

З.Я. Сулейманова¹, Н.В. Устинова^{1, 2}, Т.В. Турти^{1, 3}¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва, Российская Федерация³ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Особенности гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы

Автор, ответственный за переписку:

Сулейманова Зоя Ядитовна, кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, **тел.:** +7 (499) 400-47-33, +7 (987) 296-38-48, **e-mail:** z.suleymanova00@gmail.com

Расстройства аутистического спектра (РАС) — распространенные нарушения развития нервной системы, отличающиеся неоднородностью с высокой вариабельностью и гетерогенностью по тяжести психических, неврологических и соматических симптомов. Гастроинтестинальные расстройства, такие как абдоминальная боль, запор, диарея, гастроэзофагеальный рефлюкс, расстройства питания, нарушения кишечной микробиоты, часто встречаются у аутичных детей. Выявлена взаимосвязь между степенью выраженности желудочно-кишечных нарушений и тяжестью поведенческих симптомов при РАС. Существует необходимость ранней диагностики и оценки гастроинтестинальных нарушений при РАС, возможности их коррекции с целью оптимизации питания, разработки индивидуального комплексного лечения и тактики ведения с привлечением специалистов различных профилей.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, дети, гастроинтестинальные нарушения, кишечная микробиота, расстройства питания

Для цитирования: Сулейманова З.Я., Устинова Н.В., Турти Т.В. Особенности гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(2):99–104. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2397>

ОБОСНОВАНИЕ

В последние годы наблюдается рост показателей распространенности расстройств аутистического спектра (РАС) в педиатрической популяции в ряде стран,

в том числе и в России, что привлекает внимание и требует дополнительных исследований. В настоящее время, по оценке Всемирной организации здравоохранения, РАС в мире диагностируется в среднем у 1 ребенка

Zoya Y. Suleymanova¹, Natalia V. Ustinova^{1, 2}, Tatiana V. Turti^{1, 3}¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² G.E. Sukharevskaya Research and Practical Center of Mental Well-Being of Children and Adolescents, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Features of Gastrointestinal Malformations in Children with Autism Spectrum Disorders: Literature Review

Autism spectrum disorders (ASDs) are common neurodevelopmental disorders characterized by heterogeneity and high variability in severity of mental, neurological, and somatic symptoms. Such gastrointestinal malformations as abdominal pain, constipation, diarrhea, gastroesophageal reflux, nutritional disorders, intestinal microbiota disorders are common in autistic children. The association between the severity of gastrointestinal malformations and the severity of behavioral symptoms in ASDs was revealed. Early diagnosis and assessment of gastrointestinal malformations in ASDs is crucial for their further correction to optimize nutrition, to develop individual complex treatment and management with the involvement of multidisciplinary specialists.

Keywords: autism spectrum disorders, children, gastrointestinal malformations, intestinal microbiota, nutritional disorders

For citation: Suleymanova Zoya Y., Ustinova Natalia V., Turti Tatiana V. Features of Gastrointestinal Malformations in Children with Autism Spectrum Disorders: Literature Review. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):99–104. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2397>

из 160 детей [1]. По данным Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention; CDC), опубликованным в 2018 г., распространенность аутистических расстройств в США составила 23 случая на 1000 детей (каждый 44-й ребенок) в возрасте 8 лет [2]. По официальным данным Росстата, с 2014 по 2018 г. показатели заболеваемости аутизмом (детским и атипичным) у детей в возрасте до 14 лет увеличились на 107,1% (с 5,3 до 11 на 10 000 детей), у подростков 15–16 лет — на 206,4% (с 1,8 до 5,78 на 10 000 подростков) [3, 4].

Необходимость ранней диагностики РАС и организации эффективной медицинской помощи, психологической коррекции доказана в многочисленных исследованиях, так как оказывает положительное влияние на абилитацию детей с нарушением нейроразвития. Симптомы аутистических расстройств отличаются неоднородностью с высокой вариабельностью и гетерогенностью по тяжести психических и неврологических проявлений, сопровождаются соматическими расстройствами, что значительно осложняет идентификацию маркеров на начальных этапах. В то же время ранний скрининг и стратификация групп пациентов необходимы, так как нервная система первых лет жизни все еще пластична, и при своевременной медицинской помощи существует возможность предотвращения или ослабления эскалации симптомов расстройства [5, 6].

