism / S. M. Finegold // *Medical Hypotheses*. – 2011. – Vol. 77, № 2. – P. 270–274.
233. Food selectivity in children with autism spectrum disorders and typically developing children / L. G. Bandini, S. E. Anderson, C. Curtin [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. – 2010. – Vol. 157. – P. 259–264.
234. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism / M. H. Zimmer, L. C. Hart, P. Manning-Courtney [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2012. – Vol. 42. – P. 549–556.
235. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences / M. S. Trivedi, J. S. Shah, S. A. Mughairy [et al.] // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2014. – Vol. 25, № 10. – P. 1011–1018.
236. Fu, S.–C. Exploring the Association of Autism Spectrum Disorders and Constipation through Analysis of the Gut Microbiome / S.–C. Fu, C.–H. Lee, H. Wang. – DOI 10.3390/ijerph18020667 // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 667.
237. GABA production and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota / R. Yunes, E. Poluektova, M. Dyachkova [et al.] // *Anaerobe*. – 2016. – Vol. 42. – P. 197–204.
238. Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda / D. L. Coury, P. Ashwood, A. Fasano [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130, Suppl. 2. – P. S160–168.
239. Gastrointestinal microbiota and metabolite biomarkers in children with autism spectrum disorders / L. Wang, M. A. Conlon, C. T. Christophersen [et al.] // *Biomarkers in Medicine*. – 2014. – Vol. 8. – № 3. – P. 331–344.
240. Gastrointestinal Symptoms and Feeding Problems and Their Associations with Dietary Interventions, Food Supplement Use, and Behavioral Characteristics in a Sample of Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders / K. Babinska, H. Celusakova, I. Belica [et al.]. – DOI

- 10.3390/ijerph17176372 // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 17. – P. 6372.
241. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis / B. O. McElhenny, C. McCracken, S. Karpen, W. G. Sharp // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, № 5. – P. 872–883.
242. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a review of the literature on ascertainment and prevalence / C. Hologue, C. Newill, L. Lee [et al.] // *Autism Research*. – 2018. – Vol. 11. – P. 24–36.
243. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis / P. Singh, A. Arora, T. A. Strand [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2018. – Vol. 16. – P. 823–836.
244. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder / H. D. Pusponogoro, S. Ismael, A. Firmansyah [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2015. – Vol. 104, № 11. – P. 500–505.
245. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review / A. Piwowarczyk, A. Horvath, J. Łukasik [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2018. – Vol. 57, № 2. – P. 433–440.
246. Gluten ataxia is better classified as non-celiac gluten sensitivity than as celiac disease: a comparative clinical study / L. Rodrigo, C. Hernández-Lahoz, E. Lauret [et al.] // *Immunologic Research*. – 2016. – Vol. 64. – P. 558–564.
247. Gluten Psychosis: Confirmation of a New Clinical Entity / E. Lionetti, S. Leonardi, C. Franzonello [et al.] // *Nutrients*. – 2015. – № 7. – P. 5532–5539.
248. Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports / S. Jacob, M. Zarei, A. Kenton, H. Allroggen // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76. – P. 1028–1030.
249. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: a systematic review / A. Mulloy, R. Lang, M. O'Reilly [et al.] // *Research in Autism Spectrum Disorders*. – 2010. – № 4. – P. 328–339.
250. Gogou, M. Whether therapeutic diet a new additional option in the management of autism spectrum disorder? / M. Gogou, G. Kolios // *The Journal of Pediatrics*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 215–223.
251. Goof, P. Autism and propionic acid / P. Goof // *AO Autism*. – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 12–16.
252. Gut bacteria in children with autism spectrum disorders: challenges and promise of studying how a complex community influences a complex disease / R. Krajmalnik-Brown, C. Lozupone, D. W. Kang, J. B. Adams // *Microbial Ecology in Health and Disease*. – 2015. – Vol. 26. – P. 26914.
253. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience / J. Foster, M. Lyte, E. Meyer, J. Cryan // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 19, № 5. – P. 1–7.
254. Gut microbiota in autism and mood disorders / F. Mangiola, G. Ianiro, F. Francesco [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 361–368.
255. Gut-Induced Inflammation during Development May Compromise the Blood-Brain Barrier and Predispose to Autism Spectrum Disorder / R. S.

