



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

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить соматические особенности и влияние элиминационной диеты (безглютеновой и безказеиновой, БГБК) на соматический и психоневрологический статус детей с задержками психоречевого развития (ЗПРР) аутистического спектра.

Дизайн: рандомизированное открытое проспективное исследование.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 105 детей (71 мальчик и 34 девочки) с ЗПРР различного генеза в возрасте от 1 года 6 месяцев до 6 лет 7 месяцев. Наблюдаемые дети были рандомно разделены на две группы: 53 ребенка (первая группа) получали БГБК диету, 52 (вторая группа) — обычное дошкольное питание. Оценены лабораторно-параклинические показатели всех пациентов до, через 6 и 12 месяцев после начала наблюдения. Произведен анализ данных анамнеза, объективного осмотра с использованием специализированных шкал Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 и 2, Childhood Autism Rating Scale, Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale, проведена лабораторная и инструментальная диагностика, включающая иммунологическое исследование крови на суммарные иммуноглобулины классов А, М, G, E, антитела к тканевой трансглутаминазе классов А и G, антитела к казеину класса G, генетический анализ при необходимости, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, почек, сердца, транскраниальную ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга, магнитно-резонансную томографию головного мозга. Все дети были консультированы неврологом, психиатром, генетиком, сурдологом.

Результаты. Выявлено снижение через 12 месяцев уровней антител к трансглутаминазе (с 5,3 Ед/мл ± 1,7 до 4,8 Ед/мл ± 1,5; $p < 0,009$) и к казеину (с 6,7 мг/л ± 1,3 до 6,0 мг/л ± 1,2). Результаты клинико-лабораторного наблюдения показали существенную положительную динамику в группе, получавшей диетотерапию: через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения увеличилось число детей без стим (в 1,5 и 2,3 раза), а также без проблем с пищеварением; через 6 месяцев доля выраженных стереотипов снизилась в 2,3 раза, а через 12 месяцев — в 4,2 раза; по шкале оценки соматического статуса IMAS суммарный балл был в 1,25 раза меньше.

Заключение. Показана эффективность БГБК диеты у детей с ЗПРР аутистического спектра в условиях современной клиники под контролем клинико-лабораторных данных. Отсутствие антител к трансглутаминазе, казеину или нормальные их уровни не исключают необходимости соблюдения диеты, которая положительно влияет на психоневрологический и соматический статус детей с ЗПРР.

Ключевые слова: задержка психоречевого развития, аутизм, антитела к трансглутаминазе, антитела к казеину, безглютеновая и безказеиновая диета.

Вклад авторов: Касанаве Е.В. — обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ, интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Хачатрян Л.Г. — разработка дизайна исследования, отбор, обследование и наблюдение пациентов, статистическая обработка данных, написание текста рукописи, проверка критически важного содержания; Каминская Т.С. — участие в сборе клинического материала; Геппе Н.А. — проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Вадиян Д.Е. — участие в обзоре публикаций по теме статьи, написании текста рукописи; Манукян М.С. — участие в обзоре публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Касанаве Е.В., Хачатрян Л.Г., Каминская Т.С., Геппе Н.А., Вадиян Д.Е., Манукян М.С. Соматические особенности и диетотерапия детей с задержками психоречевого развития аутистического спектра. Доктор.Ру. 2022; 21(3): 58–65. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-58-65



Somatic Features and Diet Therapy of Children with Delays in Psychospeech Development of the Autism Spectrum

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

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 2 Bolshaya Pirogovskaya St., Bldg. 4, Moscow, Russian Federation 119991

ABSTRACT

Study Objective: To study the somatic features and the effect of elimination diets (gluten-free and casein-free, GFCF) on the somatic and neuropsychiatric status of children with delayed speech development (PVDD) of the autistic spectrum.

Study Design: Randomized open prospective study.

Material and Methods. 105 children (71 boys and 34 girls) with PVDD of various genesis aged from 1 year 6 months to 6 years 7 months were under observation. The observed children were randomly divided into two groups: 53 children (the first group) received a GFCF diet, 52 (the second group) received regular preschool meals. Laboratory and paraclinical parameters of all patients of both groups were evaluated

Касанаве Елена Викторовна — ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5651-2063. <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>. E-mail: kasanave_e_v@staff.sechenov.ru

Хачатрян Лусине Грачиговна (автор для переписки) — д. м. н., профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4744-2483. <https://orcid.org/0000-0002-2125-569X>. E-mail: ashdin@mail.ru (Окончание на с. 59.)

before the start of follow-up, as well as 6 and 12 months after that. The analysis of anamnesis data, objective examination using specialized scales 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 diagnostics, including immunological blood testing for total immunoglobulins of classes A, M, G, E, antibodies to tissue transglutaminase of classes A and G, antibodies to casein of class G, genetic analysis, if necessary, ultrasound examination of abdominal organs, kidneys, heart, transcranial ultrasound dopplerography of cerebral vessels, magnetic resonance imaging of the brain. All the children were consulted by a neurologist, a psychiatrist, a geneticist, a surdologist.

Study Results. There was a decrease in the levels of antibodies to transglutaminase after 12 months (from 5.3 ± 1.7 U/ml to 4.8 ± 1.5 U/ml; $p < 0.009$) and to casein (from 6.7 ± 1.3 mg/l to 6.0 ± 1.2 mg/l). The results of clinical and laboratory observation showed significant positive dynamics in the group receiving diet therapy: after 6 and 12 months from the start of observation, the number of children without stim increased (by 1.5 and 2.3 times), as well as without digestive problems; after 6 months, the proportion of pronounced stereotypes decreased by 2.3 times; after 12 months the number of patients with stereotypes decreased by 4.2 times, problems with chewing were reduced, according to the IMAS somatic status assessment scale, the total score was 1.25 times less.

