

На правах рукописи

Бавыкина Ирина Анатольевна

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

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Воронеж – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент Звягин Александр Алексеевич

Официальные оппоненты:

Бушуева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория питания здорового и больного ребенка, ведущий научный сотрудник

Климов Леонид Яковлевич - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской педиатрии, заведующий кафедрой

Новикова Валерия Павловна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 26 мая 2022 года в 12.00 на заседании диссертационного совета 21.2.006.01 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая д. 10

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу 394036 г. Воронеж, ул. Студенческая д. 10 и на сайте университета [http // vimgmu.ru /](http://vimgmu.ru/)
Автореферат разослан « ___ » _____ 20__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук



Звягин Александр Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, продолжаются 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. Pusponogoro 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 клиничко-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 глиаину, IgG-антител к казеину у детей с расстройствами аутистического спектра для клиничко-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 нецелиакичная неаллергическая чувствительность.

Получены новые данные по содержанию у детей с расстройствами аутистического спектра в сыворотке крови глиадоморфина и казоморфина, 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 персонифицированного 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 глиадоморфина и казоморфина 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-мероприятии 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 безглютенной 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы

Исследование выполнено в период с 2016 по 2021 год на базе кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Клинико-лабораторная часть диссертационного исследования выполнена на базе АУ ВО «Областной центр реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями «Парус надежды», ВДКБ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, медицинского центра «РЕААЛ МЕД», лаборатории постгеномных исследований НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. 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 контроля. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

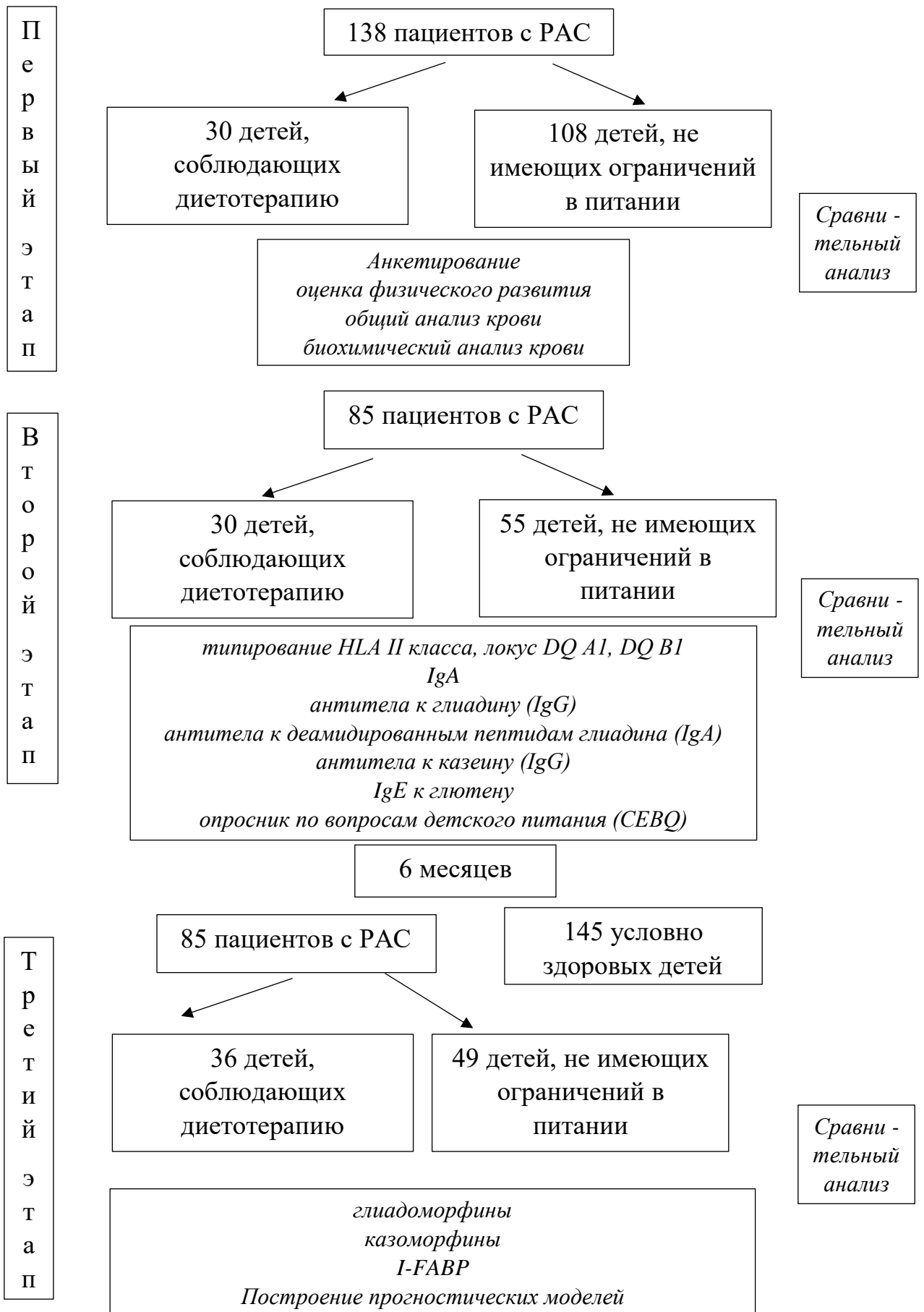


Рисунок 1 - Дизайн исследования

На первом этапе проводился набор пациентов первой и второй групп, которые наблюдались в АУ ВО «Областной центр реабилитации детей и подростков с ограниченными возможностями «Парус надежды». 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, пре/пробиотиков. Диагноз – расстройства аутистического спектра (F84.0 - детский аутизм (76,1%, n=105), 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.

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

Всем пациентам, удовлетворяющим критериям включения, предложено пройти анкетирование по специально разработанной анкете. 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.

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. Из детей, не имеющих ограничений в питании, только 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 ($p > 0,05$). 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 (Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация (WGO) (2016г.), Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), (2012г.), Союз педиатров России (2016г.), Всероссийский консенсус по лечению целиакии у детей и взрослых (2017г.), Американские рекомендации по диагностике и лечению целиакии-2013, Британские рекомендации по лечению целиакии взрослых — 2014). Вторым используемым маркером для исключения целиакии были генетические гаплотипы DQ2\DQ8, во всех указанных клинических рекомендациях отмечается, что 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 включены в группу детей, приверженных к соблюдению диеты, для дальнейшего обследования на третьем этапе диссертационной работы.

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%), возрастная медиана - 8 лет, 25 квартиль - 6 лет, 75 квартиль –11 лет. 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.