- Eshraghi, C. Davies, R. Iyengar [et al.]. – DOI 10.3390/jcm10010027 // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 27.
256. High Proportions of People With Nonceliac Wheat Sensitivity Have Autoimmune Disease or Antinuclear Antibodies / A. Carroccio, A. D'Alcamo, F. Cavataio [et al.] // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 596–603.
257. HLA–DQ Genotyping, Duodenal Histology, and Response to Exclusion Diet in Autistic Children With Gastrointestinal Symptoms / C. Alessandria, G. P. Caviglia, D. Campion [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2019. – Vol. 69, Issue 1. – P. 39–44.
258. HLA–DQ2/DQ8 frequency in adult patients with celiac disease, their first-degree relatives, and normal population in Turkey / Ş. M. Özgenel, T. Temel, H. Ü. Teke [et al.] // *Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 321–325.
259. Holmes, G. K. T. Epidemiology of coeliac disease in a single centre in Southern Derbyshire 1958–2014 / G. K. T. Holmes, A. Muirhead // *BMJ Open Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. e000137.
260. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin–2 / A. Tripathi, K. M. Lammers, S. Goldblum [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – Vol. 106, № 39. – P. 16799–16804.
261. Impaired carbohydrate digestion and transport and mucosal dysbiosis in the intestines of children with autism and gastrointestinal disturbances / B. L. Williams, M. Hornig, T. Buie [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 9. – P. e24585.
262. Incidence of celiac disease in Poland – multicenter study / A. Szaflarska–Popławska, K. Karczewska, A. Żabka, E. Łoś–Rycharska // *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dz.* – 2009. – Vol. 11. – P. 111–116.
263. Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder / L. Wang, C. T. Christophersen, M. J. Sorich [et al.] // *Molecular Autism*. – 2013. – Vol. 4, № 1. – P. 42.
264. Increased ileal bile acid binding protein and galectin–9 are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / X. Wang, Y. Niu, C. X. Yue [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2019. – Vol. 119. – P. 102–106.
265. Increased zonulin serum levels and correlation with symptoms in non–celiac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome with diarrhea / M. R. Barbaro, C. Cremon, G. Caio [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2014. – № 2, Suppl. 1. – A555.
266. Increasing incidence of celiac disease in a North American population / J. F. Ludvigsson, A. Rubio-Tapia, C. T. van Dyke [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 108, № 5. – P. 818–824.
267. Influence of low FODMAP and gluten–free diets on disease activity and intestinal microbiota in patients with non–celiac gluten sensitivity / W.

- Dieterich, D. Schuppan, M. Schink [et al.] // *Clinical Nutrition* Edinburg Scotland. – 2019. – Vol. 38. – P. 697–707.
268. Inomata, N. Wheat allergy / N. Inomata // *Current Opinion in Allergy Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 238–243.
269. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease / M. Uhde, M. Ajamian, G. Caio [et al.]. – DOI 10.1136/gutjnl-2016-311964 // *Gut*. – 2016. – № 12. – P. 1930-1937.
270. Intestinal Fatty Acid Binding Protein, a Biomarker of Intestinal Barrier, is Associated with Severity of Psoriasis / M. Sikora, A. Stec, M. Chrabaszc [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, № 7. – E1021.
271. Is I-FABP not only a marker for the detection abdominal injury but also of hemorrhagic shock in severely injured trauma patients? / M. Voth, T. Lustenberger, B. Relja, I. Marzi // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2019. – Vol. 21. – P. 14–49.
272. Jen, M. Syndromes associated with nutritional deficiency and excess / M. Jen, A. C. Yan // *Clinical Dermatology*. – 2010. – Vol. 28. – P. 669–685.
273. Jones, A. L. The Gluten-Free Diet: Fad or Necessity? / A. L. Jones // *Diabetes Spectr. Publ. Am. Diabetes Assoc.* – 2017. – Vol. 30. – P. 118–123.
274. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study / O. El-Rashidy, F. El-Baz, Y. El-Gendy [et al.] // *Metabolic Brain Disease*. – 2017. – Vol. 32. – P. 1935–1941.
275. Lange, K.W. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism / K. W. Lange, J. Hauser, A. Reissmann // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. – 2015. – Vol. 18, № 6. – P. 572–575.
276. Leffler, D. A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease / D. A. Leffler, P. H. Green, A. Fasano // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2015. – № 12. – P. 561–571.
277. Leonard, M. US perspective on gluten-related diseases / M. Leonard, B. Vasagar // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. – 2014. – № 7. – P. 25–37.
278. Level of vitamins D, parathormone, bone tissue metabolites in children with coeliac disease and bone fractures / L. Ya. Klimov, L. M. Abramskaya, I. N. Zakharova [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2019. – Vol. 69, № S1. – P. 158.
279. Lockner, D. W. Dietary intake and parents' perception of mealtime behaviors in preschool-age children with autism spectrum disorder and in typically developing children / D. W. Lockner, T. K. Crowe, B. J. Skipper // *Journal of the American Dietetic Association*. – 2008. – Vol. 108. – P. 1360–1363.
280. Low folate and vitamin B12 nourishment is common in Omani children with newly diagnosed autism / Y. M. Al-Farsi, M. I. Waly, R. C. Deth [et al.] // *Nutrition*. – 2013. – Vol. 29. – P. 537–541.
281. Lymphocytic duodenitis or microscopic enteritis and gluten-related conditions: what needs to be explored? / E. Ierardi, G. Losurdo, A. Iannone [et al.] // *Annals of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 30. – P. 380–392.

