

MEDICINE: THEORY AND PRACTICE

2020, VOLUME 5, N 1

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
MEDICINE:
THEORY AND PRACTICE
МЕДИЦИНА:
ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

Основан в 2016 году
в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-4190

eISSN 2658-4204

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Санкт-Петербургский госу-
дарственный педиатрический медицинский
университет» Минздрава России
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее
страны»

Журнал зарегистрирован Федеральной
службой по надзору в сфере связи, информа-
ционных технологий и массовых коммуни-
каций (РОСКОМНАДЗОР)

ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л. А.

Распространяется по подписке.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,
Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 295-31-55;
e-mail: annashapovalova@yandex.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
annashapovalova@yandex.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100,
Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.
E-mail: annashapovalova@yandex.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 3,25.

Тираж до 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.
Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минз-
драва России.

Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 123. Подписано в печать 15.04.2020.

Полное или частичное воспроизведение
материалов, содержащихся в настоящем
издании, допускается только с письмен-
ного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Medicine: theory and
practice / Медицина: теория и практика»
обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

Д. м. н., профессор В.С. Василенко V.S. Vasilenko, Prof., MD, PhD

Ответственный секретарь Executive secretary

К. м. н., доцент А.Б. Шаповалова A.B. Shapovalova, PhD, Associate Prof.

Члены редколлегии Members of the Editorial Board

Чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор Г.Б. Федосеев G.B. Fedoseev, Corresponding Members
of the RAS, Prof., MD, PhD (V. Novgorod)

Д. п. н., профессор В.А. Аверин V.A. Averin, Prof., PhD

Д. м. н., профессор И.Н. Антонова I.N. Antonova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Г.О. Багатурия G.O. Bagaturija, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор А.В. Гостимский F.V. Gostimskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Э.В. Земцовский E.V. Zemtsovskiy, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Ю.Р. Ковалев Yu.P. Kovalev, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор М.П. Королев M.P. Korolev, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Н.Ю. Коханенко N.Yu. Kohanenko, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Л.И. Левина L.I. Levina, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор П.Г. Назаров P.G. Nazarov, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор А.Ф. Романчишен A.F. Romanchishen, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор М.Л. Чухловина M.L. Chuhlovina, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Л.В. Щеглова L.V. Sheglova, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор А.Н. Шишкин A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор Е.В. Эсауленко E.V. Esaulenko, Prof., MD, PhD

Д. м. н., профессор В.В. Яковлев V.V. Yakovlev, Prof., MD, PhD

2020, ТОМ 5, № 1

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

МЕДИЦИНА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет» Минздрава России
Национальная ассоциация «Жизнь без глютена»
Санкт-Петербургское общество больных целиакией «Эмилия»
Межрегиональная общественная организация «Лига врачей Северо-Запада»

**СБОРНИК ТРУДОВ ПЯТОЙ ВСЕРОССИЙСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ**

**ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ
У ДЕТЕЙ.
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ,
ПРОФИЛАКТИКИ И ДИЕТОТЕРАПИИ**

Под редакцией Д.О. Иванова, В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой

Санкт-Петербург,
23 апреля 2020 г.

CONTENT

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

От редакторов.....7

ЛЕКЦИИ

*Наталья Сергеевна Шаповалова,
Валерия Павловна Новикова*

Нутритивная поддержка детей раннего возраста
перед трансплантацией почек9

ОБЗОРЫ

Мargarita Михайловна Гурова

Аллергия к белку пшеницы и непереносимость
глютена (обзор литературы)27

*Юлия Евгеньевна Замяткина,
Валерия Павловна Новикова,
Ирина Юрьевна Мельникова*

Атопический дерматит и заболевания
желудочно-кишечного тракта40

*Анна Никитична Завьялова,
Александр Вадимович Гостимский,
Виктор Николаевич Федорец*

Возможности диетотерапии в коррекции
нутрицивного статуса детей с хронической
болезнью почек (обзор литературы).....50

Наталья Михайловна Богданова

Лактазная недостаточность и непереносимость
лактозы: основные факторы развития
и принципы диетотерапии.....62

*Татьяна Юрьевна Губернаторова,
Ирина Владимировна Сидорова*

Энтеропатический акродерматит.....71

*Айгуль Алмазовна Альмухаметова,
Наталья Викторовна Петрова*

Сахарозная недостаточность80

*Олеся Сергеевна Юдинцева,
Дмитрий Григорьевич Пенков,
Елена Сергеевна Ульяничева*

Оральный аллергический синдром87

*Людмила Александровна Карякина,
Ксения Сергеевна Кукушкина,
Анатолий Сергеевич Карякин,
Юрий Александрович Богданов*

Себорейный дерматит: роль микробиоты кожи
и кишечника95

EDITORIAL

Editorial7

LECTURES

*Natalia S. Shapovalova,
Valeriya P. Novikova*

Nutritional support for young children
before kidney transplantation9

REVIEWS

Margarita M. Gurova

Wheat protein allergy and gluten intolerance
(literature review).27

*Yulia E. Zamaytina,
Valeria P. Novikova,
Irina U. Melnikova*

Atopic dermatitis and diseases of the
gastrointestinal tract40

*Anna N. Zavyalova,
Alexander V. Gostimsky,
Victor N. Fedorets*

Possibilities of diet therapy in correcting the nutritional
status of children with chronic kidney disease
(literature review)50

Natalya M. Bogdanova

Lactase deficiency and intolerance to lactose:
the main factors of development and the principles
of diet therapy62

*Tatyana Yu. Gubernatorova,
Irina V. Sidorova*

Acrodermatitis enteropathica.....71

*Aigul A. Almukhametova,
Natalya V. Petrova*

Sucrase deficiency80

*Olesya S. Yudinseva,
Dmitry G. Penkov,
Elena S. Ulyanicheva*

Oral allergic syndrome87

*Lyudmila A. Karyakina,
Ksenia S. Kukushkina,
Anatoly S. Karjakin,
Yuri A. Bogdanov*

Seborrheic dermatitis: the role of the microbiota
of the skin and intestines95

Елена Сергеевна Пермякова,
Юлия Сергеевна Карпеева,
Елена Александровна Невская

Методы выявления заболеваний пищевода
у пациентов в разном возрасте 102

Elena S. Permyakova,
Julia S. Karpeeva,
Elena A. Nevskaya

Methods for detecting esophageal diseases
in patients of different ages 102

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Мария Сергеевна Каюрова,
Татьяна Сергеевна Автомонова

Эозинофильный колит 112

Елена Александровна Бойцова,
Тамара Васильевна Косенкова,
Валерия Павловна Новикова,
Ольга Вальдемаровна Лаврова,
Ирина Евгеньевна Зазерская

Бронхиальная астма у матерей —
риск ранней манифестации атопического
фенотипа у детей 121

Андрей Васильевич Налетов,
Дмитрий Андреевич Карпенко,
Виктория Витальевна Настобурко

Пищевая аллергия как предиктор формирования
функциональных абдоминальных болевых
расстройств у детей школьного возраста 134

Андрей Васильевич Налетов,
Наталья Александровна Свистунова,
Наталья Петровна Гуз

Обеспеченность витамином D детей,
страдающих пищевой аллергией
и проживающих в условиях
длительного военного конфликта
в Донбассе 138

Фатима Константиновна Макоева,
Надежда Владимировна Дубкова,
Дарья Дмитриевна Бахвалова

Анализ частоты пищевой аллергии
у студентов вуза 142

Татьяна Степановна Сибилева

Пищевая аллергия и пищевая непереносимость
у детей, посещающих детские образовательные
учреждения Санкт-Петербурга 146

Ирина Анатольевна Бавыкина,
Александр Алексеевич Звягин,
Ольга Андреевна Герасимова

Маркеры непереносимости глютена у детей
с аутизмом 150

Татьяна Ивановна Легонькова,
Раиса Яковлевна Мешкова,
Анна Евгеньевна Очкуренко,
Ольга Николаевна Штыкова

Пищевая аллергия у детей младшего возраста
с острой крапивницей — одна из актуальных
проблем педиатрии 156

ORIGINAL PAPERS

Maria S. Kayurova,
Tatyana S. Avtomonova

Eosinophilic colitis 112

Elena A. Boytsova,
Tamara V. Kosenkova,
Valeria P. Novikova,
Olga V. Lavrova,
Irina E. Zazerskaya

Bronchial asthma in mothers —
risk of early manifestation
of atopic phenotype in children 122

Andrey V. Naletov,
Dmitry A. Karpenko,
Victoria V. Nastoburko

Food allergy as a predictor of functional
abdominal pain disorders in school-age
children 134

Andrei V. Naletov,
Natalya A. Svistunova,
Natalya P. Guz

The availability of vitamin D
in children suffering from food
allergy and living
in conditions of prolonged military conflict
in Donbass 138

Fatima K. Makoeva,
Nadezhda V. Dubkova,
Daria D. Bakhvalova

Food allergy frequency analysis
at higher students 142

Tatyana S. Sibileva

Food allergy and food intolerance children
attending children's educational institutions
of St. Petersburg 146

Irina A. Bavykina,
Alexander A. Zvyagin,
Olga A. Gerasimova

Gluten intolerance markers
in children with autism 150

Tatyana I. Legonkova,
Raisa Y. Meshkova,
Anna E. Ochurenko,
Olga N. Shtykova

Food allergy in children
of younger
age with acute urticaria 156

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Ирина Игоревна Иванова,
Ольга Борисовна Федерякина,
Татьяна Александровна Расторгуева,
Анна Андреевна Ильина*
Семейный случай наследственной патологии..... 160

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Елена Александровна Бойцова,
Тамара Васильевна Косенкова¹,
Ирина Евгеньевна Зазерская,
Валерия Павловна Новикова,
Ольга Петровна Гурина,
Ольга Николаевна Варламова,
Александр Евгеньевич Блинов,
Наталья Михайловна Богданова,
Ольга Вольдемаровна Лаврова*
Особенности цитокинов (IL-10 и IL-13) пуповинной крови у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой..... 164

- Зоя Васильевна Нестеренко*
Инновационные направления в диагностике и лечении пищевой аллергии у детей. EAACI 2019..... 166

- Ирина Игоревна Иванова,
Ольга Борисовна Федерякина,
Анна Андреевна Ильина,
Александр Викторович Янковский*
Дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина у детей 167

- Ирина Игоревна Иванова,
Татьяна Александровна Расторгуева,
Валентина Васильевна Шкворова,
Анна Андреевна Ильина*
Случай поздней диагностики гликогеновой болезни..... 169

- Мария Ивановна Ленко,
Тамара Васильевна Косенкова*
Ifn- γ и его роль в формировании аллергического воспаления у детей 170

ИНФОРМАЦИЯ

- Правила для авторов..... 172

CLINICAL OBSERVATION

- Irina I. Ivanova,
Olga B. Federyakina,
Tatyana A. Rastorgueva,
Anna A. Ilyina*
Family case of hereditary pathology..... 160

ABSTRACTS

- Elena A. Boytsova,
Tamara V. Kosenkova,
Irina E. Zazerskaya,
Valeria P. Novikova,
Olga P. Gurina,
Olga N. Varlamova,
Alexander E. Blinov,
Natalya M. Bogdanova,
Olga V. Lavrova*
Features of cytokines (IL-10 and IL-13) of cambrid blood in children born from mothers with bronchial asthma..... 164

- Zoya V. Nesterenko*
Innovative directions in diagnostics and treatment of food allergy in children. EAACI 2019..... 166

- Irina I. Ivanova,
Olga B. Federyakina,
Anna A. Ilyina,
Alexander V. Yankovsky*
 $\alpha 1$ -antitrypsin deficiency in children 167

- Irina I. Ivanova,
Tatyana A. Rastorgueva,
Valentina V. Shkvorova,
Anna A. Ilyina*
Case of late diagnostics of glycogen disease..... 169

- Maria I. Lenko,
Tamara V. Kosenkova*
Ifn- γ and its role in the formation of allergic inflammation in children..... 170

INFORMATION

- Rules for authors..... 172

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ



Дорогие коллеги!

Приветствуем вас на пятой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Пищевая непереносимость. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии».

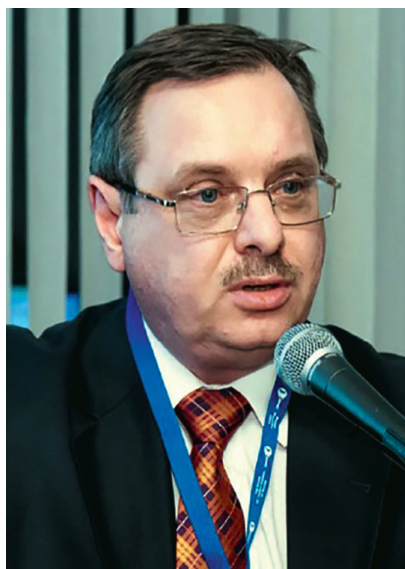
В последние годы отмечается неуклонный рост пациентов с пищевой аллергией, целиакией, лактазной недостаточностью и другими иммунными и неиммунными вариантами пищевой непереносимости не только в нашей стране, но и во всем мире, что делает проблему непереносимости пищевых продуктов актуальной и значимой. Изучение механизмов возникновения, новых подходов к диагностике, диетотерапии, лечению и профилактике пищевой непереносимости лежит в основе успешности современного врача, повышает его конкурентоспособность, улучшает комплаентность во взаимоотношении с пациентом и его родителями. Надеемся, что информация, полученная на конференции, поможет в Вашей дальнейшей работе, расширит Ваш медицинский кругозор, т.к. в работе конференции принимают участие врачи разных специальностей (педиатры, аллергологи и иммунологи, гастроэнтерологи, генетики, нутрициологи, психологи и др.) из разных городов России и из-за рубежа.

Иванов Дмитрий Олегович — д.м.н., ректор ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, главный внештатный специалист неонатолог Министерства здравоохранения РФ.



Проблема непереносимости пищевых продуктов, обусловленная психологическими причинами, может, с одной стороны, отражать трудности, возникшие во взаимоотношениях между ребенком и матерью, ребенком и другими членами семьи, а также в коллективе сверстников. С другой стороны, нарушение пищевого поведения может отмечаться в любые возрастные периоды и сопутствовать как соматической, так и инфекционной патологии и усугублять ее течение. Кроме того, трудности при вскармливании и употреблении пищи отмечаются в среднем у 80% детей с ограниченными возможностями здоровья, а также у каждого четвертого ребенка раннего возраста с нормальным развитием. Поэтому вопросы нарушения пищевого поведения у детей, являясь очень серьезной проблемой не только родителей, но и лечащих врачей, закономерно рассматриваются на конференции «Пищевая непереносимость».

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., профессор; руководитель отдела гастроэнтерологии НИКИ педиатрии ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва. Председатель Российского общества детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов.



Проблема пищевой непереносимости — одна из актуальных проблем современной медицины. Сопровождающиеся пищевой непереносимостью заболевания существенно влияют на качество жизни многих тысяч людей всех возрастов во всем мире. Особенно актуальна данная проблема в педиатрии, т.к. не просто определяет здоровье ребенка на многие годы вперед, но нередко ставит под угрозу саму жизнь больного. Многообразие механизмов развития и клинических проявлений, многообразие нозологических форм, связанных с пищевой непереносимостью, определяют необходимость пристального внимания к ней, глубокого изучения и широкого освещения среди педиатров. Этим задачам служит конференция, посвященная пищевой непереносимости, регулярно проводимая в Санкт-Петербурге, уникальная в своем роде, пользующаяся большим авторитетом и привлекающая к себе внимание врачей со всех концов нашей страны. Конференция находится в постоянном развитии, потенциал ее безграничен, а привлекательность для специалистов в силу актуальности и высокого уровня научной программы гарантирована.

Бельмер Сергей Викторович — д.м.н., профессор; профессор кафедры госпитальной педиатрии N2 ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва.



Многообразие механизмов развития и клинических проявлений пищевой непереносимости в любом возрасте вызывает трудности диагностики и обуславливает мультидисциплинарный подход к решению данной проблемы, привлекая внимание терапевтов, педиатров, аллергологов, иммунологов, нутрициологов, диетологов, гастроэнтерологов, генетиков, специалистов социальной медицины и лабораторной службы. Поэтому эта мультидисциплинарная конференция чрезвычайно актуальна.

Новикова Валерия Павловна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, заведующая лабораторией медико-социальных проблем педиатрии ФГБУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, академик МАНЭБ.



Проблема пищевой аллергии у детей является очень актуальной, т.к. ее симптомы в большинстве случаев манифестируют в первые недели, месяцы и даже дни жизни ребенка и проявляются чаще всего в виде поражения желудочно-кишечного тракта, маскируясь под функциональные заболевания и состояния. При этом сложность патогенетических взаимоотношений, лежащих в основе различных симптомов пищевой аллергии, а также влияние эпигенетических факторов (патология течения беременности и родов, способ родоразрешения, время прикладывания ребенка к груди, использование детских молочных смесей в первые дни после рождения, назначение антибактериальных препаратов и др.) на время реализации клинической картины, тяжесть течения заболевания и наличие коморбидности, определяют подходы к изучению проблемы, а также требуют современных знаний и новейших исследований для дальнейшего изучения особенностей клинической симптоматики, методов современной диагностики, лечения и профилактики. Надеемся, что информация, полученная на конференции, позволит врачам разных специальностей на основании мультидисциплинарного подхода диагностировать основные проявления и назначать лечение, адекватное тяжести выраженности симптомов заболевания, используя диетотерапию в качестве основного инструмента в лечении и профилактике пищевой аллергии у детей.

***Косенкова Тамара Васильевна** — д.м.н., профессор; профессор кафедры детских болезней лечебного факультета Института медицинского образования; с.н.с. НИГ «Эпигенетики, метагеномики в перинатологии и педиатрии» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, академик МАНЭБ.*

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПОЧЕК

© Наталья Сергеевна Шаповалова, Валерия Павловна Новикова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Наталья Сергеевна Шаповалова — младший научный сотрудник,
лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии НИЦ. E-mail: natasunday@mail.ru

Резюме. Диетотерапия детей раннего возраста, готовящихся к трансплантации почки, связана с большой степенью неопределенности, так как проведение рандомизированных контролируемых исследований в этой области крайне затруднено по ряду причин. В настоящее время в мире существует всего несколько организаций, разрабатывающих клинические рекомендации по питанию у больных с 2–5 и 5D стадиями хронических заболеваний почек (ХЗБ). С 2015 г. предприняты первые шаги гармонизации подходов и практических рекомендаций, благодаря объединенным усилиям международных рабочих групп. Вместе с тем, большинство мировых ассоциаций врачей и исследователей вообще не предоставляют рекомендации по нутритивной поддержке для детей с 2–5 стадиями хронической болезни почек (ХБП), получающих гемодиализ или перитонеальный диализ. Данная работа освещает суточные нормы потребности в калориях, белках и микроэлементах для детей с ХБП 2–5 и 5D стадии с учетом задержки физического развития, ожирения и различных уровней физической активности, а также дополнительных потребностей в белке с целью компенсации потерь, связанных с диализом и оптимальные способы кормления. Обзор основан на данных международных рабочих групп, разрабатывающих рекомендации по питанию у детей с 2–5 и 5D стадиями ХБП: KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), PRNTL (Pediatric Renal Nutrition Taskforce), CARI (Caring for Australians with Renal Impairment), NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study), EPDWG (The European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group), а также отдельных исследований в данной области.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, трансплантация почки, хроническая болезнь почек, интрадиализное парентеральное питание, дети.

NUTRITIONAL SUPPORT FOR YOUNG CHILDREN BEFORE KIDNEY TRANSPLANTATION

© Natalia S. Shapovalova, Valeriya P. Novikova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Natalia S. Shapovalova — Junior Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, NIC. E-mail: natasunday@mail.ru

Abstract. Dietary management for toddlers, preparing for kidney transplantation (KT) is full of uncertainty, as randomized controlled trials are extremely difficult in pediatrics for several reasons. Currently, there are only a few organizations in the world that are developing clinical recommendations

for nutrition in patients with stages 2–5 and 5D of chronic kidney disease (CKD). Since 2015, the first steps have been taken to harmonize approaches and practical recommendations, due to the combined efforts of international working groups. However, most global associations of clinicians and researchers generally do not provide recommendations on nutritional support in children with 2–5 stages of chronic kidney disease (CKD) receiving hemodialysis or peritoneal dialysis. This work highlights the daily requirements for calories, proteins, and micronutrients for children with CKD stages 2–5 and 5D, taking into account physical development, protein-energy deficiency, obesity and various levels of physical activity, as well as additional protein requirements to compensate for dialysis losses and optimal feeding methods. The review is based on data from international working groups that develop nutritional recommendations for children with stages 2–5 and 5D of CKD: KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), PRNTL (Pediatric Renal Nutrition Taskforce), CARI (Caring for Australians with Renal Impairment), NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study), EPDWG (The European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group), as well as individual studies in this field.

Key words: nutritional support, kidney transplantation, chronic kidney disease, intradialysis parenteral nutrition, children.

ВВЕДЕНИЕ

Первые трансплантации почки (ТП) младенцам и детям раннего возраста (0–24 мес жизни) были выполнены в 1960-х годах в Миннеаполисе [1]. Долгосрочные результаты были сначала скромными и скептицизм был выражен в отношении рациональности лечения новорожденных и детей раннего возраста с терминальной стадией хронической болезни почек. В 1980-х годах технический прогресс в диализной и посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии значительно улучшили результаты ТП у детей и взрослых, что также привело к постепенному принятию данных методов в том числе у детей с 5D стадией хронической болезни почек (ХБП). Международные данные о количестве педиатрических больных в преддиализной стадии ХБП колеблются от 5,7–12 случаев до 42,5–75 случаев на миллион в возрастной популяции [2]. А младенцы все еще составляют небольшую группу в педиатрических программах ТП — приблизительно 2,8% [3]. Причем за последнее десятилетие возраст педиатрических реципиентов изменился, с увеличением в возрастной группе 1–5 лет (с 14,9% до 21,9%) и снижением в возрасте 11–17 лет (с 66,3% до 59,0%) [4]. Терапия больных с терминальной стадией ХБП включает гемодиализ, перитонеальный диализ и почечную трансплантацию. Смертность вследствие всех причин, связанных с ТП в течение первого года ниже, чем при любой форме диализа, что делает ТП основным методом лечения таких больных в педиатрии [5].

Достижения в области отбора донорских органов, доступности иммуносупрессивной терапии и опыта создания специализированных ме-

дицинских групп способствовали успеху педиатрической трансплантации солидных органов. Педиатры и хирурги, работающие в данной сфере продолжают улучшать долгосрочные результаты. Согласно Shepherd (1996), несмотря на значительные успехи, достигнутые до сих пор в детской трансплантации, «единственная область, в которой можно добиться наибольшего улучшения — это нутритивная поддержка» [6]. Выявление проблем, связанных с низкой массой тела у детей с трансплантацией почек, является важным шагом к улучшению функции трансплантата и выживаемости пациентов, а также качества их жизни [7].

Данные о нутритивной поддержке в детской трансплантации ограничены. Тем не менее, полученные результаты у взрослых свидетельствуют, что пациенты с хорошим нутритивным статусом до трансплантации, снизили показатели заболеваемости и смертности, сократили сроки пребывания в отделении интенсивной терапии и в больнице, улучшили показатели долгосрочной выживаемости и повысили качество жизни, в то время как белково-энергетическая недостаточность (БЭН), снижение мышечной массы приводили к повышению смертности после ТП [8]. Многие физиологические свойства почечной системы влияют на метаболизм питательных веществ, элиминацию и гомеостаз электролитов. Почечная недостаточность представляет собой серьезную проблему для поддержания адекватного питания и мышечной массы. Таким образом, создание здоровой диеты и оценка метаболического профиля для коррекции БЭН перед трансплантацией и предотвращения прогрессирования или развития БЭН после трансплантации имеет жизненно

важное значение. С помощью диеты и физических упражнений можно предотвратить развитие некоторых неблагоприятных последствий ТП, таких как сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, впервые возникший посттрансплантационный сахарный диабет и даже потеря костной массы. У детей коррекция БЭН особенно важна, учитывая влияния на дальнейшее физическое, психомоторное и половое развитие[9]. Переход от 5D стадии ХБП к ТП создает метаболическую проблему, связанную с гормональными сдвигами, отклонениями в расходе энергии и метаболическими нарушениями, вызванными иммуносупрессивной терапией [10]. Кроме того, ограничения на пищевые продукты различаются до и после ТП: от отказа от богатых фосфором молочных продуктов и продуктов с высоким содержанием калия на стадии диализной терапии до отказа от пищевых продуктов подозрительных на наличие патогенных микроорганизмов — после трансплантации (так называемая низкобактериальная диета, исключая сырые продукты) [11, 12].

Таким образом, у детей со всем спектром хронических болезней почек основное внимание должны быть сосредоточено на достижении следующих целей: поддержание оптимального состояния питания (что включает в себя достижение нормальных ростовых прибавок и состава тела при употреблении соответствующего количества и видов питательных веществ); предотвращение токсических эффектов уремии, метаболических нарушений и недоедания; снижение риска хронических заболеваний и смертности в зрелом возрасте[13]. Учитывая неоспоримую важность нутритивной поддержки перед ТП у детей встает необходимо решения целого спектра задач:

- Профилактика или лечение мальнутриции и установление положительного азотистого баланса
- Оптимизация состояния питания за счет достижения желаемой массы тела, мышечной массы и запасов висцерального белка
- Мониторинг и дотация витаминов и минералов с целью предотвращения их дефицита
- Исключение потенциально токсичных веществ
- Улучшение нутритивного статуса в преддверии катаболических эффектов оперативного вмешательства и иммуносупрессивной терапии в высоких дозах
- Снижение риска осложнений, таких как гипогликемия и инфекции
- Способствовать физическому и психомоторному развитию

- Способствовать заживлению ран в постоперационном периоде
- Оптимизировать качество жизни пациента

Нутритивная поддержка включает в себя оценку нутритивного статуса: диеты (потребляемой пищи, согласно дневнику питания) антропометрических показателей, состава тела, макро- и микронутриентов; коррекцию веса, коррекцию роста рекомбинантным гормоном роста человека у детей ХБП (при росте или скорости роста по возрасту SDS < 1.88 или менее 3го перцентиля); коррекцию макро- микронутриентов, сапплементарную поддержку в виде перорального, энтероального или парентерального питания; изменение образа жизни; мониторинг; менеджмент питания и консультативную помощь [9].

Немногочисленные мировые ассоциации врачей и исследователей, разрабатывающие диетические рекомендации для больных с 2–5 и 5D стадиями ХЗБ в 2015 г сделали попытку объединить подходы и практические рекомендаций в данной области, благодаря объединенным усилиям [14]. Ведущие мировые руководства утверждают, что дети с ХБП должны получать консультации детских диетологов, специализирующихся на заболеваниях почек «pediatric renal dietitian» [9, 15].

ОЦЕНКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Дети с ХЗП могут демонстрировать как средние антрометрические показатели так и дефицит веса или ожирение, при этом дети с 5D стадией ХЗП значительно больше подвержены мальнутриции. Пациенты ХБП сталкиваются с серьезными проблемами в поддержании адекватного питания и роста. Кроме того, нарушенный нутритивный статус напрямую способствует плохому росту. Следовательно, необходимо учитывать состояние питания при оценке этиологии и лечении задержки роста и физического развития. Одним из наиболее частых осложнений у детей с ХБП является нарушение роста. Основные причины включают нарушения метаболизма гормона роста и ИФР-1, электролитный баланс, дефицит питательных веществ и витамина Д, метаболический ацидоз, уремия, гиперпаратиреоз и гипогонадизм, анемию и воспаление [16–19]

Согласно руководству KDOQI по питанию детей с ХБП определены периодичность и методы оценки нутритивного статуса, антропометрии [9]. Следующие параметры состояния питания должны быть рассмотрены в комбина-

ции у детей с ХБП стадии от 2 до 5 и 5D: количество потребляемой пищи (3х-дневный пищевой дневник или 24-часовой отчет), рост в см соответственно возрасту в перцентилях или со стандартным отклонением (SDS/z-score), скорость роста в перцентилях или SDS, вес по возрасту в перцентилях или SDS, индекс массы тела (ИМТ) -к росту- к возрасту в перцентилях или SDS, окружность головы к возрасту в перцентилях или SDS (у детей до 3х лет), нормализованный катаболизм белка (nPCR) у подростков с ХБП 5-стадии на гемодиализе. Предполагается, что частота мониторинга параметров веса и роста и питания у всех детей с ХБП стадии 2–5 и 5D зависит от возраста ребенка и стадии ХБП (табл. 1). Младенцы и дети с полиурией, признаками задержки роста, снижением или низким ИМТ, сопутствующими заболеваниями, влияющими на рост или потребление питательных веществ, или с острыми изменениями в соматическом статусе требуют более частой оценки. При оценке веса необходимо учитывать «сухой вес» ребенка, потому что избыток жидкости, отеки распространены у больных с ХБП 5 стадии и даже на более ранних стадиях у пациентов с нефротическим синдромом. Это влияет не только на вес, но и на другие антропометрические показатели, такие как окружность плеча, толщина кожной складки [20]. Поэтому в настоящее время измерение окружности плеча и толщины кожной складки не рекомендованы для оценки нутритивного статуса у детей с ХБП [9, 20, 21].

Антропометрия верхней части тела является наиболее точным показателем мышечной массы тела у пациентов с нарушением баланса жидкости. Мальтурицию можно оценить из расчета окружности мышц плеча и измерения складки трицепса следующим образом: Окружность плеча = окружность плеча (в сантиметрах) — $[0,314 \times \text{складка трицепса (в миллиметрах)}]$ [9].