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

Методы исследования

Клинико-anamnestический метод использовался для оценки состояния здоровья пациентов, обоснованности использования диетотерапии и определения клинических проявлений нутритивных нарушений. Тщательно изучены лабораторные и клинические данные, выполненные перед началом БГД (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. Анализ акушерского анамнеза, анамнестических данных относительно интранатального и неонатального периодов и перенесённых заболеваний, сведений о характере вскармливания в раннем возрасте, нервно-психического развития детей на первом году жизни и социального анамнеза не показал значимых статистических отличий в сформированных группах и 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, 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. 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, возникающих в связи с особенностями основного заболевания или возрастом

пациента, родители описывали её в виде эквивалентов: стонет, показывает на живот, ложится, поджав ноги, либо испытывает необычное беспокойство, психомоторное возбуждение и другие проявления, не характерные для поведения ребенка. Из чего родители косвенно делали вывод о том, что ребёнок испытывает боль. 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 (СЕВQ). Опросник включает в себя 8 шкал и 35 вопросов, в частности, 4 признака для оценки удовольствия от еды, 4 признака для эмоционального переедания, 5 показателей, характеризующих реакции на насыщение, 4 - медлительность при еде, 3 признака определяющих желание пить, 6 - пищевую избирательность (суетливость, нервозность), эмоциональное недоедание определяется 4 параметрами, а реакция на пищу (пищевая ответственность) - 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 ИМТ. Легкую недостаточность питания определяли при нахождении показателей в промежутке от -1 до -2 SDS, от -3 до -2 SDS - умеренная БЭН, 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.

Забор крови проводился из локтевой вены утром натощак у пациентов с РАС на базе медицинского центра «РЕААЛ МЕД», у детей из 3 группы - Областной детской клинической больницы №2.

В лабораторной диагностике использовались как «классические» методы диагностики непереносимости глютена и казеина - антитела к деамидированным пептидам глиадина (IgA), IgE к глютену, антитела к

глиадину (IgG), антитела к казеину (IgG), гаплотипы DQ2 (DQA1*501 DQB1*201) и DQ8 (DQA1*301 DQB1*302), так и новые, использование которых в настоящее время допустимо для научных исследований, - определение в сыворотке крови глиадоморфина, казоморфина, а также интестинального белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP). Определялось содержание в сыворотке крови IgA для исключения селективного дефицита, что было необходимо для адекватной оценки уровня антител к диамированным пептидам глиадин (IgA).

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

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 χ^2 -критерий, в случаях малых частот с поправкой Йейтса.

Для количественных показателей оценивали соответствие закону нормального распределения (Гаусса) с использованием критерия Шапиро-Уилка. 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 перцентилей, 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, σ – стандартное отклонение. При Гауссовском распределении 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. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гастроэнтерологические нарушения у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от использования диетотерапии

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 неуточнённого (8,7%, n=12), функционального расстройства кишечника неуточнённого (5,1%, n=7).

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

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 имелся 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 ребёнок 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 являются 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 являлась 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 имел место у 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. 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, сумму баллов 17-25 имеют статистически значимо большее количество обследованных, их число составляет 16,6% (n=18) ($\chi^2= 5.027$, $p=0,025$), при этом статистически значимые различия в частоте встречаемости жалоб со стороны ЖКТ между группами выявлены в интервале 17-19 баллов ($\chi^2=3.987$, $p=0,046$).

Использование диетотерапии

у детей с расстройствами аутистического спектра

В результате анкетирования установлено, что все опрошенные родители детей с РАС знают о БГД/БКД как о 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) - в течение первого полугодия диеты и 6,7% (n=2) – более чем через 6 месяцев. Основные трудности применения БГД и, как следствие, отказ от её дальнейшего использования приведены на рисунке 2.

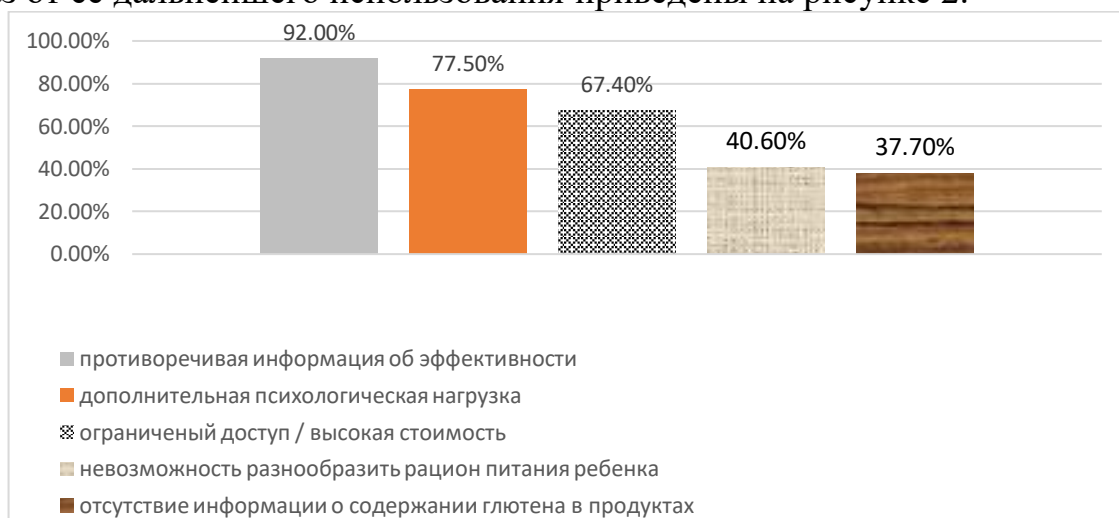


Рисунок 2 – Причины отказа от использования / основные трудности при соблюдении безглютеновой диеты

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 и улучшение аппетита, снижение газообразования и отрыжки, дискомфорта и болей в животе. Во-вторых – улучшение психоневрологического статуса/социализации, при этом родители отмечают повышение усидчивости, ребёнок становится более спокойным, следовательно, улучшается способность к обучению, сон, снижается общая возбудимость. 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 быстрее 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 (ρ) равен 0,754, связь между исследуемыми признаками - прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока - высокая ($p < 0,05$).

При проведении исследования нами впервые определены сложности соблюдения диеты у детей с РАС. Большинство детей, придерживающихся диетотерапии, ежедневно употребляют специализированные безглютеновые продукты, но 70 из 78 родителей, которые когда-либо пробовали соблюдать диету, указали на сложность перехода к их применению, проявляющуюся стрессовой реакцией (отказ от еды, раздражительность, истероидная реакция, агрессия, неуправляемость), которая в последующем преодолевается. Родители отмечают недостаточность информации о наличии безглютеновых продуктов ($n=84$, 60,9%) и центров их реализации ($n=76$, 55,1%), детям не нравятся вкусовые качества продуктов ($n=69$, 50%). Также среди трудностей соблюдения БГД называются высокая стоимость специализированных продуктов ($n=91$, 65,9%), сложность организации и контроля питания в детских учреждениях (детский сад/школа) и при пребывании у родственников ($n=102$, 73,9%), психологические реакции при переходе на другое питание ($n=55$, 50,7%). Согласно данным анкетирования, семьи, где растёт ребёнок с РАС, испытывают не только трудности, которые отмечают дети с целиакией, но более значимыми являются противоречивость информации о применении БГД при РАС, а также наличие психологических трудно контролируемых психических реакций при переходе на диету.

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

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. 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. 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. При сравнении значений показателя между тремя изучаемыми группами с использованием непараметрического теста Краскела-Уоллиса установлено, что все группы статистически значимо отличаются ($H=66,99283$, $p=0,00001$).

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 дальнейшем анализе 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).

