

На правах рукописи



Касанаве Елена Викторовна

Соматические особенности детей с задержками психоречевого развития

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Хачатрян Лусине Грачиговна

Официальные оппоненты:

Быкова Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», научно-исследовательский отдел, заведующий отделом

Лукоянова Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт подготовки медицинских кадров, кафедра педиатрии и общественного здоровья, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» сентября 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.09

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Задержки психического и речевого развития (ЗПРР) характеризуются обратимым недостаточным уровнем развития когнитивных функций - речи, памяти, внимания, мышления и восприятия. ЗПРР начинаются в раннем детском возрасте без периода нормального развития и имеют разную тенденцию: от стабильного дефицита до прогрессивного улучшения по мере роста и развития ребенка (Скоромец А.П. и соавт., 2011). ЗПРР не обладают нозологической самостоятельностью и представляют собой полиморфную гетерогенную группу патологий, входящих в структуру более ста заболеваний. В последние годы отмечается неуклонный рост задержек психоречевого развития различного генеза (Garralda M.E., Raynaud J.P., 2012).

Задержки развития в значительной степени с неопределенной этиологией, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, составляют около 10% населения любой страны, около 4,5% из этого количества приходится на детей младше 5 лет. В Российской Федерации частота тяжелых задержек нервно-психического развития достигает 7 на 1000 населения (Филиппова Н.В. и соавт., 2015). Также в последнее время отмечается увеличение в популяции количества детей с аутизмом и аутистическим спектром расстройств (Филиппова Н.В. и соавт., 2016). По данным на 2022 год в мире аутизмом страдает примерно 1 ребенок из 100 (Zeidan J., Fombonne E., Scora J. et al., 2022).

Дети с РАС, характеризующиеся рядом поведенческих аномалий и социальных дефицитов, в том числе ЗПРР, демонстрируют высокую частоту сопутствующих соматических нарушений, особенно заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая хронические запоры и диарею (McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S., Sharp W.G., 2014). Известно также, что при РАС распространенность нарушений пищевого поведения превышает количество подобных нарушений в норме (Бавыкина И.А., 2019). Все чаще сообщается о корреляции между расстройствами аутистического спектра и желудочно-кишечными проблемами и возможной связью между потреблением глютена и казеина (Bougeard C., 2021). В последнее время активно используются дополнительные и альтернативные методы лечения детей с аутизмом, включая диету, исключающую глютен и/или казеин. Однако имеющиеся доказательства эффективности этих диет являются сомнительными, что требует дальнейшего изучения этой проблемы (Millward C., Ferriter M., Calver S.J., Connell-Jones G.G., 2019) и актуализирует тему исследования.

Степень разработанности темы исследования

Появляется все больше данных, свидетельствующих о связи дисфункции кишечника с нарушением микробиоты и симптомами РАС. Определение факторов, которые имеют клиническую ценность, обеспечит научно обоснованный путь к индивидуальному управлению

и целевым решениям, к разработке персонализированных диет для улучшения функции ЖКТ у детей с РАС (Sanctuary M.R., 2018). Большинство исследований, оценивающих эффективность безглютеновой и безказеиновой (БГБК) диеты при лечении аутизма, имеют серьезные недостатки, имеющиеся доказательства эффективности этой диеты являются сомнительными, что требует дальнейшего изучения этой проблемы. (Millward C., Ferriter M., Calver S.J., Connell-Jones G.G., 2019). Вместе с тем ряд авторов сообщает об эффективности и целесообразности применения элиминационных диет у детей с РАС (Бавыкина И.А., 2019). Подобных исследований на общей когорте детей с ЗППР не проводилось.

Цель исследования

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

Задачи исследования

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

Научная новизна

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные выводы диссертационной работы демонстрируют нозологическую гетерогенность ЗППР, детально представляют семейный и перинатальный анамнез детей с

ЗППР, описывают физическое развитие, соматический статус с определением частоты нарушений ЖКТ, состояния кишечного барьера (кишечной проницаемости), микробиоты у изучаемой когорты пациентов, свидетельствуют о наличии взаимосвязи между применением аглютеновой и аказеиновой диет и нарушением в соматическом статусе у детей с ЗППР. Основные положения диссертации изложены в научных публикациях соискателя.

Показано, что пациентам с задержкой психоречевого развития необходимо комплексное соматическое обследование с неинвазивным исследованием ЖКТ, включающим определение уровней антител к тканевой трансклутаминазе, зонулина и фекального кальпротектина (ФКП), ультразвуковое исследование органов брюшной полости. У детей с ЗППР обосновано применение диеты с полным исключением или ограничением глютена, казеина и сахаров в зависимости от исходных лабораторных данных, поскольку это во многом определяет эффективность терапевтических мероприятий. На основе полученных данных предложена маршрутизация детей с ЗППР, основанная на мультидисциплинарном подходе к ведению этих пациентов и позволяющая повысить эффективность реабилитационных мероприятий подобного контингента пациентов.

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

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

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки данных. Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),

утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов. Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

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

Основные результаты диссертационной работы представлены на научных конференциях:

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

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

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

Личный вклад автора

Личный вклад автора определяется на всех этапах проведенного научного изыскания: в выборе направления исследования, осуществлении анализа литературы по проблематике диссертационного труда, постановки цели и задач, реализации последних, в сборе, статистической обработке, концептуализации данных, подготовке публикаций по результатам исследований, внедрении результатов исследования в практику.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 1 публикация в сборнике материалов конгресса с международным участием.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Объем и структура диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рандомизированное открытое проспективное исследование проводилось в период с 2018 г. по 2021 г. на базе Университетской детской клинической больницы ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Под наблюдением было 105 детей с задержками психоречевого развития различного генеза: 34 девочки и 71 мальчик в возрасте от 1,5 лет до 6 лет 7 месяцев. Наблюдаемые дети рандомно (при условии согласия родителей на соблюдение элиминационной БГБК диеты) были разделены на две группы: 1 группа (n=53) получала БГБК диету, 2 группа (n=52) находилась на обычном дошкольном питании. Принципы диетотерапии соответствовали клиническим рекомендациям элиминационной диеты (Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. и соавт., 2021) с полным исключением из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы, а также казеин и казеин-содержащие продукты питания. Все дети были комплексно осмотрены и обследованы в начале исследования, далее – через 6 и 12 месяцев.