Необходимо также отметить, что антропометрические рекомендации KDOQI по питанию детей с ХБП не предполагают измерение веса относительно роста (в перцентилях или со стандартным отклонением/z-score). На взгляд отечественных педиатров — это важный показатель оценки как БЭН так и ожирения, учитывая, что рост детей с ХБП часто ниже популяционного в возрастной группе [22,23]. Тем не менее, оценка ИМТ ($\text{ИМТ} = \text{вес кг/рост в м}^2$) включает в себя оценку веса с учетом роста, а определение ИМТ к возрасту дает комплексную картину.

Руководство CARI 2005 года по питанию утверждает, что дети с ХБП подлежат оценке нутритивного статуса диетологом с интервалов 1–3 мес [24, 25]. А американская ассоциация кардиологов заявляет о снижении частоты сердечно-сосудистых заболеваний у детей группы риска, в том числе с ХБП, и рекомендует консультирование диетолога каждые 2–4 недели в течение первых 6 месяцев [26].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТАВА ТЕЛА

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия всего тела (DXA-сканирование) прекрасно оценивает жировую и мышечную массу. Основное ограничение DXA у пациентов с ХБП является то, что сканирование не может различить обычно гидратируемую от чрезмерно гидратированной мышечной ткани; таким образом, метод способен переоценить мышечную массу у пациентов с гипергидратацией. DXA-сканирование широко использовалось для оценки состава тела у взрослых с ХБП и в нескольких в небольших исследованиях у детей с ХБП. В настоящее время недостаточно данных для рекомендации регулярного DXA — сканирования у детей с ХБП [9, 27, 28]. Соотношение пользы дополнительной ин-

Таблица 1

Рекомендуемые параметры и частота оценки питания для детей с ХБП стадии 2–5 и 5D

Оцениваемые параметры	Минимальный интервал в месяцах					
	Дети от 0 до 11 мес			от 12 мес до 3 лет		
	ХБП 2–3	ХБН 4–5	ХБН 5D	ХБП 2–3	ХБН 4–5	ХБН 5D
Оценка дневника питания	0,5–3	0,5–3	0,5–2	1–3	1–3	1–3
Рост по возрасту	0,5–1,5	0,5–1,5	0,5–1	1–2	1–2	1
Скорость роста к возрасту	0,5–2	0,5–2	0,5–1	1–6	1–3	1–2
Вес к возрасту	0,5–1,5	0,5–1,5	0,25–1	1–3	1–2	0,5–1
ИМТ к росту к возрасту	0,5–1,5	0,5–1,5	0,5–1	1–3	1–2	1
Окружность головы к возрасту	0,5–1,5	0,5–1,5	0,5–1	1–3	1–2	1–2

формации по сравнению с таким простым методом как оценка ИМТ и стоимости двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрии только предстоит оценить [9, 29].

Определение состава тела может выполняться при помощи анализ биоэлектрического сопротивления (BIA) или биоимпедансометрии. Многочастотная BIA (биоимпедансная спектроскопия) позволяет оценить объем как внеклеточной жидкости так и внутриклеточной жидкости. Метод является перспективным, но в настоящее время не разработана эффективная методика для детей с ХБП [9].

КОРРЕКЦИЯ РОСТА

Руководство CARI CKD рекомендует терапию рекомбинантным гормоном роста (ТРГР) с показателем рост/по возрасту <25-й перцентиль, скоростью роста по отношению к костному возрасту <25-й перцентиль для детей ХБП стадии 2–5 и 5D. Европейская рабочая группа перитонеального диализа в педиатрии (The European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group) рекомендует ТРГР рассматривать у пациентов, получающих перитонеальный диализ с потенциалом роста и скорректированными показателями питания, ацидоза, гиперфосфатемии и вторичного гиперпаратиреоза. Рекомендации CARI CKD также предполагают коррекцию уровня бикарбонатов в сыворотке более 22 ммоль/л у пациентов с ХБП. ТРГР показала свою эффективность и безопасность у пациентов с ХБП [25, 30, 31]. Согласно KDOQI, ТРГР следует рассматривать у детей с ХБП стадии 2–5 и 5D, с низким ростом (рост SDS < –1,88 или рост / возрасту <3-й процентиля) или если снижение скорости линейного роста при низком росте (рост к возрасту SDS < –1,88 или скорость роста по возрасту <3-й процентиля) сохраняется более 3 месяцев, несмотря на терапию дефицита питательных веществ и коррекцию обмена веществ (уровень рекомендации — умеренный B) [9].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ПОТРЕБНОСТИ, ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Относительно энергетических потребностей у детей с ХБП был достигнут консенсус между авторами ведущих руководств KDOQI, CARI CKD, ВОЗ (WHO), Университетом здоровых детей ООН (United Nations University for healthy children). Но наиболее детально данный вопрос освещен KDOQI. В 2020 году опубликованы рекомендации «Потребность в

энергии и белке у детей с ХБП 2–5 стадий и получающих диализную терапию» международной рабочей группы врачей Европы, США и Великобритании «Питание детей с заболеваниями почек» (Pediatric Renal Nutrition Taskforce-PRNT), которые также основаны на заключениях работы KDOQI — группы наиболее авторитетных мировых исследователей в данной области.

Согласно KDOQI, Энергетические затраты для детей с ХБП стадии 2–5 и 5D соответствуют 100% EER (ожидаемой расчетной энергетической потребности — Estimated Energy Requirements, EER) согласно возрасту и с индивидуальной корректировкой по ИМТ (уровень рекомендации B). Дополнительная нутритивная поддержка должна быть оказана, в случае, если обычное питание ребенка с ХБП стадии 2–5 или 5D не может удовлетворить его энергетические потребности и ребенок не достигает ожидаемых показателей увеличения веса и/или роста (уровень рекомендации B) [9]. PRNT солидарны в данном вопросе с KDOQI, однако определяют уровень рекомендации как слабый. Пероральное питание с саплементарной поддержкой является предпочтительным для детей с ХБП стадии 2–5 и 5D (уровень рекомендации B), [32]. Когда энергетическая потребность не может быть удовлетворена пероральным питанием следует рассмотреть питание через зонд (уровень рекомендации B), [9, 32]. Интрадиализное парентерального питания (Intradialytic Parenteral Nutrition — IDPN) следует применять для коррекции неадекватного питания у детей с истощением (ИМТ по возрасту <5-го процентиля), когда дети не могут удовлетворить потребность в питании через оральное и/или зондовое кормление (уровень рекомендации C). Баланс калорий, получаемых из углеводов и ненасыщенные жиры в физиологически пределах рекомендуется в виде допустимого диапазона макронутриентов (Acceptable Macronutrient Distribution Range — AMDR) и суточной нормы потребления детям с ХБП 2–5 и 5D (уровень рекомендации C), [9].

В вопросах избыточного веса и ожирения у детей с ХБП консенсус между KDOQI и PRNT не был достигнут. Так согласно KDOQI, предлагаются изменения в питании и образе жизни с целью добиться контроля веса при лишнем весе или ожирении у детей с ХБП стадий 2–5 и 5D (уровень рекомендации C), [9]. При этом PRNT у детей с избыточным весом или ожирением рекомендует отрегулировать калорийность рациона, чтобы добиться соответствующей

щих весовых прибавок без ущерба для питания (сильная рекомендация А) [32].

Ведущие мировые авторы сходятся во мнении, что на начальном этапе диета детей с ХЗБ 2–5 стадиями соответствует по энергетической потребности и уровню белков диета здорового ребенка того же возраста. Таким образом, не существует специфических формул расчета калорийности питания детей с ХБН [9, 25, 32].

Например, профессором F Brian Boudi предложено использовать уравнение Харриса для детей, готовящихся к трансплантации. Предполагается измерение базовой энергетической затраты (БЭЗ) или можно встретить в литературе — базовый метаболический коэффициент БМК(BMR). БМК человека — это ежедневное количество энергии, которое требуется его организму, если он находится в состоянии покоя в умеренной среде. БМК оптимально определять индивидуально, на основании непрямого калориметрии, которая учитывает потребление кислорода и выделение углекислого газа пациентом, где на каждый литр CO_2 предполагается энергетическая затрата равно 1,1 кКал. Когда непрямая калориметрия невозможна или нецелесообразна, БЭЗ могут быть определены на основе уравнения Харриса-Бенедикта: для мальчиков: $\text{БЭЗ} = 66,5 + (13,7 \times \text{вес в килограммах}) + (5 \times \text{рост в сантиметрах}) - (6,78 \times \text{возраст в годах})$. Для девочек: $\text{БЭЗ} = 655 + (9,56 \times \text{вес в килограммах}) + (1,85 \times \text{рост в сантиметрах}) - (4,68 \times \text{возраст в годах})$ [13].

У пациентов с клинически значимыми отеками или асцитом необходимо рассчитывать

энергетические потребности на основе скорректированной массы тела или расчетной сухой массы следующим образом, которая учитывает рекомендованную массу тела (идельную): скорректированная масса тела = (идеальная масса тела - фактическая масса тела) $\times 20\%$ + идеальная масса тела. Чтобы определить расчетную суточную потребность в калориях, умножьте БЭЗ на коэффициент стресса и коэффициент физической активности.

Суточная норма калорий у детей должна быть скорректирована с учетом наличия БЭН или ожирения. Для детей с средними антропометрическими показателями суточная норма калорий приблизительно равна: 0–1 год — 90–120 ккал/кг массы тела, 1–3 года 85–110 ккал/кг.

KDOQI предлагает следующую формулу для расчета ожидаемой энергетической потребности: энергетическая потребность = общий расход энергии + энергетический депозит [9].

PRNT предлагает измерять базальную скорость метаболизма [25]. И указывает, что с момента публикации руководства KDOQI было разработано две стратегии для изучения оптимальных требований к энергии для детей с ХБП. Во-первых, в нескольких исследованиях изучалась EER/ BMR с помощью непрямого калориметрии и не было выявлено различий со здоровыми детьми после поправки на мышечную массу тела [33, 34]. Скорректированный BMR у детей с ХБП существенно не отличался от BMR здоровых. Во-вторых, в обсервационных и ретроспективных исследованиях сообщалось о влиянии определенных измерений

Таблица 2

Коэффициент корректировки суточной потребности в калориях [13]

Корректировочный коэффициент, для пациентов испытывающих стресс, связанный с оперативным вмешательством, сопутствующей патологией, инфекциями и ранами		Корректировочный коэффициент, для пациентов с учетом физической активности	
Оперативное вмешательство	1,2	Лежачий пациент, прикованный к кровати	1,2
Инфекции и раны	1,5	Разрешена незначительная, ограниченная физическая активность	1,3
		Разрешена легкая физическая активность	1,5
		Допускается умеренная физическая активность	1,6

Таблица 3

Энергетическая потребность у детей до 3 лет со здоровым весом [9]

0–3мес	$\text{ЭП} = (89 \times \text{вес в кг} - 100) + 175$
4–6 мес	$\text{ЭП} = (89 \times \text{вес в кг} - 100) + 56$
7–12 мес	$\text{ЭП} = (89 \times \text{вес в кг} - 100) + 22$
13–35 мес	$\text{ЭП} = (89 \times \text{вес в кг} - 100) + 20$
Примечание. С 3 лет и старше предложен дифференцированный расчет для мальчиков и девочек.	

потребления энергии у детей с ХБП. Большинство сообщили, что количество энергии в рационе у детей с ХБП около 100% EER, получающих консервативную терапию или перитонеальный диализ, привело к приемлемым массо-ростовым прибавкам [32, 35, 36].

Еще одним важным показателем оценки нутритивного статуса у детей с 2–5 и 5D стадиями ХЗП является нормализованная скорость катаболизма белка (nPCR). Расчет nPCR основан на увеличении в крови азота мочевины [9, 32].

ПОТРЕБНОСТЬ В МАКРОНУТРИЕНТАХ, ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Потребность в белках у детей с ХБП и нормальным ИМТ составляет 100–140% от РСНП у детей с ХБП стадии 3; и 100–120% от РСНП у детей с ХБП на стадиях с 4 по 5, а при стадии 5D — 100% от РСНП. Белкового сапплементарного питания орально или парентерально следует применять у детей с ХБП стадии

2–5 и 5D, которые не в состоянии удовлетворить свои потребности в белке с обычным питанием [9, 25, 32].

Исследования баланса азота, такие как 24-часовой анализ содержания мочевины в моче, количественное определение мочевины, креатинина, мочевой кислоты в сыворотке крови — являются стандартными методами оценки потребности в белке. Когда эти исследования невозможны, можно основываться на суточной потребности в белке для определенного возраста (см табл. 4). Эти значения служат базовыми показателями и должны быть скорректированы с учетом состояния: БЭН и/или физиологического стресса. Предполагается суточная потребность в белках у детей со средними показателями антропометрии: 0–6 месяцев — 2,2 г / кг массы тела, 6–12 месяцев — 2 г / кг массы тела, 1–3 года — 0,18 г / см роста [9, 13].

Согласно, PRNT подход в определении РСНП калорий и белков более дифференцирован по возрасту, но менее дифференцирован по

Таблица 4

KDOQI — рекомендованная суточная норма потребления белка для младенцев детей до 3 лет с ХБП [9]

Возраст	РСНП г/кг/сут	РСНП, ХБН стадия 3 100–140% г/кг/сут	РСНП, ХБН стадия 4–5 100–120% г/кг/сут	РСНП для детей на гемодиализе г/кг/сут	РСНП для детей на перитонеальном диализе г/кг/сут
0–6 мес	1,5	1,5–2,1	1,5–1,8	1,6	1,8
7–12 мес	1,2	1,2–1,7	1,2–1,5	1,3	1,5
1–3 года	1,05	1,05–1,5	1,05–1,25	1,15	1,3
Примечание. Старше 3х лет РСНП отличается у девочек и мальчиков					

Таблица 5

PRNT — потребность в энергии и белке для младенцев и детей с ХБП2-5D до 3 лет [32]

Возраст в месяцах	РСНП калорий 1 (кКал/кг/сут)		РСНП белка (г/кг/сут)	РСНП белка (г/сут)
0	93–107		1,52–2,5	8–12
1	93–120		1,52–1,8	8–12
2	93–120		1,4–1,52	8–12
3	82–98		1,4–1,52	8–12
4	82–98		1,3–1,52	9–13
5	72–82		1,3–1,52	9–13
6–9	72–82		1,1–1,3	9–14
10–11	72–82		1,1–1,3	9–15
12	72–120		0,9–1,14	11–14
	мальчики	девочки		
24	81–95с	79–92	0,9–1,05	11–15
36	80–82	76–77	0,9–1,05	13–15
Примечание. ¹ — РСНП основана на уровне физической активности (УФА-коэффициент), используемом международными организациями; УФА для детей 1–3 года — 1,4.				

Таблица 6

Рекомендации по диетическому питанию для детей с дислипидемией и ХБП стадии 5, 5D и почечным трансплантатом [9]

Показатель	ЛПНП –холестерол >100 мг/дл	Триглицериды сыворотки >150 мг/дл
Калории		При избыточном весе –рекомендации направленные на достижение сбалансированного энергетического баланса
Жиры в пище	<30% общего количества калорий	Ограниченное количество
Холестерол	<200 мг/сут	
Транс-жиры	Исключить	
Насыщенные жирные кислоты	<7% общего количества калорий	
Углеводы		Ограниченное количество простых углеводов

стадиям ХБП, в сравнении с рекомендациями KDOQI (см. табл. 5.)

Возможное соотношение белков, жиров и углеводов в рационе детей с ХЗП: углеводы–45–65%, жиры — 30–40%, белки 5–20% [9, 37].

Известно, что дети с ХБП подвержены дислипидемии [38, 39]. Рабочая группа KDOQI разработала руководство по дислипидемии у взрослых, и утверждает, что рекомендации диетические и по образу жизни подходят подросткам постпубертатного возраста с ХЗП (см. табл. 6), а дети и подростки препубертатного возраста должны придерживаться рекомендаций Национальной группы экспертов по холестерину у детей и подростков (National Cholesterol Expert Panel in Children and Adolescents: NCEP-C) и консенсуса по диетическим рекомендациям для детей и подростков Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association-АНА) [39–41]. Руководство Американской ассоциации парентерального и энтерального питания A.S.P.E.N 2015 г рекомендует максимальную суточную дозу жиров 1–2 г/кг/сут [42].

ПОТРЕБНОСТЬ В ЖИДКОСТИ, ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Суточные потребности в жидкости у педиатрических пациентов, без учетов отеков или дегидратации: недоношенные новорожденные, с весом менее 2 кг — 150 мл / кг, новорожденные и дети с весом 2–10 кг — 100 мл / кг на первые 10 кг, младенцы и дети с весом 10–20 кг — 1000 мл плюс 50 мл / кг свыше 10 кг [13].

Дополнительную жидкость и натрий следует учитывать для детей с ХБП стадии 2–5 и 5D и полиурией, чтобы избежать хронической внутрисосудистой гиповолемии и способствовать оптимальному росту (уровень рекоменда-

ции В). Дотация натрия необходима всем детям с ХБП стадии 5D, получающим перитонеальный диализ (уровень рекомендации В). Следует ограничить употребление натрия у детей с ХБП стадии от 2 до 5 и 5D, с гипертензией (систолическое и/или диастолическое артериальное давление >95 перцентиля) или предгипертензией (систолическое и/или диастолическое артериальное давление >90 перцентиля и <95 перцентиля) (уровень рекомендации В). Потребление жидкости должно быть ограничено у детей в стадиях ХБП 3–5 и 5D с олигоанурией, чтобы предотвратить осложнения перегрузки жидкостью (уровень рекомендации А). Потребление калия должно быть ограничено для детей с ХБП стадии 2–5 и 5D с гиперкалиемией или из группы риска гиперкалиемии (уровень рекомендации А) [9].

СПОСОБЫ ПИТАНИЯ

Если относительно состава рациона детей с 2–5 и 5B стадиями ХБП не было получено убедительных доказательств наличия разработанной оптимальной диеты, то способы кормления имеют уровень доказательств и рекомендаций сильный, согласно PRNT и умеренный, согласно KDOQI; также был достигнут определенный консенсус [9, 32].

Грудное вскармливание признано предпочтительным методом кормления младенцев с ХБП. Если грудное вскармливание невозможно или грудного молока не хватает в достаточном объеме ребенку с ХБП, предлагается использовать молочные смеси с преобладанием сывороточного белка. Предлагается обогащать грудное молоко и детское питание, когда требуется ограничение жидкости или когда для удовлетворения потребностей в питании необходимо больше энергии или высококалорийные продук-

ты (сильная рекомендация А). Концентрация формулы или грудного молока с пищевыми добавками повышается постепенно, чтобы улучшить переносимость (слабая рекомендация D), согласно PRNT [32]. Также, согласно KDOQI и PRNT, адаптированные смеси или формулы, разработанные для энтерального питания могут быть как концентрированными так и дополненными коммерчески порошками глюкозы, жидкостью или жирами (см табл. 7). Питание детей с олигоанурией 5 стадий ХБП может требовать высококалорийных питательных веществ. Способ доставки питательных веществ через зонд зависит от возраста, потребности в питательных и минеральных веществах, наличия или отсутствия рвоты, баланса электролитов и количества питания, усваиваемого через рот. Младенцы могут требовать только болюсного введения питания через зонд после орального кормления, но некоторым может понадобиться полностью зондовое питание, с доставкой насосом с установленной скоростью ночью и дополнительными болюсами в дневное время [9]. Например, у детей до 1 года начальная почасовая инфузия составляет 10–20 мл/час или 1–2 мл/кг/час с ежедневным увеличением 5–10 мл/8 часов или 1 мл/кг/час, целевое кормление (максимальный объем, который ребенок хорошо переносит) 21–54 мл/час или 6 мл/кг/час. Болюсное кормление составляет 60–80 мл каждые 4 часа или 10–15 мл/кг/на кормление, с ежедневным увеличением 20–40 мл/к часа, при этом целевой объем составляет 80–240 мл каждые часа или 20–30 мл/кг/кормление [9, 43].

Интрадиализное парентераное питание

Дети с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН), находящиеся на гемодиализе, имеют повышенный риск истощения.

Агрессивное вмешательство в питание, такое как интрадиализное парентеральное питание (ИДПП-IDPN Intradialytic Parenteral Nutrition), должно рассматриваться с целью предотвращения дальнейших сопутствующих заболеваний и смертности, связанных с недоеданием, в случае неэффективности других вмешательств. ИДПП — это неинвазивный метод обеспечения пациентов с истощением через доступ гемодиализа (ГД) на протяжении всего лечения ГД. Несмотря на то, что в педиатрии отсутствуют свидетельства о долгосрочной пользе ИДПП, имеются данные о том, что он улучшает метаболические параметры и состояние питания [44]. В педиатрии выполнено лишь несколько пилотных исследований по ИДПП. Данные небольших когорт предполагают что ИДПП может быть эффективным при неадекватном пероральном и/или энтеральном питании в случае истощения детей. ИДПП привело к улучшению показателей ИМТ у детей с органическими, но не психосоциальными причинами истощения [45–47]. KDIQO предлагает прибегать к ИДПП при ИМТ менее 5 перцентилей и невозможности обеспечения адекватного питания орально и/или энтерально (слабый уровень рекомендации C), [9]. Оптимальный состав ИДПП не известен. Однако, обычно содержит аминокислоты, в количестве предполагаемой суточной потребности (РСНП), декстрозу, 20% и 30% липидные компоненты. Предложено несколько протоколов ИДПП [48, 49], но ни одного клинического руководства в настоящее время не существует. В отделении почечного диализа Техасской детской больницы применяют показания к использованию ИДПП, если соблюдены 2 или более из следующих критериев:

- Снижение веса >10% за 3 месяца у пациента с ИМТ <90%.

Таблица 7

PRNTL Предлагаемое добавление энергетических модулей в детские смеси

Энергетический модуль	Возраст	Количество углеводов(уг)/жиров (ж), добавленных в формулу	Конечная концентрация углеводов (уг)/жира(ж) в формуле (% или г / 100 мл)
Полимер глюкозы (порошок глюкозы коммерческий)	<6 мес	3–5 г (+7 г уг из смеси)	10–12
	6–12 мес	5–8 г (+7 уг из смеси)	12–15
	>12 мес	8–18 г (+12 г уг из смеси)	20–30
Жировая эмульсия (50% жир)	<12 мес	3–5 мл (+3.5 г ж из смеси)	5–6
	>12 мес	9 мл (+4.5 г ж из смеси)	9
Примечание. Среднее количество г у г/ж в детской смеси взято из «Adapted from Shaw V (ed) Clinical Paediatric Dietetics, 4 th edition (2015). Chichester: Wiley Blackwell, p 18».			

- Невозможность обеспечения адекватным энтеральным питанием:
 - ограничение жидкости;
 - попытки энтерального питания провалились;
 - желудочно-кишечные заболевания (требующие ИДПП без объективных данных о мальнутриции).
- Клинические признаки мальнутриции:
 - сывороточный альбумин $<3,5$ мг/дл;
 - низкая нормализованная скорость катаболизма белка (nPCR) <1 г/кг/сут.

Состав и дозы ИДПП не строго определены, но имеют общие тенденции. Раствор 70% декстрозы дозируется из расчета 5–9 мг углеводов/кг/мин времени ГД. Рекомендуемый белок на 15% состоит из аминокислот, чтобы минимизировать объем, необходимый для адекватного обеспечения белком. Белок дозируется 1,3 г/кг/на все время ГД. Рекомендованный липидный компонент — это 20% раствор на основе яиц, используемый для минимизации введенного объема и максимального потребления калорий. Липиды дозируются из расчета 25% от объема ИДПП (углеводы и белок) [50].

ПОКАЗАТЕЛИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

Учитывая связь гипоальбуминемии со смертностью, сывороточный альбумин остается важным компонент оценки пациентов с ХБП. Однако значение альбумина как маркера состояния питания спорно. В случае гипоальбуминемии необходимо тщательно оценить отеки, суточную потерю белка и исследовать возможные причины системного воспаления [9, 51].

Клиническая манифестация мальнутриции у детей включает:

- БКН, дефицит веса.
- Задержка физического развития, задержка роста.
- Нарушение катаболизма белка.
- Стеаторея.
- Дефицит незаменимых жирных кислот — ксероз конъюнктивы и роговицы, нарушение функции сетчатки, ночная слепота, кератомалиция, ксерофтальмия.
- Дефицит витамина Е — периферическая невропатия, офтальмоплегия, атаксия, гемолиз, арефлексия, сниженная проприоцепция.
- Дефицит витамина D — остеопения, рахит, переломы.
- Дефицит витамина К — гематомы, носовое кровотечение, коагулопатия, петехии.

- Дефицит цинка — анорексия, акродерматит, снижение ростовых прибавок.
- Гиперхолестеринемия — ксантомы.
- Нарушение функции желудочно-кишечного тракта (гипохлоргидрия, снижение функции слизистой оболочки) — диарея.
- Иммуносупрессия вторичная по отношению к снижению клеточного иммунитета — генерализованные инфекции [9, 13].

Согласно австралийскому руководству CARI, в настоящее время нет данных об оптимальном потреблении витаминов и микроэлементов у детей с ХБН или с ТСХБП с уровнем доказательности I или II [25]. Многие руководства, например, Британские, Канадские и Европейские вообще не содержат педиатрических рекомендаций на данную тему (British Renal Association, Canadian Society of Nephrology, European Best Practice Guidelines). В то же время «Инициатива по обеспечению качества результатов при заболеваниях почек» (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) утверждает в своем руководстве, что дети, находящиеся на диализе должны получать 100% рекомендуемой суточной нормы потребления (РСНП) витаминов и микроэлементов. Определение содержания витаминов и микроэлементов, цинка и меди в сыворотке крови необходимо проверять каждые 4–6 месяцев. И пищевые добавки необходимо вводить, если уровни данных показателей ниже 100% РСНП или есть клинические признаки их дефицита [9]. Руководство CARI подчеркивает отсутствие рандомизированных контролируемых исследований в данном вопросе, но все же ссылается на отдельные исследования. Они показали, что суточное потребление у детей, находящихся на диализе ниже 100% от РСНП, в отличие от детей, получающих саплиментарную поддержку, демонстрирующих схожие показатели суточного потребления водорастворимых витаминов с детьми из контрольной группы. Мультивитаминные препараты для взрослых, назначаемые детям на диализе, могут привести к большему суточному потреблению чем у здоровых детей контрольной группы. Уровень водорастворимых витаминов в крови у детей, получающих диализную терапию и витаминные добавки, разработанными для детей с заболеваниями почек аналогичны показателям здоровых детей в контрольной группе. Потребление витаминов А, В12 и Е в рационе у детей находящихся на диализе соответствовали РСНП в независимости получали ли они саплиментарную поддержку или нет. Пациенты с диализной терапией, получающие витаминно-минеральные добавки

демонстрировали уровни меди и цинка в пределах нормы, определенной для здоровых детей [52].

Таким образом, ведущие мировые руководства заключают, что РСНП витаминов и микроэлементов для детей с ХБП в настоящее время не определена и предполагается аналогичная РСНП витаминов и микроэлементов как у здоровых детей в отсутствие выявленного дефицита (клинически или биохимически), [9, 25, 32]. Согласно KDOQI, диетическое питание детей с ХЗП 2–5 стадий должно включать 100% от рекомендуемой суточной нормы потребления следующих витаминов, минералов и микронутриентов: тиамин (B1), рибофлавин (B2), ниацин (B3), пантотеновая кислота (B5), пиридоксин (B6), биотин (B8), кобаламин (B12), аскорбиновая кислота (C), ретинол (A), токоферол (E), витамин K, фолиевая кислота, медь и цинк (см табл. 8, 10, 11). Предполагается, что дети с ХБП стадии 5D получают водорастворимые витамины сапплементарно (уровень рекомендации B), Кальций детям с 2–5 стадией рекомендован — 100–200% РСНП, фосфор 80–100% РСНП (уровень рекомендации C). Кальция и витамина D-минимум 100% РСНП предлагается у детей с ХБП стадии от 1 до 5. При пероральном или энтеральном потреблении кальция из пищи не следует превышать 200% РСНП (уровень рекомендации C). Витамин D при уровне 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови менее 30 нг/мл (75 нмоль/л) необходимо вводить дополнительно в виде витамина D2 (эргокальциферол) или витамина D3 (холекальциферол) — (уровень рекомендации C). При скорректированных показателях кальция и фосфора в сыворотке крови — повторное их измерение производится ежемесячно на ранних этапах, а уровень витамина D определяется 1 раз в 3 мес (уровень рекомендации C), при достижении показателя 25-ОН-витамина D в сыворотке крови выше среднего — его концентрация определяется

ежегодно (уровень рекомендации C) [9]. Рекомендованная доза для детей до 12 мес — 1000 МЕ/сут и 2000 МЕ/сут для детей старше 12 мес. При достижении адекватного уровня 25-ОН-витамина D — 30 нг/мл эквивалентная доза может быть назначена в виде 50.000 МЕ/1 в месяц [9, 53].

Относительно сапплементарной поддержки Всемирная Организация Здравоохранения (WHO), совместно с центром по контролю и профилактике заболеваний США (US Centers for Disease Control and Prevention -CDC) организовали «Международную программу по профилактике и контролю мальнутриции микронутриентов» (The International Micronutrient Malnutrition Prevention and Control — IMMPaCt), разработаны рекомендации по обогащению железом, витамином A, фолатами, цинком пищи детей с 6–23 мес [54]. Учитывая, что нормы большинства витаминов и минералов не определены для детей с ХБН на разных стадиях заболевания, большинство исследователей рекомендует дозы аналогичные РСНП для здоровых детей (см. табл. 11) [9, 25, 32].