282. Maladaptive behavior and gastrointestinal disorders in children with autism spectrum disorder / H. D. Pusponero, S. Ismael, S. Sastroasmoro [et al.] // *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. – 2015. – Vol. 18. – P. 230–237.
283. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism / N. M. Lau, P. H. R. Green, A. K. Taylor [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 6. – e66155.
284. May the assessment of baseline mucosal molecular pattern predict the development of gluten related disorders among microscopic enteritis? / G. Losurdo, F. Giorgio, D. Piscitelli [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22. – P. 8017–8025.
285. Measures of gluten-related reactivity in children with autism spectrum disorders in the absence of overt gastrointestinal symptoms: a pilot study from the United Arab Emirates / M. Abdel-Maksoud, D. Aly El-Gabry, T. Al Kayoumi [et al.]. – DOI 10.1177/0300060520952655 // *The Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48, № 9. – 0300060520952655.
286. Medical technology decisions in The Netherlands: how to solve the dilemma of technology foresight versus market research? / T. J. B. M. Postma, J. C. Alers, S. Terpstra [et al.] // *Technol. Forecast Soc. Chang.* – 2007. – № 4. – 1823–1833.
287. Mesleh, A. G. Paving the Way toward Personalized Medicine: Current Advances and Challenges in Multi-OMICS Approach in Autism Spectrum Disorder for Biomarkers Discovery and Patient Stratification / A. G. Mesleh, S. A. Abdulla, O. El-Agnaf. – DOI 10.3390/jpm11010041 // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 41.
288. Metabolomics as a tool for discovery of biomarkers of autism spectrum disorders / P. R. West, D. G. Amaral, P. Bais [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0112445 // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – e112445.
289. Mohan, M. Gluten and Neurodegeneration: A Case for Preclinical Studies / M. Mohan, C. M. Okeoma, K. Sestak. – DOI 10.3390/ijms21155407 // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, № 15. – P. 5407.
290. Mooney, P. D. Coeliac disease / P. D. Mooney, M. Hadjivassiliou, D. S. Sanders // *British Medical Journal*. – 2014. – Vol. 348. – P. 1561.
291. Murphy, A. K. Celiac Disease in an Adult Presenting as Behavioral Disturbances / A. K. Murphy, J. A. Norton, B. R. Pflederer. – DOI 10.12659/AJCR.928337 // *The American Journal of Case Reports*. – 2020. – Vol. 21. – e928337–1–e928337–5.
292. Myopathy associated with gluten sensitivity / M. Hadjivassiliou, A. K. Chattopadhyay, R. A. Grünewald [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2007. – Vol. 35. – P. 443–450.
293. Neurological Dysfunction in Coeliac Disease and Non-Coeliac Gluten Sensitivity / M. Hadjivassiliou, D. G. Rao, R. A. Grünewald [et al.] // *The*

- American Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 111, № 4. – P. 561–567.
294. Neurological manifestations of atypical celiac disease in childhood / Ç. G. Sel, E. Aksoy, A. Aksoy [et al.] // *Acta Neurologica Belgica*. – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 719–727.
295. New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease (ESPAGHN 2020). – URL: <https://espghan.info/files/New%20Guidelines%20for%20the%20Diagnosis%20of%20Paediatric%20Coeliac%20Disease.pdf>. – Text: electronic.
296. New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non–Coeliac/Non–Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence / V. Leccioli, M. Oliveri, M. Romeo [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – № 9. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707675/>. – Text: electronic.
297. Non–Celiac Gluten Sensitivity in the Context of Functional Gastrointestinal Disorders / M. R. Barbaro, C. Cremon, D. Wrona [et al.]. – DOI 10.3390/nu12123735 // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3735.
298. Non–Celiac Gluten Sensitivity: A Review / A. Roszkowska, M. Pawlicka, A. Mroczek [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55, № 6. – P. 222.
299. Non–celiac gluten/wheat sensitivity (NCGS)—a currently undefined disorder without validated diagnostic criteria and of unknown prevalence: position statement of the task force on food allergy of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) / I. Reese, C. Schäfer, J. Kleine–Tebbe [et al.] // *Allergo Journal International*. – 2018. – Vol. 27, № 5. – P. 147–151.
300. Non–celiac wheat sensitivity diagnosed by double–blind placebo–controlled challenge: exploring a new clinical entity / A. Carroccio, P. Mansueto, G. Iacono [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 107. – P. 1898–1906.
301. Non–tight junction–related function of claudin–7 in interacting with integrin $\beta$ 1 to suppress colorectal cancer cell proliferation and migration / W. Li, C. Xu, K. Wang [et al.] // *Cancer Management and Research*. – 2019. – № 11. – P. 1443–1451.
302. Nutrient intake from food in children with autism / S. L. Hyman, P. A. Stewart, B. Schmidt [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 130. – P. S145–S153.
303. Nutritional Impact of a Gluten–Free Casein–Free Diet in Children with Autism Spectrum Disorder / S. Marí–Bauset, A. Llopis–González, I. Zazpe [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2016. – Vol. 46, № 2. – P. 673–684.
304. Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): A case–control study / S. Marí–Bauset, A. Llopis–González, I. Zazpe–García [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2015. – Vol. 45. – P. 203–212.
305. Oral Human Immunoglobulin for Children with Autism and Gastrointestinal Dysfunction: A Prospective, Open–Label Study / C. Schneider, R. Melmed, L.