Дизайн исследования включал в себя:

1. Клиническую оценку наблюдаемых детей: анализ анамнестических данных; анализ данных объективного осмотра со шкальной оценкой с использованием: Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 и 2, Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale (IMPSS) и шкалы Вонга – Бейкера.

2. Лабораторную и инструментальную диагностику:

- общеклиническое исследование (общий анализ крови, общий анализ мочи);

- биохимическое исследование крови: лактат, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, общий билирубин и фракции (прямой и непрямой билирубин), глюкоза, креатинфосфокиназа, показатели электролитного баланса;
- исследование крови на гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон, тироксин;
- иммунологическое исследование крови: суммарные иммуноглобулины классов А, М, G, E;
- антитела к тканевой трансклутаминазе классов А (Anti-tTG IgA), G(Anti-tTG IgG); антитела к глиадину классов А (AGA-IgA), G (AGA-IgG); антитела к эндомицию класса А (Anti-EMA); антитела к казеину классов IgE, IgG;
- определение микробиома путем анализа микробных маркеров методом газовой хроматографии масс-спектрометрии (ГХ-ХМС) с использованием венозной крови;
- копрологические исследования: определение концентрации в кале зонулина и кальпротектина методом иммуноферментного анализа;
- генетический анализ: полное секвенирование экзома, исследование кариотипа (количественные и структурные аномалии хромосом) по лимфоцитам периферической крови (по показаниям врача-генетика);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, сердца, исследование мозгового кровообращения методом транскраниальной ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга;
- оценку состояния структур головного мозга путем проведения магнитно-резонансной томографии;
- исследования функционального состояния головного мозга с использованием электроэнцефалографии.

3. Консультацию специалистов:

- невролога, психиатра, генетика, сурдолога, нейропсихолога и дефектолога.

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

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

Проведен всесторонний статистический анализ полученных данных: описательный, корреляционный и сравнительный. Для описательного анализа количественных признаков использована программа PAST, в которой реализованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительного интервала (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло. Для статистического описания этих показателей проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95% ДИ. Для описательного анализа категориальных признаков использована программа IBM SPSS Statistics 27. Перед сравнением данных в разные периоды или в разных группах проводили проверку согласия распределения количественных признаков с нормальным распределением с помощью критериев Андерсона–Дарлинга, Шапиро–Уилка, Лиллиефорса и Харке–Бера с помощью оценки р-значений методом Монте-Карло. Для статистических сравнений применяли параметрические критерии: t-критерий Стьюдента для независимых выборок, ранговый U-критерий Манна–Уитни, дисперсионный анализ с повторениями, точный критерий для таблиц сопряженности Фишера или Фишера–Фримана–Холтона. Апостериорные сравнения выполнены с поправкой на множественные сравнения Тьюки или Бонферрони. Для таблиц сопряженности в случае наблюдаемого $0,005 < p\text{-значения} < 0,05$ дополнительно рассчитывали фактор Бейза BF_{10} . Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый «размер эффекта» (Kraemer, Frank, Kupfer, 2011; Newcombe, 2012). При небольшой численности подгрупп для анализа взаимосвязи порядковых и количественных признаков использовался непараметрический критерий Джонкхиера - Терпстры.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 105 детей с задержками психоречевого развития различного генеза: 34 девочки (32%) и 71 мальчик (68%) в возрасте от 1,5 лет до 6 лет 7 месяцев (средний возраст $3,9 \pm 1,4$ лет). 36 (34,3%) детей были с последствиями перинатального поражения нервной системы органического генеза, 35 (33,3%) – с дезинтегративным расстройством детства, 10 (9,5%) – с ранним детским аутизмом, а остальные 24 (22,9%) ребенка – с различного рода генетической и хромосомной патологией (Таблица 1), носившей спонтанный характер и не имевшей наследственной детерминированности. Однако из 105 детей нами наблюдались 8 пар (3 пары девочек и 5 пар мальчиков – бихориальные и биамниотические двойни, из них 3 рождены методом экстракорпорального оплодотворения) с диагнозом дезинтегративного расстройства детства, что верифицировало важную роль течения беременности, особенно ранних ее этапов, в формировании ЗПРР.

Мальчиков в обеих группах было в 2 раза больше, чем девочек. Анализ анамнестических

данных показал, что у большинства (62,3%) детей группы без диеты и у 58% детей, находившихся на диетотерапии, проблемы с психоречевым развитием отмечались с рождения, а у 37,7% пациентов 1-й группы и 36,5% детей 2-й группы (дети с дезинтегративным расстройством) в среднем нарушения в развитии начались с $16 \pm 3,7$ и $17 \pm 2,8$ месяца, со слов родителей и согласно медицинской документации. Перинатальный анамнез был отягощен гипоксией и (или) внутриутробной инфекцией у 71 (67,6%) ребенка, что привело к нарушению не только интеллектуальной сферы, но и у 36 (34,3%) детей еще и к разной степени дефицитарности двигательной сферы, особенно мелкой моторики и координации. У 81 (77%) пациента из 105 отмечались стереотипные движения (стимы) в виде «стряхивания» рук, подпрыгивания и кручения на месте (Таблица 2).