В России в 2018 году была опубликована Национальная программа «ФИЦ питания и биотехнологии», ФГАУ НМИЦЗД Минздрава России, ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, под патронажем «Союза педиатров» — «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Согласно данной программе, РСНП Витамина D определяется для детей в возрасте 0–1 месяца является 740 МЕ/сут. С каждым годом жизни результативная профилактическая доза, достаточная для достижения 25(ОН)D >20 нг/мл, в среднем повышается на 93 МЕ/сут: $740 + (\text{возраст [годы]} \times 93 \text{ [МЕ/сут]})$. Причем, для достижения целевой концентрации кальцидиола 40–60 нг/мл доза холекальциферола должна быть выше. Предложены схемы расчета суточной дозы витамина D, исходя из исходного уровня содержания концентрация

Таблица 8

Рекомендованные суточные нормы потребления жирорастворимых витаминов для младенцев и детей раннего возраста [55]

Возраст	Витамин A1, мкг	Витамин D2, мкг	Витамин E.3, мкг	Витамин K, мкг
0–6 мес	400*	5	4*	2
7–12 мес	500*	5	5*	2.5
1–3 года	300	5	6	30

Примечание. ¹ — 1 эквивалент ретинола = 1 мкг ретинола или 12 мкг бета-каротина; ² — 1 мкг холекальциферола = 40 МЕ витамина D; ³ — Альфа-токофероловые эквиваленты — 1 мг D-альфа-токоферола РСН удовлетворяет потребности большинства детей возрастной группы, при средних показателях физического развития и физической активности.

Таблица 9

Рекомендованная суточная норма потребления холекальциферола (D3) для младенцев и детей раннего возраста в России [56]

Европейский Север России		Другие регионы России	
Возраст	Доза D3, МЕ	Возраст	Доза D3, МЕ
1–6 мес	1000	1–6 мес	1000
7–12 мес	1500	6–12 мес	1000
1–3 года	1500	1–3 года	1500

Примечание. РСНП не требует пересчета у детей на смешанном и искусственном вскармливании.

Таблица 10

Рекомендованные суточные нормы потребления водорастворимых витаминов для младенцев и детей раннего возраста [57]

Возраст	Витами С, мг	Фолаты, мкг	Ниацин ¹ , мг	Рибофлавин, мг	Витамин В6, мкг	Тиамин, мг	Витамин В12, мкг
0–6 мес	40*	65*	2*	0.3*	0.1*	0.2*	0.4*
6–12 мес	50*	80*	4*	0.4*	0.3*	0.3*	0.5*
1–3 года	15	150	6	0.5	0.5	0.5	0.9

Примечание. РСНП удовлетворяет потребности большинства детей возрастной группы, при средних показателях физического развития и физической активности; * — РСНП может отличаться при неадекватном, неполноценном питании; ¹ — Указано в эквивалентах ниацина, где 1 ниациновый эквивалент = 1 мг ниацина или 60 мг пищевого триптофана.

Таблица 11

Рекомендованная суточная норма потребления минералов [54, 55]

Возраст	Кальций, мг	Фосфор, мг	Магний, мг	Йод, мг	Селен, мг	Железо, мг	Цинк, мг
0–6 мес	210	100*	30*	110*	15*	0.27*	2*
6–12 мес	270	275*	75*	130*	20*	11*	3
1–3 года	500	460	80	90	20	7	3

Примечание. РСН удовлетворяет потребности большинства детей возрастной группы, при средних показателях физического развития и физической активности; * — РСН может отличаться при неадекватном, неполноценном питании.

Таблица 12

Максимальная суточная доза кальция, мг для детей ХБП с 2–5 и 5D стадиях [9]

Возраст	РСНП	Максимальная доза для здоровых детей	Максимальная доза для детей с ХЗП с 2–5 и 5D стадий
0–6 мес	210	Нет данных	<420
7–12 мес	270	Нет данных	<540
1–3 года	500	2500	<1000

25(ОН)D с целевым уровнем более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Недостаточность диагностируется при концентрации 25 (ОН)D от 21 до 30 нг/мл, дефицит в случае менее 20 нг/мл. Также разработаны профилактические дозы витамина D в возрастных группах с учетом региона проживания (см табл. 9) [56].

Поскольку витамины и микроэлементы действуют как ферменты, они не потребляются в биохимических реакциях. Поэтому, если эти вещества не теряются (например, при диарее),

добавление микронутриентов в дозах превышающих РСНП не рекомендовано. У детей с терминальной стадией ХБП, когда недостаток витаминов и минералов наиболее вероятен, важно следить за клиническими признаками дефицита или определять уровни данных веществ в сыворотке крови, в то же время мониторировать проявления токсических эффектов сапплементарной терапии: тошнота, рвота, вялость, токсический гепатит и признаки специфические для определенных витаминов и ми-

нералов [9, 13]. В связи с чем необходимо определить максимальные суточные дозы витаминов и минералов (см. табл. 12).

Помимо основных питательных веществ, витаминов и минералов, активно обсуждается роль карнитина в терапии детей с ХБП, однако, в настоящее время не получено убедительных данных положительного влияния на нутритивный статус и показатели анемии у детей с ХЗП при терапии карнитином [9, 58].

ОБСУЖДЕНИЕ

Мальнотриция широко распространена среди детей раннего возраста, получающих диализную терапию вследствие метаболических изменений, которые влияют на аппетит и потребление питательных веществ, обмен веществ и расход энергии, предрасполагая к развитию БЭН и повышенному риску заболеваемости и смертности [59, 60]. Воспаление, метаболический ацидоз, уремические токсины и гормональная дисрегуляция играют важную роль в патогенезе потери энергии белка и нарушения роста у детей с ХБП. Внимание к вопросу нутритивной поддержки младенцев и детей раннего возраста на стадии 5D ХБП, готовящихся к ТП имеет решающее значение из-за значительного влияния, которое плохое питание может оказать на физическое и психомоторное развитие [61]. Клинические руководства международных рабочих групп по питанию у детей с ХБП вводят дифференцированный подход к параметрам частоте оценки питания, а также РСНП энергии, белка, кальция, фосфор, натрий, витаминов и минералы, введение дополнительного обогащенного питания для детей с ХБП в зависимости от стадии 2–5 и 5D. Рекомендуемая частота оценки питания обратно пропорциональна возрасту младенца на диализной терапии. В идеале, оценка должна проводиться детским диетологом, специализирующимся на ХБП «pediatric renal dietitian». Несмотря на достижение консенсусов по избранным вопросам питания, уровень рекомендаций, в целом низкий, из-за низкого уровня доказательности и отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. Саплементарное введение белка и калорий сами по себе не могут адекватно контролировать БЭН у младенцев и детей раннего возраста с ХБП. Необходим многоплановый подход, включающий лечение сопутствующих заболеваний. Терапевтические вмешательства, которые конкретно направлены на воспаление и другие метаболические нарушения, имеют важное

значение для успешного лечения БЭН у этих пациентов. В настоящее время не только отсутствуют разработанные рекомендации с высоким уровнем доказательности по нутритивной поддержке детей с 2–5 и 5D стадиями ХБП в пред- и посттрансплантационном периоде, но не определены оптимальные суточные нормы потребления витаминов и микроэлементов, отсутствуют данные о максимальных суточных дозах [9], нет конкретных клинических рекомендаций по коррекции веса, лишь общие указания стратегического характера. Не существует также единых протоколов ИДПП. И даже эффективность специфических методов оценки состава тела (BIA, DXA-сканирование) спорна. Лучшее понимание механизмов гормональной регуляции и метаболизма, дополнительные клинические исследования могут привести к разработке новых и эффективных методов коррекции мальнотриции у детей с ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chavers B., Najarian J.S., Humar A. Kidney transplantation in infants and small children. *Pediatr Transplant.* 2007; 11: 702–8.
2. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology.* 2012; 27(3): 363–73. DOI: 10.1007/s00467–011–1939–1.
3. Pruthi R., O'Brien C., Casula A., Braddon F., Lewis M., Maxwell H., Tse Y., Inward C., Sinha M.D. UK Renal registry 15th annual report: chapter 4 demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2011. *Nephron Clin Pract.* 2013; 123: 81–92.
4. Hart A., Smith J.M., Skeans M.A., Gustafson S.K., Wilk A.R., Robinson A., et al. OPTN/SRTR2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2018 Jan.; 18(1): 18–113.
5. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2018 Mar.; 71(3S1): A7.
6. Shepherd R.W. Pre- and postoperative nutritional care in liver transplantation in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996 May; 11(5): S7–10.
7. Mosaad A.M., Hamdy A.F., Hassan N.M., et al. Evaluation of growth in low-body-weight kidney transplant Egyptian children: 25-year experience. *J Nephrol.* 2012; 25(3): 363–72. DOI:10.5301/jn.5000012
8. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Block G., Humphreys M.H. *Am J. Kidney Dis.* A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. 2001 Dec; 38(6):1251–63.
9. Bradley A. Warady, Donna Secker Bethany Foster Stuart L. Goldstein Frederick Kaskel et al KDOQI Clinical

- Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. KDOQI Work Group. *Am J Kidney Dis.* 2009 Mar; 53(3 Suppl 2): S11–104.
10. Nolte Fong J. V., Moore L. W. Nutrition Trends in Kidney Transplant Recipients: the Importance of Dietary Monitoring and Need for Evidence-Based Recommendations. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5: 302. Published 2018 Oct 31. DOI:10.3389/fmed.2018.00302.
 11. Tara Coghlin Dickson, Maria Christina Fernandez. Efficacy of Low Microbial Diet in Immunocompromised Adult Blood and Marrow Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 23. 2017; S18–S391.
 12. US Department of Agriculture: Food Safety for Transplant Recipients. A Need-to-Know Guide for Bone Marrow and Solid Organ Transplant Recipients. Washington, DC, US Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service. 2006: 24.
 13. F. Brian Boudi, Mary L. Windle, Stuart M. Greenstein. Nutritional Requirements of Children Prior to Transplantation. *MedScape.* 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/1014361-overview#a2>
 14. Haller M.C., van der Veer S.N., Nagler E.V., Tomson C., Lewington A., Hemmelgarn B.R., et al. A survey on the methodological processes and policies of renal guideline groups as a first step to harmonize renal guidelines. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30: 1066–74. DOI: 10.1093/ndt/gfu288.
 15. Pollock C., Voss D., Hodson E., Crompton C. Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Nutrition and growth in kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2005; 10(5): S177–230. DOI:10.1111/j.1440–1797.2005.00506_1.x
 16. Silverstein D.M. Growth and Nutrition in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr.* 2018; 6: 205. Published 2018 Aug 14. DOI:10.3389/fped.2018.00205.
 17. Rees L., Mak R. H. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Sep 27; 7(11): 615–23.
 18. Gat-Yablonski G., Phillip M. Nutritionally-induced catch-up growth. *Nutrients.* 2015 Jan 14; 7(1): 517–51.
 19. Farquharson C., Ahmed S.F. Inflammation and linear bone growth: the inhibitory role of SOCS2 on GH/IGF-1 signaling. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(4): 547–56.
 20. Foster B.J., Leonard M.B. Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 801–14.
 21. Wang J., Thornton J.C., Kolesnik S., Pierson R.N. Jr: Anthropometry in body composition. An overview. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 904: 317–26.
 22. Настаушева Н.С., Стахурлова Л.И., Жданова О.А., Чичуга Е.М., Звягина Т.Г., Настаушева Т.Л., Савченко А.П. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек (ХБП). *Нефрология.* 2015; 19(3): 32–8.
 23. Грицинская В.Л. Оценка физического развития мальчиков школьного возраста г. Санкт-Петербурга с использованием антропометрического калькулятора BO3. *Здоровье населения и среда обитания.* 2018; 2(299): 16–9.
 24. Hodson E. Evaluation and management of nutrition in children. *Nephrology.* 2005;10(5): S215–7.
 25. Pollock C., Voss D., Hodson E., Crompton C. The CARI guidelines. Nutrition and growth in kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2005; 10: S177–230.
 26. Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R., et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2006; 114: 2710–38.
 27. Dumlér F. Use of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for monitoring the nutritional status of dialysis patients. *ASAIO J.* 1997; 43: 256–60.
 28. O’Sullivan A.J., Lawson J.A., Chan M., Kelly J.J: Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 39:369–375, 2002
 29. Griffin L.M., Kalkwarf H.J., Zemel B.S., et al. Assessment of dual-energy X-ray absorptiometry measures of bone health in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(7): 1139–1148. DOI:10.1007/s00467–012–2116-x.
 30. Griffin L.M., Kalkwarf H.J., Zemel B.S., et al. Assessment of dual-energy X-ray absorptiometry measures of bone health in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27(7): 1139–48. DOI:10.1007/s00467–012–2116-x
 31. Vimalachandra D., Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C., Cowell C., Knight J.F. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003264.pub003262, 2006 143.
 32. Akchurin O.M., Kogon A.J., Kumar J., et al. Approach to growth hormone therapy in children with chronic kidney disease varies across North America: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium report. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1): 181. Published 2017 May 30. DOI:10.1186/s12882–017–0599–1.
 33. Shaw V., Polderman N., Renken-Terhaardt J., et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2–5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(3): 519–31. DOI:10.1007/s00467–019–04426–0
 34. Anderson C.E., Gilbert R.D., Elia M. Basal metabolic rate in children with chronic kidney disease and healthy control children. *Pediatr Nephrol.* 2015 Nov; 30(11): 1995–2001.

35. Marques de Aquino T., Avesani C.M., Brasileiro R.S., de Abreu Carvalhaes J.T. Resting energy expenditure of children and adolescents undergoing hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2008; 18: 312–9.
36. Norman L.J., Macdonald I.A., Watson A.R. Optimising nutrition in chronic renal insufficiency-growth. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19: 1245–52.
37. Shaw V., Polderman N., Renken-Terhaerd J., et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2–5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol.* 2020; 35(3): 519–31. DOI:10.1007/s00467-019-04426-0
38. Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-eng.pdf. Reproduced with the permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada. 2008.
39. Khurana M., Silverstein D.M. Etiology and management of dyslipidemia in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2015; 30(12): 2073–84. DOI:10.1007/s00467-015-3075-9
40. Wanner C., Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014; 85(6): 1303–9. DOI:10.1038/ki.2014.31
41. American Academy of Pediatrics National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 1989: 525–84.
42. Gidding S.S., Dennison B.A., Birch L.L., et al: Dietary recommendations for children and adolescents: A guide for practitioners: Consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 112. 2005; 2061–75.
43. Nelms C., Juarez M., Warady B.A. Renal disease. In: Corkins MRB, Balint J., Bobo E., Plogsted S., Yaworski J.A., editors. *The A.S.P.E.N. Pediatric Nutrition Support Core Curriculum*. 2nd ed Silver Spring, MD: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. 2015: 351–86.
44. Secker D. Infancy, childhood and adolescence, in Byham-Gray L.D., Burrowes J.D., Chertow G.M. (eds): *Nutrition in Kidney Disease*. New York, NY, Humana. 2008: 431–67.
45. Juarez M.D. Intradialytic Parenteral Nutrition in Pediatrics. *Front Pediatr.* 2018; 6(4): 267. DOI:10.3389/fped.2018.00267.
46. Goldstein S.L., Baronette S., Gambrell T.V., Currier H., Brewer E.D. nPCR assessment and IDPN treatment of malnutrition in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 531–4.
47. Orellana P., Juarez-Congelosi M., Goldstein S.L. Intradialytic parenteral nutrition treatment and biochemical marker assessment of malnutrition in adolescent maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2005; 15: 312–7.
48. Krause I., Shamir R., Davidovits M., et al: Intradialytic parenteral nutrition in malnourished children treated with hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2002; 12: 55–9.
49. Cherry N., Shalansky K. Efficacy of intradialytic parenteral nutrition in malnourished hemodialysis patients. *Am J Health Syst Pharm.* 2002 Sep 15; 59(18):1736–41.
50. Druml W., Kierdorf H.P. Parenteral nutrition in patients with renal failure — Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 17, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. *Ger Med Sci.* 2009 Nov 18; (7): 11.
51. Sabatino A., Regolisti G., Antonucci E., Cabassi A., Morabito S., Fiaccadori E.J. Intradialytic parenteral nutrition in end-stage renal disease: practical aspects, indications and limits. *Nephrol.* 2014; 27(4): 377–83.
52. Thiane Gama-Axelsson, Olof Heimbürger, Peter Stenvinkel, Peter Bárány, Bengt Lindholm, Abdul Rashid Qureshi Serum Albumin as Predictor of Nutritional Status in Patients with ESRD *CJASN* Sep 2012, 7(9) 1446–53; DOI: 10.2215/CJN.10251011
53. Pereira A.M., Hamani N., Nogueira P.C. et al. Oral vitamin intake in children receiving long-term dialysis. The CARI Guidelines — Caring for Australians with Renal Impairment Micronutrient intake in children Elisabeth Hodson 2005. *J Renal Nutr* 2000; 10: 24–9.
54. Shah B.R., Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: A preferred method. *J Pediatr.* 1994; 125: 487–90.
55. WHO. Guideline: Use of multiple micronutrient powders for home fortification of foods consumed by infants and children 6–23 months of age. Geneva, World Health Organization, 2011.
56. F. Brian Boudi, M.D. FACP. Chief Editor: Stuart M. Greenstein. MedScape National Research Council. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. A Report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrient. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies Press; Washington, DC; 2001, Nutritional Requirements of Children Prior to Transplantation Updated: 2019 Feb 04.
57. Баранов А. А., Тутельян В. А., Мошетьева Л. К. и др. Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Национальная программа. ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ФГАУ НМИЦЗД Минздрава России, ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России; под патронажем Союза педиатров России. М.: ПедиатрЪ. 2018; 96.
58. National Research Council. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. A Report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Di-

etary Reference In. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies Press: Washington, DC; 2000. National Health and Medical Research Council (2006) Australian Government Department of Health and Ageing, New Zealand Ministry of Health. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand. Updated September 2017.

59. Martínez-Morales J.A., Raya-Jiménez P., Monroy-Torres R., Daza-Benítez L. Benefits of L-carnitine supplementation in pediatric hemodialysis patients: Cases report *Acta Pediatr Mex* 2016; 37(5): 260–70.
60. Bradley A., Warady M.D., Alicia M. Neu, M.D., and Franz Schaefer. Optimal Care of the Infant, Child, and Adolescent on Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(1): 128–42.
61. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Федорев В.Н. Диетологические подходы к ведению детей с хронической болезнью почек. *Практическая медицина.* 2019; 17(5): 152–160. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-5-152-160.
62. Loremore F.M. Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr.* 2018; 6: 161. Published 2018 Jun 20. DOI:10.3389/fped.2018.00161.

REFERENCES

1. Chavers B., Najarian J.S., Humar A. Kidney transplantation in infants and small children. *Pediatr Transplant.* 2007; 11: 702–8.
2. Harambat J., van Stralen K.J., Kim J.J., Tizard E.J. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrology.* 2012; 27(3): 363–73. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1.
3. Pruthi R., O'Brien C., Casula A., Braddon F., Lewis M., Maxwell H., Tse Y., Inward C., Sinha M.D. UK Renal registry 15th annual report: chapter 4 demography of the UK paediatric renal replacement therapy population in 2011. *Nephron Clin Pract.* 2013; 123: 81–92.
4. Hart A., Smith J.M., Skeans M.A., Gustafson S.K., Wilk A.R., Robinson A., et al. OPTN/SRTR2016 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant.* 2018 Jan.; 18(1): 18–113.
5. Saran R., Robinson B., Abbott K.C., et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2018 Mar.; 71(3S1): A7.
6. Shepherd R.W. Pre- and postoperative nutritional care in liver transplantation in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 1996 May; 11(5): S7–10.
7. Mosaad A.M., Hamdy A.F., Hassan N.M., et al. Evaluation of growth in low-body-weight kidney transplant Egyptian children: 25-year experience. *J Nephrol.* 2012; 25(3): 363–72. DOI:10.5301/jn.5000012
8. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Block G., Humphreys M.H. *Am J. Kidney Dis.* A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. 2001 Dec; 38(6):1251–63.
9. Bradley A. Warady, Donna Secker Bethany Foster Stuart L. Goldstein Frederick Kaskel et al KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. KDOQI Work Group. *Am J Kidney Dis.* 2009 Mar; 53(3 Suppl 2): S11–104.
10. Nolte Fong J.V., Moore L.W. Nutrition Trends in Kidney Transplant Recipients: the Importance of Dietary Monitoring and Need for Evidence-Based Recommendations. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5: 302. Published 2018 Oct 31. DOI:10.3389/fmed.2018.00302.
11. Tara Coghlin Dickson, Maria Christina Fernandez. Efficacy of Low Microbial Diet in Immunocompromised Adult Blood and Marrow Transplant Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 23. 2017; S18–S391.
12. US Department of Agriculture: Food Safety for Transplant Recipients. A Need-to-Know Guide for Bone Marrow and Solid Organ Transplant Recipients. Washington, DC, US Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service. 2006: 24.
13. F. Brian Boudi, Mary L. Windle, Stuart M. Greenstein. Nutritional Requirements of Children Prior to Transplantation. *MedScape.* 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/1014361-overview#a2>
14. Haller M.C., van der Veer S.N., Nagler E.V., Tomson C., Lewington A., Hemmelgarn B.R., et al. A survey on the methodological processes and policies of renal guideline groups as a first step to harmonize renal guidelines. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30: 1066–74. DOI: 10.1093/ndt/gfu288.
15. Pollock C., Voss D., Hodson E., Crompton C. Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Nutrition and growth in kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2005; 10(5): S177–230. DOI:10.1111/j.1440-1797.2005.00506_1.x
16. Silverstein D.M. Growth and Nutrition in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr.* 2018; 6: 205. Published 2018 Aug 14. DOI:10.3389/fped.2018.00205.
17. Rees L., Mak R.H. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011 Sep 27; 7(11): 615–23.
18. Gat-Yablonski G., Phillip M. Nutritionally-induced catch-up growth. *Nutrients.* 2015 Jan 14; 7(1): 517–51.
19. Farquharson C., Ahmed S.F. Inflammation and linear bone growth: the inhibitory role of SOCS2 on GH/IGF-1 signaling. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(4): 547–56.
20. Foster B.J., Leonard M.B. Measuring nutritional status in children with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 801–14.
21. Wang J., Thornton J.C., Kolesnik S., Pierson R.N. Jr: Anthropometry in body composition. An overview. *Ann NY Acad Sci.* 2000; 904: 317–26.
22. Nastaushva N.S., Stakhurlova L.I., Zhdanova O.A., Chichuga Ye.M., Zvyagina T.G., Nastaushva T.L., Savchenko A.P. Fizicheskoye razvitiye detey s khron-

- icheskoj bolezni'yu pochk (KHBP). [Physical development of children with chronic kidney disease (CKD)]. *Nefrologiya*. 2015; 19(3): 32–8. (in Russian).
23. Gritsinskaya V.L. Otsenka fizicheskogo razvitiya mal'chikov shkol'nogo vozrasta g. Sankt-Peterburga s ispol'zovaniem antropometricheskogo kal'kulyatora VOZ. [Assessment of the physical development of school-age boys in St. Petersburg using the WHO anthropometric calculator]. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. 2018; 2(299): 16–9. (in Russian).
 24. Hodson E. Evaluation and management of nutrition in children. *Nephrology*. 2005; 10(5): S215–7.
 25. Pollock C., Voss D., Hodson E., Crompton C. The CARI guidelines. Nutrition and growth in kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2005; 10: S177–230.
 26. Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R., et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006; 114: 2710–38.
 27. Dumlér F. Use of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for monitoring the nutritional status of dialysis patients. *ASAIO J*. 1997; 43: 256–60.
 28. O'Sullivan A.J., Lawson J.A., Chan M., Kelly J.J. Body composition and energy metabolism in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 39:369–375, 2002
 29. Griffin L.M., Kalkwarf H.J., Zemel B.S., et al. Assessment of dual-energy X-ray absorptiometry measures of bone health in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(7): 1139–1148. DOI:10.1007/s00467-012-2116-x.
 30. Griffin L.M., Kalkwarf H.J., Zemel B.S., et al. Assessment of dual-energy X-ray absorptiometry measures of bone health in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(7): 1139–48. DOI:10.1007/s00467-012-2116-x
 31. Vimalachandra D., Hodson E.M., Willis N.S., Craig J.C., Cowell C., Knight J.F. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003264.pub003262, 2006 143.
 32. Akchurin O.M., Kogon A.J., Kumar J., et al. Approach to growth hormone therapy in children with chronic kidney disease varies across North America: the Midwest Pediatric Nephrology Consortium report. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1): 181. Published 2017 May 30. DOI:10.1186/s12882-017-0599-1.
 33. Shaw V., Polderman N., Renken-Terhaerd J., et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2–5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(3): 519–31. DOI:10.1007/s00467-019-04426-0
 34. Anderson C.E., Gilbert R.D., Elia M. Basal metabolic rate in children with chronic kidney disease and healthy control children. *Pediatr Nephrol*. 2015 Nov; 30(11): 1995–2001.
 35. Marques de Aquino T., Avesani C.M., Brasileiro R.S., de Abreu Carvalhaes J.T. Resting energy expenditure of children and adolescents undergoing hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2008; 18: 312–9.
 36. Norman L.J., Macdonald I.A., Watson A.R. Optimising nutrition in chronic renal insufficiency-growth. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19: 1245–52.
 37. Shaw V., Polderman N., Renken-Terhaerd J., et al. Energy and protein requirements for children with CKD stages 2–5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr Nephrol*. 2020; 35(3): 519–31. DOI:10.1007/s00467-019-04426-0
 38. Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-eng.pdf. Reproduced with the permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada. 2008.
 39. Khurana M., Silverstein D.M. Etiology and management of dyslipidemia in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(12): 2073–84. DOI:10.1007/s00467-015-3075-9
 40. Wanner C., Tonelli M. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014; 85(6): 1303–9. DOI:10.1038/ki.2014.31
 41. American Academy of Pediatrics National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1989: 525–84.
 42. Gidding S.S., Dennison B.A., Birch L.L., et al: Dietary recommendations for children and adolescents: A guide for practitioners: Consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 112. 2005; 2061–75.
 43. Nelms C., Juarez M., Warady B.A. Renal disease. In: Corkins MRB, Balint J., Bobo E., Plogsted S., Yaworski J.A., editors. *The A.S.P.E.N. Pediatric Nutrition Support Core Curriculum*. 2nd ed Silver Spring, MD: American Society of Parenteral and Enteral Nutrition. 2015: 351–86.
 44. Secker D. Infancy, childhood and adolescence, in Byham-Gray L.D., Burrowes J.D., Chertow G.M. (eds): *Nutrition in Kidney Disease*. New York, NY, Humana. 2008: 431–67.
 45. Juarez M.D. Intradialytic Parenteral Nutrition in Pediatrics. *Front Pediatr*. 2018; 6(4): 267. DOI:10.3389/fped.2018.00267.

46. Goldstein S.L., Baronette S., Gambrell T.V., Currier H., Brewer E.D. nPCR assessment and IDPN treatment of malnutrition in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 531–4.
47. Orellana P., Juarez-Congelosi M., Goldstein S.L. Intradi-
alytic parenteral nutrition treatment and biochemical mar-
ker assessment of malnutrition in adolescent maintenance
hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2005; 15: 312–7.
48. Krause I., Shamir R., Davidovits M., et al: Intradi-
alytic parenteral nutrition in malnourished children treated
with hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2002; 12: 55–9.
49. Cherry N., Shalansky K. Efficacy of intradialytic par-
enteral nutrition in malnourished hemodialysis patients.
Am J Health Syst Pharm. 2002 Sep 15; 59(18):1736–41.
50. Druml W., Kierdorf H.P. Parenteral nutrition in patients
with renal failure — Guidelines on Parenteral Nutrition,
Chapter 17, Working group for developing the guide-
lines for parenteral nutrition of The German Association
for Nutritional Medicine. *Ger Med Sci.* 2009 Nov 18;
(7): 11.
51. Sabatino A., Regolisti G., Antonucci E., Cabassi A., Mo-
rabito S., Fiaccadori E.J. Intradialytic parenteral nutri-
tion in end-stage renal disease: practical aspects, indica-
tions and limits. *Nephrol.* 2014; 27(4): 377–83.
52. Thiane Gama-Axelsson, Olof Heimbürger, Peter Sten-
vinkel, Peter Bárány, Bengt Lindholm, Abdul Rashid
Qureshi Serum Albumin as Predictor of Nutritional Sta-
tus in Patients with ESRD *CJASN* Sep 2012, 7(9) 1446–
53; DOI: 10.2215/CJN.10251011
53. Pereira A.M., Hamani N., Nogueira P.C. et al. Oral vita-
min intake in children receiving long-term dialysis. The
CARI Guidelines — Caring for Australians with Renal
Impairment Micronutrient intake in children Elisabeth
Hodson 2005. *J Renal Nutr* 2000; 10: 24–9.
54. Shah B.R., Finberg L. Single-day therapy for nutritional
vitamin D-deficiency rickets: A preferred method. *J Pe-
diatr.* 1994; 125: 487–90.
55. WHO. Guideline: Use of multiple micronutrient pow-
ders for home fortification of foods consumed by infants
and children 6–23 months of age. Geneva, World Health
Organization, 2011.
56. F. Brian Boudi, M.D. FACP. Chief Editor: Stuart
M. Greenstein. MedScape National Research Council. Di-
etary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arse-
nic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese,
Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. A
Report of the Panel on Micronutrients, Subcommittees on
Upper Reference Levels of Nutrient. Food and Nutrition
Board, Institute of Medicine, National Academies Press;
Washington, DC; 2001, Nutritional Requirements of Chil-
dren Prior to Transplantation Updated: 2019 Feb 04.
57. Baranov A. A., Tutel'yan V.A., Moshetova L.K. i dr. Ne-
достаточность витамина D у детей и подростков Росси-
йской Федерации: современные подходы к коррекции.
[Vitamin D deficiency in children and adolescents of the
Russian Federation: modern approaches to correction].
Национальная программа. FGBUN «FITS питании
и биотехнологии», FGAU NMITSZD Минздрава Рос-
сии, FGBOU DPO RMAPO Минздрава России; под па-
тронажем Союза педиатров России. М.: Педиатр". 2018;
96. (in Russian).
58. National Research Council. Dietary Reference Intakes
for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids.
A Report of the Panel on Dietary Antioxidants and Re-
lated Compounds, Subcommittees on Upper Reference
Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Di-
etary Reference In. Food and Nutrition Board, Institute
of Medicine, National Academies Press: Washington,
DC; 2000. National Health and Medical Research Coun-
cil (2006) Australian Government Department of Health
and Ageing, New Zealand Ministry of Health. Nutrient
Reference Values for Australia and New Zealand. Updat-
ed September 2017.
59. Martínez-Morales J.A., Raya-Jiménez P., Monroy-Torres
R., Daza-Benítez L. Benefits of L-carnitine supplemen-
tation in pediatric hemodialysis patients: Cases report
Acta Pediatr Mex 2016; 37(5): 260–70.
60. Bradley A., Warady M.D., Alicia M. Neu, M.D., and
Franz Schaefer. Optimal Care of the Infant, Child, and
Adolescent on Dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(1):
128–42.
61. Zav'yalova A.N., Gostimskiy A.V., Fedorets V.N. Di-
етологические подходы к ведению детей с хрониче-
ской болезнью почек. [Dietary approaches to the
management of children with chronic kidney disease].
Prakticheskaya meditsina. 2019; 17(5): 152–160. DOI:
10.32000/2072–1757–2019–5–152–160. (in Russian).
62. Lorembor F.M. Malnutrition in Chronic Kidney Dis-
ease. *Front Pediatr.* 2018; 6: 161. Published 2018 Jun 20.
DOI:10.3389/fped.2018.00161.