Conclusion. The effectiveness of the GFCF diet in children with autism spectrum ASD in a modern clinic under the control of clinical and laboratory data is shown. The absence of antibodies to transglutaminase, casein or their normal level does not exclude the need to follow a diet that positively affects the neuropsychiatric and somatic status of children with PVDD.

Keywords: delayed speech development, autism, antibodies to transglutaminase, antibodies to casein, gluten-free and casein-free diet.

Contributions: Kasanave, E.V. — literature review, data analysis and interpretation, statistical analysis, writing the manuscript; Khachatryan, L.G. — study design, recruitment of patients, statistical analysis, writing the manuscript, review of critically important material; Kaminskaya, T.S. — clinical material collection; Geppe, N.A. — review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Vadiyan, D.E. — literature review, writing the manuscript; Manukyan, M.S. — literature review.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kasanave E.V., Khachatryan L.G., Kaminskaya T.S., Geppe N.A., Vadiyan D.E., Manukyan M.S. Somatic Features and Diet Therapy of Children with Delays in Psychospeech Development of the Autism Spectrum. Doctor.Ru. 2022; 21(3): 58–65. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-3-58-65

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа детей с гетерогенными когнитивными нарушениями, особенно с задержками психоречевого развития (ЗПРР) аутистического спектра. Многочисленные публикации, посвященные этой теме, не дают исчерпывающие ответы на актуальные вопросы по этиологии и коррекции данных состояний. Поиск механизмов развития ЗПРР и методов их лечения является важнейшей задачей современной педиатрии.

Задержки психического и речевого развития 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 разный прогноз: от стабильного дефицита до прогрессивного улучшения по мере роста и развития ребенка [1].

ЗПРР не обладают нозологической самостоятельностью и представляют собой полиморфную гетерогенную группу патологий, входящих в структуру более 100 заболеваний. В последние годы отмечается прогрессивный рост распространенности ЗПРР различного генеза [2].

Задержки развития, по данным ВОЗ, часто не имеют определенной этиологии и встречаются у 10% населения любой страны, из которых большинство составляют дети младше 5 лет; у 5% таких пациентов есть установленная инвалидность. Частота тяжелых задержек нервно-психического развития в Российской Федерации достигает 7 на 1000 населения [3].

В последнее время также отмечается увеличение в популяции количества детей с аутизмом и расстройствами аутистического спектра (РАС) [3]. Современные эпидемиологи-

ческие данные оценивают распространенность аутизма в 1–2 на 1000 детского населения и РАС — около 6 на 1000 [4].

У детей с РАС, характеризующихся рядом поведенческих аномалий и социальных дефицитов, в том числе ЗПРР, высока частота сопутствующих заболеваний ЖКТ, в частности хронических запоров и диареи [5]. Все чаще публикуются данные о корреляции между РАС и желудочно-кишечными проблемами и о возможной корреляции с потреблением глютена и казеина.

Сейчас активно используют дополнительные и альтернативные методы лечения детей с аутизмом, в т. ч. диету, исключающую глютен и/или казеин. Однако доказательство эффективности этих диет сомнительны, что требует дальнейшего их изучения [6].

Современные данные отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о том, что у детей с РАС и симптомами со стороны ЖКТ наблюдается высокая распространенность интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации двенадцатиперстной кишки, которая, по-видимому, связана с механизмом, отличным от аутоиммунного ответа на потребление глютена. Изменение гистологии двенадцатиперстной кишки, а не статус HLA-DQ2/DQ8, связан с клиническим ответом на аглютенную диету [7].

В ряде исследований [8, 9] демонстрируются низкая активность пищеварительных ферментов, нарушенная целостность кишечного барьера и присутствие антител, специфичных к пищевым белкам, в периферическом кровообращении у пациентов с РАС. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что попадание пищевых пептидов из просвета кишечника в сосудистое русло связано с aberrантным иммунным ответом. Кроме того, у детей с РАС зафиксированы

Каминская Татьяна Святославовна — аспирант кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4. E-mail: kaminskayats@bk.ru

Геппе Наталья Анатольевна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9916-0204. <http://orcid.org/0000-0003-0547-3686>. E-mail: geppe@mail.ru

Вадиян Диана Егисшевна — лаборант Института стоматологии имени Е.В. Боровского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 121509, Россия, г. Москва, ул. Можайский вал, д. 11. E-mail: diane4-04@mail.ru

Манукян Мария Самвеловна — студентка 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119435, Россия, г. Москва, ул. Россоломо, д. 11, стр. 2. E-mail: ashdin@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 58.)

высокие концентрации метаболитов, возникающих в результате поглощения микробами белковых субстратов.

Комбинация специфических белков, влияющих негативно на пищеварение, целостность кишечного барьера, состав и функция микробиоты на фоне РАС формируют 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 [7].

Большинство исследований, оценивающих эффективность безглютеновой и казеиновой (БГБК) диеты при лечении аутизма, имеют серьезные недостатки [9]. Доказательства терапевтической ценности этих диет ограничены и слабы.