Таблица 1 – Нозологическая структура наблюдаемых детей с ЗППР ($n = 105$)

	На диетотерапии ($n = 53$)	Без диетотерапии ($n = 52$)
Дезинтегративное расстройство детства	20 (37,7%)	15 (28,8%)
Последствия органического перинатального поражения нервной системы	14 (26,4%)	22 (42,3%)
Ранний детский аутизм	4 (7,5%)	6 (11,5%)
Хромосомные и генетические заболевания	15 (28,3%)	9 (17,3%)

Детальный анализ соматического статуса был начат с определения нарушения физического развития. У 12 (11,4%) детей отмечалось задержка физического развития. Все пациенты с дефицитом массо-ростовых показателей имели основное врожденное генетическое или хромосомное заболевание, то есть задержка роста и нутритивная недостаточность не были обусловлены нарушением пищевого поведения, а являлись детерминированными наследственным фактором.

Практически у половины наблюдаемых детей выявлялись стереотипность приема пищи, выбор ограниченного количества продуктов, порядка приема блюд и питья, сложности в дегустации новых продуктов. У 33% пациентов 1-й группы и 21% – 2-й группы отмечались трудности с процессом пережевывания пищи и, несмотря на возраст (дети старше 3,5 года) и полную дентацию, они ели только гомогенизированную пищу. Одним из наиболее актуальных наблюдений была комплексная оценка по шкале IMAS врачебного контроля, которая выявила выраженные проблемы с дефекацией у 83% детей на БГБКД и у 67,3% детей в группе, не получавшей диетотерапию (суммарно 75,2% наблюдаемых детей): из них у 12 (11,4%) пациентов отмечалась диарея, а у 63,8% – запоры. Также у наблюдаемых пациентов часто был стул исключительно в вертикальном положении и со стимуляцией слабительным препаратом. У 26 (24,7%) детей отмечалось отсутствие центрального контроля тазовых функций.

Всем пациентам основной группы до начала диетотерапии было проведено УЗИ органов брюшной полости: у 8 (15%) детей выявлены реактивные изменения поджелудочной железы получавшей диетотерапию (суммарно 75,2% наблюдаемых детей): из них только у 12 (11,4%) детей отмечалась диарея, а у 63,8% – запоры. Также у наших пациентов часто был стул исключительно в вертикальном положении и со стимуляцией слабительным препаратом. У 26 (24,7%) детей отмечалось отсутствие центрального контроля тазовых функций.

Таблица 2 – Характеристика наблюдаемых пациентов

Признак	Уровни признака	Без диеты		С диетой (n=53)		р-значение
		Абс.	% к	Абс.	% к	
Пол	Женский	17	21 33 46	17	21 32 45	1,000
	Мужской	35	54 67 79	36	55 68 79	
Перинатальный анамнез	Не отягощен	19	24 37 50	17	21 32 45	0,584
	Отягощен	28	40 54 67	27	38 51 64	
	Сильно отягощен	5	4 10 20	9	9 17 29	
Психические заболевания в семье	Нет	37	58 71 82	37	57 70 81	1,000
	Есть	15	18 29 42	16	19 30 43	
Психоречевое развитие	Задержка	4	3 8 17	18	22 34 47	0,03
	Грубая задержка	32	48 62 74	21	27 40 53	
	Отсутствие речи	16	20 31 44	14	16 26 39	
Нарушение сна	Нет	18	23 35 48	12	13 23 35	0,235
	Засыпание	29	42 56 69	31	45 58 71	
	Засыпание и сон	5	4 10 20	10	10 19 31	
Нарушение моторной сферы	Нет	31	46 60 72	39	61 74 84	0,288
	Задержка	19	24 37 50	12	13 23 35	
	Отставание	2	1 4 12	2	1 4 12	
Пищевое поведение	Нет	22	30 42 56	32	47 60 73	0,080
	Стереотипность	30	44 58 70	21	27 40 53	
Нарушение физического	Нет	46	78 88 95	38	59 72 82	0,050
	Есть	6	5 12 22	15	18 28 41	
Стимы	Нет	9	9 17 29	15	18 28 41	0,350
	Есть	31	46 60 72	25	34 47 60	
	Выражены	12	13 23 36	13	15 25 37	
Микробиота	Норма	35	54 67 79	31	45 58 71	0,421
	Нарушение	17	21 33 46	22	29 42 55	
CARS	1	9	9 17 29	11	12 21 33	0,570
	2	13	15 25 38	17	21 32 45	
	3	30	44 58 70	25	34 47 60	
АТЕС	Легкий	3	2 6 15	6	5 11 22	0,589
	Средний	21	28 40 54	18	22 34 47	
	Тяжелый	28	40 54 67	29	41 55 68	
Шкала Вонга - Бейкера	0	0	0 0 0	11	12 21 33	0,001
	1	27	39 52 65	19	24 36 49	
	2	24	33 46 60	20	26 38 51	
	3	1	0 2 9	3	2 6 14	
Нарушение жевания	Нет	35	54 67 79	42	67 79 88	0,191
	Есть	17	21 33 46	11	12 21 33	

Двум пациентам из группы на диетотерапии с выраженным абдоминальным болевым синдромом была выполнена ЭГДС, верифицировавшая катаральный гастрит. У 13 (25%) пациентов 2-й группы выявлен перегиб желчного пузыря и реактивные изменения поджелудочной железы.

Динамическое клиническое наблюдение детей с детальной комплексной оценкой на фоне проводимой диетотерапии показало, что достоверно у 71,6% детей со стимулами (38 человек, из которых выраженные стереотипы имели 13, умеренные – 25) через 6 месяцев только у 1 ребенка стимулы сохранялись с высокой интенсивностью, а у 12 – стали умеренными (*Таблица 3*). Что касается пациентов с умеренными стимулами (возбуждение при эмоциональной нагрузке, стрессовых ситуациях, то есть индуцированные), то у 7 детей они полностью нивелировались. При оценке через 12 месяцев от начала наблюдения общее количество детей без стимулов составило 35 (66%) вместо первоначальных 15 (28,3%) пациентов ($p < 0,002$), а у всех 13 детей со значительно выраженными стимулами они стали умеренными. В группе без диетотерапии у 23 (44,2%) детей из 30 стереотипы сохранялись через 6 месяцев наблюдения и у 18 (34,6%) – через 12 месяцев. Таким образом, применение диетотерапии достоверно в 1,7 раза более эффективно влияло на нивелирование стереотипных движений.