Процесс роста распространенности РАС часто связан с расширением границ диагностических критериев с признанием нейроразнообразия аутистических состояний, появлением универсальных скринингов, ранней диагностикой сопутствующего генетического синдрома, повышенной осведомленностью общественности, а также пересмотром существовавшей ранее классификации нозологий (DSM-5) [7–9].

Цель исследования

Целью данного исследования является обзор современных научных данных о гастроинтестинальных нарушениях у детей при РАС, содержащихся в базах PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Google Scholar (<https://scholar.google.com>).

МЕТОДЫ

Обзор научных статей в базах PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Google Scholar (<https://scholar.google.com>) был выполнен в октябре–ноябре 2021 г. с использованием следующих поисковых запросов: «autism», «autistic», «autism spectrum disorder», «mitochondrial», «gastrointestinal disorders», «eating behavior», «gut microbiota». В результате проанализированы 237 публикаций. Списки ссылок на обзоры и включенные исследования были изучены для выявления потенциально релевантных статей. Затем выполнялся поиск статей в структуре списка литературы с целью выявления всех статей, которые были указаны авторами, что позволило идентифицировать дополнительные литературные источники. После получения результатов поиска отбирались публикации, в которых обсуждались вопросы, соответствующие цели исследования. Исключение дублирующих публикаций осуществлялось вручную. На этом этапе была сформирована первичная база публикаций. После тщательного изучения публикации не включались, если они не участвовали в основном анализе, не были на английском языке, были отчетами о случаях, были опубликованы до 2015 г. В результате в качественный синтез включены 44 статьи.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

РАС представляют собой клинически и этиопатогенетически гетерогенную группу нарушений нейроразвития, характеризующихся особенностями социального взаимодействия, дефицитом общения и ограниченным, стереотипным поведением (DSM-5 и МКБ-10) [6].

Фенотип РАС ассоциируется с некоторыми генетическими синдромами (синдромы Мартина – Белл, Дауна, Прадера – Вилли, Ангельмана, Смит – Магенис, ДиДжорджи и др.), хромосомными и генными мутациями, наследственными нарушениями обмена веществ (фенилкетонурия, гомоцистинурия, дефицит киназы кетокислотной дегидрогеназы жирных кислот с разветвленной цепью, синдром Смита – Лемли – Опица, синдром Санфилиппо и др.), эпилепсией [10, 11]. В научных исследованиях последних лет особое внимание отводится гастроинтестинальным нарушениям, ассоциированным с РАС [1, 6, 7].

Состояние кишечной микробиоты у детей с РАС

Значительное число исследовательских групп отмечают, что у детей с РАС имеются особенности микробиома кишечника по сравнению с нейротипичными детьми [12–16]. Изменения микробиома кишечника оказывают влияние на развитие нервной системы, поскольку невозможно отрицать двунаправленную коммуникацию между кишечником и мозгом [17, 18]. D. Campion и соавт. в своей работе отмечают, что кишечная микробиота играет важную роль в кишечном гомеостазе, в развитии центральной нервной системы, а также в поведенческой модуляции и повторяющихся дисбалансах кишечной микробиоты аутичных людей [19]. Микробиота кишечника, выделяя метаболиты, оказывает существенное влияние на функционирование центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). P. Chakraborty и соавт. исследовали взаимосвязь тяжести симптомов аутистических нарушений и желудочно-кишечных симптомов у 176 детей с РАС в возрасте от 2 до 7 лет. Большинство (93,2%) пациентов имели желудочно-кишечные симптомы, и у 88,1% участников было более одного симптома. Наиболее частые симптомы у обследованных детей отмечались в виде запора, ограничения в еде, проявления метеоризма и абдоминальной боли. Выявлена корреляция между степенью выраженности нарушений ЖКТ и тяжестью поведенческих симптомов [20].