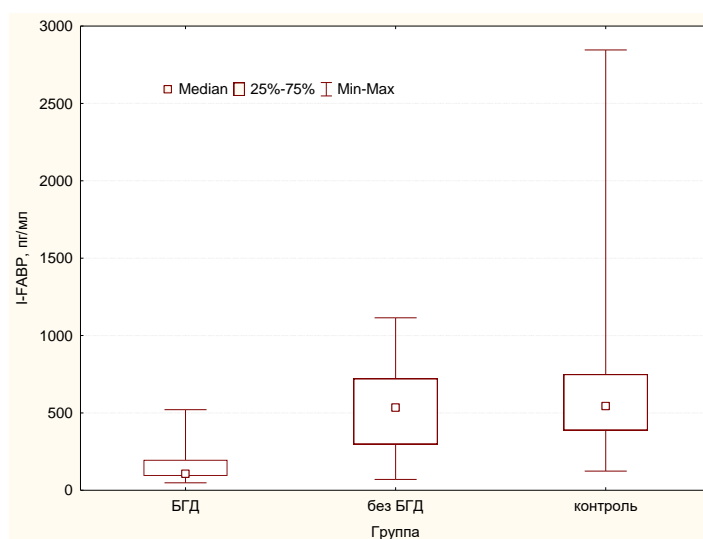


Рисунок 3 - Уровень I-FABP в группах исследования

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 ($p=0,0000022$). Анализ взаимосвязи наличия жалоб со стороны ЖКТ и уровнем I-FABP в 1 и 2 группах показал отсутствие статистически значимой связи между показателями ($p>0,05$).

«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 ($n=22$). 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. Важно подчеркнуть, что выявление HLA DQ2/DQ8 свидетельствует лишь о предрасположенности

к возникновению целиакии, а не о наличии заболевания. Распределение гаплотипов HLA DQ2/DQ8 в группах наблюдения представлено в таблице 1 и как следует из таблицы оно соответствует общей тенденции преобладания DQ2 у больных целиакией и в целом в популяции.

Таблица 1. Частота гаплотипов HLA DQ2 / DQ8 в группах

Группа	отсутствуют	DQ2	DQ8	DQ2/DQ8
1 группа	64,3%	21,5%	7,1%	7,1%
2 группа	57,5%	27,7%	15%	0

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 самостоятельно начинают соблюдать БГД без какого-либо обследования. 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. Распределение значений в группах представлено на рисунке 4.

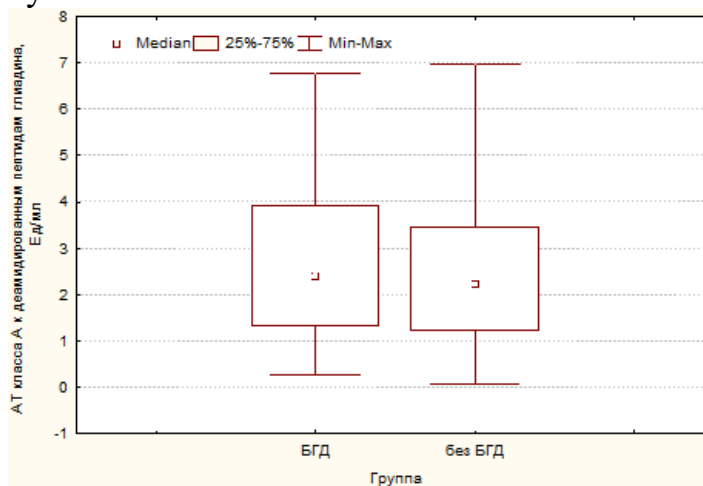


Рисунок 4 - Уровень антител IgA к деамидированным пептидам глиадина в группах исследования

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. С учетом положительной клинической динамики при исключении глютена, можно утверждать, что у детей первой группы имелась нецелиакийная неаллергическая чувствительность 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 глютену. 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 глютену 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, но важно отметить, что при чувствительности к глютену они выявляются только в 50% случаев (Салерно, 2014г.). 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.

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.

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.

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, но у 10 человек из 1 группы имелась потенциальная возможность развития целиакии.

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].

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. Таким образом прослеживается тенденция увеличения абсолютных значений антител к казеину (IgG) у детей второй группы (рис.5).

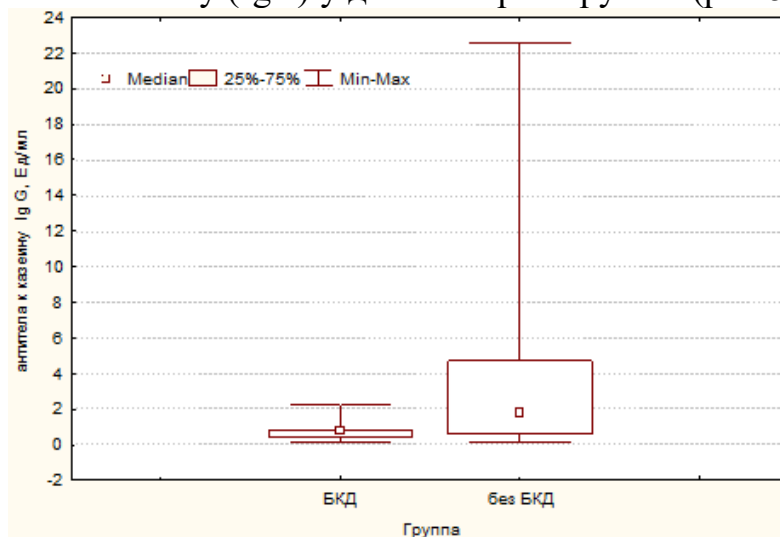


Рисунок 5 - Уровень антител IgG к казеину в группах исследования

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. Среди серологических маркеров

непереносимости глютена и казеина только уровень антител к глиадину статистически значимо ниже у детей 1 группы ($p=0,000082$).

Новые биохимические маркеры в диагностике непереносимости глютена и казеина

Для диагностики уровня казоморфина и глиадоморфина в сыворотке крови нами обследовано 230 детей 3 - 15 лет, из них БГД наблюдали 36 детей с РАС, эти пациенты составили первую группу (из них 18 детей придерживались также БКД, которую составили отдельную подгруппу для анализа уровня казоморфина в крови). Во вторую группу вошли 49 человек с РАС, не придерживающихся диетотерапии. Третью группу (контрольную) 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. Значения уровня глиадоморфина в сыворотке крови во 2 группе пациентов 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 3 контрольной группе детей 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 = 0,31 нг/мл, 75-й - 0,72 нг/мл.

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. 7).

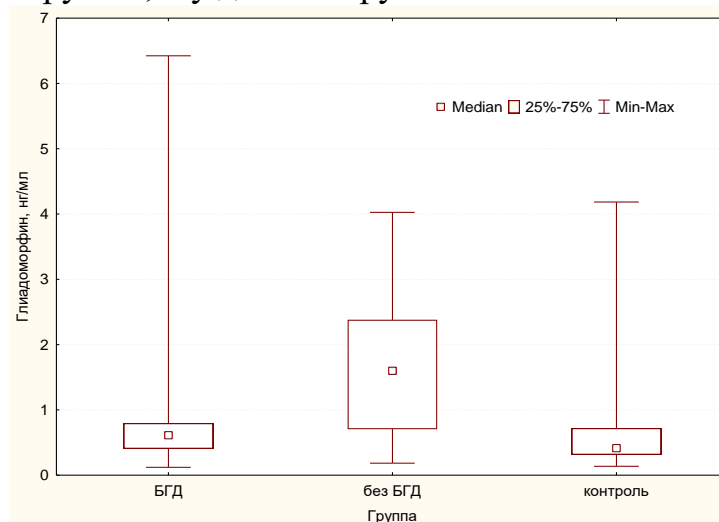


Рисунок 7 - Содержание в сыворотке крови глиадоморфина у детей

При сравнении значений показателя между всеми 3 изучаемыми группами с использованием непараметрического теста Краскела-Уоллиса установлено наличие статистических отличий между всеми группами ($N=48,99530$, $p=0,00001$). При попарном сравнении с использованием теста Манна-Уитни выявлены статистически значимые различия по

глиадоморфину ($U=843$, $p<0,001$) 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 глиадоморфина в крови соответствует уровню условно здоровых сверстников.