УДК 616.323-007.61+664.236+616.39-008.6-092.6-085+57.083.32+615.874.2+616-056.25-053.2

АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКУ ПШЕНИЦЫ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮТЕНА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© *Маргарита Михайловна Гурова*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Маргарита Михайловна Гурова — ведущий научный сотрудник, лаборатория медико-социальных проблем в педиатрии, НИЦ. E-mail: itely@mail.ru

Резюме. В статье представлен обзор данных на основе Российских и международных рекомендаций по особенностям патогенеза, клинических проявлений, диагностики и терапии глютензависимых заболеваний — аллергии к белку пшеницы и непереносимости глютена.

Ключевые слова: дети, аллергия к белку пшеницы, непереносимость глютена, целиакия, диагностика, подходы к терапии.

WHEAT PROTEIN ALLERGY AND GLUTEN INTOLERANCE (LITERATURE REVIEW).

© *Margarita M. Gurova*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Margarita M. Gurova — Leading Researcher, Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, NIC. E-mail: itely@mail.ru

Summary. The article provides a review of data on the characteristics of pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and therapy of gluten-dependent diseases — allergies to wheat protein and gluten intolerance based on Russian and international recommendations.

Key words: children, allergy to wheat protein, gluten intolerance, celiac disease, diagnosis, treatment approaches.

В течение последних 50 лет отмечается значительное увеличение числа пациентов с глютен-зависимыми/ассоциированными заболеваниями (ГЗЗ), приобретающее характер эпидемиологически значимого явления [1, 2, 3, 4, 5]. Несмотря на это, ряд авторов сравнивает распространенность данной патологии с айсбергом, где количество пациентов с диагностированными заболеваниями составляет верхушку, тогда как число нераспознанных случаев — основание айсберга [6]. Спектр патологических состояний, ассоциированных с употреблением в пищу глютена, согласно по-

следним рекомендациям по целиакии и другим глютен-зависимыми заболеваниями Европейского общества по изучению целиакии, включает [7]:

- 1) целиакию;
- 2) герпетиформный дерматит;
- 3) глютеную атаксию;
- 4) чувствительность к глютену, не связанную с целиакией (ЧГНЦ);
- 5) аллергию к белку пшеницы (АБП).

Своевременное выявление ГЗЗ имеет важное прогностическое значение не только в связи с необходимостью придерживаться специа-

Таблица 1

Определение глютен-зависимых заболеваний

Аллергия к белку пшеницы	Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией	Целиакия
Относится к реакции гиперчувствительности к белку пшеницы с участием иммунных механизмов и активацией тучных клеток. Иммунный ответ может быть IgE опосредованным, IgE-неопосредованным или комбинацией обоих механизмов. Аллергия к белку пшеницы относится преимущественно к пищевой аллергии	Синдром, включающий комбинацию СРК-подобных кишечных симптомов и внекишечных проявлений, возникающих вскоре после употребления в пищу глютен-содержащих продуктов при исключении целиакии и аллергии к белку пшеницы.	Иммуно-опосредованное системное заболевание, провоцирующееся приемом глютена и соответствующих проламинов, присутствующих в пшенице, ржи, ячмене у генетически предрасположенных лиц, имеющих DQ2 и/или DQ8 гаплотип. Характеризуется наличием специфических антител, развитием воспалительной энтеропатии различной степени тяжести с различными гастроинтестинальными и/или системными проявлениями

лизированной диеты, но и с отдаленными перспективами для здоровья.

Принимая во внимание неспецифическую клиническую картину ГЗЗ, диагностический поиск таких состояний как чувствительность к глютену, не связанная с целиакией и аллергия к белку пшеницы, проводится с обязательным исключением целиакии [2, 8, 9, 10].

Определение ГЗЗ представлено в таблице 1 [5, 7].

ГЛУТЕН. ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА

Глютен — представляет собой комплекс взаимосвязанных белков запаса, содержащихся в семенах злаков, в основном проламинов и глютелинов, с высоким содержанием аминокислот пролина и глутамина (рис. 1). Подобная комбинация аминокислот делает белок нерастворимым в воде и затрудняет его переваривание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [11].

Причины высокой встречаемости ГЗЗ во многом обусловлены особенностями состава пшеницы и других злаковых (рис. 2).

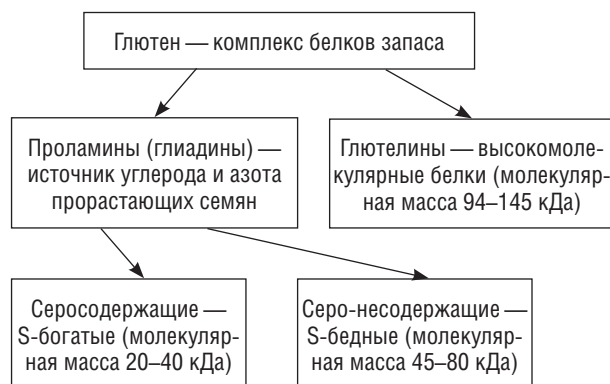


Рис. 1. Особенности состава глютена

Проламины нашли широкое применение в пищевой промышленности в качестве продукта, определяющего реологические характеристики теста [7, 11], являются основными запасными белками пшеницы (глиадин), ячменя (гордеин), ржи (секалин), кукурузы (зеин), сорго (кафирин) и второстепенного белка в овсе (авенин) и рисе (орзеин) [11]. Количественное содержание проламинов зависит от вида злаков: у видов овса самая низкая вариабельность содержания проламинов (10–15% по массе), тогда как у пшеницы — самое высокое содержание (40–50% по массе) [10].

Комплекс белков-ингибиторов относится к низкомолекулярным белкам, приводящим к активации Толл-подобных рецепторов 4 типа, инициирующих Т-клеточные реакции иммунного ответа. Агглютенины — белки семейства лектинов способствуют повышению кишечной проницаемости и активации иммунного ответа у предрасположенных людей. Помимо белков,

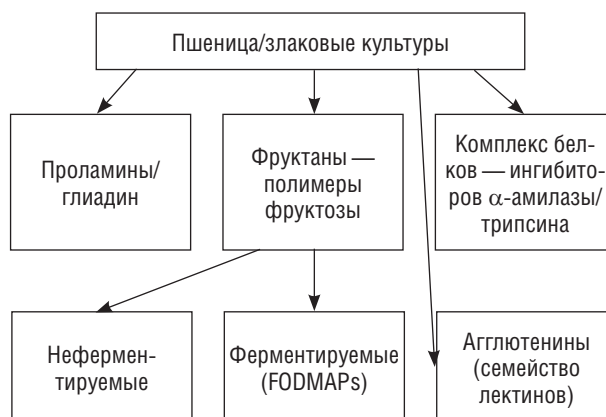


Рис. 2. Особенности состава пшеницы и других злаков. Примечание: FODMAPs — ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы.

в отдельных случаях, патологические симптомы могут быть связаны с углеводным компонентом — фруктанами, представляющими собой полимеры фруктозы. Ферментируемые полимеры фруктозы с короткой цепью (фруктоолигосахариды) являются компонентами FODMAPs (fermentable oligo-, di-, monosaccharides and polyols — ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы). К зерновым культурам с наибольшим содержанием FODMAPs относятся пшеница и рожь [10].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ГЛЮТЕН-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Было показано, что существует ряд факторов, способствующих развитию ГЗЗ у детей. К ним относятся: способ родовспоможения [12, 13], инфекции, перенесенные в раннем детстве [14], прием антибиотиков [15], характер вскармливания ребенка [16] и социально-экономический статус семьи [17]. Однако, последние крупные клинические исследования не подтвердили значение таких факторов как способ родоразрешения и применение антибиотиков в развитии ГЗЗ [18]. На основании имеющихся доказательств, наибольшее значение придается предшествующим инфекциям, перенесенным в раннем детстве, независимо от локализации процесса. Кроме того, получены данные (исследование на животных, мыши) о роли кишечной микробиоты в инициации иммунопатологических реакций при ГЗЗ [19, 20]. Одним из факторов, провоцирующих развитие ГЗЗ может быть микробная транслгутаминаза (mTG), фермент, использующийся в производстве продуктов питания, который обладает функциональными и антигенными свойствами тканевой транслгутаминазы (TG2) [21]. Было показано, что приблизительно от 6% до 9% внутриклеточной mTG и глиадин транспортировалось в эндоплазматический ретикулум энтероцитов с

последующим обнаружением на базолатеральной мембране и в собственной пластинке слизистой оболочки, что предполагает возможность перекрестной презентации экзогенных антигенов [21]. Имеющиеся данные подчеркивают необходимость новых направлений исследований, уточняющих значение микробиоты в патогенезе ГЗЗ, поскольку mTG может не только передаваться с продуктами питания, но и высвобождаться бактериями кишечной микробиоты.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

В настоящее время можно говорить о значительной эволюции клинических проявлений ГЗЗ в сторону преобладания легких и стертых форм заболевания (таблица 2), что затрудняет проведение дифференциальной диагностики только на основании клинических симптомов [5, 9, 22, 23, 24].

Для клинической картины ГЗЗ характерно отсутствие специфических клинических маркеров (таблица 3) [7, 25].

Диагностические особенности ГЗЗ представлены в таблице 4 [7, 10].

Подходы к терапии. Основным направлением в лечении ЧГНЦ и АБП является элиминационная диета. Необходимо подчеркнуть, что строгая безглютеновая диета показана только в случае целиакии. Это связано с тем, что обычно, безглютеновая пища является дефицитной по следующим компонентам:

- 1) Пищевым волокнам,
- 2) Тиамину,
- 3) Фолатам,
- 4) Витамину А,
- 5) Магнезии,
- 6) кальцию,
- 7) Железу [14].

В связи с этим, строгое соблюдение БГД при отсутствии показаний связано с повышен-

Таблица 2

Эволюция клинических проявлений глютен-зависимых состояний

XX век	XXI век
<p>Преобладание тяжелых гастроинтестинальных симптомов.</p> <p>Характерна триада симптомов: боли в животе, вздутие (увеличение в объеме живота), диарея со стеатореей.</p> <p>Тяжелые нарушения питания с развитием белково-энергетической недостаточности.</p> <p>Развитие экссудативной энтеропатии</p>	<p>— Тяжелые формы заболевания не характерны.</p> <p>— Преобладание легких форм.</p> <p>— Нарушения питания могут отсутствовать.</p> <p>— Появились манифестные формы заболевания с тяжелыми запорами.</p> <p>— Часто отсутствует белково-энергетическая недостаточность, возможен избыток массы тела и ожирение.</p> <p>— Рецидивирующие эпизоды кишечной непроходимости</p>

Таблица 3

Клинические особенности глютен-зависимых заболеваний

Симптомы	Целиакия	Аллергия к белку пшеницы	Чувствительность к глютену без целиакии
Гастроэнтерологические симптомы			
Диарея	+	+	+
Боли в животе	+	+	+
Запоры	+	+	+
Повышенное газообразование/вздутие живота	+	+	+
Плохая прибавка массы тела	+	+	+
«Жирный» стул с неприятным запахом	+	-	-
Рвота	+	+	+
Внекишечные симптомы			
Задержка полового развития /пубертата	+	-	-
Необъяснимая потеря массы тела	+	+	+
Отставание в росте	+	-	-
Боли в костях/суставах	+	+	+
Герпетиформный дерматит	+	-	-
Экзема	-	+	+
Крапивница/атопический дерматит	-	-	+
Повышенная утомляемость	+	+	+
Головная боль/мигрень	+	+	+
Ангioneвротические отеки	-	-	+
Анафилаксия	-	-	+
Респираторные симптомы			
Астма	-	-	+
Кашель	-	-	+
Потенциальный заложенность, риниты	-	-	+

Таблица 4

Диагностические особенности глютен-зависимых заболеваний

Признаки	Целиакия	Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией	Аллергия к белку пшеницы
Время от момента поступления глютена до возникновения симптомов	Недели-годы	Часы-дни	Минуты-часы
Патогенез	Активация врожденного и адаптивного иммунного ответа	Активация врожденного иммунного ответа	Преимущественно IgE-опосредованный иммунный ответ
HLA-маркеры	HLA-DQ2/8 (97% положительных случаев)	HLA-DQ2/8 (50% положительных случаев)	HLA-DQ2/8 (35–40% положительных случаев в общей популяции)
АутоАТ	+	–	–
Энтеропатия (по данным гистологии)	+	– / возможно увеличение ИЭЛ	– / возможна инфильтрация собственной пластинки СО эозинофилами
Симптомы	Неспецифичны	Неспецифичны	Неспецифичны
Осложнения/коморбидные состояния	+	–	Возможно развитие анафилаксии
Примечание: ИЭЛ — интраэпителиальные лимфоциты, СО — слизистая оболочка.			

Таблица 5

Источники FODMAP

Компонент пищи	Диетическая форма	Источники
Фруктоза	Свободная моносахаридная составляющая (фруктоза в избытке глюкозы)	Яблоки, груши, арбуз, мед, спаржа, артишок, кукурузный сироп
Лактоза	Свободный дисахарид	Молоко, йогурт, мороженное, мягкие сыры
Фруктаны	Фрукто-олигосахариды (ФОС) и инулин	Пшеница, рожь, ячмень, чеснок, лук-порей, лук, артишок, спаржа, персик, хурма, арбуз, инулин, фисташки
Полиолы	Сорбитол, маннитол, ксилитол, малтитол, изомальтоза	Яблоки, груши, сливы, абрикосы, нектарины, грибы, цветная капуста, заменители сахара
Галакто-олигосахариды	Раффиноза, стахиоза	Нут, чечевица, бобовые культуры

ными затратами и возможным риском как дефицита питательных веществ, так и чрезмерного увеличения веса у некоторых пациентов из-за гиперкалорийного содержания коммерческих продуктов без глютена [10].

При ЧГНЦ назначается диета с исключением пшеницы на 6 мес. с последующей оценкой реакции организма на возвращение в питание пшеницы [26].

Назначаются продукты с пониженным содержанием FODMAP (таблица 5) [4].

Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (Non-coeliac gluten sensitivity).

Заболевание может встречаться в русскоязычных публикациях со следующим переводом — синдром непереносимости пшеницы (Wheat intolerance syndrome), нецелиакийная чувствительность к глютену.

Чувствительность к глютену, не связанная с целиакией (ЧГНЦ) была впервые описана в 1978 г. Ellis и Linaker [27] как клиническое наблюдение 43 летней женщины с гастроинтестинальными симптомами, которые исчезли после отмены продуктов, содержащих глютен, и возобновлялись при их повторном введении, при отсутствии серологических и гистологических признаков целиакии.

Распространенность ЧГНЦ точно не изучена, составляет в среднем от 0,5 до 6% в различных странах (от 13% в Великобритании [28] до 7,3% в Австралии [29] и 0,6% в Соединенных Штатах [30]). Данные о частоте выявляемости в детской популяции практически отсутствуют, рандомизированные контролируемые исследования не проводились. Нарушение, по-видимому, чаще встречается у девочек и лиц молодого / среднего возраста [31, 32]. По данным центра, специализирующегося на помощи пациентам с целиакией и ГЗЗ, показано, что из 500 детей в возрасте от 0 до 18 лет, поступавших за период с 2013–2018 гг., число пациентов с

ЧГНЦ составило 5,2% (26 детей) [33]. Среди клинических проявлений у этой группы пациентов отмечались как желудочно-кишечные, так и внекишечные симптомы, связанные с приемом глютена: боли в животе (57,7%), вздутие живота (53,9%), сыпь (53,9%), диарея / жидкий стул (42,3%) и эмоциональные / поведенческие проблемы (42,3%) [33]. Обращало на себя внимание, что в отличие от пациентов с целиакией, в этой группе наиболее часто выявлялся отягощенный личный (61,5%) и семейный анамнез (61,5%) по сопутствующим аллергическим/атопическим заболеваниям. Таким образом, можно заключить, что даже в специализированном центре ЧГНЦ выявляется относительно редко, по сравнению с другими формами ГЗЗ.

Подозрение на данное состояние должно возникнуть при исключении целиакии и аллергии на белок пшеницы у пациентов, находящихся на глютен-содержащем питании [34, 35]. Помимо глютена, в качестве потенциальных виновников ЧГНЦ рассматриваются белки ингибиторы трипсина и фруктаны [1, 4, 36].

Патогенез заболевания недостаточно изучен. Ранее предполагалось, что при ЧГНЦ отсутствует активация Толл-подобных рецепторов и развитие симптомов опосредовано преимущественной активацией врожденного иммунитета. По результатам последних исследований показано, что Толл-подобные рецепторы 4 (ТЛР4) могут участвовать в преобразовании эффектов глиадина через адаптерный белок фактора миелоидной дифференцировки 88 (MYD88) [6, 37]. Циркулирующие компоненты бактерий, такие как липополисахариды и флагеллин связываются с ТЛР4 на макрофагах и дендритных клетках с активацией MYD88 опосредованного пути с повышением выработки провоспалительных цитокинов, вызывающих системные проявления и внекишечные симптомы [38]. Предполагается, что изменения в микробиоме

кишечника, вызванные потреблением глютена, также могут влиять на формирование ЧГНЦ [38]. В отличие от целиакии, при которой вырабатываются АТ к тканевым ферментам и структурам стенки тонкой кишки (аутоиммунная реакция), при ЧГНЦ АТ вырабатываются на экзогенно поступивший глиадин [38].

К характерным клиническим симптомам относят дискомфорт в животе, вздутие живота, повышенное газообразование, диарею, усталость, головную боль, боль в суставах [39]. Среди внегастроинтестинальных симптомов наиболее часто встречаются головная боль, боли в мышцах, суставах, снижение массы тела, явления дерматита, анемии, повышенная утомляемость и поведенческие нарушения [31, 39]. В отличие от взрослых, для детей характерна манифестация с гастроинтестинальных симптомов, тогда как системные проявления встречаются значительно реже. К наиболее часто выявляемым системным проявлениям относится повышенная утомляемость [40].

В клинической картине отмечается значительный перекрест симптомов между целиакией и ЧГНЦ. В тоже время показано, что для ЧГНЦ в клинической картине не характерно развитие тяжелой мальабсорбции, отдаленных осложнений (например, дефицитных состояний), злокачественных новообразований, но значительно чаще, чем при целиакии, выявляются симптомы аллергии [31, 32]. Кроме того, реже выявляется аутоиммунная патология, хотя показана высокая распространенность аутоиммунного тиреоидита и положительные тесты на антитела (АТ) к ДНК. Предполагается взаимосвязь между ЧГНЦ и нервно-психическими заболеваниями, такими как расстройства аутистического спектра и шизофрения [19, 31], ощущением общего плохого самочувствия [41].

В связи с тем, что отсутствуют характерные биохимические, иммунологические и гистопатологические маркеры заболевания, диагноз ставится у пациентов с персистирующими кишечными и внекишечными симптомами, находящимися на глютеносодержащей диете, при отсутствии характерных серологических маркеров целиакии и ПА. Диагностику часто затрудняет тот факт, что большинство пациентов при обращении к врачу находятся на безглютеновой диете [7].

Диагностика ЧГНЦ должна быть комплексной, базирующейся на наличии комбинации клинических, серологических и гистопатологических изменений: 1) определение АТ к глиадину (АТ вырабатываются к поступающему с пищей глютену), 2) определение АТ к нативно-

му глиадину — IgA, IgG, 3) выявление гаплотипов HLA-DQ2-HLA-DQ8, 4) биопсия — отсутствуют характерные повреждения слизистой оболочки кишечника [3].

По результатам наблюдения за небольшими по объему выборками было показано, что у взрослых чаще выявлялись АТ (IgG, IgA) к глиадину — 56% IgG и 8% IgA, по сравнению с 80% IgG и 75% IgA у пациентов с целиакией [42], с последующим снижением IgG антиглиадиновых АТ (АГА) у большинства пациентов после отмены глютена. В тоже время, при проведении сравнительных исследований, было выявлено, что АТ к глиадину выявляются достаточно часто в общей популяции. У половины пациентов с ЧГНЦ выявляется наличие HLA-DQ2 /DQ8, что незначительно чаще, чем в целом в популяции (30–40%) [37, 43].

Показанием для проведения биопсии, даже при отрицательных результатах серологического обследования могут быть: 1) хроническая диарея (без выделения крови), 2) диарея с симптомами мальабсорбции и потерей массы тела, 3) железодефицитная анемия при отсутствии других причин, 4) наличие симптомов белково-энергетической недостаточности [7]. У пациентов с ЧГНЦ по данным биопсии возможно выявление незначительных гистологических изменений, соответствующих по шкале оценки гистологической картины слизистой оболочки Marsh 0 или Marsh 1 [39, 42, 43]. Заболевания, имеющие сходную гистологическую картину с ЧГНЦ представлены в таблице 6 [7].

Согласно рекомендациям по целиакии и другим глютен-зависимым заболеваниям Европейского общества по изучению целиакии предлагается следующий последовательный подход для диагностики ЧГНЦ [7].

Шаг 1. Провести полное клиническое и лабораторное обследование пациента для исключения целиакии и АБП на фоне обычного питания, содержащего глютен. Если у врача есть серьезные подозрения на целиакию, то рекомендуется провести биопсию двенадцатиперстной кишки. В случае низкой вероятности целиакии по данным биопсии (Marsh 0–1), рекомендуются следующие шаги:

- 1) определить исходные симптомы у пациента на глютеносодержащей диете;
- 2) назначить безглютеновую диету не менее чем на 6 недель;
- 3) повторно оценить симптомы. ЧГНЦ исключается у субъектов, у которых не наблюдается уменьшения имевшихся симптомов.

Шаг 2 (для детей старше 5 лет). У пациентов, отвечающих на применение безглютено-

Таблица 6

Заболевания, характеризующиеся гистологическими изменениями, сходными с ЧГНЦ

Заболевания, для которых характерна нормальная архитектура ворсинок и повышение количества межклеточных лимфоцитов	Заболевания, для которых характерна атрофия ворсинок и повышение количества межклеточных лимфоцитов
<ul style="list-style-type: none"> — Пищевая аллергия (к белку коровьего молока, сое, рыбе, яйцу и т. д.) — Язвенная болезнь — НР-ассоциированный гастродуоденит — Применение лекарственных препаратов (НПВП, ИПП) — Инфекционные заболевания (вирусные энтериты, лямблиоз, криптоспориоз) — Заболевания, для которых характерна иммунная дисрегуляция (ревматоидный артрит, тиреоидит Хашимото, аутоиммунная энтеропатия) — Вариабельный иммунодефицит (ВИД) <ul style="list-style-type: none"> — ВЗК — СИБР — микроскопический колит (коллагенозный или лимфоцитарный) <ul style="list-style-type: none"> — СРК 	<ul style="list-style-type: none"> — Инфекционные заболевания (тропическое спру, лямблиоз, болезнь Уиппла, атипичный туберкулез (<i>Mycobacterium avium</i>), энтеропатия при ВИЧ-инфекции) <ul style="list-style-type: none"> — Коллагенозная спру — Аутоиммунная энтеропатия — ВИД — Реакция трансплантат против хозяина <ul style="list-style-type: none"> — ВЗК (болезнь Крона) — Применение лекарственных препаратов (микофенолата мофетил, колицин, олмесартан, лозартан) <ul style="list-style-type: none"> — Эозинофильный гастроэнтерит — СИБР — Т-клеточная лимфома, ассоциированная с энтеропатией (EATL) — Нутриционная недостаточность <ul style="list-style-type: none"> — Амилоидоз
Примечание: НПВП — нестероидные противовоспалительные средства, ИПП — ингибиторы протонной помпы, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, СРК — синдром раздраженного кишечника.	

вой диеты, и у тех, кто уже находился на безглютеновой диете (БГД) до обследования и желает установить диагноз, проводится провокационная проба с глютенем. В качестве провокации возможно применение обычного хлеба или других глютен-содержащих продуктов, желательно с минимальным содержанием ферментируемых олигосахаридов (FODMAP).

Помимо целиакии и АБП, необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с диареей и СРК с запорами.

Рекомендации по диагностике ЧГНЦ суммированы ниже [7]:

1. ЧГНЦ может быть диагностирована у пациента, находящегося на глютен-содержащем питании, при наличии кишечных и внекишечных симптомов и при отсутствии маркеров целиакии и АБП (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).
2. Необходимо проведение серологической диагностики, гистологическое исследование биоптата слизистой оболочки тонкой кишки и HLA-DQ2 типирование у пациента, находящегося на глютен-содержащем питании, для исключения целиакии (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).
3. Диагноз ЧГНЦ может быть исключен у пациентов при отсутствии улучшения со сто-

роны клинической картины после 6 недель безглютеновой диеты (сильная рекомендация, умеренный уровень доказательности).

4. Для пациентов с ЧГНЦ возможно применение менее строгой безглютеновой диеты по сравнению с пациентами с целиакией (условная рекомендация, слабый уровень доказательности).
5. У пациентов с отрицательной реакцией на провокацию глютенем необходимо проводить обследование для выявления другой причины появления СРК-подобных симптомов (условная рекомендация, слабый уровень доказательности).

Подходы к терапии включают в себя, прежде всего, элиминационную (безглютеновую диету — БГД). На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что у пациентов с диагнозом ЧГНЦ следует избегать применения ржи или ячменя.

В последующем, при стойкой нормализации состояния, может быть рассмотрен вопрос расширения диеты. Однако конкретные рекомендации по этому вопросу отсутствуют. Любое рассмотрение вопроса о расширении диеты требует полной уверенности в исключении целиакии. Клинический опыт показывает, что ряд пациентов с ЧГНЦ могут переносить определенное количество глютена без клинических последствий.

Отсутствуют точные данные, касающиеся возможности пациентов «перерасти» ЧГНЦ. По-прежнему недостаточно данных, чтобы определить, является ли это пожизненным состоянием (как, например, целиакия) или временным (например, ПА) [28].

АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКУ ПШЕНИЦЫ

Белок пшеницы является частой причиной развития пищевой аллергии, ИГЕ-опосредованной, у предрасположенных субъектов [44, 45]. Вызывается, как правило, ИГЕ-опосредованной реакцией на нерастворимую фракцию глиадина (ω -5 глиадин), являющегося основным аллергеном, вызывающим анафилактическую реакцию на глютен [46, 47]. Чаще всего пациенты с аллергией на пшеницу не реагируют на другие зерновые культуры, содержащие проламины (рожь, ячмень, овес).

По результатам недавно проведенного мета-анализа, оценивающего распространенность аллергии к белку пшеницы на основании опросников, показано, что выявляемость аллергии на пшеницу в различных возрастных группах составляет в среднем 3,6% (95% ДИ 3,0–4,2), уступая по частоте встречаемости аллергии на белок коровьего молока — 6,0% (95% ДИ 5,7–6,4) [48]. Аллергия к белку пшеницы обычно развивается в раннем детстве и значительно реже встречается у подростков и взрослых. Как правило, у детей с аллергией на белок пшеницы выявляется аллергия и на другие пищевые продукты.

При развитии аллергической формы непереносимости белка пшеницы наиболее сильными аллергенами являются: белки, относящиеся к сериновым протеазам (ингибитор α -амилазы/трипсина — Trt и 15-AAI мономер, Trt и 39-ингибитор серинпротеазы), агглютенины, пероксидаза, неспецифические белки переносчики липидов [11, 49]. Идентифицированы IgE связывающие эпитопы проламина (глиадина) с наибольшим количеством эпитопов (семь) у ω 5-глиадина. Кроме того, IgE связывающие эпитопы выявлены у α/β -глиадина, γ -глиадина и ω 1,2 — глиадина. К основным аллергическим формам непереносимости белков пшеницы относятся: 1) классическая пищевая аллергия (ПА), 2) ПА с кожным синдромом, энтеральным синдромом, респираторным синдромом, 3) анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, 4) астма пекаря [7].