A. Fattorusso и соавт. считают, что измененный микробиом кишечника у детей с РАС не носит уникального характера, и некоторые результаты противоречивы, возможно, из-за неоднородности включенных в исследование пациентов [21]. При этом дисфункция кишечника часто встречается у детей с РАС и может коррелировать с тяжестью аутизма в зависимости от степени воспалительных изменений в кишечнике. Так как пробиотики уменьшают воспалительные процессы в кишечнике и облегчают гастроинтестинальные симптомы, вероятность потенциального положительного воздействия пробиотиков с целью уменьшения симптомов аутистических нарушений требует дальнейшего изучения [22].

Наличие признаков иммунной дисфункции у детей с РАС продемонстрировано в исследовании D.R. Rose и соавт. Было обнаружено повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-5, IL-15 и IL-17 с более низким уровнем регуляторного цитокина TGFβ1 по сравнению с контрольной группой на фоне признаков повышенной проницаемости кишечной стенки [23].

В ряде исследований отмечена более высокая заболеваемость *Clostridium* у аутичных детей [21]. В качестве подтверждения гипотезы о *Clostridium* как о потенциальном факторе риска РАС приводится исследование, в котором у детей с аутистическими расстройствами после проведенного курса ванкомицина значительно улучшились нейроповеденческие и желудочно-кишечные симптомы [24].

В настоящее время активно ведется поиск иных эффективных методов воздействия на микробиоту кишечника. Исследование, проведенное D.W. Kang и соавт., заключалось в трансплантации фекальной микробиоты в высоких дозах в течение 7–8 нед детям с РАС от здоровых доноров с предварительным 2-недельным курсом лечения пероральными невоссасывающимися антибиотиками. Терапия переноса микробиоты улучшила состав кишечной микробиоты на 8 нед и на 80% снизила выраженность гастроинтестинальных симптомов у детей с аутистическими расстройствами к окончанию лечения [25]. В ряде исследований также было продемонстрировано очевидное улучшение самочувствия, уменьшение выраженности желудочно-кишечных расстройств, изменение структуры микробиома кишечника и увеличение микробного разнообразия после переноса кишечной микробиоты [26, 27]. Тактика фекальной трансплантации представляется новым альтернативным подходом к лечению нарушения кишечной микробиоты при РАС, требующим дальнейшего изучения.

При недавнем изучении микробиоты полости рта не было выявлено различий в ее разнообразии в образцах слюны нейротипичных детей и детей с аутистическими нарушениями. Однако в образцах слюны пациентов с аутистическими нарушениями была обнаружена низкая распространенность комменсального микроорганизма *Prevotella*, участвующего в метаболизме сахаридов и биосинтезе витаминов [28].

В различных исследованиях состава кишечной микробиоты приводятся данные о значительном повышении количества *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Alistipes*, *Sarcina*, *Akkermansia*, *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae*, ответственных за продукцию токсичных для организма метаболитов, дополнительно оказывающих патогенетическое действие при РАС. Обнаружена более высокая распространенность этих микроорганизмов в микробиоте, чем у нейротипичных детей. При этом имеются достоверные признаки снижения содержания микроорганизмов (рода *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, семейства *Veillonellaceae*, *Coprococcus*, *Prevotella* spp., *Akkermansia muciniphila*), оказывающих протективное противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника, обеспечивающих ферментизацию углеводов и синтез витаминов, аминокислот [16, 21].

Нарушения кишечной микробиоты при РАС может иметь также грибковый компонент, обусловленный наличием *Candida albicans*. В более широком смысле — кандидозное поражение свидетельствует о признаках облегченной адгезии псевдогрибов грибов вследствие снижения барьерных функций слизистой оболочки пищеварительного тракта. Кроме того, грибы *Candida albicans* продуцируют токсичные метаболиты, что, возможно, также вносит определенный вклад в манифестацию гастроинтестинальных нарушений [29]. Тем не менее, роль грибов в развитии РАС до конца не выяснена, и необходимы дополнительные исследования.

Таким образом, хотя было опубликовано множество исследований кишечной микробиоты при РАС, до сих пор нет единого мнения о точном составе кишечного микробиома, который специфичен для людей с РАС.

