

# Комплексная оценка эффективности безглютеновой и безказеиновой диеты у детей с задержками психоречевого развития

Л.Г.Хачатрян, Е.В.Касанаве, Н.А.Геппе, Е.Н.Тюрина, Т.С.Каминская, Д.Е.Вадиян, А.В.Полянская, С.Н.Чебышева, М.С.Манукян

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация*

**Цель исследования.** Обоснование необходимости использования элиминационной диеты (безглютеновой и безказеиновой (БГБК)) у детей с задержками психоречевого развития (ЗППР) и изучение ее влияния на соматический и психоневрологический статус этих пациентов.

**Пациенты и методы.** Проведено рандомизированное открытое проспективное исследование, включавшее 105 детей (71 мальчик и 34 девочки) с ЗППР в возрасте от 1 года 6 мес. до 6 лет 7 мес. Дети были разделены на две группы: 53 ребенка получали БГБК-диету, 52 – находились на обычном питании. Обследование детей проведено в начале наблюдения, через 6 и 12 мес. Используются специализированные шкалы Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 и 2, Childhood Autism Rating Scale, Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale. Лабораторная и инструментальная диагностика включала исследование крови на антитела IgA, IgM, IgG, IgE, Anti-tTG IgA, Anti-tTG IgG, Anti-EMA, анализ кала на кальпротектин и зонулин, при необходимости ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, транскраниальная ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга, магнитно-резонансная томография головного мозга. Все дети были консультированы неврологом, психиатром, генетиком, сурдологом.

**Результаты.** Верифицирована значительная эффективность БГБК-диеты у детей с ЗППР, в том числе аутистического спектра. Показано, что в группе пациентов, получавшей диетотерапию, по сравнению с группой без диетической коррекции через 6 и 12 мес. от начала наблюдения увеличилось число детей без стереотипных движений (в 1,5 и 2,3 раза), а также без проблем с пищеварением; через 6 мес. доля выраженных стереотипов снизилась в 2,3 раза. Согласно шкале АТЕС, через 6 и 12 мес. в 2,2 и 2,9 раза соответственно уменьшилось количество детей с тяжелыми нарушениями; по шкале оценки соматического статуса IMAS суммарный балл был в 1,25 раза меньше.

**Заключение.** Показано, что БГБК-диета позитивно влияет на психоневрологический и соматический статус детей с ЗППР. У детей с ЗППР имеет место нецелиакичная чувствительность к глютену, при которой соблюдение диеты позволяет нивелировать желудочно-кишечные и неврологические проявления.

*Ключевые слова:* антитела к трансглутаминазе, аутизм, безглютеновая диета, задержка психоречевого развития

**Для цитирования:** Хачатрян Л.Г., Касанаве Е.В., Геппе Н.А., Тюрина Е.Н., Каминская Т.С., Вадиян Д.Е., Полянская А.В., Чебышева С.Н., Манукян М.С. Комплексная оценка эффективности безглютеновой и безказеиновой диеты у детей с задержками психоречевого развития. Вопросы детской диетологии. 2022; 20(2): 5–16. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-5-16

## Comprehensive evaluation of the effectiveness of gluten-free casein-free diet in children with delayed psycho-speech development

L.G.Khachatryan, E.V.Kasanave, N.A.Geppe, E.N.Tyurina, T.S.Kaminskaya, D.E.Vadiyan, A.V.Polyanskaya, S.N.Chebysheva, M.S.Manukyan

*I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*

### Для корреспонденции:

Хачатрян Лусине Грачиковна, доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 19, стр. 2  
Телефон: (499) 248-4038  
E-mail: ashdin@mail.ru

Статья поступила 11.04.2022 г., принята к печати 29.04.2022 г.

### For correspondence:

Lusine G. Khachatryan, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 19/2 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation  
Phone: (499) 248-4038  
E-mail: ashdin@mail.ru

The article was received 11.04.2022, accepted for publication 29.04.2022

**Objective.** To justify the significance of using a gluten-free casein-free diet (GFCF diet) in children with delayed psycho-speech development (DPSD) and to study its effect on the somatic and neuropsychological status of these patients.

**Patients and methods.** This randomized, open-label, prospective trial involved 105 children (71 boys and 34 girls) with DPSD between the ages of 1 year 6 months and 6 years 7 months. Children were divided into two groups: group 1 included 53 children who received the GFCF diet; group 2 – 52 children who ate regular meals. Children were examined at the beginning of observation, after 6 and 12 months. We used the Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 and 2, Childhood Autism Rating Scale, Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale. Laboratory and instrumental examinations included blood tests for antibodies IgA, IgM, IgG, IgE, Anti-tTG IgA, Anti-tTG IgG, Anti-EMA, stool tests for calprotectin and zonulin, ultrasound imaging of the abdomen, kidney, heart, transcranial Doppler ultrasound of brain vessels, and magnetic resonance imaging of the brain if necessary. All children were examined by a neurologist, psychiatrist, geneticist, and surdologist.

**Results.** A significant effectiveness of the GFCF diet in children with DPSD, including autism spectrum disorders, was justified. It was shown that the number of children without stereotypic movement disorders, as well as without digestive problems, increased by 1.5 and 2.3 times in the group of patients receiving diet therapy compared to the group without dietary correction after 6 and 12 months from the beginning of observation; the proportion of highly expressed stereotypies decreased by 2.3 times after 6 months. According to the ATEC scale, the number of children with severe disorders was 2.2 and 2.9 times lower after 6 and 12 months, respectively; according to the somatic status assessment scale (IMAS), the total score was 1.25 times lower.

**Conclusion.** The GFCF diet has a positive effect on the neuropsychological and somatic status of children with DPSD. Children with DPSD have non-celiac gluten sensitivity, in which adherence to the diet allows to alleviate gastrointestinal and neurological manifestations.

*Key words:* anti-tissue transglutaminase antibodies, autism, gluten-free diet, delayed psycho-speech development

**For citation:** Khachatryan L.G., Kasanave E.V., Geppe N.A., Tyurina E.N., Kaminskaya T.S., Vadiyan D.E., Polyanskaya A.V., Chebysheva S.N., Manukyan M.S. Comprehensive evaluation of the effectiveness of gluten-free casein-free diet in children with delayed psycho-speech development. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2022; 20(2): 5–16. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-5-16

**З**адержки психоречевого развития (ЗППР) представляют собой гетерогенную группу состояний, которые входят в состав более чем 200 неврологических и соматических заболеваний. Успехи перинатальной реанимации, позволяющие сохранить жизнеспособность детям с низкой и экстремально низкой массой тела, увеличивают когорту детей с высоким риском реализации соматической и психоневрологической патологии. По данным зарубежной и отечественной литературы, распространенность ЗППР у детей составляет от 3,5 до 15%, а с учетом аутистического спектра – до 38% [1–3]. Задержки психического и речевого развития характеризуются обратимым недостаточным уровнем развития когнитивных функций – речи, памяти, внимания, мышления и восприятия. ЗППР начинаются в раннем детском возрасте без периода нормального развития и имеют разную тенденцию: от стабильного дефицита до прогрессивного улучшения по мере роста и развития ребенка. Помимо широкой палитры психоневрологических проблем, дети с ЗППР, особенно аутистического спектра, демонстрируют значительные нарушения соматического характера, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Известно, что при расстройствах аутистического спектра (РАС) распространенность нарушений пищевого поведения превышает количество подобных нарушений в норме [4]. Очень часто у детей с РАС отмечается избирательный аппетит в виде употребления весьма ограниченного набора продуктов [5]. Помимо избирательности в еде по критерию текстуры, цвета, температуры еды, обусловленной повышенной сенсорной чувствительностью, дети с РАС склонны к гастрономическим ритуалам (сервировка, место и время приема пищи, способ кулинарной обработки). Пищевые неофобии бывают первыми клиническими проявлениями РАС [6]. Все чаще в отечественной и зарубежной литературе появляются работы, посвященные корреляции уровня когнитивного развития и гастроэнтерологического статуса. Предполагается, что не полностью переваренные пептиды, действующие как