Полученные данные проверены другим статистическим способом. После проведения трансформации Бокса-Кокса для выявления контрастов проведены попарные сравнения между группами по критерию Ньюмена-Кейлса. Установлено, что у детей 1 группы, статистически значимо ниже концентрация глиадоморфина в сыворотке крови, чем у пациентов 2 группы ($p=0,000009$). Аналогичная картина при сравнении контрольной группы и пациентов с РАС, не исключаяющих глютен ($p=0,0000022$). Таким образом можно сказать, что при использовании БГД при РАС уровень глиадоморфина в крови соответствует уровню условно здоровых сверстников.

Интервал значений казоморфина в первой группе 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. 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 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. При проведении сравнения показателей казоморфина среди детей всех групп можно отметить, что у пациентов, находящихся на БКД, показатели ниже, чем у детей с РАС, не использующих диетотерапию и здоровых сверстников (рис. 8).

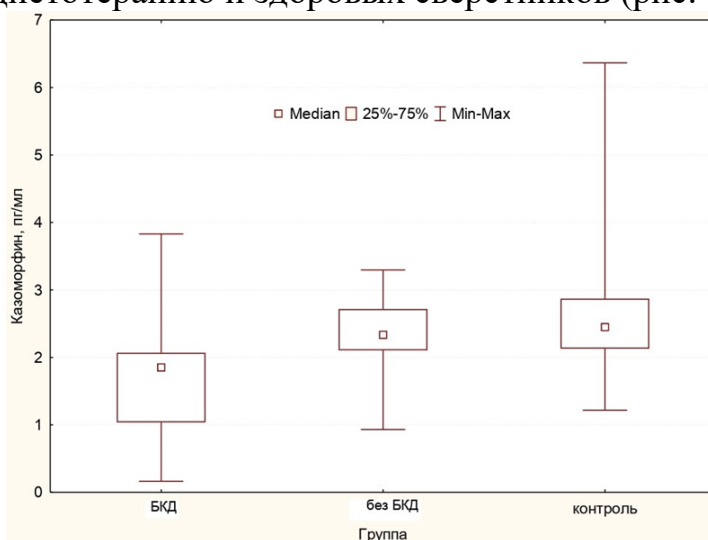


Рисунок 8 - Содержание в сыворотке крови казоморфина у детей, находящихся на БКД и без нее в сравнении со здоровыми детьми

Сравнение значений между изучаемыми группами с использованием непараметрического теста Краскела-Уоллиса установило, что все группы статистически значимо отличаются ($H = 39,08144$ $p=0,00001$). 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.

После проведения трансформации Бокса-Кокса и дисперсионного анализа с использованием критерия Ньюмена-Кейлса, установлено, что статистически значимо концентрация казоморфина у детей с РАС, придерживающихся БКД (а также БГД), ниже, чем у пациентов 2 группы ($p=0,000009$). Более того, выявлена статистически значимая ($p=0,0000022$) разница между показателями детей, соблюдающих диету и условно здоровыми сверстниками.

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 обратная корреляция (средняя по Чедокку) между концентрацией I-FABP и уровнем антител класса G к глиадину ($r=-0,47$, $p=0,021$). Антитела к деамидированным пептидам глиадина и к казеину не имеют достоверной корреляционной зависимости с I-FABP ($p>0,05$). Среди детей, не исключаяющих из рациона глютен, не отмечено наличия корреляционных связей между уровнем I-FABP и антителами к деамидированным пептидам глиадина, глиадину, казеину не выявлено ($p>0,05$).

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. 9 и 10).

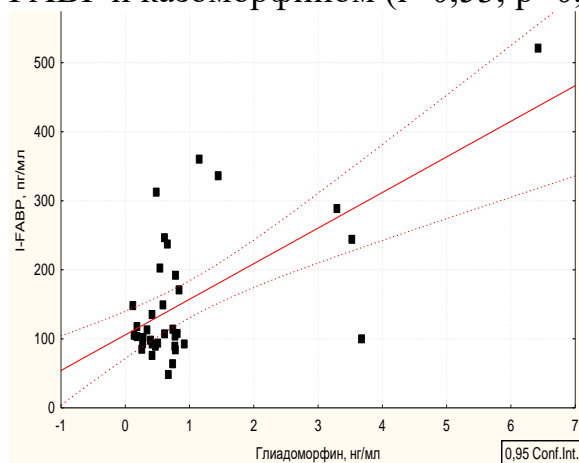


Рисунок 9 - Взаимозависимость между уровнями I-FABP и глиадоморфина у детей с РАС, придерживающихся БГД

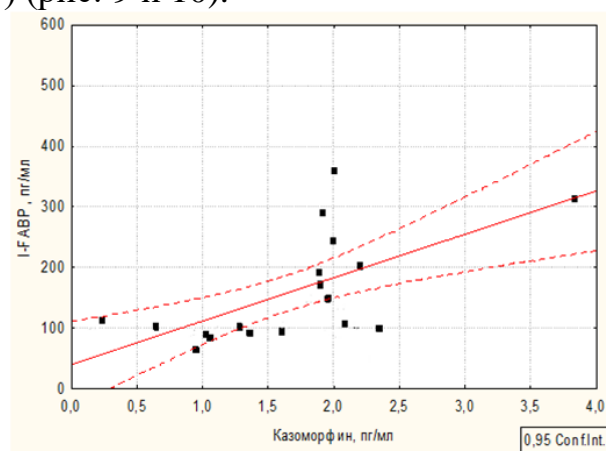


Рисунок 10 - Взаимозависимость между уровнями I-FABP и казоморфина у детей с РАС, придерживающихся БКД

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) При анализе взаимосвязи концентраций I-FABP и казоморфина не выявлено ($r=-0,0050$, $p=0,973$).

Корреляционный анализ для оценки наличия взаимосвязи между уровнем антител и опиоидными пептидами не показал ни в одной группе наблюдения корреляционной зависимости, все значения коэффициента корреляции статистически значимо равны нулю ($p>0,05$).

**Анализ зависимости 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. Используемый анализ поверхностей позволяет выявлять не только коэффициенты зависимости 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 возраст/I-FABP/антитела к казеину (рис. 11). 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).