- Barstow [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2006 – Vol. 36 – P. 1053–1064.
306. Ortiz, C. Celiac disease, non celiac gluten sensitivity and wheat allergy: Comparison of 3 different diseases triggered by the same food / C. Ortiz, R. Valenzuela, A. Lucero // *Review Chilena De Pediatria*. – 2017. – Vol. 88. – P. 417–423.
307. Oxentenکو, A. S. Celiac Disease: Ten Things That Every Gastroenterologist Should Know / A. S. Oxentenکو, J. A. Murray // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – Vol. 13, № 8. – P. 1396–1404.
308. Pan, P.–Y. The Association Between Somatic Health, Autism Spectrum Disorder, and Autistic Traits / P.–Y. Pan, K. Tammimies, S. Bölte. – DOI 10.1007/s10519–019–09986–3 // *Behavior Genetics*. – 2020. – Vol. 50, № 4. – P. 233–246.
309. Pangborn, J. B. Nutritional supplement use for autistic spectrum disorder / J. B. Pangborn. – San Diego : CA: Autism research institute, 2013. – 202 p..
310. Parent–reported gastro–intestinal symptoms in children with autism spectrum disorders / S. Chandler, I. Carcani–Rathwell, T. Charman [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2013. – Vol. 43. – P. 2737–2747.
311. Patent № 8962042USA The United States of America, DI US 20160206671 A1, 20170246231 A9. Methods for treating neurological disorders using nutrient compositions : № 13876108: Filing. 24.02.2015 : Publication. 21.09.207 / Geng L.
312. Pennesi, C. M. Effectiveness of the gluten–free, casein–free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report / C. M. Pennesi, L. C. Klein // *Nutritional Neuroscience*. – 2012. – Vol. 15, № 2. – P. 85–91.
313. Performance of anti – deamidated gliadin peptides antibodies in coeliac disease diagnosis / W. Sakly, A. Mankaï, A. Ghdess [et al.]. – DOI 10.1016/j.clinre.2012.01.008 // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2012. – Vol. 36, № 6. – P. 598–603.
314. Pitfalls in the Diagnosis of Coeliac Disease and Gluten–Related Disorders / A. Schiepatti, J. Savioli, M. Venero [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. 1711.
315. Prevalence and Characterization of Self–Reported Gluten Sensitivity in The Netherlands / T. van Gils, P. Nijeboer, C. E. Ijssennagger [et al.] // *Nutrients*. – 2016. – № 8. – E714.
316. Prevalence of CD in Egyptian children disputes the east –west agriculture – dependent spread of the disease / M. Abu–Zekry, D. Kryszak, M. Diab [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2008. – Vol. 47. – P. 136–140.
317. Priyanka, P. The Role of a Low Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyol Diet in Nonceliac Gluten Sensitivity / P. Priyanka, S. Gayam, J. T. Kupec. – DOI: 10.1155/2018/1561476 // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2018. – 1561476.



318. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP / M. P. M. Adriaanse, A. Mubarak, R. G. Riedl [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 8671.
319. Rahmoune, H. Autism & Gluten: The Proof By Regression! / H. Rahmoune, N. Boutrid // *Pediatric Neurology Briefs*. – 2018. – Vol. 32. – P. 9.
320. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity – an exploratory clinical study / S. L. Peters, J. R. Biesiekierski, G. W. Yelland [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2014. – Vol. 39. – P. 1104–1112.
321. Razafindralambo, H. Gluten Intolerance as Potential Target for Managing Autism Spectrum Disorders: Towards Innovative Dietary Approaches / H. Razafindralambo, A. Razafindralambo // *Food Science and Technology Research*. – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. 1–4.
322. Recent advances in understanding non-coeliac gluten sensitivity / M. R. Barbaro, C. Cremon, V. Stanghellini, G. Barbara // *F1000 Research*. – 2018. – № 7. – P. 1631.
323. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs / T. Buie, G. J. Fuchs, G. T. Furuta [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 125, Suppl. 1. – P. S19–29.
324. Reduced bone cortical thickness in boys with autism or autism spectrum disorder / M. L. Hediger, L. J. England, C. A. Molloy [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2008. – Vol. 38. – P. 848–856.
325. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children / D. W. Kang, J. G. Park, Z. E. Ilhan [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 7. – e68322.
326. Rising incidence of celiac disease in the Netherlands; an analysis of temporal trends from 1995 to 2010 / J. P. Burger, E. A. Roovers, J. P. Drenth [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 49, № 8. – P. 933–941.
327. Role of Milk-Derived Opioid Peptides and Proline Dipeptidyl Peptidase-4 in Autism Spectrum Disorders / B. Jarmołowska, M. Bukało, E. Fiedorowicz [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11, № 1. – P. 87.
328. Schmitt, L. A Comparison of Nutrient Intake and Eating Behaviors of Boys with and Without Autism / L. Schmitt, C. Heiss, E. Campbell // *Top. Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 23. – P. 23–31.
329. Schyum, A. C. Serological testing for celiac disease in adults / A. C. Schyum, J. J. Rumessen // *United European Gastroenterology Journal*. – 2013. – Vol. 1, № 5. – P. 319–325.
330. Screening and combining serum biomarkers to improve their diagnostic performance in the detection of intestinal barrier dysfunction in patients after major abdominal surgery / C. Kong, S. M. Li, H. Yang [et al.] // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 16, № 7. – P. 388.