агонисты опиоидов, снижают болевую чувствительность и увеличивают тяжесть поведения, характерного для аутизма [5]. Исследователи пишут о различного рода нарушениях ЖКТ в виде высокой распространенности интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации двенадцатиперстной кишки, которая, по-видимому, связана с механизмом, отличным от аутоиммунного ответа на потребление глютена. Изменение гистологии двенадцатиперстной кишки, а не статус HLA-DQ2/DQ8, связан с клиническим ответом на аглютеновую диету [7]. Кроме этого, подгруппа детей с РАС демонстрирует высокие концентрации метаболитов, возникающих в результате поглощения микробами белковых субстратов. Комбинация специфических белков, влияющих негативно на пищеварение, целостность кишечного барьера, состав и функцию микробиоты, на фоне РАС формирует фенотипический паттерн. Потенциальным следствием этого паттерна является то, что «хрупкая» кишка некоторых детей с РАС подвержена риску возникновения патологических симптомов со стороны ЖКТ, которые могут быть нивелированы при определенных диетических изменениях, в частности, при соблюдении безглютеновой и безказеиновой (БГБК) диеты [8].

В медицинской литературе термином «глютен» обычно обозначают группу токсичных для больных целиакией белков зерна, относящихся к проламинам. Проламины различных злаков имеют разный состав и названия: в пшенице – глиадин, во ржи – секалин, в ячмене – гордеин, в овсе – авенин, в кукурузе – зеин, в пшенице – кафирин, в рисе – оризин. Фракция проламинов в пшенице наиболее значительна и составляет 3–6 г на 100 г муки, а так как пшеница является наиболее употребляемой в пищу злаковой культурой, то, соответственно, глиадин изучен наиболее полно [9]. Глиадины пшеницы – отдельные полипептидные цепи с молекулярным весом от 33 до 75 кДа. Благодаря высокому содержанию пролина данные полипептиды устойчивы к воздействию желудочных, панкреатических и интестинальных протеиназ,

что определяет сохранение их высокого иммуногенного потенциала при прохождении через ЖКТ человека. Наряду с высокой устойчивостью к воздействию энзимов, структура глютена уникальна еще и тем, что содержит пептидные фрагменты, облегчающие его проникновение через эпителиальный барьер кишечника [10], что, безусловно, приводит к аллергизации пациентов и проблемам ЖКТ. Одним из описанных механизмов действия глютена, способным вызывать существенные для организма последствия, является его прямое влияние на кишечную проницаемость, проявляющееся через несколько десятков минут после попадания глютена в кишечник. В экспериментальных моделях установлено, что глиадин повышает проницаемость эпителиального барьера в культуре ткани и нормальной слизистой оболочки кишечника. При этом нарушается экспрессия связанных с плотными контактами белков окклюдина, клаудина-3 и клаудина-4, ассоциированного с плотными контактами белка ZO-1 и белка E-кадгерина. Эти эффекты обусловлены способностью глиадина стимулировать выход важнейшего регулятора кишечной проницаемости зонулина и наблюдаются как у больных целиакией, так и (в значительно меньшей степени) у здоровых людей [11]. Зонулин – аналог холерного токсина (zonula occludens toxin/ZOT), синтезируется в печени, эпителиальных клетках кишечника и может быть выделен из мембранного комплекса claudin-occludin-guanylate kinase-like zonula occludens (ZO) proteins 1, 2 и 3, который образует плотные соединения в апикальной части эндотелия кишечника. Это позволяет считать зонулин одним из основных факторов, реализующих механизм «ворот кишечника» и обратимо влияющих на плотность соединений [12]. Секретируемый в просвет ЖКТ зонулин стимулирует активированные протеазой рецепторы (PAR) и рецепторы эпидермального фактора роста (EGFr), которые, в свою очередь, индуцируют сложный процесс «открытия» эпителиальных соединений (Tjs), вызывая повышенную парацеллюлярную проницаемость и позволяя молекулам с молекулярной массой более 3,5 кДа преодолевать кишечный барьер. Таким образом, определение зонулина в кале может свидетельствовать о скорости его выработки в энтероцитах, а в крови – о транспорте этого белка из просвета кишечника в подслизистый слой, между клетками кишечного эпителия [13].

Согласно современным представлениям, выделяют три формы непереносимости глютена. Наиболее изученной является целиакия – хроническая иммуноопосредованная форма энтеропатии, вызванная употреблением глютена у генетически восприимчивых лиц [14]. Кроме целиакии, различают также аллергию на глютен и так называемую нецелиакийную чувствительность к глютену (НЦЧГ) – неаутоиммунную неаллергическую непереносимость глютена [15]. НЦЧГ – это неаллергическое и неаутоиммунное состояние, при котором употребление глютена может приводить к возникновению симптомов, сходных с проявлениями целиакии. Патогенез НЦЧГ пока не совсем понятен. Во-первых, неясно, что именно – пептиды глиадина, неглиадиновая часть глютена или другие белки пшеницы (например, ингибитор амилазы и трипсина, содержащийся в пшенице), а, возможно, и вовсе не белки, а углеводы – вызывает симптомы болезни.

Исследования на экспериментальных животных и культурах клеток *in vitro* демонстрируют, что как при целиакии, так и в отсутствие ее глютен и глиадин могут прямо вызывать поражение и нарушение работы кишечного эпителия через неиммунные механизмы [16].

Безглютеновая диета (БГД) является наиболее изученной и широко распространенной среди пациентов с РАС. Положительные изменения в поведении больных и улучшение коммуникативных способностей (по субъективной оценке родителей) на фоне соблюдения БГД определили интерес к использованию диеты в качестве терапевтического мероприятия, в том числе у пациентов без сопутствующего поражения ЖКТ [10].

Некоторые ученые считают, что большинство исследований, оценивающих эффективность БГБК-диеты при лечении аутизма, имеют серьезные недостатки. Данные систематического обзора и мета-анализа, представленного Amélie Keller et al. (2021), говорят о низкой терапевтической ценности элиминационной БГБК-диеты [17].

Перед началом БГД пациентам необходимо проведение лабораторных тестов с целью диагностики различных форм непереносимости глютена и дальнейшего применения БГД. На сегодняшний день нет достаточных оснований для включения БГД в протоколы РАС, однако аспекты патогенетического значения непереносимости глютена в развитии РАС требуют дальнейшего изучения, уточнения и индивидуализации. При проведении исследований установлена высокая частота встречаемости непереносимости глютена у детей с РАС. У 33 детей с аутизмом в возрасте от 2,5 до 15 лет определены генетические и серологические маркеры непереносимости глютена. При этом у 41,9% пациентов установлено наличие генетической предрасположенности к целиакии, а у 13,8% определялась НЦЧГ [14].