Также улучшения через 6 месяцев отмечались в пищевом поведении у 12 (22,6%) детей ($p < 0,001$) с применением диетотерапии и оставались без ухудшений в течение 12 месяцев наблюдения (в группе без диетотерапии – у 5 пациентов), при этом 1 ребенку из 11 с нарушением жевания удалось освоить этот навык. Таким образом, безглютеновая и безказеиновая диетотерапия улучшала пищевое поведение детей.

Консультация психиатра и невролога, а также оценка по шкале CARS позволили определить уровень ЗППР, а также с помощью шкалы АТЕС проследить динамику психоневрологического статуса через 6 и 12 месяцев. Из 53 детей у 25 (47,1%) выявлялась тяжелая степень ЗППР (*Таблица 3*), что достоверно коррелировало со шкалой динамического контроля АТЕС: 29 (54,7%) с тяжелыми нарушениями, 17 (32%) – с умеренными и 6 (11,3%) – с легкой ЗППР. Структура ЗППР 52 детей группы, не получавшей диетотерапию, была следующей: 28 (54%) детей с тяжелой степенью ЗППР, 21 (40%) – с умеренными нарушениями и 3 (6%) – с легкими. Оценка по шкале CARS статистически значимо коррелировала со шкалой динамического контроля АТЕС: 30 (57,7%), 13 (25%) и 9 (17,3%) соответственно. При динамическом наблюдении и оценке отмечалось некоторое улучшение по количеству тяжелых детей через 12 месяцев наблюдения: 17 вместо 28, также вырос удельный вес детей с легкими нарушениями (7 вместо 3 пациентов), а на фоне диетотерапии у 19 из 28 пациентов с тяжелым поражением и у 7 из 21 пациентов с умеренным нарушением ($p < 0,001$) отмечалась положительная динамика по оценке АТЕС.

Таблица 3 – Структура группы 1 ($n = 53$) по категориальным признакам в разные периоды времени

Признак	Группа	До начала наблюдения		Через 6 месяцев		Через 12 месяцев		р-значение точного критерия	У Крамера
		Абс.	% с 95% ДИ	Абс.	% с 95% ДИ	Абс.	% с 95% ДИ		
Стимы	Нет	15	18 28 41	22	29 42 55	35	53 66 78	0,000	0,33
	Есть	25	34 47 60	30	43 57 69	18	22 34 47		
	Выражены	13	15 25 37	1	0 2 8	0*	0 0 7		
Пищевое поведение	Нет	32	47 60 73	44	71 83 91	48	81 91 96	0,001	0,31
	Стереотипность/ избирательность	21	27 40 53	9	9 17 29	5	4 9 19		
Микробиота	Норма	31	45 58 71	42	67 79 88	45	74 85 93	0,006	0,26
	Нарушение	22	29 42 55	11	12 21 33	8	7 15 26		
АТЕС	Легкий	6	5 11 22	13	15 25 37	13	15 25 37	0,001	0,24
	Средний	18	22 34 47	27	38 51 64	30	43 57 69		
	Тяжелый	29	41 55 68	13	15 25 37	10*	10 19 31		
Переносимость диеты	Неудовл.	12	13 23 35	5	4 9 19	5	4 9 19	0,006	0,23
	Удовл.	22	29 42 55	23	31 43 57	12	13 23 35		
	Хорошо	17	21 32 45	25	34 47 60	35	53 66 78		
	Отлично	2	1 4 12	0	0 0 0	1	0 2 8		
Шкала Вонга–Бейкера	0	11	12 21 33	21	27 40 53	25	34 47 60	0,000	0,33
	1	19	24 36 49	27	38 51 64	26	36 49 62		
	2	20	26 38 51	5	4 9 19	2*	1 4 12		
	3	3	2 6 14	0	0 0 7	0	0 0 7		
Нарушение жевания	Нет	42	67 79 88	42	67 79 88	43	69 81 90	1,000	-
	Есть	11	12 21 33	11	12 21 33	10	10 19 31		
IMPSS	Крайне не удовлетворен	-	-	10	10 19 31	13	15 25 37	0,198	-
	Не удовлетворен	-	-	18	22 34 47	11	12 21 33		
	Нейтрально	-	-	23	31 43 57	29	41 55 68		
	Удовлетворен	-	-	2	1 4 12	0	0 0 7		
	Полностью удовлетворен	-	-	0	0 0 7	0	0 0 7		
IMAS	Ухудшение	-	-	11	12 21 33	16	19 30 43	0,215	-
	Без изменений	-	-	22	29 42 55	15	18 28 41		
	Незначит. улучшение	-	-	18	22 34 47	22	29 42 55		
	Значительное улучшение	-	-	2	1 4 12	0	0 0 7		

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

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

Результаты клинического наблюдения, таким образом, достоверно верифицировали, что в обеих группах отмечалась неравномерная положительная динамика по стимулам: через 12 месяцев увеличилась доля отсутствия стимула, через 6 месяцев доля выраженных стимулов в группе на диетотерапии снизилась в 1,7 раза больше, чем во второй; в пищевом поведении: через 12 месяцев увеличилась доля детей с отсутствием проблем с пищеварением и снизилась доля детей со стереотипами – в 2,4 раза больше на диетотерапии по сравнению с контрольной группой. По шкале АТЕС через 6 и 12 месяцев доля пациентов с тяжелыми нарушениями снизилась в 1,2 раза больше, чем в группе без диетотерапии, а по шкале оценки соматического статуса суммарный балл был в 1,25 раза выше в группе с применением диетотерапии.