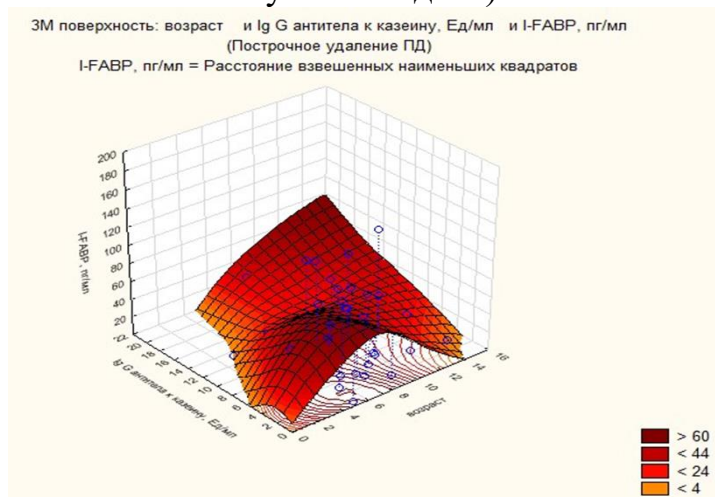


Рисунок 11 - Поверхность возраст/I-FABP/антитела IgG к казеину

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

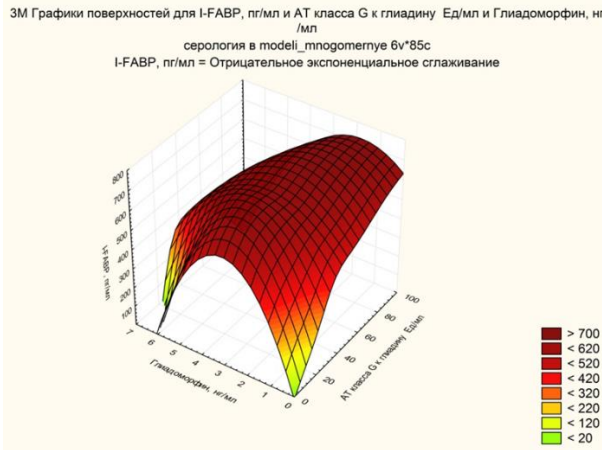


Рисунок 12 - Поверхность I-FABP/антитела IgG к глиадину/глиадоморфин

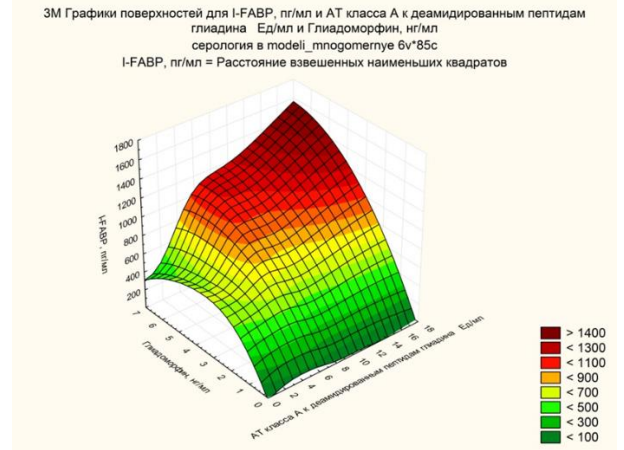


Рисунок 13 - Поверхность I-FABP/антитела IgA к деамидированным пептидам глиадина/глиадоморфин

На рисунке 12 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. При значениях глиадоморфина менее 2 и более 5 и при увеличении уровня антител к глиадину возрастает I-FABP.

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. 13).

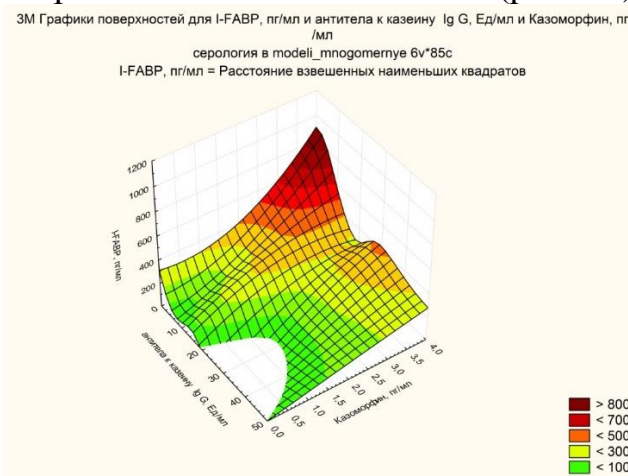


Рисунок 14 - Поверхность I-FABP/антитела IgG к казеину/казоморфин

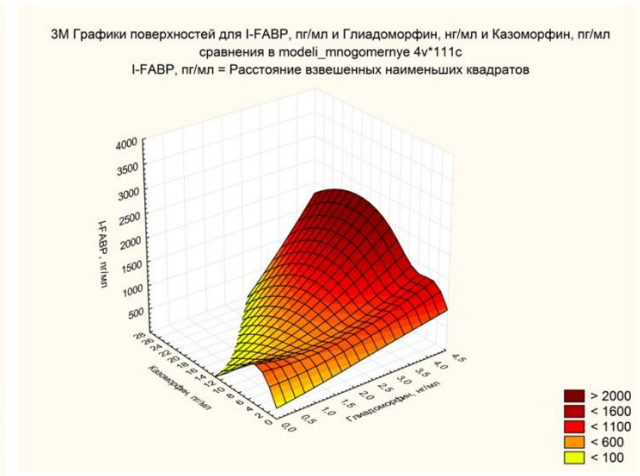


Рисунок 15 - Поверхность I-FABP/глиадоморфин/казоморфин

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. 14). 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. 15).

Пищевое поведение

При проведении опроса родителей детей с РАС установлено, что большинство 80,4% детей (n=111) 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, а 54,3% (n=75) - молочные продукты, более половины пациентов - 56,5% (n=78) отказываются от продуктов, содержащих клетчатку и около трети детей (35,5%, n=49) отдадут предпочтение колбасным изделиям.

Для объективной оценки особенностей пищевого поведения родители ответили на вопросы опросника SEBQ. 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±2,5 лет, 16 мальчиков и 5 девочек), и 33 человека, не использующих диетотерапию (средний возраст 6,1±2,6 лет, 25 мальчиков и 8 девочек) (табл. 2).

Таблица 2. Результаты оценки особенностей пищевого поведения согласно опроснику по вопросам детского питания (SEBQ)

Показатель	Среднее значение		Зависимость от возраста	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
удовольствие от еды	10,9±2,5	11,5±2,5	r=0,07*	r=-0,06*
эмоциональное переживание	8,6±3,4	7,4±2,8	r=-0,21*	r=0,09*
реакция на насыщение	13,4±3	15,5±3	r=-0,22*	r=-0,42*
медлительность при еде	10,2±1,5	10,5±2,2	-0,42*	-0,57*
желание пить	7,0±1,3	6,66±2,1	r=0,30*	r=0,23*
пищевая селективность	14,4±1,80	15,45±2,55	r=-0,39*	r=-0,28*
эмоциональное недоедание	13,12±2,6	12,84±3,13	r=-0,49*	r=-0,41*
реакция на пищу	11,14±1,87	10,87±2,44	r=-0,21*	r=0,08*

*p≤0,05

С возрастом показатели «реакция на пищу» и «уровень эмоционального переедания»: в первой группе снижаются, а без диеты – возрастают. Показатель «удовольствие от приема пищи» имеет незначительную разнонаправленную тенденцию к изменениям. Остальные показатели имеют одинаковую тенденцию изменений с возрастом, однако, при использовании диетотерапии большинство показателей статистически значимо снижается медленней. Различия в показателях пищевого поведения, вероятно, связаны с отсутствием возможности разнообразить рацион питания при соблюдении диетотерапии. Дети, исключаящие глютен, быстрее привыкают к сложившемуся рациону, чем дети, которые имеют широкий ассортимент для избирательности. Уровень эмоционального переедания незначительно снижается с возрастом у детей, соблюдающих БГД, что связано со снижением уровня получения удовольствия от еды. Показатели «реакция на насыщение» и «медлительность при еде» у детей обеих групп снижаются с возрастом, но при соблюдении диетотерапии это происходит медленнее. 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 повышение общего уровня нервно-психического развития, чем и объясняется сокращение медлительности при еде с увеличением возраста.