Цель исследования: изучить соматические особенности и влияние элиминационной диеты (БГБК) на соматический и психоневрологический статус детей с ЗППР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Под наблюдением находились 105 детей с ЗППР различного генеза: 34 (32%) девочки и 71 (68%) мальчик в возрасте от 1,5 года до 6 лет 7 месяцев (средний возраст — $3,9 \pm 1,4$ года). Наблюдаемые дети были разделены на две группы (рандомно, но при условии согласия родителей на соблюдение БГБК диеты): 53 ребенка (первая группа) получали диетотерапию с исключением продуктов, содержащих глютен и казеин, 52 пациента (вторая группа) — обычное дошкольное питание. Все дети получали базисную медикаментозную метаболическую и сосудистую терапию.

Критерии включения: диагноз ЗППР, возраст детей от 1,5 до 7 лет, подписанное информированное добровольное согласие родителей на диагностику и наблюдение детей, их комплаентность в вопросе диетотерапии. Критерии исключения пациентов из исследования: отказ родителей от участия в исследовании, низкая комплаентность ребенка. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (выписка из протокола № 16-21 от 16.09.2021 г.).

Проводилась клиническая оценка пациентов с анализом данных анамнеза и объективного осмотра с использованием шкал Integrative Medicine Assessment Scale (IMAS) 1 и 2, Childhood Autism Rating Scale, Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC), Integrative Medicine Patients Parent Scale. Осуществлялась лабораторная и инструментальная диагностика: общеклиническое и биохимическое исследования крови; исследование крови на гормоны щитовидной железы (ТТГ, тироксин), иммунологический анализ крови на суммарные IgA, IgM, IgG, IgE, антитела к тканевой транслугтаминазе

классов А (Anti-tTG IgA), G (Anti-tTG IgG), антитела к казеину класса G (IgG); генетический анализ при необходимости (полное экзомное секвенирование и анализ на кариотип), УЗИ органов брюшной полости, почек, сердца, транскраниальная ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга, МРТ головного мозга [10, 11]. Все дети были консультированы неврологом, психиатром, генетиком, сурдологом.

Проведен всесторонний 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 ДИ и статистических сравнений на основе процедур бутстрэпа и Монте-Карло (Ø. Hammer и соавт., 2001). Для статистического описания этих показателей проверяли их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми 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 и 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. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из *таблицы 1*, нозологическая структура у наших пациентов имела достаточную нозологическую гетерогенность, и алгоритм диагностики подразумевал наличие синд-

Таблица 1 / Table 1

Нозологическая структура у наблюдаемых пациентов (n = 105), n (%)

Nosological structure in observed patients (n = 105), n (%)

Нозологии	Получавшие диетотерапию (n = 53)	Не получавшие диетотерапию (n = 52)
Дезинтегративное расстройство детства	20 (37,7)	15 (28,9)
Последствия органического поражения нервной системы	14 (26,4)	22 (42,3)
Ранний детский аутизм	4 (7,5)	6 (11,6)
Синдром Мартина — Белл или фрагильной X хромосомы	4 (7,5)	2 (3,8)
Синдром Аспергера	3 (5,7)	2 (3,8)
Синдром Ангельмана	3 (5,7)	2 (3,8)
Синдром Прадера — Вилли	2 (3,8)	2 (3,8)
Синдром Потоцки — Лупски	1 (1,9)	0
Синдром Кабуки	1 (1,9)	0
Синдром Вольфрама I типа	1 (1,9)	0
Синдром Аллана — Герндона — Дадли	0	1 (2,0)

рома ЗППР. В соответствии с разработанным алгоритмом диагностики ЗППР [12] верифицированы нозологические формы: 36 (34,3%) детей были с последствиями перинатального поражения нервной системы органического характера, 35 (33,3%) — с дезинтегративным расстройством детства, 10 (9,5%) — с ранним детским аутизмом, а остальные 24 (22,9%) — с различного рода генетической и хромосомной патологией, причем все нарушения носили спонтанный характер и не имели наследственной детерминированности.

Однако из 105 детей нами наблюдались 8 пар близнецов (3 пары девочек и 5 пар мальчиков — бихориальные и биамниотические двойни, из них 3 рождены с помощью ЭКО) с диагнозом дезинтегративного расстройства детства, что верифицировало важную роль течения беременности, особенно ранних ее этапов, в формировании ЗППР (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что мальчиков в обеих группах было в 2 раза больше, чем девочек. Анализ анамнестических данных выявил, что у большинства детей обеих групп (32 (60,4%) ребенка в первой и 28 (53,8%) детей во второй) проблемы с психоречевым развитием отмечались с рождения, а у 20 (37,7%) участников первой группы и у 15 (28,9%) второй 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 по медицинским документам.

Перинатальный анамнез был отягощен гипоксией и/или внутриутробной инфекцией у 69 (65,7%) больных, что привело к нарушению не только интеллектуальной сферы, но у 35 (33,3%) пациентов — еще и к разной степени дефицитарности двигательной сферы, особенно мелкой моторики и координации. В семейном анамнезе у трети детей отмечалась отягощенность по психическим, онкологическим и аутоиммунным (ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз) заболеваниям у родственников первого и второго круга родства. У 81 (77%) из 105 пациентов наблюдались стереотипные движения (стимы) в виде «стряхивания» рук, подпрыгивания и кручения на месте.