**Целью нашей работы** явилось обоснование необходимости использования элиминационной диеты (безглютеновой и безказеиновой (БГБК)) у детей с задержками психоречевого развития (ЗППР) и изучение ее влияния на соматический и психоневрологический статус этих пациентов.

### **Пациенты и методы**

Представлены результаты рандомизированного открытого проспективного исследования. Исследование проводилось в период с 2018 по 2021 г. на базе отделения психоневрологии и лечебно-диагностического отделения Университетской детской клинической больницы Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет).

Под наблюдением было 105 детей с ЗППР различного генеза: 34 девочки и 71 мальчик в возрасте от 1,5 лет до 6 лет 7 месяцев (рис. 1). Дети разделены на две группы (рандомно, но при условии согласия родителей на соблюдение БГБК-диеты): 1-я группа – 53 ребенка, которые получали диетотерапию с исключением продуктов, содержащих глютен и казеин, 2-я группа – 52 пациента на обычном питании.

Критериями включения были: диагноз ЗППР, возраст детей от 1,5 до 7 лет, согласие родителей на диагностику и

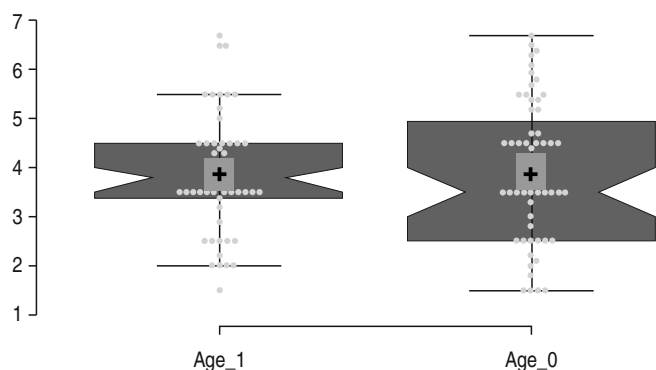


Рис. 1. Распределение возраста пациентов в группах.

Fig. 1. Age distribution of patients in groups.

Age\_1 – возраст в группе, получавшей диетотерапию, Age\_0 – возраст в группе, не получавшей диетотерапию.

Age\_1 is the age in the group that received diet therapy, Age\_0 is the age in the group that did not receive diet therapy.

наблюдение детей, а также их комплаентность в вопросе диетотерапии. Дизайн исследования включал в себя:

- 1) клиническую оценку пациентов:
  - анализ анамнестических данных;
- 2) анализ данных объективного осмотра пациентов со шкальным определением врачебной оценки Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 и 2, Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale (IMPSS) [18]
- 3) лабораторную и инструментальную диагностику:
  - общеклиническое и биохимическое исследование крови;
  - исследование крови на гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон, тироксин (Т4);
  - иммунологическое исследование крови: суммарные иммуноглобулины классов А, М, G, E (IgA, IgM, IgG, IgE); антитела к тканевой трансглутаминазе классов А (Anti-tTG IgA), G (Anti-tTG IgG); антитела к глиадину классов А (AGA-IgA), G (AGA-IgG); антитела к эндомиозию класса А (Anti-EMA);
  - копрологические исследования: определение концентрации в кале зонулина и кальпротектина методом иммуноферментного анализа;
  - ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек, сердца;
  - оценка состояния структур головного мозга путем проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ);
- 4) консультацию специалистов:
  - невролога, психиатра, генетика, сурдолога, нейропсихолога и дефектолога.

Проведен статистический анализ представленных 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 бутстрэпа 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  $p$ -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. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,005$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

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 (табл. 1), причем интересен тот факт, что все нарушения носили спонтанный характер и не имели наследственной детерминированности. Однако из 105 детей нами наблюдались 8 пар (3 пары девочек и 5 пар мальчиков – бихорияльные 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 ЗППР.

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

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

Table 1. Nosological structure of observed patients with DPSD

	На диетотерапии / With diet therapy, n = 53	Без диетотерапии / Without diet therapy, n = 52
Дезинтегративное расстройство детства / Childhood disintegrative disorder	20 (37,7%)	15 (28,8%)
Последствия органического перинатального поражения нервной системы / Consequences of organic perinatal injuries of the nervous system	14 (26,4%)	22 (42,3%)
Ранний детский аутизм / Autism in early childhood	4 (7,5%)	6 (11,5%)
Хромосомные и генетические заболевания / Chromosomal and genetic disorders	15 (28,3%)	9 (17,3%)

Таблица 2. Характеристика наблюдаемых пациентов  
Table 2. Characteristics of observed patients

Признак / Feature	Уровни признака / Feature levels	Без диеты / Without diet, n = 52)		С диетой / With diet, n = 53	
		абс. / ABS	% к численности группы с 95% ДИ / % to the group size with 95% CI	абс. / ABS	% к численности группы с 95% ДИ / % to the group size with 95% CI
Пол / Sex	Женский / Female	17	<sup>21</sup> 33 <sub>46</sub>	17	<sup>21</sup> 32 <sub>45</sub>
	Мужской / Male	35	<sup>54</sup> 67 <sub>79</sub>	36	<sup>55</sup> 68 <sub>79</sub>
Перинатальный анамнез / Perinatal history	Не отягощен / Not aggravated	19	<sup>24</sup> 37 <sub>50</sub>	17	<sup>21</sup> 32 <sub>45</sub>
	Отягощен / Aggravated	28	<sup>40</sup> 54 <sub>67</sub>	27	<sup>38</sup> 51 <sub>64</sub>
	Сильно отягощен / Highly aggravated	5	<sup>4</sup> 10 <sub>20</sub>	9	<sup>9</sup> 17 <sub>29</sub>
Психические заболевания в семье / Mental disorders in families	Нет / No	37	<sup>58</sup> 71 <sub>82</sub>	37	<sup>57</sup> 70 <sub>81</sub>
	Есть / Yes	15	<sup>18</sup> 29 <sub>42</sub>	16	<sup>19</sup> 30 <sub>43</sub>
Психоречевое развитие / Psycho-speech development	Задержка / Delay	4	<sup>3</sup> 8 <sub>17</sub>	18	<sup>22</sup> 34 <sub>47</sub>
	Грубая задержка / Severe delay	32	<sup>48</sup> 62 <sub>74</sub>	21	<sup>27</sup> 40 <sub>53</sub>
	Отсутствие речи / Speechlessness	16	<sup>20</sup> 31 <sub>44</sub>	14	<sup>16</sup> 26 <sub>39</sub>
Нарушение сна / Sleep disorders	Нет / No	18	<sup>23</sup> 35 <sub>48</sub>	12	<sup>13</sup> 23 <sub>35</sub>
	Засыпание / Falling asleep	29	<sup>42</sup> 56 <sub>69</sub>	31	<sup>45</sup> 58 <sub>71</sub>
	Засыпание и сон / Falling and staying asleep	5	<sup>4</sup> 10 <sub>20</sub>	10	<sup>10</sup> 19 <sub>31</sub>
Нарушение моторной сферы / Motor disorders	Нет / No	31	<sup>46</sup> 60 <sub>72</sub>	39	<sup>61</sup> 74 <sub>84</sub>
	Задержка / Delay	19	<sup>24</sup> 37 <sub>50</sub>	12	<sup>13</sup> 23 <sub>35</sub>
	Отставание / Retardation	2	<sup>1</sup> 4 <sub>12</sub>	2	<sup>1</sup> 4 <sub>12</sub>
Пищевое поведение / Eating behavior	Нет / No	22	<sup>30</sup> 42 <sub>56</sub>	32	<sup>47</sup> 60 <sub>73</sub>
	Стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов / Stereotypic eating with small amounts of food	30	<sup>44</sup> 58 <sub>70</sub>	21	<sup>27</sup> 40 <sub>53</sub>
Нарушение физического развития (дефицит или избыток массо-ростовых показателей) / Physical development disorders (low or high weight-for-height)	Нет / No	46	<sup>78</sup> 88 <sub>95</sub>	38	<sup>59</sup> 72 <sub>82</sub>
	Есть / Yes	6	<sup>5</sup> 12 <sub>22</sub>	15	<sup>18</sup> 28 <sub>41</sub>
Стимы / Stereotypies	Нет / No	9	<sup>9</sup> 17 <sub>29</sub>	15	<sup>18</sup> 28 <sub>41</sub>
	Есть / Yes	31	<sup>46</sup> 60 <sub>72</sub>	25	<sup>34</sup> 47 <sub>60</sub>
	Выражены / Highly expressed	12	<sup>13</sup> 23 <sub>36</sub>	13	<sup>15</sup> 25 <sub>37</sub>
Микробиота / Microbiota	Норма / Normal	35	<sup>54</sup> 67 <sub>79</sub>	31	<sup>45</sup> 58 <sub>71</sub>
	Нарушение / Dysbiosis	17	<sup>21</sup> 33 <sub>46</sub>	22	<sup>29</sup> 42 <sub>55</sub>
CARS	1	9	<sup>9</sup> 17 <sub>29</sub>	11	<sup>12</sup> 21 <sub>33</sub>
	2	13	<sup>15</sup> 25 <sub>38</sub>	17	<sup>21</sup> 32 <sub>45</sub>
	3	30	<sup>44</sup> 58 <sub>70</sub>	25	<sup>34</sup> 47 <sub>60</sub>
ATEC	Легкий / Mild	3	<sup>2</sup> 6 <sub>15</sub>	6	<sup>5</sup> 11 <sub>22</sub>
	Средний / Moderate	21	<sup>28</sup> 40 <sub>54</sub>	18	<sup>22</sup> 34 <sub>47</sub>
	Тяжелый / Severe	28	<sup>40</sup> 54 <sub>67</sub>	29	<sup>41</sup> 55 <sub>68</sub>
Нарушение жевания / Chewing disorders	Нет / No	35	<sup>54</sup> 67 <sub>79</sub>	42	<sup>67</sup> 79 <sub>88</sub>
	Есть / Yes	17	<sup>21</sup> 33 <sub>46</sub>	11	<sup>12</sup> 21 <sub>33</sub>