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

Оценка физического развития

Оценка уровня физического развития как одного из показателей нутритивных нарушений проведена 138 пациентам с РАС с учётом использования диетотерапии. В связи с тем, что статистически значимой разницы в физическом развитии детей 1 группы в зависимости от соблюдения БКД не отмечено ($p > 0,05$), 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 ($n=80$) имеют средний рост, у 16,6% ($n=18$) обследуемых диагностирована высокорослость, а у 9,4% ($n=10$) низкорослость (рис. 16).

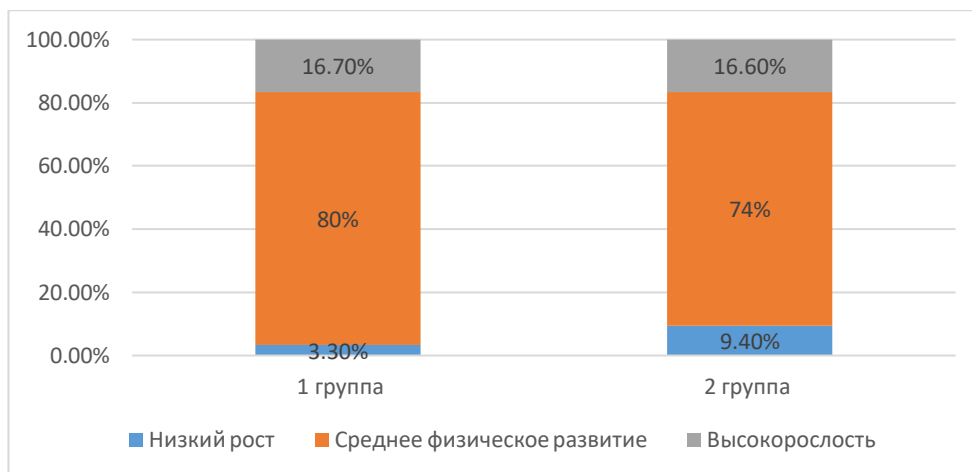


Рисунок 16 - Распределение показателей Z-score рост от возраста по критериям ВОЗ

При оценке Z-score массы тела в зависимости от возраста у детей 1 группы 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 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 (+1 +2 SDS) у детей, не соблюдающих БГД, встречается статистически значимо в 2 раза реже у детей второй группы (p=0,033) 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.17).

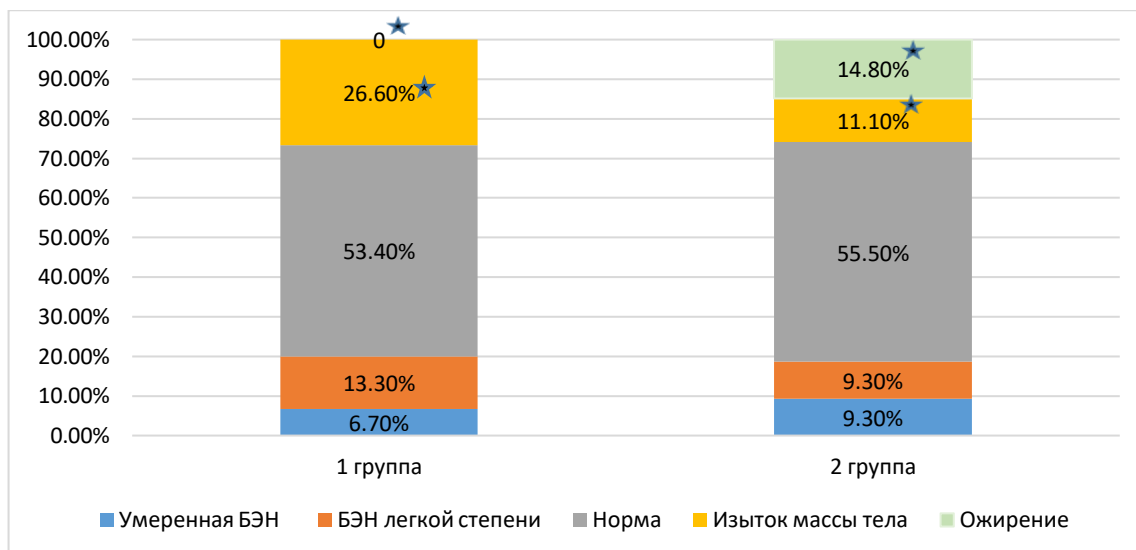


Рисунок 17 - Распределение показателей Z-score ИМТ от возраста по критериям ВОЗ, $\star p \leq 0,05$

Оценка концентрации лабораторных показателей, характеризующих нутритивный нарушения

Для оценки нутритивных нарушений нами также использованы данные лабораторных анализов крови. В общем анализе крови в 1 группе у 3,3% детей (1 ребёнок) выявлена анемия 1 степени (Hb 94 г/л), во 2 группе у 4,6% больных (5 пациентов), при этом уровень Hb был 91-108 г/л. Статистически значимой разницы в частоте возникновения анемии между группами не отмечено ($p=0,759$), как и взаимосвязи снижения показателя в зависимости от возраста или пола. Также в ОАК у 2 детей первой группы и 6 пациентов второй группы (6,6% vs 5,5%, $p=0,818$) отмечался микроцитоз (табл. 3). Нами установлена тенденция более высоких значений сывороточного железа у детей 2 группы. У пациентов 1 группы выявлена умеренная прямая положительная корреляционная связь с возрастом ($r=0,552$, $p=0,05$), в отличие от пациентов 2 группы ($r=-0,076$, $p=0,05$). Таким образом, проведённый корреляционный анализ показывает позитивное влияние соблюдения БГД/БКД на обеспеченность железом организма ребёнка с РАС.

Таблица 3. Лабораторные показатели, характеризующие нутритивные нарушения

Показатель	Дети, соблюдающие диетотерапию (n=30)		Дети, не имеющие ограничений в питании (n=108)	
	n	%	n	%
Латентный дефицит железа	1	3,3	-	-
ЖДА 1 степени	1	3,3*	5	4,6*
Гипокальциемия	7	23,3*	12	11,1*

* $p \geq 0,05$

У детей, не соблюдающих диетотерапию, отмечена тенденция к снижению концентрации кальция в крови с возрастом ($r = -0,111$, $p < 0,05$), в отличие от детей на диете ($r = 0,003$, $p < 0,05$).

В биохимическом анализе крови ни у одного ребенка не выявлены гипоальбуминемия, гипогликемия, гипо- и гипермилаземия, снижение мочевины и креатинина. Статистически значимой разницы в вышеперечисленных показателях также не обнаружено ($p > 0,05$).