Детальный анализ соматического статуса мы начали с определения нарушения физического развития. У 21 (20%) ребенка была задержка физического развития. Все пациенты с дефицитом роста-весовых показателей (не более 2 сигмальных отклонений) имели основное врожденное генетическое или хромосомное заболевание, что обуславливало задержку их роста и нутритивную недостаточность. При этом из 51 (48,5%) ребенка с различного рода нарушениями пищевого поведения

Таблица 2 / Table 2

Характеристика наблюдаемых пациентов, n (процент в группе с 95%-ным доверительным интервалом — Me [25%; 75%])

Characteristics of observed patients, n (percent in the group with 95% CI — Me [25%; 75%])

Признаки		Не получавшие диетотерапию (n = 52)	Получавшие диетотерапию (n = 53)
Пол	женский	17 (33 [21; 46])	17 (32 [21; 45])
	мужской	35 (67 [54; 79])	36 (68 [55; 79])
Перинатальный анамнез	не отягощен	19 (37 [24; 50])	17 (32 [21; 45])
	отягощен	28 (54 [40; 67])	27 (51 [38; 64])
	сильно отягощен	5 (10 [4; 20])	9 (17 [9; 29])
Психические заболевания в семье	нет	37 (71 [58; 82])	37 (70 [57; 81])
	есть	15 (29 [18; 42])	16 (30 [19; 43])
Психоречевое развитие	задержка	4 (8 [3; 17])	18 (34 [22; 47])
	грубая задержка	32 (62 [48; 74])	21 (40 [27; 53])
	отсутствие речи	16 (31 [20; 44])	14 (26 [16; 39])
Нарушение сна	нет	18 (35 [23; 48])	12 (23 [13; 35])
	засыпание	29 (56 [42; 69])	31 (58 [45; 71])
	засыпание и сон	5 (10 [4; 20])	10 (19 [10; 31])
Нарушение моторной сферы	нет	31 (60 [46; 72])	39 (74 [61; 84])
	задержка	19 (37 [24; 50])	12 (23 [13; 35])
	отставание	2 (4 [1; 12])	2 (4 [1; 12])
Нарушение пищевого поведения	нет	22 (42 [30; 56])	32 (60 [47; 73])
	стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов	30 (58 [44; 70])	21 (40 [27; 53])
Нарушение физического развития	нет	46 (88 [78; 95])	38 (72 [59; 82])
	есть	6 (12 [5; 22])	15 (28 [18; 41])
Стимы	нет	9 (17 [9; 29])	15 (28 [18; 41])
	умеренные	31 (46 [60; 72])	25 (47 [34; 60])
	выраженные	12 (23 [13; 36])	13 (25 [15; 37])
Childhood Autism Rating Scale, баллы	1	9 (17 [9; 29])	11 (21 [12; 33])
	2	13 (25 [15; 38])	17 (32 [21; 45])
	3	30 (58 [44; 70])	25 (47 [34; 60])
Autism Treatment Evaluation Checklist, баллы	легкий	3 (6 [2; 15])	6 (11 [5; 22])
	средний	21 (40 [28; 54])	18 (34 [22; 47])
	тяжелый	28 (54 [40; 67])	29 (55 [41; 68])
Нарушение жевания	нет	35 (67 [54; 79])	42 (79 [67; 88])
	есть	17 (33 [21; 46])	11 (21 [12; 33])

значимые нарушения физического развития имелись только у 5 детей: двое с синдромом Прадера — Вилли с избыточным весом вследствие булимии и трое детей с конституционально-экзогенной формой ожирения 1–2-й степени.

У 51 пациента выявлялись стереотипность приема пищи, употребление ограниченного количества продуктов, проблемы с дегустацией новых продуктов. У 33% пациентов первой группы и 21% второй отмечались сложности с процессом жевания пищи, и, несмотря на возраст старше 3,5 года, они употребляли только гомогенизированную пищу.

Оценка по шкале IMAS врачебного наблюдения показала, что у 44 (83%) детей, получавших диетотерапию, были нарушения дефекации: у 5 — тенденция к диарее, у 39 детей — к выраженным запорам (в соответствии с Римскими критериями IV, стул не чаще 2 раз в неделю), у 18 из них (34% из общего количества детей первой группы) дефекация была возможна только в вертикальном положении и отсутствовал центральный контроль тазовых функций.

Следует отметить, что у 2 пациентов с выраженным абдоминальным болевым синдромом проведено эндоскопическое обследование (включавшее ЭГДС и колоноскопию), не выявившее органическую патологию ЖКТ.

В соматическом статусе у 12 (11,4%) больных имелись аллергические заболевания: atopический дерматит, бронхиальная астма; у 21 (20%) пациента — патология ЛОР-органов (аденоиды, отиты, тонзиллиты), что не превышает среднепопуляционные показатели. Заболеваемость респираторными инфекциями у детей в среднем составляла $4,7 \pm 2,3$ раза в год. Общая оценка по шкале IMAS состояния соматического статуса через 12 месяцев в первой группе составляла 8 ± 3 балла ($p < 0,001$), а во второй группе — $10 \pm 2,6$ балла ($p < 0,03$).