расстройством) в среднем нарушения в развитии начались с  $16 \pm 3,7$  и  $17 \pm 2,8$  мес., со слов родителей и по медицинским документам. Перинатальный анамнез был отягощен гипоксией и (или) внутриутробной инфекцией у 71 (67,6%) пациента, 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 (табл. 2).

Таблица 3. Структура группы 1 (n = 53) по категориальным признакам в разные периоды времени									
Table 3. Structure of group 1 (n = 53) by categorical features at different time periods									
Признак / Feature	Группа / Group	До начала наблюдения / Before observation		Через 6 мес. / After 6 months		Через 12 мес. / After 12 months		p-значение точного критерия / Exact p-value	V Крамера / Cramer's V
		абс. / ABS	% к численности группы с 95% ДИ / % to the group size with 95% CI	абс. / ABS	% к численности группы с 95% ДИ / % to the group size with 95% CI	абс. / ABS	% к численности группы с 95% ДИ / % to the group size with 95% CI		
Стимы / Stereotypies	Нет / No	15	18 28 <sub>41</sub>	22	29 42 <sub>55</sub>	35	53 66 <sub>78</sub>	0,000	0,33
	Есть / Yes	25	34 47 <sub>60</sub>	30	43 57 <sub>69</sub>	18	22 34 <sub>47</sub>		
	Выражены / Highly expressed	13	15 25 <sub>37</sub>	1	0 2 <sub>8</sub>	0*	0 0 <sub>7</sub>		
Пищевое поведение / Eating behavior	Нет / No	32	47 60 <sub>73</sub>	44	71 83 <sub>91</sub>	48	81 91 <sub>96</sub>	0,001	0,31
	Стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов / Stereotypic eating with small amounts of food	21	27 40 <sub>53</sub>	9	9 17 <sub>29</sub>	5	4 9 <sub>19</sub>		
Микробиота / Microbiota	Норма / Normal	31	45 58 <sub>71</sub>	42	67 79 <sub>88</sub>	45	74 85 <sub>93</sub>	0,006	0,26
	Нарушение / Dysbiosis	22	29 42 <sub>55</sub>	11	12 21 <sub>33</sub>	8	7 15 <sub>26</sub>		
АТЕС	Легкий / Mild	6	5 11 <sub>22</sub>	13	15 25 <sub>37</sub>	13	15 25 <sub>37</sub>	0,001	0,24
	Средний / Moderate	18	22 34 <sub>47</sub>	27	38 51 <sub>64</sub>	30	43 57 <sub>69</sub>		
	Тяжелый / Severe	29	41 55 <sub>88</sub>	13	15 25 <sub>37</sub>	10*	10 19 <sub>31</sub>		
Переносимость диеты / Diet tolerability	Неудовлетворительно / Not tolerated	12	13 23 <sub>35</sub>	5	4 9 <sub>19</sub>	5	4 9 <sub>19</sub>	0,006	0,23
	Удовлетворительно / Tolerated	22	29 42 <sub>55</sub>	23	31 43 <sub>57</sub>	12	13 23 <sub>35</sub>		
	Хорошо / Well-tolerated	17	21 32 <sub>45</sub>	25	34 47 <sub>60</sub>	35	53 66 <sub>78</sub>		
	Отлично / Perfectly tolerated	2	1 4 <sub>12</sub>	0	0 0 <sub>0</sub>	1	0 2 <sub>8</sub>		
Шкала Вонга–Бейкера / Wong–Baker scale	0	11	12 21 <sub>33</sub>	21	27 40 <sub>53</sub>	25	34 47 <sub>60</sub>	0,000	0,33
	1	19	24 36 <sub>49</sub>	27	38 51 <sub>64</sub>	26	36 49 <sub>62</sub>		
	2	20	26 38 <sub>51</sub>	5	4 9 <sub>19</sub>	2*	1 4 <sub>12</sub>		
	3	3	2 6 <sub>14</sub>	0	0 0 <sub>7</sub>	0	0 0 <sub>7</sub>		
Нарушение жевания / Chewing disorders	Нет / No	42	67 79 <sub>88</sub>	42	67 79 <sub>88</sub>	43	69 81 <sub>90</sub>	1,000	-
	Есть / Yes	11	12 21 <sub>33</sub>	11	12 21 <sub>33</sub>	10	10 19 <sub>31</sub>		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии родителем / Integral evaluation of the effectiveness of diet therapy by a parent	Крайне не удовлетворен / Very dissatisfied	-	-	10	10 19 <sub>31</sub>	13	15 25 <sub>37</sub>	0,198	-
	Не удовлетворен / Dissatisfied	-	-	18	22 34 <sub>47</sub>	11	12 21 <sub>33</sub>		
	Нейтрально / Neutral	-	-	23	31 43 <sub>57</sub>	29	41 55 <sub>68</sub>		
	Удовлетворен / Satisfied	-	-	2	1 4 <sub>12</sub>	0	0 0 <sub>7</sub>		
	Полностью удовлетворен / Very satisfied	-	-	0	0 0 <sub>7</sub>	0	0 0 <sub>7</sub>		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии врачом / Integral evaluation of the effectiveness of diet therapy by a physician	Ухудшение / Worsening	-	-	11	12 21 <sub>33</sub>	16	19 30 <sub>43</sub>	0,215	-
	Без изменений / No change	-	-	22	29 42 <sub>55</sub>	15	18 28 <sub>41</sub>		
	Незначительное улучшение / Insignificant improvement	-	-	18	22 34 <sub>47</sub>	22	29 42 <sub>55</sub>		
	Значительное улучшение / Significant improvement	-	-	2	1 4 <sub>12</sub>	0	0 0 <sub>7</sub>		

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

\*statistically significant difference at p = 0.005 with the period "Before observation".