331. Self-Reported Non-Celiac Wheat Sensitivity in High School Students: Demographic and Clinical Characteristics / A. Carroccio, O. Giambalvo, F. Blasca [et al.] // *Nutrients*. – 2017. – № 9. – E771.
332. Sergi, C. Non-celiac wheat sensitivity: rationality and irrationality of a gluten-free diet in individuals affected with non-celiac disease: a review / C. Sergi, V. Villanacci, A. Carroccio. – DOI 10.1186/s12876-020-01568-6 // *BMC Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 5.
333. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies / M. P. Adriaanse, G. J. Tack, V. L. Passos [et al.] // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2013. – Vol. 37, № 4. – P. 482–490.
334. Serum I-FABP Detects Gluten Responsiveness in Adult Celiac Disease Patients on a Short-Term Gluten Challenge / M. P. Adriaanse, D. A. Leffler, C. P. Kelly [et al.] // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 111, № 7. – P. 1014–1022.
335. Serum Intestinal Fatty Acid-Binding Protein in the Noninvasive Diagnosis of Celiac Disease / I. B. Oldenburger, V. M. Wolters, T. Kardol-Hoefnagel [et al.] // *Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 126, № 3. – P. 186–190.
336. Serum zonulin as a marker of intestinal mucosal barrier function: May not be what it seems / M. Ajamian, D. Steer, G. Rosella, P. R. Gibson // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – e0210728.
337. Shared metabolic and immuneinflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders / L. De Melo, S. Nunes, G. Anderson [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78. – P. 34–50.
338. Shattock, P. Opioid peptides and dipeptidyl 1 peptidase in autism / P. Shattock, M. Hooper, R. Waring // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2004. – № 46. – P. 357.
339. Sicherer, S. H. Food Allergy / S. H. Sicherer, H. A. Sampson // *Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 125, Suppl. 2. – P. S116–125.
340. Small Amounts of Gluten in Subjects with Suspected Nonceliac Gluten Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial / A. Di Sabatino, U. Volta, C. Salvatore [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 13. – P. 1604–1612.
341. Small intestinal alterations in severely obese hyperglycemic subjects / F. J. Verdam, J. W. Greve, S. Roosta [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 379–383.
342. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification / A. Sapone, J. C. Bai, C. Ciacci [et al.] // *BMC Medicine*. – 2012. – № 10. – P. 13.
343. Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity / U. Volta, M. T. Bardella, A. Calabrò [et al.] // *BMC Medicine*. – 2014. – № 12. – P. 85.