Взаимосвязь с расстройством питания

Исследования показали, что дети с расстройствами аутистического спектра находятся в группе риска развития расстройств питания и пищевого поведения. Среди детей и подростков с расстройствами пищевого поведения распространенность РАС составляет, по разным данным, от 3 до 10% [30].

До 75% детей с РАС имеют избирательность в питании, связанную с зависимостью от текстуры, запаха, цвета или температуры продуктов, ритуальное поведение при приеме пищи и компульсивное употребление определенных продуктов. Отказ от еды может проявляться длительным удерживанием пищи во рту, руминацией, неспособностью прожевать или проглотить ее вследствие задержки развития оральных моторных навыков [31]. Поэтому существует необходимость в первую очередь исключить гастроэзофагеальный рефлюкс, зубную боль, пищевую аллергию, непереносимость лактозы и хронические запоры. Первые проблемы, связанные с поведением во время приема пищи и выбором еды, появляются у детей в 16 мес и часто сохраняются в подростковом возрасте. Расстройства пищевого поведения при аутистических нарушениях могут быть связаны с основными симптомами ограничительного и повторяющегося поведения и различиями в сенсорном восприятии пищи [7]. F. Solmi и соавт. описывают масштабное исследование, проведенное в Великобритании с помощью анкетирования, в выборке которого участвовал 5381 подросток в возрасте 7, 11, 14 и 16 лет. Вопросы анкеты отражали основные поведенческие расстройства пищевого поведения (ежедневно, еженедельно), которые использовались в ряде предыдущих исследований. При оценке результатов обращалось внимание на течение беременности, возраст и образование матери, ее антропометрические данные, наличие послеродовой депрессии и расстройств пищевого поведения в течение жизни. Обнаружено, что подростки, которые в возрасте 14 лет сообщают о расстройствах пищевого поведения, уже имели более выраженные аутичные социальные черты в возрасте 7 лет по сравнению с группой контроля. Полученные результаты позволили предположить, что выраженные аутичные черты в детстве могут представлять фактор риска развития расстройства пищевого поведения в подростковом возрасте [32].

Аутистические расстройства также часто бывают связаны с трудностями обработки сенсорной информации, включая чрезмерную или недостаточную чувствительность к сенсорным стимулам в окружающей среде. Атипичная сенсорная обработка признана особенностью РАС и встречается в 45–95% случаев. L.T. Chistol и соавт. в проведенной работе оценили взаимосвязь между оральной сенсорной обработкой и селективностью приема пищи у детей с РАС и у нейротипичных детей [33]. Авторы пришли к выводу, что большинство детей с РАС имели атипичные сенсорные характеристики, более узкий пищевой набор, отказываясь от большего количества продуктов, потребляли меньшее количество фруктов и овощей, что требует взаимодействия с многопрофильной группой специалистов.

Типичное развитие пищевого поведения состоит в том, что большинство детей проходит стадию пищевой неафобии, при которой отказ здорового ребенка принимать новые продукты в свой привычный рацион носит преходящий характер. Однако дети с нетипичным избеганием пищевых продуктов не желают есть знакомые продукты или пробовать новые, что наблюдается в 35% случаев, и не реагируют на повторное введение

продуктов так, как нейротипичные дети [34]. Без вмешательства со стороны педиатров и родителей диета детей с избирательным приемом пищи остается ограниченной до взрослого возраста, поэтому необходимо раннее выявление трудностей в питании. В дальнейшем полезнее многопрофильная помощь специалистов для улучшения сенсорных ощущений, связанных с приемом пищи, а также для повышения адекватности и разнообразия в питании.

Гастроинтестинальные симптомы

Исследовательские группы, занимающиеся вопросами, связанными с аутистическими расстройствами у детей и подростков, подчеркивают высокую распространенность у них сопутствующих гастроинтестинальных нарушений. По данным обзора С. Holingue и соавт., средняя распространенность запора среди аутичных детей составляет 22,2% (4,3–45,5%), диареи — 13,0% (2,3–75,6%) и других симптомов — 46,8% (4,2–96,8%) [35]. Среди других симптомов встречаются жалобы на абдоминальную боль, метеоризм, рвоту, проявления гастроэзофагеального рефлюкса.