Для АБП, по сравнению с другими формами ГЗЗ, характерно раннее появление симптомов, возникающее в течение от нескольких ми-

нут до 2-х часов после употребления в пищу [50]. Проявления АБП наряду с гастроинтестинальными симптомами, такими как рвота, боли в животе и диарея, включают симптомы, характерные для ИГЕ-опосредованных аллергических реакций в целом: наличие кожных симптомов в виде эритемы, зуда, уртикарий и симптомов со стороны дыхательной системы: приступообразный кашель, бронхообструкция и ринорея [51]. Среди других клинических проявлений могут быть повышенная утомляемость, головные боли в суставах, потерю массы тела [52]. Возможной манифестацией АБП может быть эозинофильный эзофагит. Анафилаксия, индуцированная физической нагрузкой, является редкой формой анафилаксии, развивающейся при приеме продуктов, содержащих белок пшеницы (непосредственно ω -глиадин), вскоре после физической нагрузки. Одновременный прием аспирина провоцирует и утяжеляет заболевание за счет повышенного поступления антигена вследствие увеличения проницаемости кишечника.

Астма пекаря не характерна для детского возраста, поскольку сенсибилизация к белкам пшеницы в этом случае должно происходить через вдыхание АГ. К клиническим проявлениям относят хронический кашель, астму, ринит. Клиническое улучшение наступает после прекращения взаимодействия с белком пшеницы. Триггером, приводящим к развитию клинических симптомов, является повышенное поступление антигена ω -глиадина, тиредоксин hV и амилазы грибкового происхождения, которую добавляют в муку для улучшения качества выпечки [53].

В отличие от целиакии, которая является пожизненным заболеванием, к белку пшеницы с возрастом развивается толерантность [53]. Несмотря на то, что у небольшого числа пациентов АБП может персистировать вплоть до подросткового возраста [54], долговременное поражение СО кишечника не характерно. На аллергию к белку пшеницы должны быть обследованы пациенты, у которых симптомы появляются вскоре после приема продуктов, содержащих глютен. Трудности дифференциальной диагностики имеют место при серонегативной целиакии [55].

Имеющиеся рекомендации по диагностике аллергии к белку пшеницы включают следующие методы:

- 1) Определение специфических иммуноглобулинов E (sIgE). Аллерген-специфические IgE АТ к белку пшеницы, как правило, появляются в первые два года жизни. В настоя-

щее время используются различные тест системы, из которых наиболее признанной является UniCAP Systems на базе анализаторов ImmunoCAP, обладающие высокой чувствительностью, специфичностью и воспроизводимостью результатов [49]. Систематический обзор, исследовавший возможность определения специфических IgE для выявления АБП, продемонстрировал объединенную чувствительность 83% (95% ДИ 69–92) и специфичность 43% (95% ДИ 20–69) [55].

2) Определение IgE-АТ к белкам глина.

При оценке результатов необходимо учитывать, что повышенный уровень специфических ИГЕ указывает на наличие сенсибилизации, но не обязательно приводит к клиническим симптомам аллергии.

3) Кожные пробы. Обладают низкой чувствительностью, что связано с отсутствием в коммерческих аллергенах нерастворимой фракции глина. Другой проблемой является наличие ложно положительных результатов вследствие перекрестных реакций с пылью других трав у детей с аллергической патологией. Систематический обзор точности кожных тестов для выявления аллергии к белку пшеницы продемонстрировал объединенную чувствительность 73% (95% ДИ 56–85) и специфичность 73% (95% ДИ 48–89) [56].

В ряде случаев перечисленные тесты могут не иметь диагностической значимости, например, в случае эозинофильного эзофагита. В связи с этим, в процессе диагностики необходимо тщательное изучение истории болезни, лабораторные исследования, направленные на проведение дифференциальной диагностики с другими ГЗЗ и, в первую очередь, исключение целиакии [51].

В связи с тем, что кожные пробы и специфические IgE обладают относительно низкой чувствительностью и специфичностью, для подтверждения диагноза может потребоваться провокационная проба с глютенем. В идеале двойной слепой, плацебо-контролируемый тест должен проводиться с соответствующими АГ, приготовленными из экстрактов пшеницы, для наиболее точного подтверждения диагноза предполагаемой АБП. Однако сложность извлечение соответствующих АГ и недоступность готовых аллергенов в практическом здравоохранении, затрудняет ее выполнение.

В связи с особенностью патогенеза заболевания, ограничительная диета у этой группы пациентов, отличается меньшей «строгостью» (исключается только пшеница). Показано, что

у детей с преобладанием гастроинтестинальных симптомов АБП, толерантность к пшенице к подростковому возрасту формируется более чем в 75% случаев. Темпы формирования толерантности по данным Czaja-Bulsa и соавт. (2014) были следующими — у 20% пациентов — к возрасту 4 лет, у 52% — к 8 годам, у 66% — к 12 годам и 76% к 18 годам [56]. Время развития толерантности коррелировало с пиковым уровнем специфических титров Ig E.

Перспективы разрешения АБП у детей значительно лучше, чем при других видах пищевой аллергии (на арахис, лесные орехи или кунжут), при которых толерантность формируется только у 10% детей, а непереносимость сохраняется на протяжении всей жизни [56].

ЛИТЕРАТУРА

1. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Практические аспекты дифференциальной диагностики целиакии и гиперчувствительности к глютену. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(1): 37–41.
2. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Насыров Р.А., Лапин С.В., Холопова И.В., Кликунова К.А. Предиктивная значимость генотипа HLA-DQ2.2 для детей с целиакией. Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7 (4): 6–11.
3. Шаповалова Н. С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Лапин С.В., Холопова И.В., Хавкин А.И. Роль HLA-DQ2.2 генотипа для больных целиакией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 159(11): 19–21.
4. de Roest R.H., Dobbs B.R., Chapman B.A., et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. Int J Clin Pract. 2013; 67: 895–903.
5. Hill I., Dirks M., Colletti R., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 40: 1–19.
6. Hollon J., Puppa E.L., Greenwald B., et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. Nutrients. 2015; 7: 1565–76.
7. Al-Tomal A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin K.E.A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterology Journal. 2019; 7(5): 583–613.
8. Матальгина О.А., Воронцов И.М. Клинико-иммунологические параллели при заболеваниях, связан-

- ных с пищевой сенсibilизацией у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 1981; 60(4): 48–51.
9. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 136–60.
 10. Jericho H., Assiri A., Guandalini S. Celiac disease and wheat intolerance syndrome: a critical update and reappraisal. *JPGN.* 2017; 64(1): 15–21.
 11. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы. *Вопросы детской диетологии.* 2017; 15(1): 13–24.
 12. Decker E., Hornef M., Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut microbes.* 2011; 2: 91–8.
 13. Marild K., Ludvigsson J., Sanz Y., et al. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 75.
 14. Myleus A., Hernell O., Gothefors L., et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr.* 2012; 12: 194.
 15. Meijer C.R., Shamir R., Mearin M.L. Coeliac Disease and Noncoeliac Gluten Sensitivity. *JPGN.* 2015; 60(4): 429–32.
 16. Lionetti E., Castellanea S., Francavilla R., et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1295–303.
 17. Whyte L.A., Kotecha S., Watkins W.J., et al. Coeliac disease is more common in children with high socioeconomic status. *Acta Paediatr.* 2014; 103: 289–94.
 18. Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Frontiers in Pediatrics.* 2018; 6: 350.
 19. Millward C., Ferriter M., Calver S., et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2008: CD003498.
 20. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., et al. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2: 104.
 21. Stricker S., de Laffolie J., Rudloff S., Komorowski L., Zimmer K.-P. Intracellular localization of microbial transglutaminase and its influence on the transport of gliadin in enterocytes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019; 68(3): e43–e50.
 22. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Гуркина О.П., Деметьева Е.А., Кликунова К.А. Гастроинтестинальные факторы риска развития анемии у детей с целиакией. *Педиатр.* 2019; 10(5): 17–24.
 23. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Кликунова К.А., Насыров Р.А. Морфометрические особенности слизистой оболочки фундального отдела желудка у детей с целиакией. *Материалы XXVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей.* Москва, 26–28 марта 2019 г. под общей редакцией проф. С.В. Бельмера и проф. Л.И. Ильенко. М.: ИД МеДПрактИка-М; 2019: 172–4.
 24. Novikova V., Shapovalova N., Revnova M., Lapin S., Kalinina E. Selective screening for celiac disease in children with abdominal pain. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104(3): A288.
 25. Novikova V., Shapovalova N., Revnova M., Kalinina E., Lapin S., Gurina O., Dementieva E., Nasyrov R. Anti-parietal cell antibodies in children with celiac disease. Gluten free diet effect. *Archives of Disease in Childhood.* 2019; 104(3): A288.
 26. Reilly N.R. The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad. *J. Pediatr.* 2016; 175: 206–10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.014
 27. Ellis A., Linaker B.D. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet.* 1978; 1: 1358–9.
 28. Aziz I., Lewis N.R., Hadjivassiliou M., et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 26: 33–9.
 29. Golley S., Corsini N., Topping D., et al. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr.* 2015; 18: 490–9.
 30. Rubio-Tapia A., Ludvigsson J.F., Brantner T.L., et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 1538–44.
 31. Catassi C., Bai J.C., Bonaz B., et al. Non-coeliac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients.* 2013; 5: 3839–53.
 32. Volta U., Bardella M.T., Calabro A., et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-coeliac gluten sensitivity. *BMC Med.* 2014; 12: 85.
 33. Camhi S.S., Sangal K., Kenyon V., Lima R., Fasano A., Leonard M.M. Pediatric Non-coeliac gluten sensitivity. A gluten-related disorders treatment center experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2019; 18. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002335.
 34. Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Лапин С.В., Калинин Е.Ю., Ревнова М.О., Азанчевская С.В., Деметьева Е.А., Кликунова К.А. Морфологические и иммунологические особенности хронического гастрита у детей с целиакией. *Медицина: теория и практика.* 2019; 4(3): 157–67.
 35. Похлебкина А.А., Тыртова Л.В., Новикова В.П. Скрининг на целиакию у детей с сахарным диабетом 1 типа внелабораторными тестами. В сборнике: *Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей.* 2019: 170–2.
 36. Junker Y., Zeissig S., Kim S.J., et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med.* 2012; 209: 2395–408.

37. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T., et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 2013; 144: 903–11.
38. Brottveit M., Beitnes A.C., Tollefsen S., et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 842–50.
39. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 508–14.
40. Francavilla R., Cristofori F., Castellanea S., et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*. 2014; 164: 463–7.
41. Peters S.L., Biesiekierski J.R., Yelland G.W., et al. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity—an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 1104–12.
42. Volta U., Tovoli F., Cicola R., et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 680–5.
43. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012; 10: 3.
44. Маталыгина О.А. О связи между спектром сенсibilизации и клиническими проявлениями пищевой аллергии. *Вопросы охраны материнства и детства*. 1978; 23(12): 8–12.
45. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Диагностика и диетотерапия пищевой аллергии у детей. Учебно-методическое пособие для врачей. Санкт-Петербург; 1996.
46. Mulder C.J., van Wanrooij R.L., Bakker S.F., et al. Gluten-free diet in gluten-related disorders. *Dig Dis*. 2013; 31: 57–62.
47. Маталыгина О.А. Некоторые вопросы клиники и диагностики пищевой сенсibilизации у детей. Автореф. дис... канд. мед. наук. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. Ленинград; 1980.
48. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69: 992–1007.
49. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией. 2015; 27. Доступно по: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa.pdf
50. Новикова В.П., Хавкин А.И., Шаповалова Н.С. Вне-лабораторная диагностика целиакии. *Вопросы практической педиатрии*. 2018; 13(5): 62–7.
51. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. *J allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 suppl 2): 116–25.
52. Dominguez-Ortega G., Borrelli O., Meyer R., et al. Extraintestinal manifestations in children with gastrointestinal food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59: 210–4.
53. Kotaniemi-Syrjanen A., Palosuo K., Jartti T., et al. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21 (2 pt 2): e421–8.
54. Keet C.A., Matsui E.C., Dhillon G., et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102: 410–5.
55. Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Ревнова М.О., Калинин Е.Ю., Бельмер С.В., Хавкин А.И. Серонегативная целиакия в свете рекомендаций Европейского общества изучения целиакии (ESSCD) 2019 года. *Вопросы детской диетологии*. 2019; 17(6): 14–22. DOI: 10.20953/1727–5784–2019–6–14–22
56. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69: 76–86.
57. Czaja-Bulsa G.L., Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10: 12.

REFERENCES

1. Zvyagin A.A., Bavykina I.A. *Prakticheskiye aspekty differentsial'noy diagnostiki tseliakii i giperchuvstvitel'nosti k glyutenu*. [Practical aspects of the differential diagnosis of celiac disease and gluten hypersensitivity]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2015; 13(1): 37–41. (in Russian).
2. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Nasyrov R.A., Lapin S.V., Kholopova I.V., Klinkunova K.A. *Prediktivnaya znachimost' genotipa HLA-DQ2.2 dlya detey s tseliakiyey*. [Predictive significance of the HLA-DQ2.2 genotype for children with celiac disease]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018; 7 (4): 6–11. (in Russian).
3. Shapovalova N. S., Novikova V.P., Revnova M.O., Lapin S.V., Kholopova I.V., Khavkin A.I. *Rol' HLA-DQ2.2 genotipa dlya bol'nykh tseliakiyey*. [Role of the HLA-DQ2.2 genotype for patients with celiac disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; 159(11): 19–21. (in Russian).
4. de Roest R.H., Dobbs B.R., Chapman B.A., et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *Int J Clin Pract*. 2013; 67: 895–903.
5. Hill I., Dirks M., Colletti R., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005; 40: 1–19.
6. Hollon J., Puppa E.L., Greenwald B., et al. Effect of gliadin on permeability of intestinal biopsy explants from

- celiac disease patients and patients with non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*. 2015; 7: 1565–76.
7. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier C., Mulder C.J., Lundin K.E.A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterology Journal*. 2019; 7(5): 583–613.
 8. Matalygina O.A., Vorontsov I.M. Kliniko-immunologicheskiye paralleli pri zabolevaniyakh, svyazannykh s pishchevoy sensibilizatsiyey u detey. [Clinical and immunological parallels in diseases associated with food sensitization in children]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 1981; 60(4): 48–51. (in Russian).
 9. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I.R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136–60.
 10. Jericho H., Assiri A., Guandalini S. Celiac disease and wheat intolerance syndrome: a critical update and reappraisal. *JPGN*. 2017; 64(1): 15–21.
 11. Yankina G.N., Kondrat'yeva Ye.I., Loshkova Ye.V., Terent'yeva A.A. Osobennosti diagnostiki i lecheniya razlichnykh form neperenosimosti belka psheinitisy. [Features of the diagnosis and treatment of various forms of intolerance to wheat protein]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2017; 15(1): 13–24. (in Russian).
 12. Decker E., Hornef M., Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut microbes*. 2011; 2: 91–8.
 13. Marild K., Ludvigsson J., Sanz Y., et al. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 75.
 14. Myleus A., Hernell O., Gothefors L., et al. Early infections are associated with increased risk for celiac disease: an incident case-referent study. *BMC Pediatr*. 2012; 12: 194.
 15. Meijer C.R., Shamir R., Mearin M.L. Coeliac Disease and Noncoeliac Gluten Sensitivity. *JPGN*. 2015; 60(4): 429–32.
 16. Lionetti E., Castellanea S., Francavilla R., et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1295–303.
 17. Whyte L.A., Kotecha S., Watkins W.J., et al. Coeliac disease is more common in children with high socioeconomic status. *Acta Paediatr*. 2014; 103: 289–94.
 18. Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D. Celiac disease: a review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; 6: 350.
 19. Millward C., Ferriter M., Calver S., et al. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* (2). 2008: CD003498.
 20. Ottman N., Smidt H., de Vos W.M., et al. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012; 2: 104.
 21. Stricker S., de Laffolie J., Rudloff S., Komorowski L., Zimmer K.-P. Intracellular localization of microbial transglutaminase and its influence on the transport of gliadin in enterocytes. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019; 68(3): e43–e50.
 22. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Klikunova K.A. Gastrointestinal'nyye faktory riska razvitiya anemii u detey s tseliakiiyey. [Gastrointestinal risk factors for anemia in children with celiac disease]. *Pediatr*. 2019; 10(5): 17–24. (in Russian).
 23. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Klikunova K.A., Nasyrov R.A. Morfometricheskiye osobennosti slizistoy obolochki fundal'nogo otdela zheludka u detey s tseliakiiyey. [Morphometric features of the mucous membrane of the fundus of the stomach in children with celiac disease]. *Materialy XXVI Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey*. Moskva, 26–28 marta 2019 g. pod obshchey redaktsiyey prof. S.V. Bel'mera i prof. L.I. Il'yenko. M.: ID MeD-Praktika-M; 2019: 172–4. (in Russian).
 24. Novikova V., Shapovalova N., Revnova M., Lapin S., Kalinina E. Selective screening for celiac disease in children with abdominal pain. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(3): A288.
 25. Novikova V., Shapovalova N., Revnova M., Kalinina E., Lapin S., Gurina O., Dementieva E., Nasyrov R. Anti-parietal cell antibodies in children with celiac disease. Gluten free diet effect. *Archives of Disease in Childhood*. 2019; 104(3): A288.
 26. Reilly N.R. The Gluten-Free Diet: Recognizing Fact, Fiction, and Fad. *J. Pediatr*. 2016; 175: 206–10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.04.014
 27. Ellis A., Linaker B.D. Non-coeliac gluten sensitivity? *Lancet*. 1978; 1: 1358–9.
 28. Aziz I., Lewis N.R., Hadjivassiliou M., et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26: 33–9.
 29. Golley S., Corsini N., Topping D., et al. Motivations for avoiding wheat consumption in Australia: results from a population survey. *Public Health Nutr*. 2015; 18: 490–9.
 30. Rubio-Tapia A., Ludvigsson J.F., Brantner T.L., et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107: 1538–44.
 31. Catassi C., Bai J.C., Bonaz B., et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*. 2013; 5: 3839–53.
 32. Volta U., Bardella M.T., Calabro A., et al. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*. 2014; 12: 85.

33. Camhi S.S., Sangal K., Kenyon V., Lima R., Fasano A., Leonard M.M. Pediatric Non-celiac gluten sensitivity. A gluten-related disorders treatment center experience. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2019; 18. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002335.
34. Novikova V.P., Shapovalova N.S., Lapin S.V., Kalina Ye.YU., Revnova M.O., Azanchevskaya S.V., Dement'yeva Ye.A., Klikunova K.A. Morfologicheskiye i immunologicheskiye osobennosti khronicheskogo gastrita u detey s tseliakiiyey. [Morphological and immunological features of chronic gastritis in children with celiac disease]. *Meditcina: teoriya i praktika*. 2019; 4(3): 157–67. (in Russian).
35. Pokhlebkina A.A., Tyrtova L.V., Novikova V.P. Screening na tseliakiiyu u detey s sakharnym diabetom 1 tipa vnelaboratornymi testami. [Screening for celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus by off-laboratory tests]. V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG. Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey. 2019: 170–2. (in Russian).
36. Junker Y., Zeissig S., Kim S.J., et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2012; 209: 2395–408.
37. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T., et al. A controlled trial of gluten-free diet in patients with irritable bowel syndrome-diarrhea: effects on bowel frequency and intestinal function. *Gastroenterology*. 2013; 144: 903–11.
38. Brottveit M., Beitnes A.C., Tollefsen S., et al. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 842–50.
39. Biesiekierski J.R., Newnham E.D., Irving P.M., et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 508–14.
40. Francavilla R., Cristofori F., Castellaneta S., et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr*. 2014; 164: 463–7.
41. Peters S.L., Biesiekierski J.R., Yelland G.W., et al. Randomised clinical trial: gluten may cause depression in subjects with non-coeliac gluten sensitivity—an exploratory clinical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 1104–12.
42. Volta U., Tovoli F., Cicola R., et al. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol*. 2012; 46: 680–5.
43. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012; 10: 3.
44. Matalygina O.A. O svyazi mezhdru spektrom sensibilizatsii i klinicheskimi proyavleniyami pishchevoy allergii. [On the relationship between the spectrum of sensitization and the clinical manifestations of food allergies]. *Voprosy okhrany materinstva i detstva*. 1978; 23(12): 8–12. (in Russian).
45. Vorontsov I.M., Matalygina O.A. Diagnostika i diyetoterapiya pishchevoy allergii u detey. [Diagnosis and diet therapy of food allergies in children]. *Uchebno-metodicheskoye posobiye dlya vrachey*. Sankt-Peterburg; 1996. (in Russian).
46. Mulder C.J., van Wanrooij R.L., Bakker S.F., et al. Gluten-free diet in gluten-related disorders. *Dig Dis*. 2013; 31: 57–62.
47. Matalygina O.A. Nekotoryye voprosy kliniki i diagnostiki pishchevoy sensibilizatsii u detey. [Some issues of the clinic and the diagnosis of food sensitization in children]. *Avtoref. dis... kand... med... nauk*. Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet. Leningrad; 1980. (in Russian).
48. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69: 992–1007.
49. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s pishchevoy allergiyey. [Federal Clinical Guidelines for Providing Medical Assistance to Children with Food Allergies]. 2015: 27. Dostupno po: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_pa.pdf (in Russian).
50. Novikova V.P., Khavkin A.I., Shapovalova N.S. Vnelaboratornaya diagnostika tseliakii. [Extra-laboratory diagnosis of celiac disease]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2018; 13(5): 62–7. (in Russian).
51. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy. *J allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 suppl 2): 116–25.
52. Dominguez-Ortega G., Borrelli O., Meyer R., et al. Extraintestinal manifestations in children with gastrointestinal food allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 59: 210–4.
53. Kotaniemi-Syrjänen A., Palosuo K., Jartti T., et al. The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21 (2 pt 2): e421–8.
54. Keet C.A., Matsui E.C., Dhillon G., et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 102: 410–5.
55. Shapovalova N.S., Novikova V.P., Revnova M.O., Kalina Ye.YU., Bel'mer S.V., Khavkin A.I. Seronegativnaya tseliakiya v svete rekomendatsiy Evropeyskogo obshchestva izucheniya tseliakii (ESSCD) 2019 goda. [Seronegative celiac disease in the light of the recommendations of the European Society for the Study of Celiac Disease (ESSCD) 2019]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2019; 17(6): 14–22. DOI: 10.20953/1727–5784–2019–6–14–22 (in Russian).
56. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69: 76–86.
57. Czaja-Bulsa G.L., Bulsa M. The natural history of IgE mediated wheat allergy in children with dominant gastrointestinal symptoms. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014; 10: 12.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

© Юлия Евгеньевна Замятина^{1,2}, Валерия Павловна Новикова²,
Ирина Юрьевна Мельникова¹

¹ Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова.
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Юлия Евгеньевна Замятина — аспирант кафедры педиатрии и детской кардиологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. E-mail: yule4ka9413@yandex.ru

Резюме. Особенностью хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей является коморбидность. Особый интерес вызывает взаимосвязь аллергических заболеваний и органов пищеварения. Предполагается, что возможно прямое аллергическое поражение слизистых оболочек пищевода, желудка и кишечника различными аллергенами, поражение других органов при повышенной проницаемости эпителиального барьера ЖКТ для аллергенов и одновременное развитие локального воспаления гастроинтестинальных слизистых оболочек и вторичное поражение органов пищеварения при первичном аллергическом поражении других органов и систем. Поскольку слизистая оболочка пищевода раньше других органов пищеварения контактирует с поступающими в ЖКТ аллергенами, именно к сочетанию аллергических заболеваний и патологии пищевода приковано сегодня внимание исследователей. Проявлением системной аллергической реакции, наряду с другими atopическими заболеваниями, на сегодняшний день считается эозинофильный эзофагит (ЭоЭ). Около 35–45% пациентов с ЭоЭ имеют семейный анамнез пищевой аллергии, астмы или atopического дерматита (АтД), для лечения используется элиминационная диета. Несмотря на то, что заболевания пищевода у больных с atopией на сегодняшний день остаются в фокусе внимания педиатров, аллергологов, детских гастроэнтерологов и эндоскопистов, вопросы распространенности, этиологии, патогенеза и диагностики коморбидной аллергической патологии и заболеваний пищевода в детском возрасте до конца не изучены.

Ключевые слова: atopический дерматит, эозинофильный эзофагит, пищевод.

ATOPIC DERMATITIS AND DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

© Yulia E. Zamyatina^{1,2}, Valeria P. Novikova², Irina U. Melnikova¹

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Julia E. Zamyatina — Postgraduate Student, Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: yule4ka9413@yandex.ru

Summary. Comorbidity is one of the features of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract (GIT) in children. [1, 2, 3]. The relationship between allergic diseases and digestive organs is of particular interest [4, 5, 6]. Assumably, it's possible to have direct allergic damage to the mucous membranes of the esophagus, stomach and intestines by various allergens; damage of other organs with increased permeability of the gastrointestinal epithelial barrier for allergens, and the simultaneous development of local inflammation of the gastrointestinal mucous membranes; and secondary damage to the digestive organs in primary allergic damage to other organs and systems [6]. Since the mucous membrane of the esophagus is the first among other digestive organs to be in contact with other allergens entering the gastrointestinal tract, the relationship between allergic

reactions and pathologies of the esophagus is of particular interest among the researchers today [7, 8, 9]. Eosinophilic esophagitis is currently considered to be a manifestation of a systemic allergic reaction, along with other atopic diseases. About 35–45% of patients with eosinophilic esophagitis have food allergies, asthma, or atopic dermatitis (ATD) in their family history; an elimination diet is used for treatment [10, 11]. Despite the fact that esophageal diseases in patients with atopic disease are of current interest among pediatricians, allergists, pediatric gastroenterologists and endoscopists, the prevalence, etiology, pathogenesis and diagnosis of comorbid allergic pathology and esophageal diseases in childhood have not been fully studied yet.

Keywords: atopic dermatitis, eosinophilic esophagitis, esophagus.

Состояние желудочно-кишечного тракта, а в большей степени кишечной микробиоты, рассматривают сегодня как фактор риска формирования атопического дерматита и пищевой аллергии, особенно в раннем возрасте [12, 13, 14, 15]. Описано снижение бактериального разнообразия кишечной микробиоты у младенцев до развития атопического дерматита (АтД), во время заболевания и во взрослом возрасте [16, 17]. Предпринимаются попытки связать развитие АтД с избыточным ростом патогенных бактерий, таких как *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* и снижением титра бифидобактерий и лактобацилл. Предполагается, что патогены приводят к снижению индукции регуляторных Т (Treg) клеток, потере иммунной толерантности и повышенной проницаемости кишечника и эозинофильному воспалению [17, 18, 19]. В то же время есть сообщения о снижении выявления патогенных *Escherichia coli* в кишечнике детей при АтД [20]. Описано увеличение бутират-продуцирующих бактерий, например, *Coprococcus eutactus*, в кишечнике при АтД, что связывают с противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами короткоцепочечных жирных кислот [13, 21]. Наличие в кишечнике *Akkermansia muciniphila* и *Ruminococcus gnavus*, связывают с изменениями в функциональных генах, которые влияют на развитие иммунной системы хозяина [13]. Установлено, что микробиом кишечника и его метаболиты могут манипулировать местными иммунными реакциями, реакциями системной иммунной системы при АтД [13, 21], а также генерировать разнообразные нейротрансмиттеры и нейромодуляторы (триптофан, γ -аминомасляная кислота, серотонин, кортизол, триптамин, триметиламин), которые связаны с выраженностью симптомов АтД [22] через функционирование оси кишечник-кожа, существование которой подтверждено клиническими и экспериментальными работами [22, 23, 24]. Ряд исследований продемонстрировали, что кишечный микробиом в раннем возрасте связан с возрастом начала, тяжестью, ремисси-

ей, обострениями, а также ассоциацией с IgE [25]. Несмотря на значительное количество исследований, связь между отдельными микробами, разнообразием кишечного микробиома и развитием АтД остается противоречивой [21]. До сих пор не вполне ясно, предшествуют ли изменения состава микробиома кишечника развитию АтД или изменения в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) носят вторичный характер.

Целый ряд исследователей рассматривает (ЖКТ), как орган-мишень при атопическом дерматите и пищевой аллергии [6, 26, 27, 28, 29].

Исходя из этой концепции американские ученые провели популяционное когортное исследование для оценки риска развития синдрома раздраженного кишечника (СРК) у детей с АтД, как одним из первых этапов атопического марша. С 2000 по 2007 год в исследование были включены 1 20 014 детей с недавно диагностированным АтД и 1 20 014 случайно выбранных детей контрольной группы. Заболеваемость СРК в течение периода исследования была в 1,45 раза выше (95% ДИ: от 1,32 до 1,59) в когорте детей с АтД [30]. Несмотря на значительное количество исследований взаимосвязи аллергии и СРК, для выяснения роли АтД в патогенезе СРК необходимы дальнейшие исследования [31, 32].

В некоторых работах отмечают существенно повышенный уровень кальпротектина в стуле у детей раннего возраста с АтД, что свидетельствует о наличии у них воспаления слизистой оболочки кишечника, вероятно аллергического генеза [33]. Также АтД рассматривают как фактор риска воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [34]. Отдельные исследования свидетельствуют о аллергическом поражении поджелудочной железы при АтД [35], что приводит к нарушению полостного пищеварения и возникновению характерных жалоб.

Существенную частоту гастроинтестинальных жалоб при АтД у детей описывают большинство исследователей: боли в животе и дис-

комфорт — в 72–92,7%, метеоризм в 49%–63,4%, тошноту — в 22–51,3%, у трети пациентов — рвота, запоры, диарея [28, 29]. Как правило, у больных присутствуют сочетанные симптомы поражения как верхних, так и нижних отделов органов пищеварения. Эндоскопические исследования у больных с АтД показывают выраженные воспалительные изменения, эрозивные и геморрагические изменения слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника [36], даже у пациентов без гастроэнтерологических жалоб. Однако другие исследования свидетельствуют об отсутствии особенностей эндоскопической картины слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ при АтД [37], кроме выраженных моторных нарушений в виде дуоденогастрального рефлюкса.