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

Практически у половины пациентов выявлялись стереотипность приема пищи, выбор ограниченного количества продуктов, порядка приема блюд и питья, сложности дегустации новых продуктов. У 33% пациентов 1-й группы и 21% – 2-й группы отмечались сложности 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 серьезные проблемы с дефекацией у 83% детей на диетотерапии и у 67,3% детей в группе, не получавшей диетотерапию (суммарно 75,2% наблюдаемых детей): из них только у 12 (11,4%) пациентов отмечалась диарея, а у 63,8% – запоры (в соответствии с Римскими критериями IV – стул не чаще 2 раз в неделю). 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.

Всем пациентам основной группы до начала диетотерапии было проведено УЗИ органов брюшной полости: у 14 (26%) детей выявлен мезаденит, у 8 (15%) – реактивные изменения поджелудочной железы. Двум пациентам из группы на диетотерапии с выраженным болевым абдоминальным синдромом была выполнена эзофагогастродуоденоскопия, верифицировавшая катаральный гастрит. У 13 (25%) пациентов 2-й группы выявлен перегиб желчного пузыря и реактивные изменения поджелудочной железы, у 4 из них – проявления мезаденита. Одному ребенку в связи с хроническими запорами и высоким уровнем фекального кальпротектина была проведена колоноскопия, исключившая органическое поражение кишечника.

Принципы диетотерапии соответствовали Федеральным рекомендациям элиминационной диеты [19] с полным исключением из рациона питания продуктов, содержащих глютен или его следы. Принципиально важным был отказ от употребления не только тех продуктов, которые содержат «явный» глютен (хлеб, хлебобулочные и кондитерские изделия, макаронные изделия, пшеничная/манная, ячневая/перловая крупы, булгур, кускус, полба, спельта, тритикале, камут), но и тех, которые содержат «скрытый» глютен, используемый в качестве пищевой добавки в процессе производства. Разрешалось использование риса, гречихи, кукурузы, пшеница, амаранта, киноа; муки и крахмалов, приготовленных из корнеплодов: картофеля, маниоки, тапиоки, батата; бобовых: бобов, фасоли, гороха, сои; различных орехов. Также исключались продукты, содержащие казеин.

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 мес. только у 1 ребенка стимулы сохранялись с высокой интенсивностью, а у 12 – стали умеренными (табл. 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 мес. от момента 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 мес. наблюдения и у 18 (34,6%) – через 12 мес. Таким образом, применение диетотерапии достоверно в 1,7 раза более эффективно влияло на нивелирование стереотипных движений.

Также улучшения через 6 мес. отмечались в пищевом поведении у 12 (22,6%) детей ( $p < 0,001$ ) с применением диетотерапии и оставались без ухудшений в течение 12 мес. наблюдения (в группе без диетотерапии – у 5 пациентов), при этом 1 ребенку из 11 с нарушением жевания удалось освоить этот навык. Таким образом, аглутеновая и казеиновая 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 мес. Из табл. 3 видно, что из 53 детей у 25 (47,1%) выявлялась тяжелая степень ЗППР, 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 мес. 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 CARS.

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 верифицируют, что в обеих группах отмечалась неравномерная положительная динамика по стимулам: через 12 мес. увеличилась доля отсутствия стимулов, через 6 мес. доля выраженных стимулов в группе на диетотерапии снизилась в 1,7 раза больше, чем во второй; в пищевом поведении: через 12 мес. увеличилась доля детей с отсутствием проблем с пищеварением и снизилась доля детей со стереоти-

пами – в 2,4 раза больше на диетотерапии по сравнению с контрольной группой. По шкале АТЕС через 6 и 12 мес. 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 мес. 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 эпилептической активностью улучшение через 12 мес. 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 глютену (глиадину), тканевой трансглутаминазе, эндомицину, казеину, а также анализы кала на микробиоту, зонулин и кальпротектин (табл. 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 мес. 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 глютену, 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 мес. 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 чувствитель-

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

Table 4. Laboratory parameters before observation, after 6 and 12 months (0, 6, 12, respectively) in observed patients

№ п/п / No.	Показатель / Parameter	1-я группа (n = 53) / M с 95% ДИ / Group 1 (n = 53) / M with 95% CI	SD / CO	2-я группа (n = 52) / M с 95% ДИ / Group 2 (n = 52) / M with 95% CI	SD / CO
1.	Age	3,5 3,9 4,2	1,2	3,5 3,9 4,3	1,4
2.	Kaz_0	6,4 6,7 7,1	1,3	6,1 6,5 6,9	1,5
3.	Kaz_6	6,0 6,3 6,6	1,3	5,8 6,2 6,6	1,5
4.	Kaz_12	5,7 6,0 6,3	1,2	5,6 6,0 6,3	1,4
5.	GI_0	6,4 6,8 7,2	1,4	6,2 6,9 7,7	2,7
6.	GI_6	5,9 6,2 6,5	1,2	5,9 6,5 7,1	2,3
7.	GI_12	5,6 5,9 6,2	1,2	5,8 6,4 7,0	2,3
8.	TGI_0	4,9 5,3 5,8	1,7	4,5 4,9 5,3	1,4
9.	TGI_6	4,6 5,0 5,4	1,5	4,3 4,7 5,0	1,4
10.	TGI_12	4,4 4,8 5,2	1,5	4,1 4,5 4,8	1,3
11.	End_0	3,1 3,4 3,7	1,2	4,1 4,5 5,0	1,8
12.	End_6	3,1 3,3 3,6	0,9	3,8 4,2 4,6	1,6
13.	End_12	2,9 3,2 3,4	0,9	3,7 4,2 4,6	1,7
14.	Kpt_0	32,9 36,3 39,6	12,7	31,3 34,6 38,1	12,7
15.	Kpt_6	20,6 23,4 26,2	10,7	26,9 29,5 32,2	10,0
16.	Kpt_12	21,8 24,5 27,4	10,3	26,5 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

Age – возраст, Kaz – антитела к казеину, GI – антитела к глиадину, TGI – антитела к трансглутаминазе, End – антитела к эндомицину, Kpt – кальпротектин, Zon – зонулин, Lkt – лактат, IMAS – шкала интегральной оценки эффективности диетотерапии врачом.

Kaz – anti-casein antibodies, GI – anti-gliadin antibodies, TGI – anti-tissue transglutaminase antibodies, End – anti-endomysial antibodies, Kpt – calprotectin, Zon – zonulin, Lkt – lactate, IMAS – integrated assessment scale of the effectiveness of diet therapy by a physician.