В исследовании М. Prosperi и соавт. изучались распространенность и характер желудочно-кишечных симптомов и пищевой избирательности у 163 дошкольников с РАС. По данным исследования, 40,5% детей с РАС имели хотя бы один тяжелый желудочно-кишечный симптом или пищевую селективность. Группа исследуемых детей имела также проблемы со сном, самоповреждающее поведение и повышенную тревожность, но не отличалась значительно по показателям IQ и степени тяжести аутизма [36].

Вследствие нарушенной коммуникации, измененного восприятия большинство пациентов затрудняются сообщить об абдоминальной боли и могут проявлять возбуждение, нарушение сна и другие поведенческие симптомы, не указывая на наличие симптомов со стороны ЖКТ. Диагностика патологических состояний этой группы пациентов бывает сложной и длительной. Спектр аутистических симптомов, влияющих на гастроинтестинальные симптомы, включает сопротивление изменениям рациона питания, коморбидную тревогу, нарушение моторики пищеварительного тракта и измененное сенсорное восприятие в виде болевого синдрома [7].

В. Restrepo и соавт. в своей работе отметили, что гастроинтестинальные симптомы чаще встречались у детей с РАС по сравнению с группой нейротипичных детей (47,8 и 17,8% соответственно). При этом 30,6% детей с аутистическими нарушениями испытывали множественные симптомы со стороны ЖКТ по сравнению с группой контроля (5,4%). Одновременно гастроинтестинальные расстройства сопровождались усилением самоповреждающего поведения, соматическими жалобами, сокращением продолжительности сна [37].

Возможно, заподозрить коморбидную патологию приемлемо по изменению состояния и усиливающейся стереотипности поведения, гиперактивности, повышению тревожности, агрессии, самоповреждению, которые коррелируют с выраженностью гастроинтестинальных симптомов [38]. Вопрос причинно-следственной связи между выраженностью поведенческих симптомов и появлением нарушений со стороны ЖКТ остается еще открытым. В настоящее время также нет убедительных свидетельств связи РАС с целиакией, иммуноопосредованными заболеваниями.

Дети и подростки с РАС имеют повышенный риск развития ожирения и избыточного веса вследствие мень-

шего интереса к активному поведению и занятиям спортом, нарушения сна, приверженности к повторяющемуся режиму питания, включающему высококалорийные продукты, возможного назначения по показаниям и приема препаратов (нейролептиков, противосудорожных препаратов), способствующих увеличению массы тела [7].

В обзоре J. Wasilewska и M. Klukowski [39] приводятся сведения эндоскопических исследований верхних и нижних отделов ЖКТ у детей с аутистическими расстройствами. Результаты показали эндоскопические и гистопатологические признаки рефлюкс-эзофагита, хронического гастрита и хронического дуоденита. При колоноскопических исследованиях часто выявлялись илеоколит и воспалительные инфильтраты слизистой оболочки тонкого и толстого кишечника. Часть пациентов имели признаки хронического воспаления слизистой оболочки кишечника низкой степени, которые являлись продромальными фазами воспалительного заболевания кишечника.