Динамическое клиническое наблюдение детей с детальной комплексной оценкой на фоне проводимой диетотерапии показало (табл. 3), что из 38 (71,6%) детей со стимулами, из которых выраженные стереотипы имели 13 детей и 25 — умеренные, через 6 месяцев только у 1 ребенка они

Таблица 3 / Table 3

Характеристика 53 пациентов группы диетотерапии по категориальным признакам в разные периоды, n (процент в группе с 95%-ным доверительным интервалом — Me [25%; 75%])

Characteristics of 53 patients in the diet therapy group in terms of category characteristics during various periods, n (percent in the group with 95% CI — Me [25%; 75%])

Признаки		До лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-значение точного критерия для отличия от исходного показателя	V Крамера
Стимулы	нет	15 (28 [18; 41])	22 (42 [29; 55])	35 (66 [53; 78])	0,0002	0,33
	умеренные	25 (47 [34; 60])	30 (57 [43; 69])	18 (34 [22; 47])		
	выраженные	13 (25 [15; 37])	1 (2 [0; 8])	0 (0 [0; 7])		
Нарушение пищевого поведения	нет	32 (60 [47; 73])	44 (83 [71; 91])	48 (91 [81; 96])	0,001	0,31
	стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов	21 (40 [27; 53])	9 (17 [9; 29])	5 (9 [4; 19])		
Микробиота	норма	31 (58 [45; 71])	42 (79 [67; 88])	45 (85 [74; 93])	0,006	0,26
	нарушение	22 (42 [29; 55])	11 (21 [12; 33])	8 (15 [7; 26])		
Autism Treatment Evaluation Checklist, баллы	легкий	6 (11 [5; 22])	13 (25 [15; 37])	13 (25 [15; 37])	0,001	0,24
	средний	18 (34 [22; 47])	27 (51 [38; 64])	30 (57 [43; 69])		
	тяжелый	29 (55 [41; 68])	13 (25 [15; 37])	10 (19 [10; 31])		
Переносимость диеты	неудовлетворительно	12 (23 [13; 35])	5 (9 [4; 19])	5 (9 [4; 19])	0,006	0,23
	удовлетворительно	22 (42 [29; 55])	23 (43 [31; 57])	12 (23 [13; 35])		
	хорошо	17 (32 [21; 45])	25 (47 [34; 60])	35 (66 [53; 78])		
	отлично	2 (4 [1; 12])	0	1 (2 [0; 8])		
Шкала Вонга — Бейкера, баллы	0	11 (21 [12; 33])	21 (40 [27; 53])	25 (47 [34; 60])	0,000	0,33
	1	19 (36 [24; 49])	27 (51 [38; 64])	26 (49 [36; 62])		
	2	20 (38 [26; 51])	5 (9 [4; 19])	2 (4 [1; 12])		
	3	3 (6 [2; 14])	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])		
Нарушение жевания	нет	42 (79 [67; 88])	42 (79 [67; 88])	43 (81 [69; 90])	1,000	0
	есть	11 (21 [12; 33])	11 (21 [12; 33])	10 (19 [10; 31])		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии родителями	удовлетворен	0	10 (19 [10; 31])	13 (25 [15; 37])	0,198	0
	частично удовлетворен	0	18 (34 [22; 47])	11 (21 [12; 33])		
	нейтрально	0	23 (43 [31; 57])	29 (55 [41; 68])		
	не удовлетворен	0	2 (4 [1; 12])	0 (0 [0; 7])		
	крайне не удовлетворен	0	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии врачом	ухудшение	0	11 (21 [12; 33])	16 (30 [19; 43])	0,215	0
	без изменений	0	22 (42 [29; 55])	15 (28 [18; 41])		
	незначительное улучшение	0	18 (34 [22; 47])	22 (42 [29; 55])		
	значительное улучшение	0	2 (4 [1; 12])	0 (0 [0; 7])		

сохранялись с высокой интенсивностью, а у 12 стали умеренными. Умеренные стимулы (возбуждение при эмоциональной нагрузке, стрессовых ситуациях, т. е. индуцированные) у 7 детей полностью нивелировались.

При оценке через 12 месяцев от начала наблюдения общее количество детей без стимулов было 35 (66%) против 15 (28%) исходно, оно выросло в 2,3 раза ($p < 0,002$), у всех 13 детей со значительно выраженными стимулами они стали умеренными, а в группе без диетотерапии существенной динамики по этому параметру не было (табл. 4).

Улучшения в пищевом поведении зафиксированы через 6 месяцев у 12 (23%) детей первой группы ($p < 0,001$), через 12 месяцев наблюдения еще у 4 детей отмечена положительная динамика по этому показателю ($p < 0,001$), при этом 1 ребенку из 11 с нарушением жевания удалось освоить данный навык. В группе без диетотерапии пищевое поведение улучшилось у 12 детей.

Таким образом, диетотерапия улучшала пищевое поведение (уменьшение количества стереотипов в выборе продуктов питания, расширение пищевого рациона, порядка употребления продуктов и потребление продуктов без специальной обработки — размельчения, гомогенизации) в 4,2 раза.

При оценке по шкале динамического контроля АТЕС отмечалось некоторое снижение количества детей с тяжелыми нарушениями через 12 месяцев: на фоне диетотерапии у 19 из 29 пациентов с тяжелым поражением и у 12 из 18 пациентов с умеренным ($p = 0,001$) наблюдалась положительная динамика (см. табл. 3).

По шкале родительской интегральной оценки переносимости диеты родители 23 (43%) детей отмечали хорошую ее переносимость, а 29 (55%) были частично удовлетворены диетой. По шкале врачебной оценки эффективности диетотерапии значительное улучшение регистрировалось у 22 (42%) участников.

Нами произведена лабораторно-параклиническая оценка пациентов обеих групп до и через 6 и 12 месяцев после начала наблюдения (табл. 5).