344. Study on Aberrant Eating Behaviors, Food Intolerance, and Stereotyped Behaviors in Autism Spectrum Disorder / C. Li, Y. Liu, H. Fang [et al.]. – DOI 10.3389/fpsy.2020.493695 // *Front Psychiatry*. – 2020. – № 11. – P. 493695.
345. Stunting Is Preceded by Intestinal Mucosal Damage and Microbiome Changes and Is Associated with Systemic Inflammation in a Cohort of Peruvian Infants / M. Zambruni, T. J. Ochoa, A. Somasunderam [et al.] // *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2019. – Vol. 101, № 5. – P. 1009–1017.
346. Sun, Z. Findings in normal rats following administration of gliadorphin-7 (GD-7) / Z. Sun, R. Cade // *Peptides*. – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 321–324.
347. T Helper Lymphocyte and Mast Cell Immunohistochemical Pattern in Nonceliac Gluten Sensitivity / G. Losurdo, D. Piscitelli, F. Pezzuto [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2017. – 5023680.
348. Tan, Y. Parent-reported prevalence of food allergies in children with autism spectrum disorder: National health interview survey, 2011–2015 / Y. Tan, S. Thomas, B. K. Lee. – DOI 10.1002/aur.2106 // *Autism Research Institute*. – 2019. – Vol. 12, № 5. – P. 802–805.
349. Tanveer, M. Non-Celiac Gluten Sensitivity: A Systematic Review / M. Tanveer, A. Ahmed // *Journal of the College of Physicians and Surgeons - Pakistan*. – 2019. – Vol. 29. – P. 51–57.
350. The association between emotional and behavioral problems and gastrointestinal symptoms among children with high-functioning autism / C. A. Mazefsky, D. R. Schreiber, T. M. Olin, N. J. Minshew // *Autism*. – 2014. – Vol. 18. – P. 493–501.
351. The Challenge of Treatment in Potential Celiac Disease / C. M. Trovato, M. Montuori, F. Valitutti [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2019. – № 20. – P. 8974751.
352. The Contribution of Gut Microbiota–Brain Axis in the Development of Brain Disorders / J. Maiuolo, M. Gliozzi, V. Musolino [et al.]. – DOI 10.3389/fnins.2021.616883 // *Frontiers in Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – P. 616883.
353. The distribution of HLA DQ2 and DQ8 haplotypes and their association with health indicators in a general Danish population / L. L. Kårhus, B. H. Thuesen, T. Skaaby [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2018. – Vol. 6, № 6. – P. 866–878.
354. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Keller, M. L. Rimestad, J. F. Rohde [et al.]. – DOI 10.3390/nu13020470 // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 2. – P. 470.
355. The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism / S. L. Hyman, P. A. Stewart, J. Foley [et al.] // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. – 2016. – Vol. 46. – P. 205–220.
356. The gut microbiota and autism spectrum disorders/ Q. Li, Y. Han, A.B.C. Dy, R. J. Hagerman // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2017. – № 11. – P. 120.

357. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? / J. West, R. F. Logan, P. G. Hill, K. T. Khaw // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – № 5. – P. 59–62.
358. The Natural History of Wheat Allergy / C. A. Keet, E. C. Matsui, G. Dhillon [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2009. – Vol. 102. – P. 410–415.
359. The Occurrence of Antibodies Against Gluten in Children with Autism Spectrum Disorders Does Not Correlate with Serological Markers of Impaired Intestinal Permeability / J. Józefczuk, E. Konopka, J. B. Bierła [et al.] // *Journal of Medicinal Food*. – 2018. – Vol. 21, № 2. – P. 181–187.
360. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project / K. Mustalahti, C. Catassi, A. Reunanen [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2010. – № 42. – P. 587–595.
361. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder / E. Rubenstein, L. Schieve, C. Bradley [et al.]. – DOI 10.1002 / aur.1896 // *Autism Research Institute*. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 185–193.
362. The Prognosis of Wheat Hypersensitivity in Children / A. Kotaniemi-Syrjanen, K. Palosuo, T. Fartti [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2010. – Vol. 21, № 2, Pt. 2. – P. e421–428.
363. The Prognostic Value of Endotoxemia and Intestinal Barrier Biomarker ZO–1 in Bacteremic Sepsis / S. F. Assimakopoulos, K. Akinosoglou, A. L. de Lastic [et al.] // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2019. – Vol. 19. – 30359–3.
364. The ScanBrit randomised, controlled, single–blind study of a gluten– and casein–free dietary intervention for children with autism spectrum disorders / P. Whiteley, D. Haracopos, A.–M. Knivsberg [et al.] // *Nutritional Neuroscience*. – 2010. – Vol. 13. – P. 87–100.
365. Tonutti, E. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity / E. Tonutti, N. Bizzaro // *Autoimmunity Reviews*. – 2014. – Vol. 13, № 4–5. – P. 472–476.
366. Vojdani, A. The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities / A. Vojdani, D. Kharrazian, P. S. Mukherjee. – DOI 10.3390/nu6010015 // *Nutrients*. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 15–36.
367. Wheat allergy: a double–blind, placebo–controlled study in adults / J. Scibilia, E. A. Pastorello, G. Zisa [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 117, № 2. – P. 433–439.
368. Withdrawn: Gluten– and casein–free diets for autistic spectrum disorder / C. Millward, M. Ferriter, S. J. Calver, G. G. Connell–Jones // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – № 4. – CD003498.
369. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. – URL: <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>. – Text: electronic.

370. Zhernakova, A. The autoimmune puzzle – shared and specific genetics of immune-related disease / A. Zhernakova. – Utrecht : Gildeprint Drukkerijen, 2009. – 304 p.
371. Zonulin-Dependent Intestinal Permeability in Children Diagnosed with Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Asbjornsdottir, H. S. Norradottir, E. Andresdottir [et al.]. – DOI 10.3390/nu12071982 // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 1982.