Инструментальное исследование показало, что в обеих группах по результатам МРТ головного мозга выявляли нарушения органического характера: у 32% (17) детей 1-й группы, из них 14 пациентов были с последствиями перинатального поражения и 3 – с хромосомно-генетическими нарушениями. Во 2-й группе по данным нейровизуализации у 23% (12) детей отмечались патологические изменения. Дефицит мозгового вещества проявлялся атрофией лобно-височно-теменных областей, викарной гидроцефалией и дисплазией или гипоплазией мозолистого тела, что, безусловно, влияло на уровень психоречевого развития этих пациентов.

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

Всем пациентам для объективизации переносимости глютена и казеина исследованы уровень сывороточных антител к тканевой трансглутаминазе, эндомиозию, глиадину, казеину, а также анализы кала на микробиоту, зонулин и кальпротектин (*Таблица 4*).

Средние исходные показатели IgG к казеину составляли $6,7 \pm 1,4$ мг/л в 1-й группе и $6,5 \pm 1,4$ мг/л во 2-й (при норме до 10 мг/л). При этом в 1-й группе через 12 месяцев показатель составлял $6,0 \pm 1,6$ мг/л ($p < 0,008$), во 2-й – $6,0 \pm 1,4$ мг/л ($p < 0,02$), то есть в обеих группах как исходно, так и в динамике не отмечалось ненормативных изменений антител к казеину, несмотря на его достоверное снижение через год от начала наблюдения детей. Аналогичная ситуация была отмечена по данным антител к глиадину, где до начала коррекции средний показатель также был в пределах нормативных референсных значений и составлял $6,8 \pm 1,4$ Ед/мл (при норме до 10 Ед/мл) в 1-й группе и $6,9 \pm 2,7$ Ед/мл – во 2-й группе. Динамическая оценка через 6 и 12 месяцев выявила его снижение на фоне соблюдения диеты в пределах референсных значений $5,9 \pm 1,2$ Ед/мл ($p < 0,05$) и $6,4 \pm 2,3$ Ед/мл ($p < 0,08$) у детей без диетотерапии. Наиболее чувствительным и значимым был показатель антител к тканевой трансглутаминазе. Известно, что тканевая трансглутаминаза принадлежит к семейству структурно и функционально связанных ферментов, которые катализируют реакцию деаминарования глутамин в глутаминовую кислоту. Под воздействием тканевой трансглутаминазы в молекуле глиадина формируются отрицательно заряженные эпитопы, что повышает аффинность пептидов соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8 и прочному соединению HLA- молекулы с Т-лимфоцитами, которые активируют противовоспалительные цитокины и В-лимфоциты к продукции специфических антител к тканевой трансглутаминазе (Husby S. et al.,2020; Lau N.M. et al.,2013). Практически у всех детей в 1-й группе Anti-tTG IgA были в пределах нормы (кроме 2 пациентов, у которых отмечалось повышение в 1,3 раза): $5,3 \pm 1,7$ Ед/мл и через 12 месяцев $4,8 \pm 1,5$ Ед/мл ($p < 0,05$) в 1-й группе, а вот Anti-tTG IgG были повышены до $8,4 \pm 1,7$ Ед/мл (при норме до 7 Ед/мл) у 9 (17%) детей. Из пациентов 2-й группы у 3 детей отмечалось повышение Anti-tTG IgA до $8,4 \pm 1,7$ Ед/мл, а у остальных этот показатель был в пределах нормы, Anti-tTG IgG были повышены до $9,1 \pm 1,5$ Ед/мл у 7 пациентов.

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

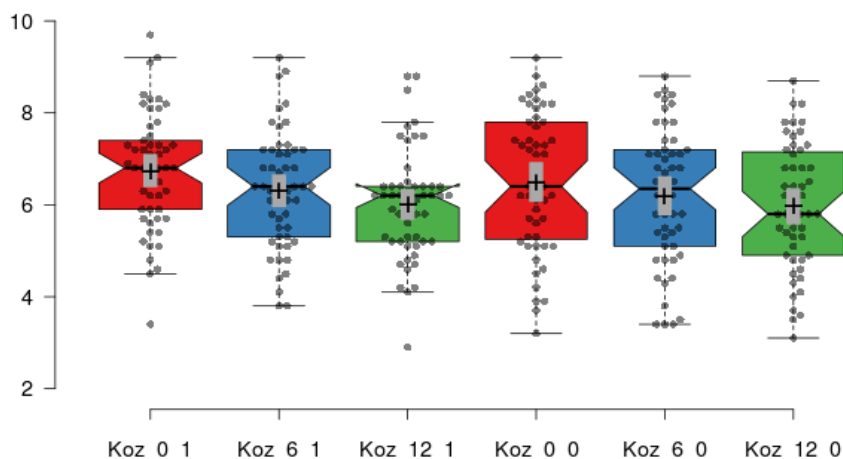


Рисунок 1 – Уровень антител к казеину (мг/л) в двух группах до начала наблюдения, через 6 и 12 месяцев: в группе на диетотерапии (Koz_0_1, Koz_6_1, Koz_12_1) и в группе без нее (Koz_0_0, Koz_6_0, Koz_12_0)

На основании проведенного анализа верифицирована положительная динамика показателей по уровню антител к транглутаминазе, эндомицину, глиадину, казеину в обеих группах на фоне рестриктивной диетотерапии (Таблица 4, Рисунок 1, Рисунок 2, Рисунок 3). Проведенный корреляционный анализ не выявил значимой взаимосвязи между различными лабораторными показателями. Таким образом, диетотерапия не оказывала существенного влияния на иммунологические показатели, что подтверждает неиммунный характер нарушений ЖКТ у детей с ЗППР. В пользу этой теории также свидетельствует положительное влияние диетотерапии на уровень лактата. У 23 пациентов 1-й группы повышенный уровень лактата снизился до нормативных величин до $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$), а во 2-й группе достоверной динамики не отмечалось ($1,6 \pm 0,4$ ммоль/л и через 12 месяцев $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л).