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. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4. Взаимосвязь I-FABP и показателей, характеризующих нутритивные нарушения

Группа/ показатель	Z-score длины тела от возраста	Z-score массы тела от возраста	ИМТ от возраста	Сывороточное железо	Общий кальций
Дети, соблюдающие диетотерапию	$r = 0,16^*$	$r = -0,09^*$	$r = -0,13^*$	$r = 0,318^*$	$r = -0,05^*$
Дети, не имеющие ограничений в питании	$r = 0,02^*$	$r = -0,07^*$	$r = -0,03^*$	$r = 0,2137^*$	$r = -0,08^*$

* $p \leq 0,05$

Можно отметить, что наблюдаются схожие тенденции, но с учётом невысокого уровня коэффициентов корреляции назвать закономерностью полученные тренды нельзя, для уточнения наличия корреляционных связей необходимо проводить дальнейшие исследования с увеличением числа пациентов.

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, на который получен патент РФ № 2726799 С1 (15.07.2020).

Для достижения технического результата мы использовали результаты анкетирования, лабораторные показатели непереносимости глютена и

данные клинического осмотра, характеризующие нутритивные нарушения детей. Через 3-6 месяцев от начала исследования выполняли повторный анкетный опрос с оценкой длительности соблюдения БГД, а также выраженности гастроэнтерологической симптоматики.

Далее строили регрессионное уравнение, где в качестве зависимой переменной выступала динамика устранения гастроэнтерологической симптоматики, 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 – ИМТ 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, 0-отсутствует, 1-выявлен; P10 – уровень антител класса G к глиадину Ед/мл; P11 – уровень антител класса А к деамидированным пептидам глиадина 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 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 БГД с целью коррекции гастроэнтерологических расстройств.

Способ прогнозирования необходимости включения БГД в схему терапии расстройств аутистического спектра

Опираясь на литературные данные о поведенческих изменениях при использовании диетотерапии, 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, 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 скрининг 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, проставленных 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 гастроэнтерологической симптоматики и поведенческих расстройств обозначали цифрой 2, улучшение только одного из нарушений обозначали цифрой 1, отсутствие положительных изменений обозначали - 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, 0-отсутствует, 1-выявлен;

P10–уровень антител класса G к глиадину Ед/мл; P11–уровень антител класса А к деамидированным пептидам глиадина Ед/мл.

Установлено, что у пациентов с РАС 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 БГД у детей с РАС позволяет получить инструмент прогнозирования, учитывающий исходный уровень индивидуальных показателей клинических симптомов со стороны ЖКТ, нутритивного статуса и лабораторных маркеров для назначения БГД с целью коррекции и поведенческих и гастроэнтерологических нарушений.

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, глиадаморфина, казоморфина, 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 БГД\БКД.

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 персонафицированного назначения БГД детям с РАС. Такой алгоритм нами разработан и представлен на рисунке 18.



Рисунок 18 - Алгоритм персонафицированного назначения безглютеновой диеты детям с расстройствами аутистического спектра

Заключение

Проведённое исследование содержит решение актуальной проблемы педитарии: обоснование персонифицированного подхода к назначению диетотерапии у детей с РАС 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 РАС, 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 РАС 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 I-FABP, 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 маркера, не установлено. Но полученные результаты, относительно разницы в уровне показателя между группами, позволяют предположить высокую патогенетическую значимость I-FABP в аспекте повышенной проницаемости кишечника у детей с РАС.

При анализе наличия маркеров непереносимости глютена выполнено генетическое типирование, которое показало аналогичные тенденции у детей с РАС в отношении распространённости гаплотипов как при целиакии, в частности, в Воронежской области. Диагностика серологических маркеров непереносимости глютена показала, что целиакия не выявлена ни у одного пациента, включённого в исследование, а непереносимость глютена носит характер чувствительности к нему у каждого второго - третьего пациента. Исследование показало, что больше половины детей имеют непереносимость казеина, но, тем не менее, большее число детей используют БГД.

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 БГД (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 глиадаморфина 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, использующих диету, питание детей становится более организованным.

Проведённая оценка физического развития также показывает благоприятное влияние 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 I-FABP не оказывает существенных нутритивных нарушений.

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 глиадаморфина/казоморфина 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 глиадоморфина/казоморфина/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 глиаина, 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%, $p = 0,033$). Железодефицитную анемию 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 персонифицированное 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
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- НИИ ЭБМ – научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины
- ОАК – общий анализ крови
- ППК – повышенная проницаемость кишечника
- РАС – расстройства аутистического спектра
- ЧГ – чувствительность к глютену
- CEBQ - Child Eating Behaviour Questionnaire
- DQ2 – аллель HLA-системы
- DQ8 - аллель HLA-системы
- HLA - Human Leucocyte Antigens
- I-FABP - intestinal fatty acid-binding protein
- Ig – иммуноглобулин
- SDS - Standard Deviation Score

Список опубликованных работ

1. Расстройства аутистического спектра и непереносимость глютена. Взгляд гастроэнтеролога / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, И. В. Петрова, Д. В. Бавыкин, М. В. Перцева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 9-13.
2. **Бавыкина, И. А. Непереносимость глютена и расстройства аутистического спектра: патологический тандем? / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Т. Л. Настаушева // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 42-44.**
3. Сложности включения безглютеновой диеты в комплексную терапию аутизма у детей / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин, М. В. Перцева // Сборник тезисов III Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии». – Москва, 2017. – С. 66.
4. Клинический случай эффективности безглютеновой диеты в составе комплексной терапии расстройства аутистического спектра / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин, И. В. Петрова // Сборник тезисов III Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии». – Москва, 2017. – С. 66-67.
5. **Звягин, А. А. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 6. – С. 197-200.**
6. Джумабоев, Ш. Д. Разработка способа терапии расстройств аутистического спектра на основе определения наличия различных форм непереносимости глютена / Ш. Д. Джумабоев, М. В. Перцева, И. А. Бавыкина // Сборник докладов конференции «Инновационные разработки молодых ученых воронежской области на службу региона». – Воронеж, 2017. – С. 52-54.
7. Бавыкина, И. А. Непереносимость глютена и расстройства аутистического спектра: патологический тандем? / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Т. Л. Настаушева // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXIV Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2017. – С. 139-141.
8. Бавыкина, И. А. Безглютеновая диета и целиакия при расстройствах аутистического спектра / И. А. Бавыкина, М. В. Перцева, Д. В. Бавыкин // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 17-18.
9. **Serologic and genetic markers of gluten intolerance in autism spectrum disorders / I. A. Bavykina, A. A. Zvyagin, T. L. Nastausheva, D. V. Bavykin // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 38-42.**
10. Бавыкина, И. А. Распространенность и характер жалоб на нарушение пищеварения у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, О. А. Панина, М. В. Перцева // Сборник тезисов XX конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 2018. – С. 11.
11. Звягин, А. А. Чувствительность к глютену при расстройстве аутистического спектра / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина // Сборник научных трудов «Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии». – Санкт-Петербург, 2018. – С. 221-227.
12. Бавыкина, И. А. Оценка длины и массы тела детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина // Аутизм и нарушения развития. – 2018. – Т. 16, № 2 (59). – С. 42-47.
13. Бавыкина, И. А. Оценка функций органов пищеварительной системы при расстройствах аутистического спектра у детей / И. А. Бавыкина, М. В. Перцева // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 126-129
14. **Звягин, А. А. Гастроэнтерологическая симптоматика у детей с расстройствами аутистического спектра / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина, Д. В. Бавыкин // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т. 16, № 2. – С. 52-55.**