В исследовании А. Krigsmann и S.J. Walker приводятся результаты колоноскопии при РАС, которые демонстрируют признаки хронического воспалительного повреждения тонкого и толстого кишечника в виде инфильтрации иммунными клетками слизистой оболочки кишечника, узловой лимфоидной гиперплазии, участков лимфангиэктазии кишечной стенки. Но, по мнению авторов, уникальные воспалительные характеристики ассоциированного с РАС энтерита отличаются от картины воспалительных заболеваний кишечника. При микроскопии образцов биопсии обнаружены усеченные и разрушенные микроворсинки энтероцитов с процессами самовосстановления в виде фибринозного покрытия, что приводит к нарушению процессов пищеварения вследствие исчезновения ферментов щеточной каймы и повышения кишечной проницаемости. Внутривосветное содержимое кишечника в виде макромолекул поступает в капилляры слизистой оболочки кишечника, вызывая местную активацию В- и Т-лимфоцитов с последующей выработкой провоспалительных цитокинов, антител, иммунных комплексов и их поступлением в периферическое кровеносное русло. Провоспалительные цитокины, образующиеся в кишечнике, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер, оказывая нейротоксическое воздействие [40]. В ряде исследований приводятся данные о сниженной экспрессии белков плотных контактов (трицеллюлин, клаудин-1, окклюдин), формирующих кишечный барьер, при высоких показателях зонулина, что свидетельствовало о наличии высокой проницаемости кишечного барьера [41–43].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Питание является определяющим фактором развития ребенка. Существует необходимость ранней диагностики и оценки гастроинтестинальных нарушений при РАС, возможности их коррекции с целью оптимизации питания, разработки индивидуального комплексного лечения и тактики ведения с привлечением специалистов различных профилей. Пути решения отражены в приказе Минздрава России от 13 июня 2019 г. N 396н «О внесении изменений в Порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» [44], в котором указывается, что «в рамках профилактического медицинского осмотра несовершеннолетних, достигших возраста 2 лет, скрининг на выявление группы риска возникновения или наличия нарушений психического развития осуществляется путем проведения анкетирования родителей детей, осмотра врачом-психиатром детским в отноше-

нии детей, включенных в группу риска возникновения или наличия нарушений психического развития».

ВКЛАД АВТОРОВ

З.Я. Сулейманова, Н.В. Устинова, Т.В. Турти внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и написание статьи, разделили ответственность за изложенные данные.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Zoya Y. Suleymanova, Natalia V. Ustinova and Tatiana V. Turti have played significant role in the search and analytical work and the manuscript writing, they shared the responsibility for the presented data.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

З.Я. Сулейманова

<https://orcid.org/0000-0001-8723-0199>

Н.В. Устинова

<https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Т.В. Турти

<https://orcid.org/0000-0002-4955-0121>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. ВОЗ. Аутизм // *Всемирная организация здравоохранения*. — 30 марта 2022. [WHO. Autism. In: *World Health Organization*. Marth 30, 2022. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Ссылка активна на 16.03.2021.
2. Maenner MJ, Shaw KA, Baio J, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ*. 2020;69(4):1–12. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
3. Мукаетова-Ладинска Е.Б., Симашкова Н.В., Мукаетова М.С. и др. Расстройства аутистического спектра у детей и взрослых: опыт рассмотрения проблемы специалистами разных стран // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т.118. — № 12. — С.92–99. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812177> [Mukaetova-Ladinska EB, Simashkova NV, Mukaetova MS, et al. Autism spectrum disorders in children and adults: the experience of reserches from different countries. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12):92–99. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812177>]