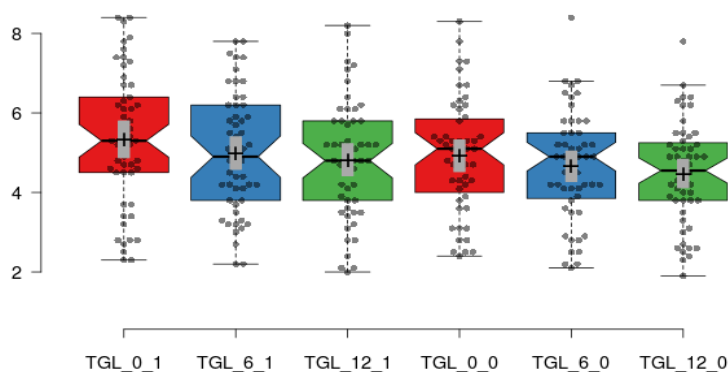


Рисунок 2 – Уровень антител к транглутаминазе (Ед/мл) в двух группах до начала наблюдения, через 6 и 12 месяцев: в группе на диетотерапии (TGl_0_1, TGl_6_1, TGl_12_1) и в группе без нее (TGl_0_0, TGl_6_0, TGl_12_0)

Таблица 4 – Лабораторные показатели до начала наблюдения, через 6 и 12 месяцев (0, 6, 12 соответственно) у наблюдаемых детей

№ п/п	Показатель	1-я группа (n = 53) M с 95% ДИ	SD	2-я группа (n = 52)M с 95% ДИ	SD
1.	Age	3,5 3,9 4,2	1,2	3,5 3,9 4,3	1,4
2.	Kaz_0	6,4 6,7 7,1	1,3	6,1 6,5 6,9	1,5
3.	Kaz_6	6,0 6,3 6,6	1,3	5,8 6,2 6,6	1,5
4.	Kaz_12	5,7 6,0 6,3	1,2	5,6 6,0 6,3	1,4
5.	Gl_0	6,4 6,8 7,2	1,4	6,2 6,9 7,7	2,7
6.	Gl_6	5,9 6,2 6,5	1,2	5,9 6,5 7,1	2,3
7.	Gl_12	5,6 5,9 6,2	1,2	5,8 6,4 7,0	2,3
8.	TGl_0	4,9 5,3 5,8	1,7	4,5 4,9 5,3	1,4
9.	TGl_6	4,6 5,0 5,4	1,5	4,3 4,7 5,0	1,4
10.	TGl_12	4,4 4,8 5,2	1,5	4,1 4,5 4,8	1,3
11.	End_0	3,1 3,4 3,7	1,2	4,1 4,5 5,0	1,8
12.	End_6	3,1 3,3 3,6	0,9	3,8 4,2 4,6	1,6
13.	End_12	2,9 3,2 3,4	0,9	3,7 4,2 4,6	1,7
14.	Kpt_0	32,9 36,3 39,6	12,7	31,3 34,6 38,1	12,7
15.	Kpt_6	20,6 23,4 26,2	10,7	26,9 29,5 32,2	10,0
16.	Kpt_12	21,8 24,5 27,4	10,3	26,3 28,5 30,8	8,4
17.	Zon_0	58,8 67,3 75,8	31,9	71,6 76,8 82,0	19,3
18.	Zon_6	42,8 49,9 57,4	27,0	67,2 72,0 76,8	17,7
19.	Zon_12	36,4 43,3 50,5	26,4	66,1 70,9 75,6	17,6
20.	Lkt_0	1,4 1,5 1,6	0,3	1,5 1,6 1,7	0,4
21.	Lkt_6	1,3 1,3 1,4	0,2	1,5 1,6 1,7	0,4
22.	Lkt_12	1,3 1,3 1,4	0,3	1,5 1,7 1,8	0,4
23.	IMAS_0	9 10 11	4	10 11 12	2,9
24.	IMAS_6	8 9,8 10	3	9 10 11	2,6
25.	IMAS_12	7 8 9	3	9 10 11	2,6

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

Анализ данных по зонлину выявил небольшой процент повышенного уровня этих показателей (не более 15%) в обеих группах с их дальнейшей нормализацией у 13% детей в 1-й группе и у 5,8% во 2-й. Что касается кальпротектина, то ни средние исходные показатели, ни динамические в обеих группах достоверно не изменились и не превышали нормативных значений (Рисунок 4).

Средний показатель зонлина в 1-й группе имел тенденцию статистически значимого снижения от $67,3 \pm 31,9$ нг/мл до $43,3 \pm 26,4$ нг/мл ($p < 0,003$) через 12 месяцев, а во 2-й группе – от $76,8 \pm 19,3$ нг/мл до $70,9 \pm 17,6$ нг/мл ($p < 0,08$) (Рисунок 5). Таким образом, диетотерапия оказывала положительное влияние на кишечную проницаемость, так как известно, что зонлин является биомаркером нарушенной барьерной функции кишечника и парацеллюлярного транспорта (Oniewska В., 2019; Приходченко Н.Г., 2019).