15. Звягин, А. А. Нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина, А. В. Губанова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97, № 6. – С. 147-151.
16. Маркеры непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра и синдромом Дауна / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, И. В. Петрова, Т. Л. Настаушева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 5-2. – С. 64-68.
17. Бавыкина, И. А. Соблюдение диетотерапии, как фактор изменения пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 183-189.
18. Bavykina, I. A. Digestive disorders and autism spectrum disorders / I. A. Bavykina, A. A. Zvyagin, D. V. Bavykin, O. A. Panina, A. V. Pochivalov // *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 6, № 5. – P. 10288-10291.
19. Бавыкина, И. А. Особенности пищевого поведения у детей с аутизмом / И. А. Бавыкина, Д. В. Бавыкин, О. А. Панина // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 2-2. – С. 60-61.
20. Нутритивный статус детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Л. Н. Антакова, К. Ю. Гусев // Вопросы детской диетологии. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 56-61.
21. Бавыкина, И. А. Особенности физического развития и уровня нутриентов у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т. 27, № 2. – С. 181-187.
22. Звягин, А. А. Использование диетологических подходов в лечении расстройств аутистического спектра у детей / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 6. – С. 171-176.
23. Бавыкина, И. А. Значение коррекции питания в терапии расстройств аутистического спектра у детей / И. А. Бавыкина // Лечащий врач. – 2019. – № 8. – С. 45.
24. Нарушения пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, К. Ю. Гусев, О. А. Панина // Лечащий врач. – 2019. – № 3. – С. 72.
25. Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, В. И., Попов, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 41-47.
26. Бавыкина, И. А. Соблюдение безглютеновой диеты, как фактор риска возникновения нутритивных нарушений / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, С. А. Машенко // Детская гастроэнтерология 2019 : избранные труды общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Том 1 / под общей редакцией А. И. Хавкина, В. П. Новиковой, Г. В. Волынец. – Москва : ИД «ФСП», 2019. – С. 207-212.
27. Бавыкина, И. А. Физическое развитие детей с аутизмом, длительно соблюдающих безглютеновую диету / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – Москва, 2019. – С. 7-8.
28. Бавыкина, И. А. Маркеры непереносимости глютена у детей с аутизмом / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, О. А. Герасимова // Медицина: теория и практика. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 150-155.
29. **Using a gluten-free diet in integrated therapy of autism spectrum disorders in children: a clinical case / I. A. Bavykina, A. A. Zvyagin, O. A. Panina, D. V. Bavykin, A. V. Pochivalov, S. A. Maschenko // *International Journal of Pediatrics*. – 2020. – Т. 8, № 7. – С. 11645-11649.**

30. Бавыкина, И. А. Маркеры непереносимости казеина у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина // *Детская медицина Северо-Запада*. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 47.
31. Бавыкина, И. А. Частота встречаемости непереносимости казеина у детей с аутизмом / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин // *Профилактическая медицина*. – 2020. – Т. 23, № 5-2. – С. 57-58.
32. Бавыкина, И. А. Распространенность непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина // *Профилактическая медицина*. – 2020. – Т. 23, № 5-2. – С. 57.
33. **Проницаемость кишечника и непереносимость глютена и казеина у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, К. Ю. Гусев, А. В. Почивалов // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 40-46.**
34. **Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина, Т. Л. Настаушева, Д. В. Бавыкин // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 6. – С. 29-33.**
35. Звягин, А. А. Проницаемость кишечника у детей с расстройствами аутистического спектра / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина // *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXVII Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ*. – Москва, 2020. – С. 27-29.
36. **Безглютеновая диета в терапии внекишечных форм непереносимости глютена / И. А. Бавыкина, В. И. Попов, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 2. – С. 21-27.**
37. Машенко, С. А. Новый биохимический показатель проницаемости кишечника у детей с расстройствами аутистического спектра / С. А. Машенко, И. А. Бавыкина // *Молодежный инновационный вестник*. – 2020. – Том IX, Приложение 2. – С. 245.
38. **Бавыкина, И. А. Лабораторные и клинические маркеры непереносимости казеина у детей с аутизмом / И. А. Бавыкина // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 5-10.**
39. **Бавыкина, И. А. Уровень интестинального белка, связывающего жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от стиля питания / И. А. Бавыкина // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24, № 2. – С. 92-95.**
40. Бавыкина, И. А. Глиадоморфины, казоморфины и интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, у детей с аутизмом / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин // *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : материалы XXVIII Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ*. – Москва, 2021. – С. 125-127.
41. Бавыкина, И. А. Проницаемость кишечника и нутритивные изменения у детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от стиля питания / И. А. Бавыкина, Д. В. Бавыкин // *Профилактическая медицина*. – 2021. – Т. 24, № 5, Приложение. – С. 91.
42. **Глиадоморфин, казоморфин и интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, В. И. Попов, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90, № 2. – С. 20-27.**
43. **Бавыкина, И. А. Состояние физического развития детей с расстройствами аутистического спектра в зависимости от приверженности к диетотерапии / И. А. Бавыкина // Профилактическая и клиническая медицина. – 2021. – № 4(81). – С.4-8.**

44. Бавыкина, И. А. Гастроэнтерологическая симптоматика и диетотерапия у детей с аутизмом / И. А. Бавыкина // *Лечащий Врач*. – 2021. – Т. 8, № 24. – С. 7-10.
45. Уровень глиадоморфинов и казоморфинов у детей с расстройствами аутистического спектра / А. А. Звягин, И. А. Бавыкина, Д. В. Василенко, О. А. Герасимова // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2021. – Т. 100, № 6. – С. 65-71.
46. Бавыкина, И. А. Факторы нарушения нутритивного статуса детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, Д. В. Бавыкин, М. В. Патрицкая // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2021. – № 86. – С. 54-60.
47. Бавыкина, И. А. Безглютеновая диета и гастроэнтерологическая симптоматика у детей с расстройствами аутистического спектра / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин // *Children's Medicine of the North-West*. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 60-68.
48. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2017621392. Распространенность форм непереносимости глютена при расстройствах аутистического спектра : № 2017621111 : заявл. 11.10.2017 : опубл. 29.11.2017 / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Т. Л. Настаушева, И. В. Петрова, Д. В. Бавыкин.
49. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2018620595. Реестр гастроэнтерологической патологии при расстройствах аутистического спектра : № 2018620248 : заявл. 05.03.2018 : опубл. 19.04.2018 / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Т. Л. Настаушева, Д. В. Бавыкин.
50. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019617028. Программный модуль диетотерапии у детей с расстройствами аутистического спектра на основе аппарата нечеткой логики : № 2019616031 : заявл. 24.05.2019 : опубл. 03.06.2019 / К. Ю. Гусев, И. А. Бавыкина, П. Ю. Гусев, С. Ю. Вахмин.
51. Патент № 2727570 С1 Российская Федерация. Способ прогнозирования необходимости включения безглютеновой диеты в схему терапии расстройств аутистического спектра : № 2020107140 : заявл. 17.02.2020 : опубл. 22.07.2020 / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Д. В. Бавыкин.
52. Патент 2726799 С1 Российская Федерация. Способ прогнозирования эффективности коррекции гастроэнтерологических нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра : № 2020106397 : заявл. 11.02.2020 : опубл. 15.07.2020 / И. А. Бавыкина, А. А. Звягин, Т. Л. Настаушева, Д. В. Бавыкин, К. Ю. Гусев.