ным и значимым был показатель антител к тканевой трансглутаминазе. Известно, что тканевая трансглутаминаза принадлежит к семейству структурно и функционально связанных ферментов, которые катализируют реакцию деаминарования глутамината 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 [20, 21]. Практически у всех детей в 1-й группе Anti-tTG IgA были в



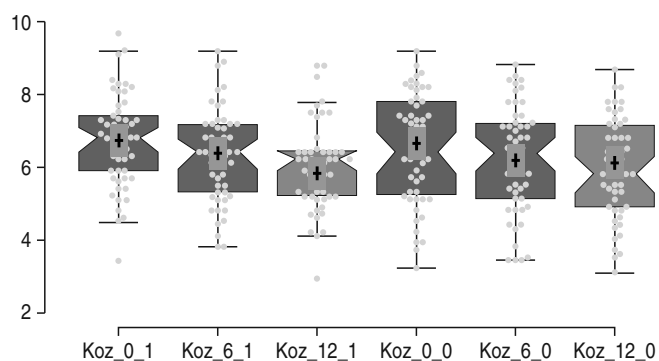


Рис. 2. Уровень антител к казеину (мг/л) в двух группах до начала наблюдения, через 6 и 12 мес.: в группе на диетотерапии (Koz\_0\_1, Koz\_6\_1, Koz\_12\_1) и в группе без нее (Koz\_0\_0, Koz\_6\_0, Koz\_12\_0).

Fig. 2. Anti-casein antibodies (mg/L) in two groups before observation, after 6 and 12 months: in the group with diet therapy (Koz\_0\_1, Koz\_6\_1, Koz\_12\_1) and in the group without diet therapy (Koz\_0\_0, Koz\_6\_0, Koz\_12\_0).

Крест – среднее значение, серый прямоугольник – 95% ДИ для среднего, линия внутри ящика – медиана, вырез – 95% ДИ для медианы. Цифры над осью абсцисс – численность группы. Точки – значения в выборке.

The cross is the mean value, the gray rectangle is the 95% CI for the mean value, the line within the box plot is the median, the notch is the 95% CI for the median. Numbers above the abscissa axis are the size of the group. The dots are the values in the sample.

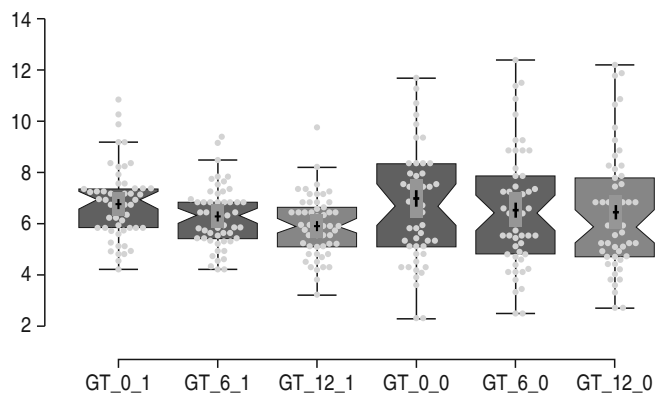


Рис. 3. Уровень антител к глиадину (Ед/мл) в двух группах до начала наблюдения, через 6 и 12 мес.: в группе на диетотерапии (GI\_0\_1, GI\_6\_1, GI\_12\_1) и в группе без нее (GI\_0\_0, GI\_6\_0, GI\_12\_0).

Fig. 3. Anti-gliadin antibodies (U/mL) in two groups before observation, after 6 and 12 months: in the group with diet therapy (GI\_0\_1, GI\_6\_1, GI\_12\_1) and in the group without diet therapy (GI\_0\_0, GI\_6\_0, GI\_12\_0).

пределах нормы (кроме 2 пациентов, у которых отмечалось повышение в 1,3 раза):  $5,3 \pm 1,7$  Ед/мл и через 12 мес.  $4,8 \pm 1,5$  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

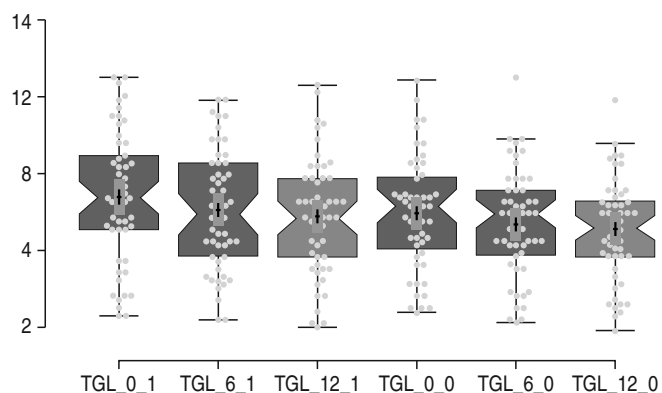


Рис. 4. Уровень антител к трансглутаминазе (Ед/мл) в двух группах до начала наблюдения, через 6 и 12 мес.: в группе на диетотерапии (TGI\_0\_1, TGI\_6\_1, TGI\_12\_1) и в группе без нее (TGI\_0\_0, TGI\_6\_0, TGI\_12\_0).

Fig. 4. Anti-tissue transglutaminase antibodies (U/mL) in two groups before observation, after 6 and 12 months: in the group with diet therapy (TGI\_0\_1, TGI\_6\_1, TGI\_12\_1) and in the group without diet therapy (TGI\_0\_0, TGI\_6\_0, TGI\_12\_0).

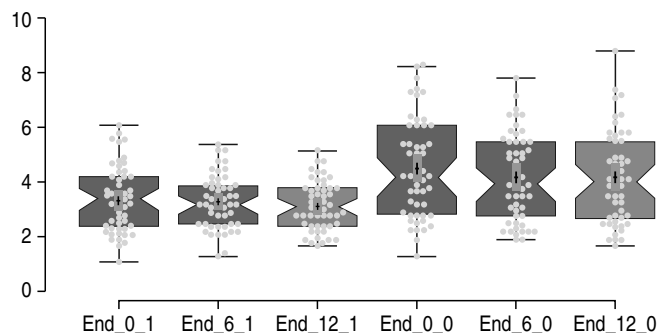


Рис. 5. Уровень антител к эндомизию (Ед/мл) в двух группах до начала наблюдения, через 6 и 12 мес.: в группе на диетотерапии (End\_0\_1, End\_6\_1, End\_12\_1) и в группе без нее (End\_0\_0, End\_6\_0, End\_12\_0).

Fig. 5. Anti-endomysial antibodies (U/mL) in two groups before observation, after 6 and 12 months: in the group with diet therapy (End\_0\_1, End\_6\_1, End\_12\_1) and in the group without diet therapy (End\_0\_0, End\_6\_0, End\_12\_0).

оценки результатов важное значения имела оценка показателя медианы.

На основании проведенного анализа верифицирована положительная динамика показателей по уровню антител к глютену, казеину, трансглутаминазе и эндомизию в обеих группах на фоне базисной терапии (табл. 4, рис. 2–5). Проведенный корреляционный анализ не выявил значимой связи между разными лабораторными показателями. Таким образом, диетотерапия не оказывала существенного влияния на иммунологические показатели, что подтверждало неглютеновый неиммунологический характер нарушений ЖКТ у детей с ЗППР аутистического спектра. В пользу этой теории также свидетельствовало положительное влияние диетотерапии на уровень лактата. Так, у 23 пациентов 1-й группы повышенный уровень лактата снизился до нормативных величин до  $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л, а во 2-й группе достоверной динамики не отмечалось ( $1,6 \pm 0,4$  ммоль/л и через 12 мес.  $1,7 \pm 0,4$  ммоль/л).