Средние исходные уровни IgG к казеину составляли $6,7 \pm 1,3$ мг/л в группе диетотерапии и $6,5 \pm 1,5$ мг/л в группе, не получавшей диетотерапию (при норме до 10 мг/л), существенная динамика в обеих группах отсутствовала (рис. 1).

Наиболее чувствительным и значимым оказался уровень антител к тканевой трансглутаминазе. При его анализе наблюдалась та же тенденция, что и в показателях антител к казеи-

Таблица 4 / Table 4

Характеристика 52 пациентов группы без диетотерапии по категориальным признакам в разные периоды, n (процент в группе с 95%-ным доверительным интервалом — Me [25%; 75%])
Characteristics of 52 patients in the group without diet therapy in terms of category characteristics during various periods, n (percent in the group with 95% CI — Me [25%; 75%])

Признаки		До лечения	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	P-значение точного критерия для отличия от исходного показателя	V Крамера
Стимулы	нет	9 (17 [9; 29])	9 (17 [9; 29])	10 (19 [10; 31])	0,650	-
	умеренные	31 (60 [46; 62])	33 (64 [50; 76])	36 (69 [56; 80])		
	выраженные	12 (23 [13; 36])	10 (19 [10; 31])	6 (12 [5; 22])		
Пищевое поведение	нет	22 (42 [30; 56])	29 (56 [42; 69])	34 (65 [52; 77])	0,064	-
	стереотипность приема пищи с ограниченным количеством продуктов	30 (58 [44; 70])	23 (44 [31; 58])	18 (35 [23; 48])		
Микробиота	норма	35 (67 [54; 79])	38 (73 [60; 84])	45 (87 [75; 94])	0,063	-
	нарушение	17 (33 [21; 46])	14 (27 [16; 40])	7 (13 [6; 25])		
Autism Treatment Evaluation Checklist, баллы	легкий	3 (6 [2; 15])	4 (8 [3; 17])	7 (13 [6; 25])	0,210	-
	средний	21 (40 [28; 54])	28 (54 [40; 67])	28 (54 [40; 67])		
	тяжелый	28 (54 [40; 67])	20 (38 [26; 52])	17 (33 [21; 46])		
Шкала Вонга Бейкера, баллы	0	0 (0 [0; 7])	3 (6 [2; 15])	3 (6 [2; 15])	0,048	0,18
	1	27 (52 [39; 65])	32 (61 [48; 74])	37 (71 [58; 82])		
	2	24 (46 [33; 60])	17 (33 [21; 46])	12 (23 [13; 36])		
	3	1 (2 [0; 9])	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])		
Нарушение жевания	нет	35 (67 [54; 79])	35 (67 [54; 79])	40 (77 [64; 87])	0,505	-
	есть	17 (33 [21; 46])	17 (33 [21; 46])	12 (23 [13; 36])		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии родителем	крайне не удовлетворен	0	10 (19 [10; 31])	12 (23 [13; 36])	0,446	-
	не удовлетворен	0	17 (33 [21; 46])	11 (21 [12; 34])		
	нейтрально	0	25 (48 [35; 61])	29 (56 [42; 69])		
	удовлетворен	0	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])		
Интегральная оценка эффективности диетотерапии врачом	полностью удовлетворен	0	0 (0 [0; 7])	0 (0 [0; 7])	0,213	-
	ухудшение	0	11 (21 [12; 34])	15 (29 [18; 42])		
	без изменений	0	22 (42 [30; 56])	15 (29 [18; 42])		
	незначительное улучшение	0	17 (33 [21; 46])	22 (42 [30; 56])		
	значительное улучшение	0	2 (4 [1; 12])	0 (0 [0; 7])		

Количественные лабораторные показатели у пациентов в разные периоды
Quantitative laboratory parameters in patients during various periods

Показатели	Получавшие диетотерапию, Ме [25%; 75%]	Стандартное отклонение (SD)	Не получавшие диетотерапию, Ме [25%; 75%]	Стандартное отклонение (SD)
Возраст, годы	3,9 [3,5; 4,2]	1,2	3,9 [3,5; 4,3]	1,4
Kaz_0, мг/л	6,7 [6,4; 7,1]	1,3	6,5 [6,1; 6,9]	1,5
Kaz_6, мг/л	6,3 [6,0; 6,6]	1,3	6,2 [5,8; 6,6]	1,5
Kaz_12, мг/л	6,0 [5,7; 6,3]	1,2	6,0 [5,6; 6,3]	1,4
TGL_0, Ед/мл	5,3 [4,9; 5,8]	1,7	4,9 [4,5; 5,3]	1,4
TGL_6, Ед/мл	5,0 [4,6; 5,4]	1,5	4,7 [4,3; 5,0]	1,4
TGL_12, Ед/мл	4,8 [4,4; 5,2]*	1,5	4,5 [4,1; 4,8]*	1,3
IMAS_0, баллы	10 [9; 11]	4	11 [10; 12]	2,9
IMAS_6, баллы	9,8 [8; 10]	3	10 [9; 11]	2,6
IMAS_12, баллы	8 [7; 9]*	3	10 [9; 11]	2,6

Примечание: Kaz_0, Kaz_6, Kaz_12 — антитела к казеину до, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения соответственно; TGL_0, TGL_6, TGL_12 — антитела к трансглутаминазе до, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения; IMAS_0, IMAS_6, IMAS_12 — оценка по шкале Integrative Medicine Assessment Scale до, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения.