4. Макушкин Е.В., Демчева Н.К. Динамика и сравнительный анализ детской и подростковой заболеваемости психическими расстройствами в Российской Федерации в 2000–2018 годах // *Российский психиатрический журнал*. — 2019. — № 4. — С. 4–15. — doi: <https://doi.org/10.24411/1560-957X-2019-11930> [Makushkin EV, Demcheva NK. Dynamics and comparative analysis of child and adolescent incidence of mental disorders in the Russian Federation for the years 2000–2018. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry*. 2019;(4):4–15. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.24411/1560-957X-2019-11930>]
5. Christensen DL, Maenner MJ, Bilder D, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 4 Years — Early Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, Seven Sites, United States, 2010, 2012, and 2014. *MMWR Surveill Summ*. 2019;68(2):1–19. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6802a1>
6. Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С. Роль педиатра в раннем определении риска развития, диагностике и медицинском сопровождении детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопросы современной педиатрии*. — 2021. — Т. 20. — № 2. — С. 116–121. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255> [Ustinova NV, Namazova-Baranova LS. Role of Pediatrician in Early Risk Evaluation, Diagnosis and Management of Children with Autism Spectrum Disorders. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(2):116–121. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i2.2255>]
7. Hyman SL, Levy SE, Myers SM, et al. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20193447. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
8. Макушкин Е.В., Макаров И.В., Пашковский В.Э. Распространенность аутизма: подлинная и мнимая // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2019. — № 2. — С. 80–86. — doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902180> [Makushkin EV, Makarov IV, Pashkovskiy VE. The prevalence of autism: genuine and imaginary. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;(2):80–86. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911902180>]
9. Happé F, Frith U. Annual Research Review: Looking back to look forward — changes in the concept of autism and implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020;61(3):218–232. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13176>
10. Richards C, Jones C, Groves L, et al. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(10):909–16. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00376-4)
11. De Rubeis S, Buxbaum JD. Genetics and genomics of autism spectrum disorder: embracing complexity. *Hum Mol Genet*. 2015;24(R1):R24–R31. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv273>
12. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell*. 2019;177(6):1600–1618.e17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>
13. Lombardi M, Troisi J. Gut Reactions: How Far Are We from Understanding and Manipulating the Microbiota Complexity and the Interaction with Its Host? Lessons from Autism Spectrum Disorder Studies. *Nutrients*. 2021;13(10):3492. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13103492>
14. Srikantha P, Mohajeri MH. The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2115. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20092115>
15. Fowlie G, Cohen N, Ming X. The Perturbance of Microbiome and Gut-Brain Axis in Autism Spectrum Disorders. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2251. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19082251>
16. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2017;81(5):411–423. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.08.024>
17. Cupertino M, Resende MB, Veloso I, et al. Autism spectrum disorder: a systematic review about nutritional aspects and gut-brain axis. *ABCS Health Sci*. 2019;44(2):120–130. doi: <https://doi.org/10.7322/abcshs.v44i2.1167>
18. Hughes HK, Rose D, Ashwood P. The Gut Microbiota and Dysbiosis in Autism Spectrum Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(11):81. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0887-6>
19. Campion D, Ponzio P, Alessandria C, et al. The role of microbiota in autism spectrum disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(4):333–350. doi: <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02493-5>
20. Chakraborty P, Carpenter KHL, Major S, et al. Gastrointestinal problems are associated with increased repetitive behaviors but not social communication difficulties in young children with autism spectrum disorders. *Autism*. 2021;25(2):405–415. doi: <https://doi.org/10.1177/1362361320959503>