С помощью периферической электрогастро-дуоденографии в других исследованиях также были выявлены нарушения кишечной моторики у детей при АтД, коррелирующие с оценкой по SCORAD и спектром КЖК [29]. Авторы полагают, что связь между этими показателями осуществляется через вегетативную нервную систему. В то же время нельзя исключить роль нейрпептидов в генезе как АтД, так и моторных расстройств [38].

В разных работах проводились морфологические исследования слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при АтД [39, 40, 41]. Показано, что для хронического гастродуоденита (ХГД) у детей с АтД характерно увеличение числа эозинофильных гранулоцитов, гистамин-продуцирующих клеток и их дегрануляция, большее число эндокринных клеток и усиление экспрессии хромогранина А на фоне субатрофического дуоденита и умеренных расстройств микроциркуляции [41, 42]. Следует отметить, что уровень эозинофильной инфильтрации в этих исследованиях не достигал уровня поражений при эозинофильных гастритах и дуоденитах.

В ряде исследований иммуногистохимические методики продемонстрировали частое выявление антигенов ВЭБ в слизистых оболочках ЖКТ при АтД у детей [43]. Что же касается основного этиологического фактора ХГД — *Helicobacter pylori*, то сведения о его взаимосвязи с АтД противоречивы [44].

Считается, что АтД и IgE-опосредованные заболевания оказывают протективную роль в отношении *H. pylori*-инфекции [45]. В то же время имеются сообщения о положительной взаимосвязи *H. pylori* — ассоциированного гастрита и АтД [46]. При хеликобактериозе в слизистой оболочке желудка увеличено содер-

жания IgE-продуцирующих плазмочитов в слизистой оболочке антрального отдела желудка [47].

Таким образом, взаимосвязь ВЭБ и *Helicobacter pylori* в слизистых оболочках ЖКТ и АтД у детей нуждается в дополнительном изучении.

Т.о., имеющиеся исследования позволяют предположить существование т.н. «порочного круга» во взаимосвязи АтД и заболеваний ЖКТ: нарушение микробиоты в раннем возрасте приводит к манифестации атопии, ее «атопический марш» захватывает органы пищеварения с возникновением воспаления, нарушений пищеварения, повышения проницаемости эпителиальных барьеров ЖКТ в т.ч. для аллергенов и микробов, нарушением функционирования оси кишечник-кожа и усугублению тяжести АтД [6]. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения патогенеза коморбидной патологии ЖКТ и АтД.

В последние годы внимание врачей приковано к эозинофильным гастроинтестинальным нарушениям (ЭГИН), которые включают: эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), эозинофильный гастрит (ЭГ), эозинофильный гастроэнтерит (ЭГЭ), эозинофильный колит (ЭК) [48, 49]. Эти заболевания представляют собой нечасто встречающиеся полигенные иммуноопосредованные состояния, вовлекающие как IgE-опосредованные, так и Th2 — замедленного типа иммунные ответы. Диагностика клинико-эндоскопическая и гистологическая, однако консенсус диагностики и лечения постоянно пересматривается. ЭГИН в значительной степени ассоциированы с атопическими заболеваниями, в т.ч. АтД и семейным аллергическим анамнезом — в 70% случаев [50]. Наиболее активно изучается сегодня связь атопического дерматита и эозинофильного эзофагита [51, 52].

В педиатрической практике эозинофильный эзофагит наиболее часто встречается у детей дошкольного и школьного возраста с отягощенным аллергологическим анамнезом и семейной историей атопических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, аллергическая астма и атопическая экзема). Поскольку клинические и патофизиологические характеристики с эозинофильного эзофагита напоминают аллергическую астму, ЭоЭ иногда называют «астмой пищевода». На сегодняшний день учеными высказываются предположения, что ЭоЭ — одно из проявлений общей атопической реакции организма (наряду с атопическим дерматитом, астмой,

пищевой аллергией и другими заболеваниями) [53]. Многие исследователи пытались найти корреляцию с атопическим дерматитом в первые годы грудного вскармливания или искусственного вскармливания (с или без гипоаллергенной пищи и / или гипоаллергенной смеси) [54]. Ни в одном исследовании не сообщалось о значительной иммунологической реактивности в пищеводе, которая коррелирует с кожными признаками у пациентов с рецидивирующим атопическим дерматитом.

Диагностика ЭоЭ проводится на основании симптомов, эндоскопических нарушений и результатов гистологического исследования. Наиболее типичным симптомом, о котором сообщают больные, является клинически выраженная или скрытая (избегание твердой пищи, увеличение времени жевания или медленное проглатывание) дисфагия [55, 56, 57].

Изжога является вторым наиболее часто регистрируемым симптомом, сопровождаемым болью в груди и эпигастрии.

Физическое обследование обычно не помогает подтвердить диагноз ЭоЭ, оно лишь фиксирует наличие других аллергических заболеваний (бронхиальную астму, аллергический ринит и атопический дерматит). Диагностическое значение лабораторных тестов также сомнительно. Приблизительно 30% пациентов с ЭоЭ имеют повышенное количество эозинофилов в периферической крови [55, 56], хотя эозинофилия, наблюдаемая в большинстве случаев, лишь незначительно превышает нормальный диапазон 500 эозинофилов / мкл. Повышенная концентрация IgE в сыворотке также часто наблюдается, в то время как IgE против специфических аллергенов не обнаруживался даже в специальных исследованиях [58]. Поскольку периферическая эозинофилия и уровень IgE не были признаны хорошими диагностическими маркерами, предпринимались попытки выявить другие специфические и чувствительные биомаркеры (eotaxin3 и IL-5 и еще 49 цитокинов), однако клинически полезных биомаркеров выявлено не было [59].

Решающей методом исследования, подтверждающим диагноз ЭоЭ, является эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки пищевода [53]. Среди наиболее присутствующих ЭоЭ эндоскопических признаков выделяют фиксированные концентрические кольца (трахеевидный пищевод, или «трахеализация»), подвижные концентрические кольца (кошачий пищевод, «кошачья борозда», или «фелинизация»), продольные борозды, ранимость (надрывы) слизистой оболочки (сли-

зистая типа «папиросной бумаги») и ее отек, белый налет [56, 57, 60, 61].

Почти во всех случаях ЭоЭ имеется по крайней мере 1 из этих 3 эндоскопических признаков, среди которых продольные борозды являются наиболее специфическим и чувствительным маркером ЭоЭ [57, 62]. Помимо этих симптомов, при ЭоЭ эндоскопически могут выявляться отек слизистой оболочки, покраснение и стеноз. В то же время при тяжелой форме болезни могут появиться язвенные поражения и рвота во время самой эндоскопической процедуры [61].

Главным диагностическим критерием ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов не менее 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$) [63]. Для ЭоЭ характерны также эозинофилия слизистой оболочки, формирование эозинофильных микроабсцессов, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, экстрацеллюлярные эозинофильные гранулы, десквамация эпителия, гиперплазия базального слоя эпителия, расширенные межклеточные пространства, фиброз/склероз собственной пластинки слизистой оболочки, мастоцитоз и дегрануляция тучных клеток, обнаружение CD8 Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [63].

Для получения корректных гистологических результатов необходимо производить забор материала как из проксимальной, так и из дистальной части пищевода, причем показано, что 100% чувствительностью обладает исследование не менее 5 биоптатов у взрослых [64]. Данные рекомендации обусловлены тем, что воспалительные изменения при ЭоЭ носят фокальный характер и часто захватывают в равной степени как дистальный, так и проксимальный участки пищевода [64]. Требуется также проведение биопсии из макроскопически нормальных участков слизистой, поскольку в них нередко обнаруживаются значительные гистологические изменения [64].

Однако морфологическая оценка и пяти биопсий может быть недостаточно точной, поскольку они составляют менее 0,03% от всей площади поверхности пищевода [60]. Кроме того, плотность инфильтрации ткани пищевода эозинофилами неоднородна, так как ЭоЭ — очаговое заболевание [65]. При изучении корреляции уровня эозинофилов с эндоскопическими данными J. Salek et al. установили, что наибольшее количество эозинофилов содержалось в биопсии, полученной из мест экссудатов и борозд; кольца без борозд или бляшек не ха-

рактиковались достоверным увеличением плотности эозинофилов [66].

Гастродуоденальные заболевания могут быть связаны с пищевой сенсibilizацией у детей [67]. Необходима точная диагностика аллергических поражений ЖКТ у детей [67, 68], в том числе эозинофилиных поражений.

Таким образом, ЭоЭ — это хроническое воспалительное заболевание пищевода, которое обычно манифестирует в детстве, проявляясь ГЭРБ-подобными симптомами и нарушением глотания при приеме пищи. Не существует патогномоничных маркёров, позволяющих однозначно установить диагноз ЭоЭ, в связи с чем диагностика основывается на гистологическом исследовании биоптатов из слизистой оболочки пищевода с обязательным учетом клинических данных.

Возможности лечения ЭоЭ в настоящее время невелики и включают элиминационную диету с исключением непереносимых и потенциально аллергенных продуктов питания, стероидные гормоны. Большие надежды возлагаются на антицитокиновую терапию в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурова М.М., Новикова В.П. Значение индекса коморбидности в оценке особенностей течения хронического гастродуоденита у детей. Вопросы детской диетологии. 2016; 14(2): 74–5.
2. Кириенко А.И., Романова Т.А., Попова В.С. Особенности коморбидных состояний при хроническом гастродуодените у детей. Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи: материалы Всероссийской научно-практической конференции. СПб.; 2017: 261–71.
3. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97(6): 19–25. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-19-25
4. Новикова В.П., Ревнова М.О., Листопадова А.П. Синдром раздраженной кишки и пищевая аллергия у детей. Педиатр. 2018; 9(2): 71–7. DOI:10.17816/PED9271-77.
5. Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Горюнова М.М., и соавт. Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей с atopическим дерматитом. Материалы III Российской научно-практической конференции. Аллергические и иммунологические заболевания-проблема XXI века. СПб.; 2011: 79–91.
6. Бельмер С.В., Корниенко Е.А. Органы пищеварения как мишень аллергического процесса. Практика педиатра. 2019; 2: 3–6.
7. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E., et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3(12): 1198–1206.
8. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2004; 113(1): 11–28.
9. Каган Ю.М., Мизерницкий Ю.Л., Хавкин А.И. Влияние гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение бронхиальной астмы у детей. Аллергология. 2006; 1: 15–7.
10. Ruffner M.A., Brown-Whitehorn T.F., Verma R., et al. Clinical tolerance in eosinophilic esophagitis. J Allergy Clin Immunol Practice. 2017; 56: 376–82.
11. Корочанская Н.В., Серикова С.Н., Басенко М.А., Сериков С.С. Поддерживающая терапия при эозинофильном эзофагите: почему, кому, как? Кубанский научный медицинский вестник. 2018; 25(3): 167–72. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-167-172
12. Kim J.E., Kim H.S. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. J Clin Med. 2019; 8(4).
13. Song H., Yoo Y., Hwang J., Na Y.C., Kim H.S. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137(3): 852–60.
14. Lee S.Y., Lee E., Park Y.M., Hong S.J. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2018; 10(4): 354–62.
15. Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikiy S., van der Veeken J., deRoos P., et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. Nature. 2013; 504: 451–5.
16. Wang M., Karlsson C., Olsson C., et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008; 121: 129–134.
17. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. Gut. 2007; 56: 661–7.
18. Rook G.A., Brunet L.R. Microbes, immunoregulation, and the gut. Gut. 2005; 54: 317–20.
19. Kim J., Lee B.S., Kim B., et al. Identification of atopic dermatitis phenotypes with good responses to probiotics (*Lactobacillus plantarum* CJLP133) in children. Benef Microbes. 2017; 8: 755–61.
20. Orishak E., Listopadova A., Novikova V., et al. The changes intestinal microbiota in children with chronic diseases. Neurogastroenterology and Motility. 2018; 30(1): 85–6.
21. Lee E., Lee S.Y., Kang M.J., et al. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016; 117: 91–2.

22. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13: 701–12.
23. Matsumoto M., Ebata T., Hirooka J., et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014; 113: 209–16.
24. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med.* 2016; 22: 1187–91.
25. Oh J., Freeman A.F., Park M., et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res.* 2013; 23: 2103–14.
26. Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Метаболическая активность кишечной микрофлоры при тяжелом атопическом дерматите у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015; 60(4): 144–5.
27. Бельмер С.В., Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Наринская Н.М. Атопический дерматит у детей: от общих представлений к состоянию органов пищеварения. *Вопросы детской диетологии.* 2016; 14(6): 40–7.
28. Rokaite R., Labanauskas L. Atopiniu dermatitu sergančių vaikų virškinimo sistemos sutrikimai. *Medicina (Kaunas).* 2005; 41(10): 837–45.
29. Наринская Н.М. и др. Особенности кишечной моторики и микрофлоры при атопическом дерматите у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2015; 2: 76–7.
30. Tsai J., Wang I., Shen T., et al. A 8-year population-based cohort study of irritable bowel syndrome in childhood with history of atopic dermatitis. *Journal of Investigative Medicine.* 2018; 66: 755–61.
31. Tobin M.C., Moparty B., Farhadi A., et al. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 49–53.
32. Новикова В.П., Ревнова М.О., Листопадова А.П. Синдром раздраженной кишки и пищевая аллергия у детей. *Педиатр.* 2018; 9(2): 71–7. DOI:10.17816/PED9271–77.
33. Seo S.C., Ahn S.H., Ri S., et al. Elevated fecal calprotectin levels are associated with severity of atopic dermatitis in children. *Asian Pac. J Allergy Immunol.* 2018; 36(2): 82–7. DOI: 10.12932/AP-100317–0044.
34. Schmitt J., Schwarz K., Baurecht H., et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(1): 130–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.029. Epub 2015 Aug 4.
35. Ардатова И.Г., Тихомиров А.А., Короткий Н.Г., и соавт. Коморбидность атопического дерматита и функциональных изменений поджелудочной железы. *Трудный пациент.* 2018; 16(8–9): 54–7.
36. Думова Н.Б., Валетова Л.Г., Дедок А.А. Пищевая аллергия и хроническая патология желудочно-кишечного тракта у детей разных возрастных групп. В сб. *Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии.* Под редакцией В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой: сборник статей. СПб.: ИнформМед; 2016: 272–5.
37. Горюнова М.М. Особенности хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом. *Пищевая аллергия и хроническая патология желудочно-кишечного тракта у детей разных возрастных групп.* В сб. *Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии.* Под редакцией В.П. Новиковой, Т.В. Косенковой: сборник статей. СПб.: ИнформМед; 2016: 135–151.
38. Листопадова А.П., Петренко Ю.В. Нейропептид у: физиологическая роль и клиническое значение. *Медицина: теория и практика.* 2018; 3(S): 157–62.
39. Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Крылова Ю.С., Новикова В.П. Морфологические и морфометрические изменения двенадцатиперстной кишки при атопическом дерматите у детей. В сборнике: *Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии* Новикова В.П., Косенкова Т.В. сборник статей. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В.. СПб.; 2016: 153–66.
40. Горюнова М.М., Мельникова И.Ю., Петровский А.Н. Морфологические особенности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с атопическим дерматитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011; 1: 47–50.
41. Горюнова М.М., Мельникова И.Ю., Фадеева Д.В., Петровский А.Н. Клинико-морфологические особенности хронического гастродуоденита у детей с атопическим дерматитом. *Материалы объединенного иммунологического форума. Российский иммунологический журнал.* 2008; 2(11): 213.
42. Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Коржевский Д.Э., и соавт. Хромограммы и морфологические изменения двенадцатиперстной кишки при атопическом дерматите у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2018; 16(6): 45–52.
43. Маркова Д.О., Ревнова М.О., Гурина О.П., Насыров Р.А. Роль иммуногистохимических исследований в этиологической диагностике хронического дуоденита у детей с пищевой аллергией. В сборнике: *Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии.* Сборник трудов. СПб.; 2018: 296–312.
44. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышников Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. *ИнформМед-СПб.*; 2011: 500.
45. Мазурина С.А., Ильинцева Н.В., Гервасиева В.Б. Иммуногистохимический ответ слизистой оболочки желудка на инфицирование *Helicobacter pylori* у детей, страдающих

- гастроудоденальной патологии и аллергии. Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. 2014; 9: 30–4.
46. Мазурина С.А., Ильинцева Н.В., Агафонов В.Е., Гервазиева В.Б. Антихеликобактерные IgE антитела у детей с заболеваниями гастроудоденальной зоны и сопутствующей аллергопатологией. Эксп. клин. гастроэнтерол. 2013; 9: 21–5.
 47. Berczi L., Sebestyen A., Fekete B. et al. IgE — containing cells in gastric mucosa with and without *Helicobacter pylori* infection. Pathol. Res. Pract. 2000; 196(12): 831–4.
 48. Gupta S.K., Falk G.W., Aceves S.S., et al. Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers: Advancing the Field of Eosinophilic GI Disorders Through Collaboration. Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR). Gastroenterology. 2019; 156(4): 838–42. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.057.
 49. McCarthy A.J., Sheahan K. Classification of eosinophilic disorders of the small and large intestine. Virchows Arch. 2018; 472(1): 15–28. DOI: 10.1007/s00428–017–2249–1.
 50. Aktaş B., Coban S., Altınbaş A., Başar O. Eosinophilic gastroenteritis associated with allergic asthma and atopic eczema. Chin Med J (Engl). 2014; 127(1): 192.
 51. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E., et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3(12): 1198–1206.
 52. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). J Allergy Clin Immunol. 2004; 113(1): 11–28, quiz 29.
 53. Трухманов А.С. Эозинофильный эзофагит. Справочник по гастроэнтерологии под ред. Ивашкина В.Т., Рапопорта С.И., 2-е изд., М.: МИА; 2011: 48–9.
 54. Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эозинофильный эзофагит. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. Ивашкина В.Т., 2-е изд., М.: Литерра; 2011: 267–9.
 55. Kinoshita Y., Furuta K., Ishimura N., Ishihara S., Sato S., Maruyama R. et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. J Gastroenterol. 2013; 48: 333–9.
 56. Kinoshita Y., Ishimura N., Oshima N., Ishihara S. Systematic review: eosinophilic esophagitis in Asian countries. World J Gastroenterol. 2015; 21: 8433–40.
 57. Shimura S., Ishimura N., Tanimura T., Yuki T., Miyake T., Kushiya Y. et al. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. Digestion. 2014; 90: 49–57.
 58. Ishimura N., Furuta K., Sato S., Ishihara S., Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28: 1306–13.
 59. Ishihara S., Shoda T., Ishimura N., Ohta S., Ono J., Azuma Y. et al. Serum biomarkers for the diagnosis of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. Intern Med. 2017; 56: 2819–25.
 60. Turnbull J., Adams H., Gorard D. The Diagnosis and Management of Food Allergy and Food Intolerances. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41: 3–25.
 61. Bird J., Lack G., Perry T. Clinical Management of Food Allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015; 3: 1–11.
 62. Okimoto E., Ishimura N., Okada M., Izumi D., Mikami H., Aimi M. et al. Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia. Dig Endosc. 2017; 29: 49–56.
 63. Ali M.A., Lam-Himlin D., Valtaggio L. Eosinophilic esophagitis: a clinical, endoscopic, and histopathologic review. Gastrointest Endosc. 2012; 76: 1224–37.
 64. Nielsen J.A., Lager D.J., Lewin M., Rendon G., Roberts C.A. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol. 2014; 109: 515–20.
 65. Hirano I. Eosinophilic esophagitis — What do we know after 15 years? Brief summary of AGA PG course. 2010.
 66. Salek J., Clayton F., Vinson L., et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41(12): 1288–95.
 67. Воронцов И.М., Матальгина О.А. Болезни, связанные с пищевой сенсибилизацией у детей. Ленинград: Медицина; 1986.
 68. Воронцов И.М., Матальгина О.А. Диагностика и диетотерапия пищевой аллергии у детей. Учебно-методическое пособие для врачей. СПб.; 1996.
 69. Матальгина О.А. Некоторые вопросы клиники и диагностики пищевой сенсибилизации у детей. Автореф. дисс... канд. мед. наук. ЛПМИ. Ленинград; 1980.

REFERENCES

1. Gurova M.M., Novikova V.P. Znachenie indeksa komorbidnosti v otsenke osobennostey techeniya khronicheskogo gastroduodenita u detey. [The value of the comorbidity index in assessing the characteristics of the course of chronic gastroduodenitis in children]. Voprosy detskoy diyetologii. 2016; 14(2): 74–5. (in Russian).
2. Kiriyaenko A.I., Romanova T.A., Popova V.S. Osobennosti komorbidnykh sostoyaniy pri khronicheskom gastroduodenite u detey. [Features of comorbid conditions in chronic gastroduodenitis in children]. Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. SPb.; 2017: 261–71. (in Russian).
3. Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Primeneniye indeksa komorbidnosti dlya otsenki vliyaniya sochetannoy patologii na kharakter techeniya khronicheskogo gastroduodenita u podrostkov. [The use of the comorbidity index to assess the effect of combined pathology on the nature of the course of chronic gastroduodenitis in

- adolescents]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97(6): 19–25. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-19-25 (in Russian).
4. Novikova V.P., Revnova M.O., Listopadova A.P. Sindrom razdrazhennoy kishki i pishchevaya allergiya u detey. [Irritable bowel syndrome and food allergy in children]. *Pediatr.* 2018; 9(2): 71–7. DOI:10.17816/PED9271-77. (in Russian).
5. Mel'nikova I.YU., Novikova V.P., Goryunova M.M., i soavt. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti khronicheskogo gastroduodenita u detey s atopicheskimi dermatitami. [Clinical and morphological features of chronic gastroduodenitis in children with atopic dermatitis]. *Materialy III Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Allergicheskkiye i immunologicheskkiye zabolovaniya-problema KHKHI veka*. SPb.; 2011: 79–91. (in Russian).
6. Bel'mer S.V., Korniyenko Ye.A. Organy pishchevareniya kak mishen' allergicheskogo protsessa. [Digestive organs as a target of the allergic process]. *Praktika pediatria*. 2019; 2: 3–6. (in Russian).
7. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E., et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(12): 1198–1206.
8. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(1): 11–28.
9. Kagan YU.M., Mizernitskiy YU.L., Khavkin A.I. Vliyaniye gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni na techeniye bronkhial'noy astmy u detey. [The effect of gastroesophageal reflux disease on the course of bronchial asthma in children]. *Allergologiya*. 2006; 1: 15–7. (in Russian).
10. Ruffner M.A., Brown-Whitehorn T.F., Verma R., et al. Clinical tolerance in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(6): 376–82.
11. Korochanskaya N.V., Serikova S.N., Basenko M.A., Serikov S.S. Podderzhivayushchaya terapiya pri eozinofil'nom ezofagite: pochemu, komu, kak? [Supportive therapy for eosinophilic esophagitis: why, to whom, how?] *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2018; 25(3): 167–72. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2018-25-3-167-172 (in Russian).
12. Kim J.E., Kim H.S. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019; 8(4).
13. Song H., Yoo Y., Hwang J., Na Y.C., Kim H.S. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(3): 852–60.
14. Lee S.Y., Lee E., Park Y.M., Hong S.J. Microbiome in the Gut-Skin Axis in Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018; 10(4): 354–62.
15. Arpaia N., Campbell C., Fan X., Dikly S., van der Veeken J., deRoos P., et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013; 504: 451–5.
16. Wang M., Karlsson C., Olsson C., et al. Reduced diversity in the early fecal microbiota of infants with atopic eczema. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2008; 121: 129–134.
17. Penders J., Thijs C., van den Brandt P.A., et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007; 56: 661–7.
18. Rook G.A., Brunet L.R. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut*. 2005; 54: 317–20.
19. Kim J., Lee B.S., Kim B., et al. Identification of atopic dermatitis phenotypes with good responses to probiotics (*Lactobacillus plantarum* CJP133) in children. *Benef Microbes*. 2017; 8: 755–61.
20. Orishak E., Listopadova A., Novikova V., et al. The changes in intestinal microbiota in children with chronic diseases. *Neurogastroenterology and Motility*. 2018; 30(1): 85–6.
21. Lee E., Lee S.Y., Kang M.J., et al. Clostridia in the gut and onset of atopic dermatitis via eosinophilic inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016; 117: 91–2.
22. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13: 701–12.
23. Matsumoto M., Ebata T., Hirooka J., et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113: 209–16.
24. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016; 22: 1187–91.
25. Oh J., Freeman A.F., Park M., et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res*. 2013; 23: 2103–14.
26. Korotkiy N.G., Narinskaya N.M., Bel'mer S.V., Ardat'skaya M.D. Metabolicheskaya aktivnost' kishechnoy mikroflory pri tyazhelom atopicheskom dermatite u detey. [Metabolic activity of intestinal microflora in severe atopic dermatitis in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 60(4): 144–5. (in Russian).
27. Bel'mer S.V., Korotkiy N.G., Tikhomirov A.A., Narinskaya N.M. Atopicheskiy dermatit u detey: ot obshchikh predstavleniy k sostoyaniyu organov pishchevareniya. [Atopic dermatitis in children: from general concepts to the state of the digestive system]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2016; 14(6): 40–7. (in Russian).
28. Rokaite R., Labanauskas L. Atopiniu dermatitu sergančių vaikų virškinimo sistemos sutrikimai. *Medicina (Kaunas)*. 2005; 41(10): 837–45.
29. Narinskaya N.M. i dr. Osobennosti kishechnoy motoriki i mikroflory pri atopicheskom dermatite u detey. [Features of intestinal motility and microflora in atopic dermatitis in children]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2015; 2: 76–7. (in Russian).
30. Tsai J., Wang I., Shen T., et al. A 8-year population-based cohort study of irritable bowel syndrome in childhood

- with history of atopic dermatitis. *Journal of Investigative Medicine*. 2018; 66: 755–61.
31. Tobin M.C., Moparty B., Farhadi A., et al. Atopic irritable bowel syndrome: a novel subgroup of irritable bowel syndrome with allergic manifestations. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008; 100: 49–53.
 32. Novikova V.P., Revnova M.O., Listopadova A.P. Sindrom razdrazhennoy kishki i pishchevaya allergiya u detey. [Irritable bowel syndrome and food allergy in children]. *Pediatr*. 2018; 9(2): 71–7. DOI:10.17816/PED9271–77. (in Russian).
 33. Seo S.C., Ahn S.H., Ri S., et al. Elevated fecal calprotectin levels are associated with severity of atopic dermatitis in children. *Asian Pac. J Allergy Immunol*. 2018; 36(2): 82–7. DOI: 10.12932/AP-100317–0044.
 34. Schmitt J., Schwarz K., Baurecht H., et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(1): 130–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.029. Epub 2015 Aug 4.
 35. Ardatova I.G., Tikhomirov A.A., Korotkiy N.G., i soavt. Komorbidnost' atopicheskogo dermatita i funktsional'nykh izmeneniy podzheludochnoy zhelezy. [Comorbidity of atopic dermatitis and functional changes in the pancreas]. *Trudnyy patsiyent*. 2018; 16(8–9): 54–7. (in Russian).
 36. Dumova N.B., Valetova L.G., Dedok A.A. Pishchevaya allergiya i khronicheskaya patologiya zheludochno-kishechnogo trakta u detey raznykh vozrastnykh grupp. [Food allergies and chronic pathology of the gastrointestinal tract in children of different age groups]. V sb. *Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii*. Pod redaktsiyey V.P. Novikovoy, T.V. Kosenkovoy: sbornik statey. SPb.: InformMed; 2016: 272–5. (in Russian).
 37. Goryunova M.M. Osobennosti khronicheskogo gastroduodenita u detey s atopicheskim dermatitom. [Features of chronic gastroduodenitis in children with atopic dermatitis]. *Pishchevaya allergiya i khronicheskaya patologiya zheludochno-kishechnogo trakta u detey raznykh vozrastnykh grupp*. V sb. *Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii*. Pod redaktsiyey V.P. Novikovoy, T.V. Kosenkovoy: sbornik statey. SPb.: InformMed; 2016: 135–151. (in Russian).
 38. Listopadova A.P., Petrenko YU.V. Neyropeptid y: fiziologicheskaya rol' i klinicheskoye znachenie. [Neuropeptide y: physiological role and clinical significance]. *Meditcina: teoriya i praktika*. 2018; 3(S): 157–62. (in Russian).
 39. Kalinina Ye.YU., Anichkov N.M., Krylova YU.S., Novikova V.P. Morfologicheskiye i morfometricheskiye izmeneniya dvenadtsatiperstnoy kishki pri atopicheskom dermatite u detey. [Morphological and morphometric changes in the duodenum in atopic dermatitis in children]. V sbornike: *Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii*. Novikova V.P., Kosenkova T.V. sbornik statey. Pod redaktsiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V. SPb.; 2016: 153–66. (in Russian).
 40. Goryunova M.M., Mel'nikova I.YU., Petrovskiy A.N. Morfologicheskiye osobennosti slizistoy obolochki dvenadtsatiperstnoy kishki u detey s atopicheskim dermatitom. [Morphological features of the mucous membrane of the duodenum in children with atopic dermatitis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011; 1: 47–50. (in Russian).
 41. Goryunova M.M., Mel'nikova I.YU., Fadeyeva D.V., Petrovskiy A.N. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti khronicheskogo gastroduodenita u detey s atopicheskim dermatitom. [Clinical and morphological features of chronic gastroduodenitis in children with atopic dermatitis]. *Materialy ob'yedinennogo immunologicheskogo foruma. Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2008; 2(11): 213. (in Russian).
 42. Kalinina Ye.YU., Anichkov N.M., Korzhevskiy D.E., i soavt. Khromogranin i morfologicheskiye izmeneniya dvenadtsatiperstnoy kishki pri atopicheskom dermatite u detey. [Chromogranin and morphological changes in the duodenum with atopic dermatitis in children]. *Voprosy detskoj diyetologii*. 2018; 16(6): 45–52. (in Russian).
 43. Markova D.O., Revnova M.O., Gurina O.P., Nasyrov R.A. Rol' immunogistokhimicheskikh issledovaniy v etiologicheskoy diagnostike khronicheskogo duodenita u detey s pishchevoy allergiyey. [The role of immunohistochemical studies in the etiological diagnosis of chronic duodenitis in children with food allergies]. V sbornike: *Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii*. Sbornik trudov. SPb.; 2018: 296–312. (in Russian).
 44. Uspenskiy Yu.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. Infektsiya *Helicobacter pylori* v klinicheskoy praktike. [*Helicobacter pylori* infection in clinical practice]. *InformMed-SPb.*; 2011:500. (in Russian).
 45. Mazurina S.A., Il'intseva N.V., Gervaziyeva V.B. Immunnyy otvet slizistoy obolochki zheludka na infitsirovaniye *Helicobacter pylori* u detey, stradayushchikh gastroduodenal'noy patologiyey i allergiyey. [The immune response of the gastric mucosa to *Helicobacter pylori* infection in children suffering from gastroduodenal pathology and allergies]. *Eksperimental'naya klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 9: 30–4. (in Russian).
 46. Mazurina S.A., Il'intseva N.V., Agafonov V. Ye., Gervaziyeva V.B. Antihelikobakternyye IgE antitela u detey s zabolevaniyami gastroduodenal'noy zony i soputstvuyushchey allergopatologiyey. [Anti-*Helicobacter* IgE antibodies in children with diseases of the gastroduodenal zone and concomitant allergopathology]. *Eksp. klin. gastroenterol*. 2013; 9: 21–5. (in Russian).