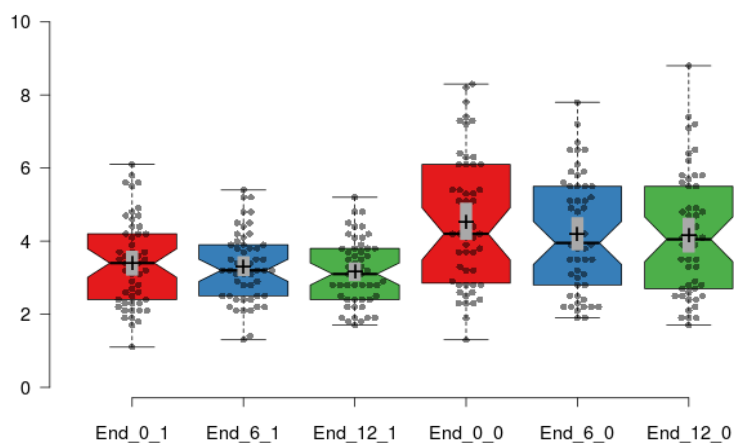


Рисунок 3 – Уровень антител к эндомиозию (Ед/мл) в двух группах до начала наблюдения, через 6 и 12 месяцев: в группе на диетотерапии (End_0_1, End_6_1, End_12_1) и в группе без нее (End_0_0, End_6_0, End_12_0)

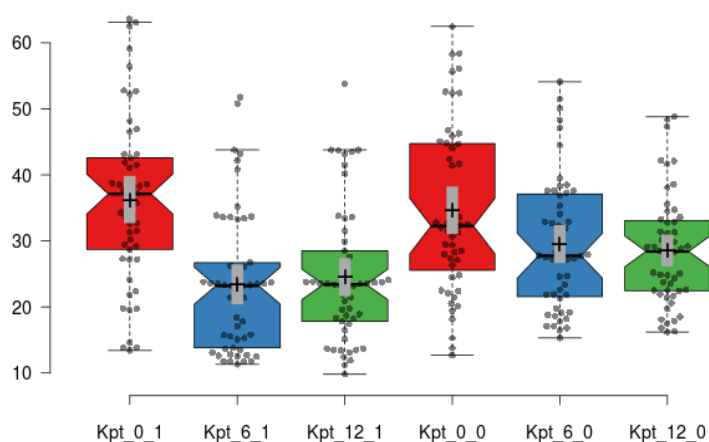


Рисунок 4 – Уровень кальпротектина (мкг/г) до начала наблюдения, через 6 и 12 месяцев: в группе на диетотерапии (Kpt_0_1, Kpt_6_1, Kpt_12_1) и в группе без нее (Kpt_0_0, Kpt_6_0, Kpt_12_0)

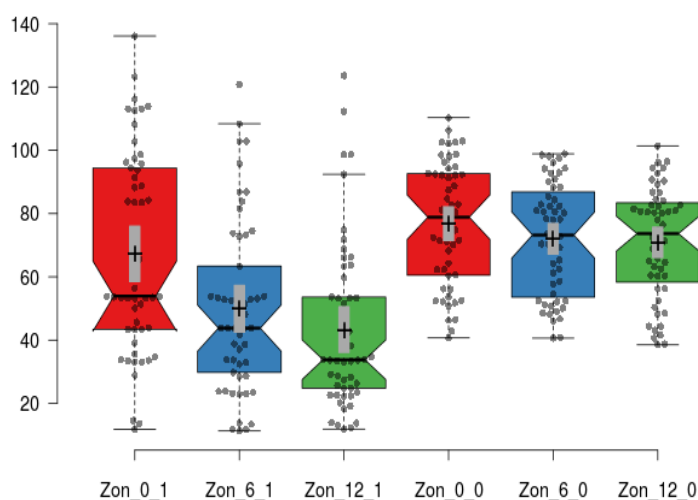


Рисунок 5 – Уровень зонулина (нг/мл) в двух группах до начала наблюдения, через 6 и 12 месяцев: в группе на диетотерапии (Zon_0_1, Zon_6_1, Zon_12_1) и в группе без нее (Zon_0_0, Zon_6_0, Zon_12_0)

Для статистического анализа между переносимостью проводимой диетотерапии и уровнем антител к трансглутаминазе, а именно для анализа взаимосвязи порядкового признака «Переносимость диеты» и количественного признака «Антитела к трансглутаминазе», был использован непараметрический критерий Джонкхиера–Терпстры. Группы с «хорошей» и «отличной» переносимостью диеты через 12 месяцев были объединены в одну группу «хорошо и отлично». Родители 48 (90,5%) пациентов оценили переносимость диеты на «хорошо» и «удовлетворительно». Половина родителей пациентов отмечали сложности организационного плана и перестройки питания, но уже со второй недели они стали отмечать улучшение в поведении детей, а с 3–4-й недели – уменьшение стимуляции и нормализацию функционирования ЖКТ в виде нивелирования запоров и метеоризма. Также интересным было наблюдение родителей относительно приема сладкого (конфет, сладкого печенья и других «быстрых» углеводов), оказывавшего на детей возбуждающее действие.

Таким образом, подавляющее большинство родителей положительно оценили влияние диетотерапии на психосоматический статус детей, что коррелировало с данными IMAS (интегральной шкалы врачебной оценки соматического статуса). Только у 5 детей отмечались сложности с приемом определенного набора продуктов, поддержанием диетотерапии, что отразилось на отрицательной оценке их родителей.

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

По данным обследования микробиоты методом хромато-масс-спектрометрии у 23 (44,2%) детей обнаружались *Clostridium perfringens* в диапазоне 10^7 - 10^9 (норма менее 10^5), *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* 10^5 - 10^8 (норма менее 10^4) и сниженный уровень *Lactobacillus* и *Escherichia coli*, что не совсем соответствует ранее опубликованным данным об исследовании фекалий детей, страдающих аутизмом, с обнаружением снижения содержания микроорганизмов трех бактериальных родов: *Prevotella*, *Coprococcus* и *Veillonellaceae* (Keller A., 2021), микробиом детей с аутизмом чаще содержит клостридии и энтерококки и реже – лактобациллы (Davies C., 2021). Динамическое наблюдение на фоне диетотерапии не выявило достоверного изменения количественного анализа микробиоты, а также не обнаружило достоверной корреляции (по критерию Пирсона) между показателями микробиоты и кальпротеина, микробиоты и антител к трансклутаминазе. Динамическое наблюдение показало через 6 месяцев нормализацию у 7 пациентов уровня *Candida albicans*, а у 4 – *Staphylococcus aureus*.