## АНКЕТА

1. ФИО ребенка: \_\_\_\_\_
2. Возраст: \_\_\_\_\_
3. Стаж заболевания (РАС): \_\_\_\_\_
4. Рост ребенка \_\_\_\_\_ см; Масса тела \_\_\_\_\_ кг;
5. Беспокоят ли ребенка боли в животе?
  - 0 – не беспокоит / 1-2 раза за период наблюдения
  - 1 – беспокоит реже раза в месяц
  - 2 – частота проявлений 1-2 раза в месяц
  - 3 – частота проявлений 3 - 4 раза в месяц
  - 4 – частоте проявлений 5 и более раз в месяц
6. Бывают ли у Вашего ребенка расстройства стула по типу запора?
  - 0 – не беспокоит / 1-2 раза за период наблюдения
  - 1 – беспокоит реже раза в месяц
  - 2 – частота проявлений 1-2 раза в месяц
  - 3 – частота проявлений 3 - 4 раза в месяц
  - 4 – частоте проявлений 5 и более раз в месяц
7. Бывают ли у Вашего ребенка расстройства стула по типу диареи (поноса)?
  - 0 – не беспокоит / 1-2 раза за период наблюдения
  - 1 – беспокоит реже раза в месяц
  - 2 – частота проявлений 1-2 раза в месяц
  - 3 – частота проявлений 3 - 4 раза в месяц
  - 4 – частоте проявлений 5 и более раз в месяц
8. Как часто наблюдается у ребенка вздутие живота?
  - 0 – не беспокоит / 1-2 раза за период наблюдения
  - 1 – беспокоит реже раза в месяц
  - 2 – частота проявлений 1-2 раза в месяц
  - 3 – частота проявлений 3 - 4 раза в месяц
  - 4 – частоте проявлений 5 и более раз в месяц
9. Бывает ли у ребенка рвота?
  - 0 – не беспокоит / 1-2 раза за период наблюдения
  - 1 – беспокоит реже раза в месяц
  - 2 – частота проявлений 1-2 раза в месяц
  - 3 – частота проявлений 3 - 4 раза в месяц
  - 4 – частоте проявлений 5 и более раз в месяц
10. Бывает ли у ребенка отрыжка?
  - 0 – не беспокоит / 1-2 раза за период наблюдения
  - 1 – беспокоит реже раза в месяц
  - 2 – частота проявлений 1-2 раза в месяц
  - 3 – частота проявлений 3 - 4 раза в месяц
  - 4 – частоте проявлений 5 и более раз в месяц

11. Есть ли иные жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта? Если, да, то какие и как часто беспокоят?

---

12. Обращались ли вы к врачу по поводу нарушений ЖКТ? \_\_\_\_\_

13. Какое обследование проводилось? \_\_\_\_\_

---

14. Какая патология диагностировалась у вашего ребёнка? \_\_\_\_\_

---

15. Известно ли Вам о безглютеновой диете, как о способе терапии РАС? \_\_\_\_\_

16. Соблюдает ли ребенок безглютеновую диету?

---

17. Как часто в течение месяца ребенок употребляет продукты, содержащие глютен?

- ежедневно в небольшом количестве \_\_\_\_\_

- 1-2 раза в месяц \_\_\_\_\_

- 4-5 раз в месяц \_\_\_\_\_

- Затрудняюсь ответить в связи со сложностью контроля \_\_\_\_\_

- Свой вариант \_\_\_\_\_

18. Как долго ребенок соблюдает диетотерапию?

---

19. Через какое время после постановки диагноза ребенок стал соблюдать диету? \_\_\_\_\_

20. Замечаете ли Вы улучшение состояния здоровья Вашего ребенка после начала соблюдения диетотерапии? Если да, то в чем оно проявляется (снижение жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, улучшение психологической адаптации ребенка и пр.)?

---



---

21. Через какое время от начала диеты Вы заметили эффективность?

---

22. Укажите причину несоблюдения / прерывания / отказа от соблюдения диетотерапии: \_\_\_\_\_

23. В чем Вы видите основные сложности в соблюдении безглютеновой диеты?

- противоречивая информация об эффективности диетотерапии

- отсутствие информации о содержании глютена в продуктах

питания \_\_\_\_\_

- невозможность разнообразить рацион ребенка \_\_\_\_\_

- труднодоступность безглютеновых продуктов \_\_\_\_\_

- дополнительная психологическая нагрузка на ребенка / семью \_\_\_\_\_

24. Имеет ли ребенок пищевые предпочтения? Какие?

---

25. Как часто Ваш ребенок употребляет в пищу специальные продукты, которые не содержат глютен?

- Ежедневно \_\_\_\_\_
- 1-2 раза в неделю \_\_\_\_\_
- 3-4 раза в месяц \_\_\_\_\_
- 5-6 раз в год \_\_\_\_\_
- Не употребляет \_\_\_\_\_

26. В чем на Ваш взгляд заключается основная сложность в регулярном употреблении безглютеновых продуктов?