Анализ данных по зонлину и кальпротектину выявил небольшой процент повышенного уровня этих показателей (не

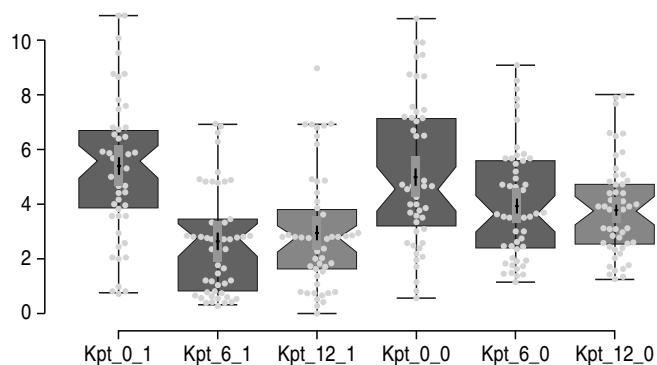


Рис. 6. Уровень кальпротектина (мкг/г) до начала наблюдения, через 6 и 12 мес.: в группе на диетотерапии (Kpt\_0\_1, Kpt\_6\_1, Kpt\_12\_1) и в группе без нее (Kpt\_0\_0, Kpt\_6\_0, Kpt\_12\_0).  
Fig. 6. Calprotectin levels ( $\mu\text{g/g}$ ) before observation, after 6 and 12 months: in the group with diet therapy (Kpt\_0\_1, Kpt\_6\_1, Kpt\_12\_1) and in the group without diet therapy (Kpt\_0\_0, Kpt\_6\_0, Kpt\_12\_0).

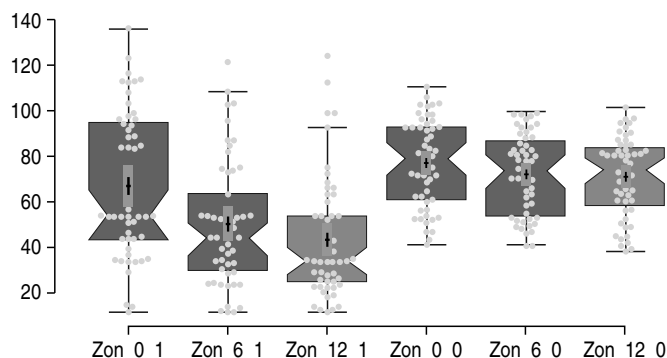


Рис. 7. Уровень зонулина (нг/мл) в двух группах до начала наблюдения, через 6 и 12 мес.: в группе на диетотерапии (Zon\_0\_1, Zon\_6\_1, Zon\_12\_1) и в группе без нее (Zon\_0\_0, Zon\_6\_0, Zon\_12\_0).  
Fig. 7. Zonulin levels (ng/mL) before observation, after 6 and 12 months: in the group with diet therapy (Zon\_0\_1, Zon\_6\_1, Zon\_12\_1) and in the group without diet therapy (Zon\_0\_0, Zon\_6\_0, Zon\_12\_0).

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 (рис. 6).

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 мес., а во 2-й группе – от  $76,8 \pm 19,3$  нг/мл до  $70,9 \pm 17,6$  нг/мл ( $p < 0,08$ ) (рис. 7). Таким образом, диетотерапия оказывала положительное влияние на состояние энтероцитов, так как известно, что зонулин является биомаркером нарушенной барьерной функции кишечника и парацеллюлярного транспорта [22].

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 «хоро-

шей» и «отличной» переносимостью диеты через 12 мес. 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 стим и нормализацию функционирования ЖКТ в виде нивелирования запоров и метеоризма. Также интересным было наблюдение родителей относительно приема сладкого (конфет, сладкого печенья и других «легких» 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 мес. между переносимостью диеты и уровнем антител к трансглутаминазе имеется взаимосвязь, т.к. по уровням переносимости диеты медианные значения антител достоверно различались ( $p < 0,005$ ).

## Заключение

На репрезентативном материале в результатах клинико-параclinical наблюдения достоверно верифицировано, что у пациентов с ЗГПР на фоне применения диетотерапии с исключением глютена и казеина отмечается положительная клиническая динамика в виде нивелирования стим, редуцирования проблем с пищевым поведением, улучшения в психоневрологическом и соматическом статусе.

Учитывая клинические рекомендации по глютенной энтеропатии [19, 24] и нормальные показатели антител к глютену, казеину, тканевой трансглутаминазе, а также уровня кальпротектина и зонулина у пациентов с ЗГПР, можно предположить наличие нецелиакиной чувствительности к глютену [16, 23], которая также предусматривает соблюдение аглютенной и аказеиновой диеты.

Таким образом, отрицательные результаты иммунологических тестов для определения чувствительности к глютену и казеину у пациентов с ЗГПР аутистического спектра не освобождают от соблюдения аглютенной и аказеиновой диеты, так как диетотерапия значительно влияет на психоневрологический и соматический статус этих пациентов. Положительные результаты иммунологических тестов требуют строгого соблюдения аглютенной диеты с исключением также продуктов со «скрытым» содержанием глютена.

## Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

## Financial support

No financial support has been provided for this work.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

### Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

### Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

### Литература

1. Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry*. 2021 Oct 27;12:744709. DOI: 10.3389/fpsy.2021.744709
2. Choo YY, Agarwal P, How CH, Yeleswarapu SP. Developmental delay: identification and management at primary care level. *Singapore Med J*. 2019 Mar;60(3):119-123. DOI: 10.11622/smedj.2019025
3. Бобылова МЮ, Браудо ТЕ, Казакова МВ, Винярская ИВ. Задержка речевого развития у детей: введение в терминологию. *Русский журнал детской неврологии*. 2017;1:56-62. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-56-62
4. Бавыкина ИА, Звягин АА, Гусев КЮ, Панина ОА. Нарушения пищевого поведения у детей с расстройствами аутистического спектра. *Лечащий врач*. 2019;3:72-75.
5. Baspinar B, Yardimci H. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems? *Eurasian J Med*. 2020 Oct;52(3):292-297. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.19230.
6. Альбицкая ЖВ, Касимова ЛН. Возрастные особенности нарушений пищевого поведения у детей с ранним детским аутизмом и детской формой шизофрении. *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2017;5:6-5-10.
7. Alessandria C, Caviglia GP, Campion D, Nalbone F, Sanna C, Musso A, et al. HLA-DQ Genotyping, Duodenal Histology, and Response to Exclusion Diet in Autistic Children With Gastrointestinal Symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jul;69(1):39-44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002293
8. Sanctuary MR, Kain JN, Angkustsiri K, German JB. Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders: The Potential Role of Protein Digestion and Microbial Putrefaction in the Gut-Brain Axis. *Front Nutr*. 2018 May 18;5:40. DOI: 10.3389/fnut.2018.00040
9. Бельмер СВ. Современные принципы диетотерапии целиакии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;6:97-100.
10. Дмитриева ЮА, Захарова ИН, Радченко ЕР, Воробьева АС, Скоробогатова ЕВ, Полякова ЖВ, и др. Роль и место безглютеновой диеты в питании детей. *Практика педиатра*. 2021;1:17-25.
11. Бельмер СВ, Хавкин АИ. Непереносимость глютена и показания к безглютеновой диете. *Врач*. 2011;5:17-21.
12. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015;277:32-48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027
13. Oniewska B, Wgrzyn D, Adamek K, Kaczmarczyk M, Skonieczna-Żydecka K, Adler G, et al. The Influence of Maternal-Foetal Parameters on Concentrations of Zonulin and Calprotectin in the Blood and Stool of Healthy Newborns during the First Seven Days of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2019;8(4):E47. DOI: 10.3390/jcm8040473