ВЫВОДЫ

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

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

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

4. У большинства (75,2%) наблюдаемых детей с ЗППР выявлены нарушения стула: у 63,8 % - запоры, у 11,4% - диарея. Анализ данных по зонулину выявил исходное повышение его уровня (не более 15 %) в обеих группах с дальнейшей нормализацией у 13% в основной группе и 5,8% в контрольной группе. Средний показатель зонулина в 1-й группе имел

тенденцию статистически значимого снижения от $67,3 \pm 31,9$ нг/мл до $43,3 \pm 26,4$ нг/мл ($p < 0,003$) через 12 месяцев, а во 2-й группе – от $76,8 \pm 19,3$ нг/мл до $70,9 \pm 17,6$ нг/мл ($p < 0,08$), что демонстрирует положительное влияние элиминационной БГБК диеты на кишечную проницаемость. Не выявлено исходного повышения и значимого изменения уровня фекального кальпротектина, что может свидетельствовать об отсутствии микровоспаления, как патогенетического фактора развития энтеропатии у пациентов с ЗППР, в частности с РАС.

5. Несмотря на выраженные проблемы со стороны ЖКТ, только у 20% исследуемых детей выявлялись незначительно повышенные антитела – иммуноглобулины классов А и G к тканевой трансглутаминазе: Anti-tTG IgA до $8,4 \pm 1,7$ Ед/мл ($p < 0,008$) и Anti-tTG IgG до $9,1 \pm 1,5$ Ед/мл ($p < 0,001$) (при норме до 7 Ед/мл). При этом динамическое наблюдение детей с ЗППР в группе на БГБК диете выявило достоверное снижение через 12 месяцев: антител к тканевой трансглутаминазе до $4,8 \pm 0,3$ Ед/мл ($p < 0,001$).

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

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

8. У 23 детей из основной группы повышенный уровень лактата снизился до нормативных величин (до $1,3 \pm 0,3$ ммоль/л) ($p < 0,001$).

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с задержкой психоречевого развития необходимо комплексное соматическое обследование с неинвазивным обследованием ЖКТ, включающее определение уровня антител к тканевой трансглутаминазе, зонулина и кальпротектина, УЗИ органов брюшной полости.

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

3. Необходима разработка маршрутизации детей с задержками психоречевого развития, включающая мультидисциплинарный подход к ведению этой группы пациентов, а именно консультации педиатра - гастроэнтеролога, диетолога, невролога, психиатра и педагога – дефектолога. При динамическом наблюдении контрольные осмотры гастроэнтеролога должны осуществляться не менее 2-х раз в год. Такой алгоритм позволит повысить эффективность реабилитационных мероприятий у этого контингента пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Kasanave E.V.** Correction of sleep disorders in children. Khachatryan L.G., Maksimova M.S., Geppe N.A., Lemeshko I.D., **Kasanave E.V.**, Trepiletz V.M. // **The New Armenian Medical Journal**, Vol.12 (2018), No 3, p. 74-83, ISSN 820-0254 [**Scopus**]

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

3. **Касанаве Е.В.** Проблемы нарушения сна у детей раннего возраста: вопросы диагностики и коррекции. Хачатрян Л.Г., Погорелова М.С., Геппе Н.А., Лемешко И.Д., **Касанаве Е.В.**, Фролкова Е.В., Трепилец В.М. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. 2019; 119 (7, вып. 2):25-32. DOI: 10.17116/jnevro201911907225 [**Scopus**].

4. **Касанаве Е.В.** Задержки психоречевого развития у детей: современное представление проблемы и ее коррекция / Т. С. Каминская, Л. Г. Хачатрян, **Е. В. Касанаве** [и др.] // **Детская и подростковая реабилитация**. – 2021. – № 2(45). – С. 27-35. – EDN SGFNFW. 65

5. **Касанаве Е.В.** Соматические особенности и диетотерапия детей с задержками психоречевого развития аутистического спектра. **Е.В. Касанаве**, Л.Г. Хачатрян, Т.С.

Каминская, Н.А. Геппе, Д.Е. Вадиян, М.С. Манукян. // **Доктор.Ру. Педиатрия.** Том 21, № 3 (2022) – С. 58-65. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-58-65.

б. **Касанаве Е.В.** Когнитивный «портрет» детей с задержкой психоречевого развития. Каминская Т. С., Хачатрян Л. Г., **Касанаве Е. В.**, Каминский И. В // **Лечащий Врач.** 2022; 4 (25): 19-26. DOI: 10.51793/OS.2022.25.4.004 65

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БГБКД	– безглютеновая и безказеиновая диета
ГХ-ХМС	– газовая хроматография масс-спектрометрия
ДИ	– доверительный интервал
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗПРР	– задержка психоречевого развития
ИМТ	– индекс массы тела
МРТ	– магнитно-резонансная томография
РАС	– расстройство аутистического спектра
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФКП	– фекальный кальпротектин
ЭЭГ	– электроэнцефалография
AGA-IgA	– антитела к глиадину класса А
AGA-IgG	– антитела к глиадину класса G
Anti-EMA	– антитела к эндомизию класса А
Anti-t TG IgA	– антитела к тканевой трансглутаминазе класса А
Anti-tTG IgG	– антитела к тканевой трансглутаминазе класса G
АТЕС	– Autism Treatment Evaluation Checklist
CARS	– Childhood Autism Rating Scale
HLA	– Human Leukocyte Antigens; главный комплекс гистосовместимости человека
IgA	– иммуноглобулины класса А
IgE	– иммуноглобулины класса Е
IgG	– иммуноглобулины класса G
IgM	– иммуноглобулины класса М
IMAS	– Integrative Medicine Assessment Scale
IMPSS	– Integrative Medicine Patients Parent Scale