- недостаточное количество информации об их наличии \_\_\_\_\_
- мало центров реализации таких продуктов \_\_\_\_\_
- плохие вкусовые качества продуктов \_\_\_\_\_
- высокая цена \_\_\_\_\_
- свой вариант \_\_\_\_\_

27. Продолжительность обучающих занятий, которые ребенок может выдержать, не прерываясь:

- 45 минут и более \_\_\_\_\_
- 30-45 минут \_\_\_\_\_
- 15-30 минут \_\_\_\_\_
- менее 15 минут \_\_\_\_\_

28. Число занятий с педагогом, после которых ребенок способен запоминать простые стихотворения:

- одно занятие \_\_\_\_\_
- два занятия \_\_\_\_\_
- после 3-4 занятий \_\_\_\_\_
- пять и более занятий \_\_\_\_\_

29. Число занятий с педагогом, после которых ребенок может удовлетворительно воспроизводить навык самостоятельно:

- одно занятие \_\_\_\_\_
- два занятия \_\_\_\_\_
- после 3-4 занятий \_\_\_\_\_
- пять и более занятий \_\_\_\_\_

ФИО родителя / законного представителя

---

Контактный телефон / e-mail: \_\_\_\_\_

Подпись: \_\_\_\_\_



## ОПРОСНИК ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ РЕБЕНКА

## Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ)

Прочтите следующие утверждения и отметьте поля, наиболее подходящие для поведения вашего ребенка.

Дата рождения: \_\_\_\_\_ пол: \_\_\_\_\_

№	Вопрос	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда	шкалы
	Количество баллов	1	2	3	4	5	
1	Мой ребёнок любит еду						
2	Мой ребёнок ест больше, когда переживает						
3	У моего ребёнка хороший аппетит						
4	Мой ребёнок быстро заканчивает свой приём пищи (завтрак, обед, ужин)						
5	Мой ребёнок интересуется едой						
6	Мой ребёнок часто просит пить						
7	Мой ребёнок сначала отказывается от новой для него еды						
8	Мой ребёнок медленно ест						
9	Мой ребёнок меньше ест, когда сердится						
10	Мой ребенок получает удовольствие, пробуя новую для него еду						
11	Мой ребенок ест меньше, когда он уставший						

12	Мой ребенок всегда просит еду						
13	Мой ребенок ест больше, когда чем-либо раздражен						
14	Если разрешено, то мой ребенок ест слишком много						
15	Мой ребенок ест больше, если беспокоится о чем-либо						
16	Мой ребенок пользуется большим разнообразием продуктов						
17	Мой ребенок оставляет еду на своей тарелке после приема пищи						
18	Мой ребенок тратит более 30 минут на прием пищи						
19	Если предоставить выбор, то мой ребенок будет тратить большую часть времени на еду						
20	Мой ребенок с нетерпением ждет еды						
21	Мой ребенок наедается до того как доест						
22	Мой ребенок наслаждается едой						
23	Мой ребенок ест больше, когда счастлив						
24	Моему ребенку трудно угодить с едой						
25	Мой ребенок ест						

	меньше, когда расстроен						
26	Мой ребенок быстро наедается						
27	Мой ребенок ест больше, когда ничего не делает						
28	Даже если мой ребенок сыт, он находит место, чтобы съесть что-нибудь вкусное						
29	Если бы была возможность, то мой ребёнок непрерывно бы пил						
30	Мой ребенок не ест, если перед этим у него был перекус						
31	Если бы была возможность, мой ребёнок всегда непрерывно бы пил воду						
32	Моему ребёнку интересно пробовать новую еду, которую раньше никогда не пробовал						
33	Мой ребёнок решает, что еда ему не нравится, даже не попробовав ее						
34	Если бы была такая возможность, у моего ребенка всегда бы была еда во рту						
35	Мой ребенок замедляется в процессе приема пищи						

Шкалы:

- 1) Удовольствие от еды (Enjoyment of food, EF): 1, 5, 20, 22
- 2) Эмоциональное переедание (Emotional over-eating, EOE): 2, 13, 15, 27
- 3) Реакция за насыщение (Satiety responsiveness, SR): 3 (обратный), 17, 21, 26, 30
- 4) Медленность при еде (Slowness in eating, SE): 4 (обратный), 8, 18, 35
- 5) Желание пить (Desire to drink, DD): 6, 29, 31
- 6) Пищевая избирательность (суетливость, нервозность) (Food fussiness, FF): 7, 10 (обратный), 16 (обратный), 24, 32 (обратный), 33
- 7) Эмоциональное недоедание (Emotional under-eating, EUE): 9, 11, 23, 25
- 8) Реакция на пищу (Пищевая ответственность) (Food responsiveness, FR): 12, 14, 19, 28, 34