47. Berczi L., Sebestyen A., Fekete B. et al. IgE — containing cells in gastric mucosa with and without *Helicobacter pylori* infection. *Pathol. Res. Pract.* 2000; 196(12): 831–4.
48. Gupta S.K., Falk G.W., Aceves S.S., et al. Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers: Advancing the Field of Eosinophilic GI Disorders Through Collaboration. Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR). *Gastroenterology*. 2019; 156(4): 838–42. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.10.057.
49. McCarthy A.J., Sheahan K. Classification of eosinophilic disorders of the small and large intestine. *Virchows Arch.* 2018; 472(1): 15–28. DOI: 10.1007/s00428–017–2249–1.
50. Aktaş B., Coban S., Altınbaş A., Başar O. Eosinophilic gastroenteritis associated with allergic asthma and atopic eczema. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127(1): 192.
51. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E., et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(12): 1198–1206.
52. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(1): 11–28, quiz 29.
53. Trukhmanov A.S. Eozinofil'nyy ezofagit. [Eosinophilic esophagitis]. *Spravochnik po gastroenterologii pod red. Ivashkina V.T., Rapoport S.I.*, 2-ye izd., M.: MIA; 2011: 48–9. (in Russian).
54. Trukhmanov A. S., Ivashkina N. Yu. Eozinofil'nyy ezofagit. [Eosinophilic esophagitis]. *Ratsional'naya farmakoterapiya zabollevaniy organov pishchevareniya*. Pod. red. Ivashkina V.T., 2-ye izd., M.: Littera; 2011: 267–9. (in Russian).
55. Kinoshita Y., Furuta K., Ishimura N., Ishihara S., Sato S., Maruyama R. et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol*. 2013; 48: 333–9.
56. Kinoshita Y., Ishimura N., Oshima N., Ishihara S. Systematic review: eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 8433–40.
57. Shimura S., Ishimura N., Tanimura T., Yuki T., Miyake T., Kushiya Y. et al. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. *Digestion*. 2014; 90: 49–57.
58. Ishimura N., Furuta K., Sato S., Ishihara S., Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28: 1306–13.
59. Ishihara S., Shoda T., Ishimura N., Ohta S., Ono J., Azuma Y. et al. Serum biomarkers for the diagnosis of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *Intern Med*. 2017; 56: 2819–25.
60. Turnbull J., Adams H., Gorard D. The Diagnosis and Management of Food Allergy and Food Intolerances. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 3–25.
61. Bird J., Lack G., Perry T. Clinical Management of Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3: 1–11.
62. Okimoto E., Ishimura N., Okada M., Izumi D., Mikami H., Aimi M. et al. Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia. *Dig Endosc.* 2017; 29: 49–56.
63. Ali M.A., Lam-Himlin D., Valtaggio L. Eosinophilic esophagitis: a clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc.* 2012; 76: 1224–37.
64. Nielsen J.A., Lager D.J., Lewin M., Rendon G., Roberts C.A. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 515–20.
65. Hirano I. Eosinophilic esophagitis — What do we know after 15 years? Brief summary of AGA PG course. 2010.
66. Salek J., Clayton F., Vinson L., et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41(12): 1288–95.
67. Vorontsov I.M., Matalygina O.A. Bolezni, svyazannyye s pishchevoy sensibilizatsiyey u detey. [Diseases associated with food sensitization in children]. Leningrad: Meditsina; 1986. (in Russian).
68. Vorontsov I.M., Matalygina O.A. Diagnostika i diyetoterapiya pishchevoy allergii u detey. [Diagnosis and diet therapy of food allergies in children]. Uchebno-metodicheskoye posobiye dlya vrachey. SPb.; 1996. (in Russian).
69. Matalygina O.A. Nekotoryye voprosy kliniki i diagnostiki pishchevoy sensibilizatsii u detey. [Some issues of the clinic and the diagnosis of food sensitization in children]. Avtoref. diss... kand. med. nauk. LPMI. Leningrad; 1980. (in Russian).

ВОЗМОЖНОСТИ ДИЕТОТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Анна Никитична Завьялова, Александр Вадимович Гостимский,
Виктор Николаевич Федорец

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Анна Никитична Завьялова — к. м. н., доцент кафедры Общей медицинской практики, врач-диетолог Клиники Университета. E-mail: anzavjalova@mail.ru

Резюме: Изменение образа жизни пациента с хронической болезнью почек (ХБП) — ключевой момент в реабилитации этих больных. При прогрессировании ХБП нарастают гастроэнтерологические проблемы, ухудшается нутритивный статус пациента. Особенно заметна стагнация в детском возрасте. В статье представлены варианты коррекции белково-энергетической недостаточности для пациента на додиализной стадии ХБП и во время диализа. Детально рассмотрено изменение образа жизни. Даны рекомендации по употреблению белка, натрия, калия, фосфора, железа, витаминов и энергетической ценности рациона с выбором продуктов и блюд. Таблицы, представленные в статье, имеют практический интерес. Отражены стартовые позиции элиминационной диеты для амбулаторного и стационарного пациента.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, нутритивный статус, диетологическая коррекция.

POSSIBILITIES OF DIET THERAPY IN CORRECTING THE NUTRITIONAL STATUS OF CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (LITERATURE REVIEW)

© Anna N. Zavyalova, Alexander V. Gostimsky, Victor N. Fedorets

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 94100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Anna N. Zavyalova — candidate of medical sciences, associate professor of the Department of General Medical Practice, dietitian of the University Clinic. E-mail: anzavjalova@mail.ru

Summary: Changing of the patient's lifestyle with chronic kidney disease (CKD) — the key point in the rehabilitation of these patients. With the progression of CKD, gastroenterological problems increase, and the patient's nutritional status worsens. Especially noticeable is the stagnation in childhood. The article presents the options for correcting protein-energy deficiency for a patient at the predialysis stage of CKD and during dialysis. The review of lifestyle changes is considered in details. Recommendations for the use of protein, sodium, potassium, phosphorus, iron, vitamins and energy value of the diet with a choice of products and dishes are given. The tables presented in the article are of practical interest. The starting positions of the elimination diet for outpatient and inpatient patients are reflected.

Key words: children, chronic kidney disease, nutritional status, diet quality.

Рекомендации по питанию больных с почечной патологией в настоящее время очень разноплановы. Опрос среди детских и взрослых нефрологов, проходивший с 2016 по

2017 гг., выявил дефицит знаний диетологии пациентов с заболеваниями почек. Многие практикующие врачи отмечали необходимость обучения специфическому «почечному» пита-

нию, обучающих ресурсов и учебных материалов [1].

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это снижение их функции в течение трёх месяцев или более независимо от этиологии. Структурные или функциональные нарушения почек определяются лабораторно-инструментальными методами исследования и могут быть со снижением или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), с наличием или без признаков повреждения почек. ХБП может быть как обобщающим термином, так и самостоятельным диагнозом. Таким образом, расширяется понятие «хроническая почечная недостаточность» за счёт оценки начальных стадий заболеваний почек, что позволяет раньше начать превентивные мероприятия и затормозить ухудшение почечных функций. Несмотря на многообразие этиологических факторов, большинство хронических заболеваний почек имеют единый механизм прогрессирования, а морфологические изменения в почках при почечной недостаточности однотипны и сводятся к преобладанию фибропластических процессов с замещением функционирующих нефронов соединительной тканью и сморщиванию почек. Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят как нижняя граница нормы. Для диагностики ХБП значение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов [2, 3, 4].

Выделяют 5 стадий ХБП в зависимости от СКФ (табл. 1). С усугублением повреждения почек ухудшается качество жизни пациента. Присоединяются симптомы диспепсии: сухость и горечь во рту, изменяется вкус, ухудшается аппетит, вплоть до полного его отсутствия, тошнота, периодическая рвота, хроническая диарея. Избирательность и ограничения в еде, ведут к снижению энергопотребления, к дефициту питания, и, как следствие, к задержке роста и развития детей. Появляются признаки нутриентной недостаточности: сухость и шелушение кожных покровов, длительная кровоточивость мелких эскориаций. Кожа и слизистые оболочки становятся бледными с желтушным оттенком. С третьей стадии ХБП у большинства пациентов диагностируется белково-энергетическая недостаточность (БЭН), задержка линейного роста и прогрессирование нутритивного дефицита [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Оценка нутритивного статуса у детей с ХБП проводится стандартными методами: антропометрия, определения индекса массы тела (ИМТ), выявление компонентного состава тела

Таблица 1

Стадии хронической болезни почек

Стадия	Характеристика	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	Повреждение почек с повышенной или нормальной СКФ	90 и более
2	Повреждение почек с легким снижением СКФ	89–60
3	Умеренное снижение СКФ	59–30
4	Выраженное снижение СКФ	29–15
5	Почечная недостаточность	Менее 15

методом импедансометрии, контроль биохимического анализа крови. Отмечены положительные корреляции между антропометрическим методами оценки нутритивного статуса детей и данными импедансометрии. Авторы выявили задержку линейного роста детей у 56,3%, дефицит массы тела — у 23,6% пациентов, ожирение или избыток массы тела — у 10,9% детей подтвержден методом импедансометрии. Задержка роста и дефицит массы тела чаще имели место при 4-й и 5-й стадиях ХБП. В компонентном составе тела детей с низкой или нормальной массой тела отмечался более выраженный дефицит жира, реже — белка. У детей с избыточной массой и ожирением, как и у здоровых детей, преобладала жировая составляющая тела. Таким образом, избыток жировой массы может свидетельствовать о белковом голодании и развитии саркопении у пациентов с ХБП [7, 8, 10, 11, 12, 13, 14].

По данным компьютерной томографии тела, дети с терминальной стадией ХБП имели снижение мышечной массы на 19%, а увеличение подкожно-жировой клетчатки на 25,8%. Полученные данные свидетельствовали о саркопении и увеличении жировых запасов у пациентов с терминальной стадией органной недостаточности, что подтверждает идею физиологического механизма сохранения жира при потере мышечной массы. В данном случае саркопении развивается в результате активного катаболизма, потери белка через почечный барьер и сопутствующей мальабсорбции [12]. Ожидалось, что после трансплантации почки, дети будут расти лучше и догонят сверстников в физическом развитии. Однако у многих реципиентов с дефицитом массы тела и низким ИМТ еще до трансплантации улучшения нутритивного статуса не происходило. После трансплантации почки у детей с низким ИМТ и развившейся ранее БЭН сохранялся низкий ИМТ, замедление в z-score ИМТ, низкая скорость роста и хроническая гипоальбуминемия

через один и три года после трансплантации [8, 9, 15].

Несмотря на широкую доступность современных методов лечения и специально разработанного питания, невысокий рост, выявленный у 30–60% пациентов, все еще является основной проблемой для подростков с ХБП. Установлено, что чем глубже дефицит роста, тем выше смертность с увеличением на 14% при каждом снижении роста на 1 сигмальное отклонение. Кроме того, доказано, что люди с нарушениями роста имеют более низкую самооценку и трудности в адаптации, более низкое качество жизни [14, 15, 16]. У этих детей сохраняются анемия и дефицит витамина D. Высока частота инфекционных осложнений и госпитализаций пациентов, находящихся в нутритивном дефиците. При этом возможны стабилизация заболевания, нормализация роста и развития детей с ХБП, если будет уделяться должное внимание диетическим мерам еще до трансплантации почки [4, 8, 15, 16].

С прогрессированием ХБП изменяется качество жизни пациента. Плохое самочувствие утром и отсутствие желания идти в школу отмечали 17,3% детей с ХБП. Среди здоровых детей только 2,7 % не хотели учиться. Таким образом, почечная недостаточность способствует прогрессированию БЭН, задержке роста и развития, ухудшению качества жизни [16, 17].

Согласно Национальным стандартам по ведению пациентов с ХБП больным следует давать рекомендации по терапевтическому изменению образа жизни, в частности по диетотерапии: количеству белка, жира, соли, фосфора, калия, железа и жидкости в рационе [2, 3, 4, 16, 18, 19, 20, 21, 22]. У детей стандартами выведения из нутритивного дефицита и БЭН нагрузка белком превышает физиологические значения, что противоречит рекомендациям по ведению пациентов с ХБП [22, 23, 24]. Высокое потребление белка, особенно животного происхождения, ассоциируется со своеобразными гемодинамическими сдвигами в почках, которые выражаются в снижении почечного сосудистого сопротивления, нарастании почечного кровотока и гломерулярной ультрафильтрации. На этом фоне уменьшается коэффициент гломерулярной ультрафильтрации. Рекомендации по ведению пациента с ХБП в 3 стадии постулируют ограничить потребление белка [2, 3, 4, 20, 21]. На фоне повышенного потребления белка наблюдается нарастание конечных продуктов гликирования, которые запускают сложный каскад реакций, включающий генерацию активных форм кислорода: митоген-активируемых протеинки-

наз, протенкиназы С и активаторов транскрипции, нарастание экспрессии провоспалительных и профибротических субстанций, идет усугубление ацидоза [2, 3, 20, 21]. В связи с этим сформулированы диетические рекомендации пациентам с ХБП. В практике лечения больных в додиализных стадиях ХБП используется значительное количество вариантов диетических предписаний, связанных с ограничением поступления белка: 1–1,5 г на кг массы детям. Результаты применения малобелковых диет у взрослых для замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными [2, 3, 4, 22, 25]. Ф.И. Руснак и соавторы проанализировали предложенные диеты с 1986 по 1996 гг. со сроком соблюдения от полумесяца до трех лет. В выводах указано, что вегетарианская диета с ограничением белка до 0,7 г/кг со стероидрезистентным нефротическим синдромом ведет к снижению протеинурии, повышению альбумина в крови, предупреждению БЭН. Нутритивный дефицит прогрессирует при одновременном ограничении и белка, и соли в рационе. В то же время с лечебной целью назначали кетокислоты. Анализ накопленных данных дает основания полагать, что ограничение белка в рационе дает позитивный эффект почечного прогноза при ХБП [2, 3, 4, 29]. Включение в малобелковые диеты смеси эссенциальных аминокислот (кетокислот) и их кета аналогов приводит к замедлению прогрессирования ХБП [2, 3, 4, 22, 25, 26, 28].

ПОТРЕБНОСТИ В БЕЛКЕ

Высокобелковыми продуктами считают мясо, птицу, рыбу, яйца в среднесуточном ежедневном употреблении. Формирование рекомендаций следует начинать с выяснения пищевых пристрастий пациента, чтобы мягко, но в то же время настойчиво ограничить животный белок в рационе. Дети с высоким уровнем мочевины в сыворотке крови имеют плохой аппетит. Если пациенту предстоит проведение диализа, ограничивать белок в рационе не обязательно. Однако если стадия ХБП додиализная, рекомендовано ограничить белок в среднесуточном употреблении (табл. 2), [22, 30, 31].

Сокращение белка в рационе до 1 г/кг/сут. необходимо для минимизации белкового катаболизма. Аминокислоты, не используемые в белковом метаболизме, увеличивают вклад азота в продукцию мочевины. В ходе энтерального питания пациентов с ХБП необходимо учитывать переносимость и возможность гло-

Таблица 2

Потребности в белке детей разных возрастных групп в норме и при почечной патологии
[Pediatric Nutrition, 2014, Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08, Food and Nutrition Board, 2002]

Потребности в белке	Возраст							
	0–6 мес.	7–12 мес.	1–3 года	4–8 лет	9–13 лет		14–18 лет	
					мальчики	девочки	юноши	девушки
Методические рекомендации Минздрава России								
г/кг/ сут	2,2–2,6	2,6						
г/ сут			36–42	54	63	63	75–87	69–75
Нормы для здоровых детей и подростков								
г/кг/сут	1,5	1,5	1,1	0,95	0,95	0,95	0,85	0,85
г/сут	9,1	11	13	19	34	34	52	46
Додиализная стадия								
г/кг/сут	2,2	1,5	1,1	0,95	0,95	0,95	0,85	0,85
Гемодиализ								
г/кг/сут	2,6	2,0	1,6	1,6	1,4	1,4	1,3	1,3
Перитонеальный диализ								
г/кг/сут	3,0	2,4	2,0	1,8–2,0	1,8	1,8	1,5	1,5
* — употребление белка увеличиваем приблизительно на 0,4 г/кг/сут на потери во время гемодиализа, ** — увеличение в виду потери белка во время перитонеального диализа.								

тать твердую пищу, или выбирать в соответствии с возрастом детские формулы, в отдельных случаях возможно применение парентерального питания коммерческими формулами с низким содержанием натрия, фосфора и белка. Уровень мочевины в сыворотке крови прямо пропорционален количеству употребляемого белка. Цель нутритивной поддержки — обеспечить необходимый энергетический и водный и электролитный баланс в организме с минимальным уровнем белка в рационе при надлежащем поступлении минералов, витаминов. Самая уязвимая группа в этом отношении — младенцы и дети раннего возраста. Прикорм детям раннего возраста вводим с ограничением животного белка: мяса, рыбы. Необходимые для роста макро-, микроэлементы и витамины младенцы получают с грудным молоком, в последующем с заменителями грудного молока и кашами промышленного приготовления. С ростом ребенка необходимо составлять рацион из продуктов с низким содержанием белка (табл. 3), исключать или ограничивать блюда с высоким содержанием белка. Молочно-растительные блюда в рационе детей должны преобладать, выбор за продуктами с низким содержанием белка.

Если детей с ХБП не ограничивать в потреблении белка, то оно превысит 120–150% от рекомендуемых норм потребления, что приведет к прогрессированию болезни. Один из важных аспектов — это ацидоз, развивающийся в организме, в виду катаболизма белков, вреден для костей и роста в целом.

ПОТРЕБНОСТИ В НАТРИИ

В исследованиях рационов питания детей с ХБП, особенно на поздних 4–5-й стадиях, выявляется избыточное употребление натрия с пищей [16, 25, 32]. Значительный вклад в потребление натрия с диетой вносят продукты фаст-фуда, полуфабрикаты для микроволновой печи, снековое питание, в частности чипсы. Пациентам с любой почечной патологией рекомендовано снижение содержания натрия в среднесуточном рационе. Наиболее эффективно в диетическом плане у детей изменение стиля жизни всей семьи. Пища должна быть несоленой. Следует исключить из рациона продукты с высоким содержанием натрия:

1. «Удобные» продукты питания: замороженные, упакованные, консервированные, включая: пиццу, макароны с сыром, тушеное мясо, спагетти, буррито.
2. Вяленое, соленое, копченое, консервированное мясо, ветчину, солонину, копченую или соленую свиную грудинку, соленое сало, бекон, соусы, хот-доги, сосиски, консервированного тунца, соленого лосося и сардины.
3. Плавленые сыры и сырные спреды, пахту.
4. Консервированные или замороженные супы, бульонные кубики, сухие инстантные супы.
5. Соленые крекеры и снековая еда, как картофельные чипсы.
6. Консервированные овощи, овощные соки, или замороженные соленые овощи, это ка-

Таблица 3

Химический состав продуктов [Скурихин И. М., Тутельян В. А., справочник]

Продукт, вес	Белок, г	Жир, г	Углеводы, г	Энергия, ккал
Продукты с высоким содержанием белка				
Яйцо вареное, 40 г	5,1	4,6	0,3	63
Омлет, 75 г	8,48	8,93	1,8	119,3
Рыба, зубатка отварная, 100 г	19	5,1	0	122
Рыба пикша отварная, 100 г	23,95	6,7	0,34	157,5
Мясо говядины отварной, 100 г	25,8	16,8	0	254
Мясо индейки отварной, 100 г	23,6	19,8	0	273
Мясо кури, 100 г	22,6	17	0	244
Мясо свинины отварной, 100 г	22,5	31,5	0	373
Продукты с низким содержанием белка				
Молоко коровье, 100 мл	2,8	3,2	4,1	56,4
Молоко козье, 100 мл	2,9	2,5	4,2	50,9
Смесь 0–6 мес, 100 мл	1,24	3,57	7,46	67
Хлебобулочные изделия низкобелковые, 100 г	0,23	2,7	19,4	105
Сухая смесь Оладышек низкобелковая в 100 г	0,9	2	55,5	88
Вермишель низкобелковая в 100 г	0,15	0,1	12	50
Бурый рис отварной, 100 г	2,6	1,1	32,1	141
Крупа овсяная, 100 г	2	1,45	12,5	72
Каша кукурузная на воде, 100 г	1,64	2,24	15	83,2
Картофель+сл. масло, 100 г	1,90	4,40	14,20	106,00
Цв. капуста+смет. соус, 100 г	1,40	1,60	6,90	48,00

сается и домашней и промышленной консервации.

Разрешены для использования в рационе свежемороженые продукты с низким содержанием натрия; свежее или свежемороженое натуральное мясо, без добавления соусов или соли; несоленые сыры (рикотта, моцарелла, сливочный или творожный сыр), домашние самодельные супы, сваренные без добавления соли и бульонных кубиков; свежеприготовленные макароны или каши, приготовленные также без соли; несоленые чипсы, кренделя; несоленый попкорн или крекеры; свежие или свежемороженые овощи, без добавления соли, консервированные овощи без добавления соли или соусов. Поставщиком неучтенных йонов натрия могут быть продукты с усилителем вкуса — моноглутаматом натрия [2, 3, 4, 22, 30, 32]. Высокий уровень поступления хлорида натрия с пищей ассоциируется с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, служит важной детерминантой повреждения почек и сердца. Повреждающее действие высокосолевого диет на целевые органы не исчерпывается их влиянием на системную гемодинамику. По-видимому, он может реализовываться механизмами,

не связанными напрямую с ростом системного артериального давления [2, 3, 4, 22, 30, 31, 33]. Эпидемиологические и клинические наблюдения показали эффективность диетической добавки кальция и калия для контроля за снижением артериального давления. Однако при ХБП в более поздних стадиях дотации диетическим калием опасны [2, 3, 4, 22]. Потребности в минералах даны в таблице 4.

ПОТРЕБНОСТИ В КАЛИИ

Соки, фрукты, овощи и орехи вносят наиболее значительный вклад калия в диету. Растительные продукты могут обеспечить значительное поступление калия, что необходимо избегать у детей с ХБП. Необходимо исключить из рациона богатые калием апельсиновый, морковный сок, авокадо, бананы, мускусную дыню, сухофрукты (изюм, курагу, сушеные бананы, и др.), апельсины, картофель, сладкий картофель, томаты, шоколад, чечевицу, жареные семечки и орехи (табл. 5) [29]. Скрытые (неучтенные) йоны калия можно получить с продуктами и блюдами промышленного приготовления в виде непищевых добавок):

Таблица 4

Сравнение потребности в макронутриентах детей по данным разных рекомендаций [Pediatric Nutrition, 2014, Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08, Food and Nutrition Board, 2002]

Вещество	Возраст							
	0–6 мес	7–12 мес	1–3 года	4–8 лет	9–13 лет мальчики	9–13 лет девочки	14–18 лет юноши	14–18 лет девушки
МР 2008 г [29]								
Натрий, г/сут	0,2–0,28	0,35	0,5	0,7–1,0	1,0	1,1–1,3	1,1–1,3	1,1–1,3
Калий, мг/сут	–	–	0,4	0,6–0,9	1,5	2,5	1,5	2,0
Кальций, мг/сут	400–500	600	800	900–1100	1200	1200	1200	1200
Фосфор, мг/сут	–	–	–	–	–	–	–	–
Американская академия [30]								
Натрий, г/сут	0,12	0,37	1	1,2	1,5	1,5	1,5	1,5
Калий, мг/сут	0,4	0,7	0,3	3,8	4,5	4,7	4,5	4,7
Кальций, мг/сут	210	270	500	800	1300	1300	1300	1300
Фосфор, мг/сут	100	275	460	500	1250	1250	1250	1250

Таблица 5

Содержание калия в отдельных продуктах (мг/ 100 г продукта) [Скурихин И.М., Тутельян В.А., справочник], дополнено авторами

Продукт	Калий, мг/100 г	Продукт	Калий, мг/100 г
Абрикос	305	Апельсин	197
Семена подсолнечника	647	Арбуз	64
Соя	1607	Манная крупа	130
Отруби пшеничные	1260	Перловка	172
Фасоль	1100	Пшено	211
Какао бобы	747	Рис	100
Морская капуста	970	Молоко	146
Картофель	568	Мука пшеничная	122
Детское молочко, формулы № 3, 4 для детей старше 12 мес	97,0–120,0	Заменители грудного молока для детей от 0 до 6 мес	57,0–66,0

1. Е 326 — лактат калия, регулятор кислотности, эмульгатор, заменитель соли, влагоудерживающий агент.
2. Е 336 тартрат калия — виннокислый калий (антиоксидант — натуральная винная кислота, обработанная калиевой щелочью или карбонатом калия).
3. Е 337 — тартрат калия-натрия (антиоксидант).
4. Е 508 — хлорид калия, аналог поваренной соли.
5. Е 515 — сульфат калия (подкормка для хлебопекарных дрожжей).

Низкое содержание калия выявлено в яблочном и клюквенном соке, яблоках, винограде, персиках, грушах, ананасах, клубнике, арбузе, зеленых бобах, листовом салате, цуккини, хлебе, вареных макаронах и лепешках. Эти продукты разрешены в диете. Если в ежедневном питании есть ограничения, прием мультивитаминных препаратов поможет предотвратить микронутриентный дефицит [30].

Цельное молоко содержит 146,0 мг калия на 100 г продукта, в детском молочке (последующих формулах для детей старше 12–24 месяцев) от 97,0 до 120,0 мг на 100 мл, а в формулах заменителей грудного молока для детей до 6 месяцев — 57–66 мг на 100 мл готовой смеси.

ПОТРЕБНОСТИ В ФОСФОРЕ

Более 60% всего поступления фосфора обеспечивается молоком и молочными продуктами, мясом, курицей, рыбой, яйцами и орехами. Эти продукты также являются основными поставщиками белка в детском питании. Около 20% фосфора поступает за счет злаков и бобовых, 10% — с фруктами, 10% приходится на другие блюда и напитки. Целью диетического питания больных ХБП является ограничение поступления этих продуктов и использование продуктов, связывающих фосфаты. При этом

необходимы дотации кальция, так как ограничение продуктов, содержащих фосфор, автоматически ограничивает поступление кальция в организм. Биодоступность фосфора в блюдах различна. Высокая биодоступность фосфора в женском молоке за счет низкого содержания β -казеина, по сравнению с коровьим молоком. В формулах (заменителях грудного молока для детей от 0 до 6 месяцев) уровень фосфора на 100 мл — 27,0–30,0 мг. В растительных продуктах: пшенице, рисе и кукурузе — более чем 80%, а в зрелых картофельных клубнях — 35% общего фосфора представлено в виде фитиновой (инозитгексафосфорной) кислоты (табл. 6).

Важно ежедневно считать не только калорийность и количество употребленного белка с продуктами, но считать суммарное число минеральных компонентов пищи. Стартовые позиции элиминационной диеты для амбулаторных пациентов и находящихся в стационаре представлены в таблице 7 [22].

Таблица 6

Содержание фосфора в отдельных продуктах
[Скурихин И.М., Тутельян В.А., справочник]

Продукт	Фосфор, мг/100 г продукта
Дрожжи	1700
Отруби пшеничные	950
Плавленный сыр	430–730
Сыр	500–600
Фисташки	400
Соя	603
Яичный желток	542
Смеси для детей от 0 до 6 мес	27,0–30,0

Дотации рациона растворами соды (натрия бикарбонатом или натрия цитратом) необходимы от 22 ммоль/л и более, в зависимости от кислотно-основного состояния сывотки.