21. Fattorusso A, Di Genova L, Dell'Isola GB, et al. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019;11(3):521. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
22. Nettleton JE, Klancic T, Schick A, et al. Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic Consumption Alter Behavioral Variables and Intestinal Permeability and Microbiota in BTBR Mice. *Microorganisms*. 2021;9(9):1833. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091833>
23. Rose DR, Yang H, Serena G, et al. Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun*. 2018;70:354–368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.025>
24. Di Genova L, Dell'Isola GB, Mencaroni E, Esposito S. Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019;11(3):521. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11030521>
25. Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*. 2017;5(1):10. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0225-7>
26. Adams JB, Borody TJ, Kang DW, et al. Microbiota transplant therapy and autism: lessons for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(11):1033–1037. doi: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1687293>
27. Khoruts A, Brandt LJ. Fecal Microbiota Transplant: A Rose by Any Other Name. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(7):1176. doi: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000286>
28. Sun H, You Z, Jia L, et al. Autism spectrum disorder is associated with gut microbiota disorder in children. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):516. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1896-6>
29. Благодравова А.С., Жилиева Т.В., Квашнина Д.В. Нарушения кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра: новые горизонты в поиске патогенетических подходов к терапии. Часть 1. Особенности кишечной микробиоты при расстройствах аутистического спектра // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2021. — Т. 98. — № 1. — С. 65–70. — doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-62> [Blagonravova AS, Zhilyaeva TV, Kvashnina DV. Dysbiosis of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: new horizons in search for pathogenetic approaches to therapy. Part 1. Features of intestinal microbiota in autism spectrum disorders. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(1):65–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-62>]
30. Westwood H, Mandy W, Simic M, et al. Assessing ASD in Adolescent Females with Anorexia Nervosa using Clinical and Developmental Measures: a Preliminary Investigation. *J Abnorm Child Psychol*. 2018;46(1):183–192. doi: <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0301-x>
31. Lázaro CP, Pondé MP. Narratives of mothers of children with autism spectrum disorders: focus on eating behavior. *Trends Psychiatry Psychother*. 2017;39(3):180–187. doi: <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0004>
32. Solmi F, Bentivegna F, Bould H, et al. Trajectories of autistic social traits in childhood and adolescence and disordered eating behaviours at age 14 years: A UK general population cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2021;62(1):75–85. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13255>
33. Chistol LT, Bandini LG, Must A. et al. Sensory Sensitivity and Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2018;48(2):583–591. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3340-9>
34. Dovey TM, Kumari V, Blissett J, et al. Eating behaviour, behavioural problems and sensory profiles of children with avoidant/restrictive food intake disorder (ARFID), autistic spectrum disorders or picky eating: Same or different? *Eur Psychiatry*. 2019;61:56–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.06.008>
35. Hologue C, Newill C, Lee LC, et al. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A review of the literature on ascertainment and prevalence. *Autism Res*. 2018;11(1):24–36. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.1854>
36. Prosperi M, Santocchi E, Balboni G, et al. Behavioral Phenotype of ASD Preschoolers with Gastrointestinal Symptoms or Food Selectivity. *J Autism Dev Disord*. 2017;47(11):3574–3588. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3271-5>
37. Restrepo B, Angkustsiri K, Taylor SL, et al. Developmental-behavioral profiles in children with autism spectrum disorder and co-occurring gastrointestinal symptoms. *Autism Res*. 2020;13(10):1778–1789. doi: <https://doi.org/10.1002/aur.2354>
38. Kurtz-Nelson EC, Tham SW, Ahlers K, et al. Brief Report: Associations Between Self-injurious Behaviors and Abdominal Pain Among Individuals with ASD-Associated Disruptive Mutations. *J Autism Dev Disord*. 2021;51(9):3365–3373. doi: <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04774-z>
39. Wasilewska J, Klukowski M. Gastrointestinal symptoms and autism spectrum disorder: links and risks – a possible new overlap syndrome. *Pediatric Health Med Ther*. 2015;6:153–166. doi: <https://doi.org/10.2147/PHMT.S85717>
40. Krigsman A, Walker SJ. Gastrointestinal disease in children with autism spectrum disorders: Etiology or consequence? *World J Psychiatry*. 2021;11(9):605–618. doi: <https://doi.org/10.5498/wjpv11.i9.605>
41. Fiorentino M, Sapone A, Senger S, et al. Blood-brain barrier and intestinal epithelial barrier alterations in autism spectrum disorders. *Mol Autism*. 2016;7:49. doi: <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0110-z>
42. Asbjornsdottir B, Snorraddottir H, Andresdottir E, et al. Zonulin-Dependent Intestinal Permeability in Children Diagnosed with Mental Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(7):1982. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12071982>
43. Esnafoglu E, Cirrik S, Ayyildiz SN, et al. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *J Pediatr*. 2017;188:240–244. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.004>
44. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 июня 2019 г. № 396н «О внесении изменений в Порядок проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н». [Order of the Ministry of Health of Russia dated June 13, 2019 № 396n "O vnesenii izmenenii v Poryadok provedeniya profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov nesovershennoletnikh, utverzhdennyi prikazom Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 10 avgusta 2017 № 514n". (In Russ).] Доступно по: <http://base.garant.ru/72817530>. Ссылка активна на 17.04.2022.

Статья поступила: 06.12.2021, принята к печати: 16.04.2022

The article was submitted 06.12.2021, accepted for publication 16.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Сулейманова Зоя Ядитовна, к.м.н., доцент [Zoya Y. Suleymanova, MD, PhD]; адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, [address: 10 Fotieva street, 119333 Moscow, Russia]; тел.: 8-987-296-38-48, e-mail: z.suleymanova00@gmail.com; eLibrary SPIN: 7521-1803

Устинова Наталья Вячеславовна, д.м.н., [Natalia V. Ustinova, MD, PhD]; e-mail: ust-doctor@mail.ru; eLibrary SPIN: 5003-3852

Турти Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор [Tatiana V. Turti, MD, PhD, Professor]; e-mail: turtit@mail.ru; eLibrary SPIN: 5536-2226