14. Бавыкина ИА, Звягин АА, Петрова ИВ, Насташева ТЛ. Маркеры непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра и синдромом Дауна. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2018;118(5-2):64-68. DOI: 10.17116/jnevro20181185264
15. Целиакия у детей. Под ред. Бельмера СВ, Ревновой МО. Изд. 3-е, перераб. и доп. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2015.
16. Корниенко ЕА. Нецелиакичная чувствительность к глютену. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;3(139):89-98.
17. Keller A, Rimestad ML, Friis Rohde J, Holm Petersen B, Bruun Korfitsen C, Tarp S, et al. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Jan 30;13(2):470. DOI: 10.3390/nu13020470
18. Chlebowski C, Green JA, Barton ML, et al. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(7):787-99. DOI: 10.1007/s10803-009-0926-x
19. Рославцева ЕА, Дмитриева ЮА, Захарова ИН, Боровик ТЭ, Потапов АС, Сурков АН, и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;4(188):199-227. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227
20. Li Q, Zhou J-M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016;324:131-9. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.013
21. Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, et al. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One*. 2013;8(6):66155. DOI: 10.1371/journal.pone.0066155
22. Приходченко НГ, Шуматова ТА, Григорян ЛА, Гордеев АВ. Плотные межклеточные контакты и зонин в формировании оральной толерантности и пищевой аллергии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;4(78):5-9. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9
23. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012 Feb 7;10:13. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13
24. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497

### References

1. Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Front Psychiatry*. 2021 Oct 27;12:744709. DOI: 10.3389/fpsy.2021.744709
2. Choo YY, Agarwal P, How CH, Yeleswarapu SP. Developmental delay: identification and management at primary care level. *Singapore Med J*. 2019 Mar;60(3):119-123. DOI: 10.11622/smedj.2019025
3. Bobylova MYu, Braudo TE, Kazakova MV, Vinyarskaya IV. Delayed speech development in children: introduction to terminology. *Russian Journal of Child Neurology*. 2017;12(1):56-62. DOI: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-56-62 (In Russian).
4. Bavykina IA, Zvyagin AA, Gusev KYu, Panina OA. Narusheniya pishchevogo povedeniya u detei s rasstroistvami autisticheskogo spektra. *Lechashchii vrach*. 2019;3:72-75. (In Russian).
5. Baspinar B, Yardimci H. Gluten-Free Casein-Free Diet for Autism Spectrum Disorders: Can It Be Effective in Solving Behavioural and Gastrointestinal Problems? *Eurasian J Med*. 2020 Oct;52(3):292-297. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2020.19230.

6. Albitskaya ZV, Kasimova LN. Age peculiarities violation of eating behavior in children with early infantile autism and childhood form of schizophrenia. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i neirokhirurgii*. 2017;5-6:5-10. (In Russian).
7. Alessandria C, Caviglia GP, Campion D, Nalbone F, Sanna C, Musso A, et al. HLA-DQ Genotyping, Duodenal Histology, and Response to Exclusion Diet in Autistic Children With Gastrointestinal Symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Jul;69(1):39-44. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002293
8. Sanctuary MR, Kain JN, Angkustsiri K, German JB. Dietary Considerations in Autism Spectrum Disorders: The Potential Role of Protein Digestion and Microbial Putrefaction in the Gut-Brain Axis. *Front Nutr*. 2018 May 18;5:40. DOI: 10.3389/fnut.2018.00040
9. Belmer SV. Current principles of dietary therapy for celiac disease. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012;6:97-100. (In Russian).
10. Dmitrieva YuA, Zakharova IN, Radchenko ER, Vorob'eva AS, Skorobogatova EV, Polyakova ZhV, et al. Rol' i mesto bezglutenovoi diety v pitanii detei. *Praktika pediatra*. 2021;1;17-25. (In Russian).
11. Belmer S, Khavkin A. Gluten intolerance and indications for gluten-free diet. *Vrach (The Doctor)*. 2011;5:17-21. (In Russian).
12. O'Mahonya SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015;277:32-48. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027
13. Oniewska B, Wgrzyn D, Adamek K, Kaczmarczyk M, Skonieczna-Żydecka K, Adler G, et al. The Influence of Maternal-Foetal Parameters on Concentrations of Zonulin and Calprotectin in the Blood and Stool of Healthy Newborns during the First Seven Days of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2019;8(4):E47. DOI: 10.3390/jcm8040473
14. Bavykina IA, Zvyagin AA, Petrova IV, Nastausheva TL. Markers of gluten intolerance in children with autism spectrum disorders and Down' syndrome. *S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(5-2):64-68. DOI: 10.17116/jnevro20181185264 (In Russian).
15. Celiac disease in children. Edited by Belmer SV, Revnova MO. 3rd. Moscow: «Medpraktika-M» Publ.; 2015. (In Russian).
16. Kornienko EA. Nonceliac sensitivity to gluten. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;3(139):89-98. (In Russian).
17. Keller A, Rimstad ML, Friis Rohde J, Holm Petersen B, Bruun Korfitsen C, Tarp S, et al. The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021 Jan 30;13(2):470. DOI: 10.3390/nu13020470
18. Chlebowski C, Green JA, Barton ML, et al. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 2010;40(7):787-99. DOI: 10.1007/s10803-009-0926-x
19. Roslavtseva EA, Dmitrieva YuA, Zakharova IN, Borovik TE, Potapov AS, Surkov AN, et al Celiac disease in children: draft clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;4(188):199-227. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227 (In Russian).
20. Li Q, Zhou J-M. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016;324:131-9. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.013
21. Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, et al. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One*. 2013;8(6):66155. DOI: 10.1371/journal.pone.0066155
22. Prikhodchenko NG, Shumatova TA, Grigoryan LA, Gordeets AV. Tight joints and zonulin in the formation of oral tolerance and food allergy. *Pacific Medical Journal*. 2019;4(78):5-9. DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-5-9 (In Russian).
23. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012 Feb 7;10:13. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13
24. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141-156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497

**Информация о соавторах:**

Касанаве Елена Викторовна, ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Геппе Наталья Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Тюрина Елена Николаевна, ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Каминская Татьяна Святославовна, аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Вадиян Диана Египшевна, лаборант Института стоматологии им. Е.В.Боровского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Полянская Ангелина Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Чебышева Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Манукян Мария Самвеловна, студент 6-го курса Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

**Information about co-authors:**

Elena V. Kasanave, Assistant, Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Natalia A. Geppe, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Elena N. Tyurina, Assistant, Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Tatiana S. Kaminskaya, Postgraduate Student, Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Diana E. Vadiyan, Laboratory Assistant, E.V.Borovsky Institute of Dentistry, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Angelina V. Polyanskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Svetlanan N. Chebysheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Maria S. Manukyan, 6<sup>th</sup>-year student, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)