* Отличия от исходного показателя статистически значимы (p < 0,05).

Note: Kaz_0, Kaz_6, Kaz_12: caseine antibodies before, in 6 and 12 months after observation initiation, respectively; TGL_0, TGL_6, TGL_12: transglutaminase antibodies before, in 6 and 12 months after observation initiation, respectively; IMAS_0, IMAS_6, IMAS_12: Integrative Medicine Assessment Scale score before, in 6 and 12 months after observation initiation, respectively.

* Differences vs initial values are statistically significant (p < 0.05).

ну. Практически у всех детей первой группы уровень Anti-tTG IgA находился в пределах нормы (кроме 2 пациентов, у которых отмечалось его повышение в 1,3 раза), а уровень Anti-tTG IgG был увеличен до 8,4 ± 1,7 Ед/мл (при норме до 7 Ед/мл) у 9 (17%) детей. Во второй группе у 3 детей уровень Anti-tTG IgG был повышен до 8,4 ± 1,7 Ед/мл, у остальных этот показатель находился в пределах нормы, а уровень Anti-tTG IgG у 7 детей оказался увеличен до 9,1 ± 1,5 Ед/мл (рис. 2).

С учетом высокой вариативности величин нами рассчитан коэффициент вариации (отношение стандартного отклоне-

ния к среднему значению), который по некоторым позициям превышал 40%. В этих случаях для статистической оценки результатов большое значение имел показатель медианы.

Нами зафиксирована значимая положительная динамика уровней антител к трансглутаминазе на фоне диетотерапии (см. рис. 2). Детальный анализ по пациентам с высокими

Рис. 1. Динамика уровней антител к казеину: до начала наблюдения, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения в группе 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. 1. Changes in caseine antibodies over time: before, in 6 and 12 months after observation initiation in the diet therapy group (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)

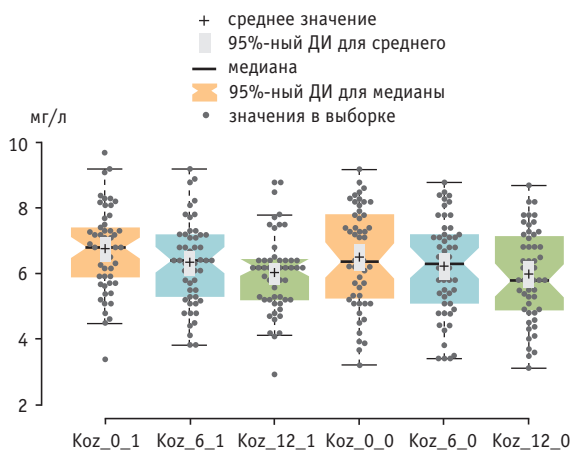
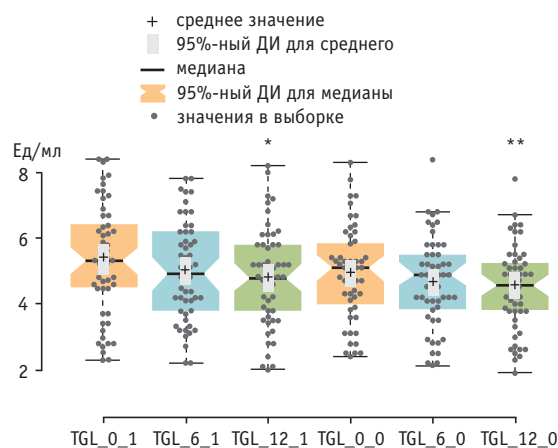


Рис. 2. Динамика уровней антител к трансглутаминазе: до, через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения в группе диетотерапии (TGL_0_1, TGL_6_1, TGL_12_1) и в группе без нее (TGL_0_0, TGL_6_0, TGL_12_0).

Примечание. Отличия от исходного показателя статистически значимы: (*) — p < 0,009; (**) — p < 0,02

Fig. 2. Changes in transglutaminase antibodies over time: before, in 6 and 12 months after observation initiation in the diet therapy group (TGL_0_1, TGL_6_1, TGL_12_1) and in the group without diet therapy (TGL_0_0, TGL_6_0, TGL_12_0).

Note: Differences vs initial values are statistically significant: (*) — p < 0.009; (**) — p < 0.02



Количество пациентов с разной переносимостью диеты (родительская оценка), n
Number of patients with various diet tolerability (assessment by parents), n

Переносимость	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
Неудовлетворительно	5	5
Удовлетворительно	23	12
Хорошо	25	35
Отлично	0	1

концентрациями антител показал нормализацию уровней IgA и IgG у детей, получавших диетотерапию. Необходимо отметить, что через 12 месяцев в обеих группах отличие от исходного показателя было статистически значимым. Проведенный корреляционный анализ не выявил значимой связи между разными лабораторными показателями.

Для статистического анализа связи между переносимостью диетотерапии и уровнем антител к трансглутаминазе использован непараметрический критерий Джонкхиера — Терпстры. Дети 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 «отлично», «хорошо» и «удовлетворительно». Сложности организационного плана и перестройки питания отмечали 50% родителей, но уже со второй недели они увидели улучшение в поведении детей, а с 3–4-й недели — уменьшение стим и нормализацию функционирования ЖКТ в виде нивелирования запоров и метеоризма, что коррелировало с данными IMAS и уровнем антител к трансглутаминазе.

Только у 5 детей были сложности с употреблением определенного набора продуктов, поддержанием диетотерапии, что отразилось на отрицательной оценке их родителей (табл. 6). Статистические расчеты показали, что через 6 и 12 месяцев между переносимостью диеты и уровнем антител к трансглутаминазе имелась взаимосвязь, т. к. у детей с разной переносимостью диеты медианные значения антител значимо различались ($p < 0,005$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинко-лабораторного наблюдения показали существенную положительную динамику в группе, получавшей диетотерапию, в отличие от группы без диетической коррекции: через 6 и 12 месяцев от начала наблюдения увеличилось число детей без стим (в 1,5 и 2,3 раза), а также без про-

блем с пищеварением; через 6 месяцев в 2,3 раза снизилась доля выраженных стереотипов. Согласно шкале АТЕС, через 6 и 12 месяцев в 2,2 и 2,9 раза уменьшилось количество детей с тяжелыми нарушениями; по шкале оценки соматического статуса IMAS суммарный балл был в 1,25 раза меньше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом федеральных клинических рекомендаций и рекомендаций Европейского общества специалистов в области детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) по глютенной энтеропатии [13, 14] у пациентов с задержками психоречевого развития аутистического спектра можно предположить так называемую нецелиакичную чувствительность к глютену — неаутоиммунную неаллергическую непереносимость глютена. Отсутствие антител к трансглутаминазе, казеину или нормальные их уровни не исключают необходимости соблюдения элиминационной диеты (безглютеновой, безказеиновой) у этих пациентов, так как диетотерапия имеет положительное влияние на их психоневрологический и соматический статус.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Скоромец А.П., Крюкова И.А., Семичова И.Л. и др. Задержки психического развития у детей и принципы их коррекции. *Лечащий врач*. 2011; 5(11). [Skorometz A.P., Krukova I.A., Semichova I.L. et al. Delays in mental development in children and the principles of their correction. *Lechashchij Vrach*. 2011; 5(11). (in Russian)]. URL: <https://www.lvrach.ru/2011/05/15435193> (дата обращения — 15.03.2022).
2. Garralda M.E., Raynaud J.P., eds. *Brain, mind, and developmental psychopathology in childhood*. 2012: 316–17.
3. Филиппова Н.В., Кормилицина А.С. Эпидемиологические аспекты нарушений психического развития в детском возрасте. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2016; 6(6): 2016-06-1212-A-6125. [Filippova N.V., Kormilitzina A.S. Epidemiological aspects of mental development disorders in childhood. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016; 6(6): 2016-06-1212-A-6125. (in Russian)]
4. Zhang Y.G., Xia Y., Lu R. et al. Inflammation and intestinal leakiness in older HIV+ individuals with fish oil treatment. *Genes. Dis*. 2018; 5(3): 220–5. DOI: 10.1016/j.gendis.2018.07.001
5. McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S. et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014; 133(5): 872–83. DOI: 10.1542/peds.2013-3995
6. Millward C., Ferriter D., Calver S.J. et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019; 4(4): CD003498. DOI: 10.1002/14651858
7. Campion D., Giovo I., Ponzo P. et al. Dietary approach and gut microbiota modulation for chronic hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World J. Hepatol*. 2019; 11(6): 489–512. DOI: 10.4254/wjh.v11.i6.489
8. Rietzke E., Cerqueira R.O., Mansur R.B. et al. Gluten related illnesses and severe mental disorders: a comprehensive review. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2018; 84: 368–75. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.009
9. Tarnowska K., Gruczynska-Sękwowska E., Kowalska D. et al. Difficulties and factors influencing purchase decision. *The perspective of families with*

children with autism spectrum disorders on a gluten-free and casein-free diet. Preliminary Study. Roczn. Panstw. Zakl. Hig. 2020; 71(3): 321–8. DOI: 10.32394/rpzh.2020.0122

10. Хачатрян Л.Г., Погорелова М.С., Генне Н.А. и др. Проблемы нарушения сна у детей раннего возраста: вопросы диагностики и коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(7–2): 25–32. [Khachatryan L.G., Pogorelova M.S., Genne N.A. et al. The problem of insomnia in infant/young children: issues of diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(7–2): 25–32. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201911907225
11. Chlebowski C., Green J.A., Barton M.L. et al. Using the childhood autism rating scale to diagnose autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord*. 2010; 40(7): 787–99. DOI: 10.1007/s10803-009-0926-x
12. Хачатрян Л.Г., Зотова Н.С. Задержки психоречевого развития у детей. В кн.: Генне Н.А., ред. *Педиатрия. Проблемы XXI века: энциклопедия систем жизнеобеспечения*. М.: ЮНЕСКО; 2018: 383–99. [Khachatryan L.G., Zotova N.S. Delays in psychospeech development in children. In: Genne N.A., ed. *Pediatrics. Problems of the 21st century: an encyclopedia of life support systems*. М.: UNESCO; 2018: 383–99. (in Russian)]
13. Рославцева Е.А., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н. и др. Целиакия у детей: проект клинических рекомендаций. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 188(4): 199–227. [Roslavtzeva E.A., Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N. et al. Celiac disease in children: draft clinical guidelines. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 188(4): 199–227. (in Russian)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-199-227
14. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. et al. *European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2020; 70(1): 141–56. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497

Поступила / Received: 17.03.2022

Принята к публикации / Accepted: 23.03.2022