Таблица 7

Стартовые позиции элиминационной диеты при хронической болезни почек

Возможный диетический вариант	Описание	Вес	Амбулаторный больной	Стационарный пациент с отеками
Натрий				
3–4 г натрия, ранее соль не добавляли	Пищу готовим с небольшим количеством соли. Исключить из рациона продукты с высоким содержанием натрия	<20	Начать с 2 г/сут	1 г/сут
Выше описанный вариант диеты автоматически снизит употребление жиров у большинства детей (исключили из рациона чипсы, хотдоги, пицу)				
2 г	Не солим пищу при приготовлении. Исключить из рациона продукты с высоким содержанием натрия	>20 кг	Начать с 3 г/сут	2 г/сут
1 г	Не солим пищу при приготовлении. Используем в диете продукты только с низким содержанием натрия.			
Калий				
Исключаем продукты с высоким содержанием калия	Снижаем употребление, или исключаем из рациона продукты и блюда с высоким содержанием калия	Исключаем продукты, напитки и блюда с высоким содержанием калия. Обычно лимитируем блюда в составе которых есть картофель, бананы, апельсиновый сок. Контролируем уровень калия в сыворотке крови. Корректируем ацидоз, кровоточивость и другие потенциально возможные причины повышения калия.		
Фосфор				
800 мг/сут	Высокое потребление может быть ограничено 220 мл молока в день или эквивалентом сыра, йогурта, мороженого, фасоли или орехов	Начинаем с 800 мг в день, детям раннего возраста дозировку уменьшаем. Младенцам необходим более высокий уровень фосфора в сыворотке крови для нормальной минерализации костей. Употребление фосфора снижается параллельно со снижением белка в рационе. Кальций даем дополнительно.		
600 мг/сут	Полностью исключаем из рациона молоко и молочные продукты, фасоль, орехи, и шоколад			

ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАЦИОНА

Обычно энергетическая ценность рациона детей с ХБП недостаточная из-за отсутствия аппетита, избирательности в еде, гастроинтестинальных осложнений. Ограничения в еде приводят к развитию БЭН и задержке роста. Потребности организма на разных возрастных этапах жизни ребенка как страдающего ХБП, так и здорового должны соответствовать нормативам по возрасту, а в случае развития ХБП находится в диапазоне от 100 до 120% от физиологической нормы. При этом потребление белка в рационе должно быть сокращено, что ведет за собой увеличение квоты жира и углеводов в среднесуточном рационе. Строгий подсчет потребляемого белка необходим на любом возрастном этапе у детей, в виду замедления скорости роста при его избыточном ограничении.

ПОТРЕБНОСТИ В ВИТАМИНАХ, ЖЕЛЕЗЕ И ДРУГИХ МИНЕРАЛАХ

Отсутствие аппетита, сокращение белка в рационе приводят к снижению энергетической плотности питания, и, соответственно, дефициту макро- и микронутриентов. Усугубление ситуации обеспеченности по минорным компонентам пищи сопровождается усилением дисфункции почек и снижении СКФ. Наиболее дефицитны по фолатам, железу, цинку были дети в группе СКФ ниже 75 мл/мин/1,73 м² по сравнению с группой СКФ выше 75 мл/мин/1,73 м². Учитывая частое развитие анемии у детей с прогрессирующей ХБП, необходим контроль за гемоглобином, уровнем эритроцитов и обеспеченностью железом организма [5, 22, 33].

Выявлен низкий уровень фолатов, аскорбиновой кислоты, рибофлавина, пиридоксина, кальция, что свидетельствует о низком абсолютном количестве этих питательных веществ в их рационе, независимо от потребления калорий. Обязательны дотации по отдельным витаминам и минералам под контролем их уровня в сыворотке крови. Необходимо помнить, что дотации витамином А (ретинолом) у детей с ХБП необходимо избегать, при накоплении он может давать интоксикацию. Дотации по витамину Е (токоферолу) не должны превышать физиологических норм [5, 22, 33]. Особое внимание фолатам, при их дефиците снижается эффективность вводимого эритропоэтина. Дотации тиамином, фолатами и витамином В₁₂ улучшают концентрацию гомоцистеина у пациентов со здоровыми почками, но нет данных

такой эффективности витаминов у детей с ХБП. Гипергомоцистеинемия может быть маркером развивающегося кардиологического осложнения.

Имеет место дефицит транспортера жирных кислот — карнитина. Дотации карнитином улучшают эффективность терапии гиперлипидемии и анемии. Исследования в этой области очень сложно интерпретировать в виду разности в дозировках, времени дотации и методологии, поэтому дотации не могут быть рутинными. Что касается других минералов и витаминов, дотации желательны под контролем концентрации в сыворотке крови.

Противоположные рекомендации в отношении витамина D. Особая роль у детей с ХБП принадлежит витамину D, учитывая субнормальную или низкую обеспеченность здоровой популяции детей этим витамином [7]. Превращение в активные метаболиты 1,25 витамин D происходит в основном в почках, комбинация низкого поступления и дефицита почечной ткани для активации приводит к негативным последствиям. Обязательно обогащение рациона добавками кальция и активными метаболитами витамина D, под контролем уровня кальция, фосфора и паратгормона в сыворотке крови [22]. Рекомендовано не менее 20 мкг ежедневно. Дотации омега 3 жирными кислотами желательны, в виду опосредованного противовоспалительного действия последних.

Режим употребления жидкости соблюдается индивидуально в зависимости от наличия или отсутствия отека у пациентов. Общее правило для употребления жидкости сохраняется: на 1 ккал еды — 1 мл жидкости.

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СМЕСИ ДЛЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Для купирования белково-энергетической недостаточности у пациентов с ХБП на рынке позиционируются энтеральные питательные смеси типа «Нефро», характеризующиеся пониженным содержанием калия, натрия, фосфора, а в некоторых из них с повышенным содержанием отдельной незаменимой для этой категории пациентов аминокислоты — гистидина. По своему химическому составу продукты различны и применяться должны в соответствии с назначением. Смеси богатые белком (5–7 г белка на 100 мл готовой смеси) — для пациентов, получающих гемо- или перитонеальный диализ. Высококалорийные формулы с низким содержанием белка можно встроить в структу-

Таблица 8

Химический состав, представленных на рынке России смесей для пациентов с почечной патологией

Химический состав	Нутриен нефро	Нутрикомп дринк Ренал	Ренилон	Фрезубен Ренал	Пептопротэн нефро на 100 г порошка
Белок, г	2,3	7	7,3	3	17(8 гидролизат)
Гистидин, г	0,14	0,2	—	—	—
	—	—	—	—	Азот 4,48
Жир, г	4,6	9,6	10	8,9	17, растит, омега 3 0 1,2, 6-3,6
СЦТ % *	50%	—	—	29	12,2
Углеводы, г	12,3	20,6	20	26,4	55
Пищевые волокна, г	—	1,7	—	1,2	3 пектин
Энергия, ккал	100	200	199	200	441
Натрий, мг	42	85	59	68	160
Калий, мг	52	106	22	100	105
Хлориды, мг	63	101	11	62	—
Фосфор, мг	31	69	3	55	120
Кальций, мг	63	137	9	84	96
Магний, мг	21	69	1	20	21
Железо, мг	0,7	1,9	2	2	3
Цинк, мг	0,7	2	2	1,8	0,8
Медь, мкг	75	225	400	200	266
Йод, мкг	7,5	30	28	20	—
Селен, мкг	3,5	10	16	10	4,1
Ретинол (А), мкг	44	160	0,5 мг, каротиноиды	48	—
Кальциферол (D), мкг	0,1	2,5	—	1	—
Токоферолы (Е), мг	0,4	3,5	5	3	40
Филлохиноны (К), мкг	3,1	14	11	10,5	28,5
Тиамин, В ₁ , мг	0,1	0,3	0,3	0,26	0,09
Рибофлавин (В ₂), мг	0,1	0,4	0,4	0,3	0,3
Ниацин, мг	0,8	3,4	3,6	3,4	—
Пантотеновая кислота (В ₅), мг	0,3	1,2	1,1	1,2	1,3
Пиридоксин (В ₆), мг	0,1	0,4	1	0,67	0,5
Фолиевая кислота (В ₉), мкг	10	80	100	100	53
Цианокабаламин, (В ₁₂), мкг	0,15	0,6	0,47	0,6	75
Биотин, мкг	6,3	10	8	12	13
Аскорбиновая кислота (С), мг	3,6	20	6	10	10,4
Холин, мг	21	64	40	55	28,5
Карнитин, мг	—	16	15	10	155
Таурин, мг	—	16	15	20	—
Осмолярность, мОсм/л	250	430	410	500	—
Примечание	Сухой продукт	Готовый продукт, пластиковая бутылка 200 мл (14 г белка)	Готовый продукт, пластиковая бутылка 125 мл (9,1 г белка)	Готовый продукт, пластиковая бутылка по 200 мл (6 г белка)	Янтарная кислота 59. Никаиномид 2. Соевый порошок банка 400 г

ру рациона питания, с точным подсчетом белка в пище и на кг массы тела ребенка. Бездумное использование специализированных продуктов может привести к ускорению утраты функции почек. Все специализированные смеси для пациентов с почечной патологией можно применять для детей старше 5 лет (табл. 8) [35].

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что лечение пациентов с терминальными стадиями ХБП становится все более современным и эффективным, у детей этой группы уровень смертности все еще в 30 раз выше, чем у здоровых сверстников [5]. Обычной

причиной смерти этой категории пациентов являются сердечно-сосудистые осложнения. Одной из основных проблем у пациентов, находящихся на додиализной стадии, на поддерживающем диализе, является недоедание и нарушение роста, что является одним из неблагоприятных прогностических факторов смертности.

Снижение аппетита может быть причиной недоедания и задержки роста у детей, а следовательно, приводить к физическому, эмоциональному и социальному стрессу. Пациентам с потенциальным или значительным риском недоедания необходим контроль антропометрии и нутритивного статуса. Для предотвращения ухудшения роста и развития, а также улучшения состояния питания у детей с ХБП необходимы систематические усилия по диетической коррекции, особенно по повышению аппетита и сбалансированности рациона питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nelms C.L., Johnson E., Peseski S. Determination of Renal Nutrition Training and Education Need for Pediatric-Focused and Adult-Focused Clinicians The North American Pediatric Renal Nutrition Education Survey (NAPRNES). *J. of Renal Nutrition*. 2018;29(2): 91–6. DOI: 10.1053/j.jrn.2018.05.009
2. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16(1): 89–115.
3. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Под ред. А.В. Папаяна, Н.Д. Савенковой. СПб.: Левша; 2008.
4. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
5. Akchurin Oleh M. Chronic Kidney Disease and Dietary Measures to Improve Outcomes. *Pediatric clinics of north America*. 2019; 66(1): 247. DOI: 10.1016 /j.pcl.2018.09.007.
6. Esmaeili M., Rakhshanizadeh F. Serum Trace Elements in Children with End-Stage Renal Disease. *Journal of renal nutrition*. 2019; 29(1): 48–54. DOI: 10.1053/j.jrn.2018.05.005.
7. Silverstein Douglas M. Growth and Nutrition in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6(205). DOI: 10.3389/fped.2018.00205.
8. Wang Ke, Jiang Yeping, Lai Yutin et al. Nutrition imbalance in Chinese chronic kidney disease children. *Pediatrics international*. 2018; 60(9): 849–54. DOI: 10.1111/ped.13642.
9. Ku Elaine, Kopple Joel D., McCulloch Charles E. et al. Associations Between Weight Loss, Kidney Function Decline, and Risk of ESRD in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *American journal of kidney diseases*. 2018; 71(5): 648–56. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.013.
10. Vega Molly Wong, Srivaths Poyyappakkam R., Air Displacement Plethysmography Versus Bioelectrical Impedance to Determine Body Composition in Pediatric Hemodialysis Patients. *Journal of renal nutrition*. 2017; 27(6): 439–44. DOI: 10.1053/j.jrn.2017.04.007
11. Dilek Yilmaz, Ferah Sönmez, Sacide Karas et al. Evaluation of nutritional status in children during predialysis, or treated by peritoneal dialysis or hemodialysis. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2016; 62: 178–84. Doi: 10/1093/tropej/fmv094
12. Mangus Richard S., Bush Weston J., Miller Christina et al. Severe Sarcopenia and Increased Fat Stores in Pediatric Patients With Liver, Kidney, or Intestine Failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017; 65(5): 579–83. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001651.
13. Прометная Г.А., Батюшин М.М., Бондаренко Н.Б. Значение активности показателей аутофагии, апоптоза и внутриклеточной деградации белка для раннего выявления синдрома недостаточности питания у больных с хронической болезнью почек пятой стадии, получающих гемодиализ: результаты проспективного исследования «случай–контроль». *Педиатр*. 2018; 9(6): 29–36.
14. Stanczyk M., Miklaszewska M., Zachwieja K. et al. Growth and nutritional status in children with chronic kidney disease on maintenance dialysis in Poland. *Advances in Medical Sciences*. 2016; 61(1): 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.09.004>
15. Sgambat K., Cheng YI, Charnaya O. The prevalence and outcome of children with failure to thrive after pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2019; 23(1). DOI: 10.1111/petr.13321
16. Nelms Christina L Optimizing Enteral Nutrition for Growth in Pediatric Chronic Kidney Disease (CKD). *Frontiers in pediatrics*. 2018; 6(214). DOI: 10.3389/fped.2018.00214
17. Richardson Kelsey L., Weiss Noel S., Halbach Susan. Chronic School Absenteeism of Children with Chronic Kidney Disease. *Journal of pediatrics*. 2018; 199: 267–71. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.031.
18. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология*. 2004; 8(2): 14–34.
19. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Григорьева Н.Д. и др. Лечебное питание на различных стадиях хронической болезни почек. *Нефрология и диализ*. 2007; 9(2):118–36.
20. Uribarri J., Tuttle K.R. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(6): 1293–99.
21. Wesson D.E., Nathan T., Rose T. et al. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int*. 2007; 71(3): 210–21.
22. Pediatric Nutrition. 7 th Edition by the American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Edditor: Ron-

- ald E. Kleinman, Franc R. Greer. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014: 1477.
23. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России; 2019.
 24. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации. Союз педиатров России [и др.]. 2-е изд., испр. и доп. М.: ПедиатрЪ; 2016: 36.
 25. Руснак Ф.И., Конь И.Я. Проблема применения диет со сниженным содержанием белка у детей с нефротическим синдромом. Вопросы детской диетологии. 2003; 1(4): 35–8.
 26. Mitch W.E. Dietary therapy in CKD patient — the current status. *Am J Nephrol.* 2005; 25(1): 7–8.
 27. Prakash S., Pande D.P., Sharma S. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *Ren Nu.* 2004; 14(2): 89–96.
 28. Teschan P.E., Beck G.J., Dwyer J.T. et al. Effect of a ketoacidaminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. *Clin Nephrol.* 1998; 50(5): 273–83.
 29. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). Система ГАРАНТ: <http://base.garant.ru/2168105/#ixzz5iSLFNWpa>.
 30. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington, DC: The National Academies Press; 2002.
 31. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания. Справочник. М.: ДеЛи принт; 2007: 276.
 32. Hyerang Kim, Hyunjung Lim, Ryowon Choue. Compromised Diet Quality is Associated with Decreased Renal Function in Children with Chronic Kidney Disease. *Clin Nutr Res.* 2014; 3: 142–9. <http://dx.doi.org/10.7762/cnr.2014.3.2.142> pISSN2287–3732 eISSN2287–3740
 33. Hyerang Kim, Hyunjung Lim, Ryowon Choue. Compromised diet quality is associated with decreased renal function in children with chronic kidney disease. *Clin Nutr Res.* 2014; 3: 142–9. <http://dx.doi.org/10.7762/cnr.2014.3.2.142>.
 34. Andrew M. South, Bonnie Fainman, Scott M. Sutherland, and Cynthia J. Wong. Children Tolerate Intradialytic Oral Nutrition. *J Ren Care.* 2018 March; 44(1): 38–43. DOI: 10.1111/jorc.12226.
 35. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В. и др. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей. *Педиатр.* 2017; 8(6): 105–13.
- ## REFERENCE
1. Nelms C.L., Johnson E., Peseski S. Determination of Renal Nutrition Training and Education Need for Pediatric-Focused and Adult-Focused Clinicians The North American Pediatric Renal Nutrition Education Survey (NAPRNES). *J. of Renal Nutrition.* 2018; 29(2): 91–6, DOI: 10.1053/j.jrn.2018.05.009
 2. Natsional'nyye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnyye printsiipy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu. [Chronic kidney disease: the basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches]. *Nefrologiya.* 2012; 16(1): 89–115. ISSN15616274 (in Russian).
 3. Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta. [Clinical nephrology of childhood]. *Rukovodstvo dlya vrachey.* Pod red. A.V. Papayana, N.D. Savenkovoy. SPb.: Levsha; 2008. (in Russian).
 4. Nefrologiya. [Nephrology]. *Natsional'noye rukovodstvo.* Pod red. N.A. Mukhina. M.: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian).
 5. Akchurin Oleh M. Chronic Kidney Disease and Dietary Measures to Improve Outcomes. *Pediatric clinics of north America.* 2019; 66(1): 247. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.007.
 6. Esmaeili M., Rakhshanizadeh F. Serum Trace Elements in Children with End-Stage Renal Disease. *Journal of renal nutrition.* 2019; 29(1): 48–54. DOI: 10.1053/j.jrn.2018.05.005.
 7. Silverstein Douglas M. Growth and Nutrition in Pediatric Chronic Kidney Disease. *Frontiers in pediatrics.* 2018; 6(205). DOI: 10.3389/fped.2018.00205.
 8. Wang Ke, Jiang Yeping, Lai Yutin et al. Nutrition imbalance in Chinese chronic kidney disease children. *Pediatrics international.* 2018; 60(9): 849–54. DOI: 10.1111/ped.13642.
 9. Ku Elaine, Kopple Joel D., McCulloch Charles E. et al. Associations Between Weight Loss, Kidney Function Decline, and Risk of ESRD in the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *American journal of kidney diseases.* 2018; 71(5): 648–56. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.08.013.
 10. Vega Molly Wong, Srivaths Poyyapakkam R., Air Displacement Plethysmography Versus Bioelectrical Impedance to Determine Body Composition in Pediatric Hemodialysis Patients. *Journal of renal nutrition.* 2017; 27(6): 439–44. DOI: 10.1053/j.jrn.2017.04.007
 11. Dilek Yilmaz, Ferah SÖnmez, Sacide Karas et al. Evaluation of nutritional status in children during predialysis, or treated by peritoneal dialysis or hemodialysis. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2016; 62: 178–84. Doi: 10.1093/tropej/fmv094
 12. Mangus Richard S., Bush Weston J., Miller Christina et al. Severe Sarcopenia and Increased Fat Stores in Pediatric Patients With Liver, Kidney, or Intestine Failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2017; 65(5): 579–83. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001651.

13. Prometnaya G.A., Batyushin M.M., Bondarenko N.B. Znachenie aktivnosti pokazateley autofagii, apoptoza i vnutrikletochnoy degradatsii belka dlya ran-nego vyavleniya sindroma nedostatochnosti pitaniya u bol'nykh s khronicheskoy bolezn'yu pochk pyatoy stadii, poluchayushchikh gemodializ: rezul'taty prospektiv-nogo issledovaniya «sluchay — kontrol'». [The value of the activity of autophagy, apoptosis and intracellular pro-tein degradation for the early detection of malnutrition in patients with fifth stage chronic kidney disease receiving hemodialysis: results of a prospective study "case is con-trol"]. *Pediatr.* 2018; 9(6): 29–36. (in Russian).
14. Stanczyk M., Miklaszewska M., Zachwieja K. et al. Growth and nutritional status in children with chronic kidney disease on maintenance dialysis in Poland. *Ad-vances in Medical Sciences.* 2016; 61(1): 46–51. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.09.004>
15. Sgambat K., Cheng YI, Charnaya O. The prevalence and outcome of children whith failure to thrive after pediatric kidney transplantation. *Pediatric Transplantation.* 2019; 23(1). DOI: 10.1111/petr.13321
16. Nelms Christina L Optimizing Enteral Nutrition for Growth in Pediatric Chronic Kidney Disease (CKD). *Frontiers in pediatrics.* 2018; 6(214). DOI: 10.3389/fped.2018.00214
17. Richardson Kelsey L., Weiss Noel S., Halbach Susan. Chronic School Absenteeism of Children with Chronic Kidney Disease. *Journal of pediatrics.* 2018; 199: 267–71. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.031.
18. Kucher A.G., Kayukov I.G., Yesayan A.M. i dr. Vli-yaniye kolichestva i kachestva belka v ratsione na deya-tel'nost' pochk. [Effect of quantity and quality of pro-tein in the diet on kidney activity]. *Nefrologiya.* 2004; 8(2): 14–34. (in Russian).
19. Kucher A.G., Kayukov I.G., Grigor'yeva N.D. i dr. Lechebnoye pitaniye na razlichnykh stadiyakh khron-icheskoy bolezn' pochk. [Clinical nutrition at various stages of chronic kidney disease]. *Nefrologiya i dializ.* 2007; 9(2):118–36. (in Russian).
20. Uribarri J., Tuttle K. R. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(6): 1293–99.
21. Wesson D.E., Nathan T., Rose T. et al. Dietary pro-tein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int.* 2007; 71(3): 210–21.
22. Pediatric Nutrition. 7 th Edition by the American Acad-emy of Pediatrics Committee on Nutrition. Edditor: Ron-ald E. Kleinman, Franc R. Greer. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2014: 1477.
23. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivani-ya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii. [National program for optimizing the feeding of children in their first year of life in the Russian Federation]. M.: Soyuz pediatrov Rossii; 2019. (in Russian).
24. Natsional'naya programma optimizatsii pitaniya detey v vozraste ot 1 goda do 3 let v Rossiyskoy Federatsii. [The national program for optimizing the nutrition of children aged 1 to 3 years in the Russian Federation]. Soyuz pe-diatrov Rossii [i dr.]. 2-yeizd., ispr. i dop. M.: Pediatr"; 2016: 36. (in Russian).
25. Rusnak F.I., Kon' I.YA. Problema primeneniya diyet so snizhennym soderzhaniyem belka u detey s nefroticheskim sindromom. [The problem of using diets with a reduced protein content in children with nephrotic syndrome]. *Vo-prosy detskoy diyetologii.* 2003; 1(4): 35–8. (in Russian).
26. Mitch W.E. Dietary therapy in CKD patient — the cur-rent status. *Am J Nefrol.* 2005; 25(1): 7–8.
27. Prakash S., Pande D.P., Sharma S. et al. Randomized, double- blind, placebo- controlled trial to evaluate effi-cacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *Ren Nu.* 2004; 14(2): 89–96.
28. Teschan P.E., Beck G.J., Dwyer J.T. et al. Effect of a ketoacidaminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanaly-sis of the MDRD feasibility study. *Clin Nephrol.* 1998; 50(5): 273–83.
29. Metodicheskiye rekomendatsii MP 2.3.1.2432–08. Normy fiziologicheskikh potrebnostey v energii i pish-chevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp nasele-niya Rossiyskoy Federatsii [Norms of physiological re-quirements for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation] (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 18 dekabrya 2008 g.) Sistema GARANT: <http://base.garant.ru/2168105/#ixzz5iSLFNWpa>. (in Russian).
30. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington, DC: The National Academies Press; 2002.
31. Skurikhin I.M., Tutel'yan V.A. Tablitsy khimicheskogo sostava i kaloriynosti rossiyskikh produktov pitani-ya. [Tables of the chemical composition and calories of Russian food]. *Spravochnik.* M.: DeLi print; 2007: 276. (in Russian).
32. Hyerang Kim, Hyunjung Lim, Ryowon Choue. Comprom-ised Diet Quality is Associated with Decreased Renal Function in Children with Chronic Kidney Disease. *Clin Nutr Res.* 2014; 3: 142–9. <http://dx.doi.org/10.7762/cnr.2014.3.2.142> pISSN2287–3732 eISSN2287–3740
33. Hyerang Kim, Hyunjung Lim, Ryowon Choue. Com-promised diet quality is associated with decreased renal function in children with chronic kidney disease. *Clin Nutr Res.* 2014; 3: 142–9. <http://dx.doi.org/10.7762/cnr.2014.3.2.142>.
34. Andrew M. South, Bonnie Fainman, Scott M. Suther-land, and Cynthia J. Wong. Children Tolerate Intradialyt-ic Oral Nutrition. *J Ren Care.* 2018 March; 44(1): 38–43. DOI:10.1111/jorc.12226.
35. Zav'yalova A.N., Gostimskiy A.V., Lisovskiy O.V. i dr. Enteral'noye pitaniye v palliativnoy meditsine u detey. [Enteral nutrition in palliative medicine in children]. *Pe-diatr.* 2017; 8(6): 105–13. (in Russian).

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ: ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ И ПРИНЦИПЫ ДИЕТОТЕРАПИИ

© Наталья Михайловна Богданова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Наталья Михайловна Богданова — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru

Резюме. Лактазная недостаточность — одна из форм дисахаридазной недостаточности, которая характеризуется снижением экспрессии или продукции фермента лактазы. Биологическую функцию данного фермента координирует ген лактазы (LCT), расположенный на длинном плече второй хромосомы (область 2q21). Его экспрессия регулируется промоторной областью, размещенной выше гена, от начала транскрипции лактазы в интроне соседнего гена MCM6, известного, как LCT C>T-13910 (rs4988235). Непереносимость лактозы — клинический синдром с совокупностью диспептических симптомов. В основе развития данного синдрома лежат, как генетически обусловленные состояния и заболевания, так и транзиторная морфофункциональная незрелость ферментных систем пищеварительного тракта младенцев, а также заболевания, приводящие к нарушению структуры энтероцита. Основной метод лечения непереносимости лактозы — диетотерапия, построение и длительность которой определяются факторами, которые приводят к манифестации симптомов интолерантности лактозы.

Ключевые слова: лактоза, лактаза, интолерантность, непереносимость лактозы, лактазная недостаточность, гиполактазия, алактазия, гипогалактия, генотип, фенотип, энзим, младенец, пробиотики, ферментированные молочные продукты, диетотерапия.

LACTASE DEFICIENCY AND INTOLERANCE TO LACTOSE: THE MAIN FACTORS OF DEVELOPMENT AND THE PRINCIPLES OF DIET THERAPY

© Natalya M. Bogdanova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Natalia M. Bogdanova — candidate of medical sciences, associate professor of the department of propaedeutics of childhood diseases with a course of general child care. E-mail: natasha.bogdanov@mail.ru

Summary. Lactase deficiency is a form of disaccharidase deficiency that is characterized by a decrease in the expression or production of the lactase enzyme. The biological function of this enzyme is coordinated by the lactase gene (LCT), located on the long arm of the second chromosome (region 2q21). Expression LCT is regulated by the promoter region located above the gene from the beginning of lactase transcription in the intron of the neighboring MCM6 gene, known as LCT C>T-13910 (rs4988235). Lactose intolerance is a clinical syndrome with a set of dyspeptic symptoms. The development of this syndrome is based on both genetically determined conditions and diseases, as well as transient morpho-functional immaturity of the enzyme systems of the digestive tract of infants, as well as diseases that lead to a violation of the structure of the enterocyte. The main method of treating lactose intolerance is diet therapy, the construction and duration of which are determined by factors that lead to the manifestation of symptoms of lactose intolerance.

Key word: lactose, lactase, intolerance, lactose intolerance, lactase deficiency, hypolactasia, alactasia, hypogalactia, genotype, phenotype, enzyme, infant, probiotics, fermented dairy products, diet therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Лактазная недостаточность или непереносимость лактозы — диагноз, который в последнее время стал популярным и его «широко» используют врачи. Однако, между этими терминами не только по определению, но и по сути, есть разница.

Лактазная недостаточность (ЛН) — наиболее частая форма дисахаридазной недостаточности, развивающаяся в результате снижения продукции фермента лактаза-флоризингидролаза энтероцитами слизистой оболочки тонкой кишки [1]. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей, принятый обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов России, уточняет, что лактазная недостаточность — это врожденное или приобретенное состояние, протекающее скрыто или манифестно [2]. Сокращение активности энзима бывает полным (алактазия) или частичным (гиполактазия).

Непереносимость лактозы (НЛ) — клинический синдром, при котором организм не способен переварить (мальдигестия) и усваивать (мальабсорбция) лактозу, характеризующийся абдоминальной болью, вздутием живота, метеоризмом, флатуленцией и диареей [3]. Одной из причин развития непереносимости лактозы, может быть ЛН.

ЛАКТОЗА И ЛАКТАЗА

Лактоза (β-галактозил-1,4 глюкоза) — основной дисахарид в молоке человека и других млекопитающих. Здоровый доношенный малыш способен «переварить и усвоить» около 60–70 г лактозы в сутки, что эквивалентно одному литру зрелого грудного молока. Часто, дети первых месяцев не могут полностью «утилизировать» молочный сахар, содержащийся в грудном молоке (физиологическая мальабсорбция лактозы). Негидролизированный в тонком кишечнике дисахарид поступает в толстый, где ферментируется, преимущественно, бифидобактериями с образованием воды, водорода, углекислого газа и короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Основная кислота, при бактериальном гидролизе лактозы грудного молока — молочная. Она оказывает защитное действие на целостность слизистой оболочки толстой кишки и благоприятно влияет на раннее развитие иммунитета у младенца [4].

Считается, что лактозосодержащие продукты, в первую очередь лактоза молоко, увеличи-

вают всасывание кальция, а соответственно, служат профилактикой формирования остеопороза [5].

Главный и единственный кишечный фермент, катализирующий гидролиз молочного сахара до глюкозы и галактозы, — лактаза-флоризингидролаза (LPH) или просто, лактаза.

Лактаза относится к семейству бета-галактозидаз и синтезируется только зрелыми энтероцитами. Наиболее высокая активность энзима приходится на середину тощей кишки. Дисахаридаза охватывает апикальную мембрану зрелых энтероцитов и состоит из двух идентичных внеклеточных полипептидных цепей 160 kDa, а также короткой интрацитоплазматической части [6].

Биологическую функцию энзима LPH координирует ген лактазы (LCT), который расположен на длинном плече второй хромосомы (область 2q21) [7]. Его экспрессия регулируется промоторной областью, размещенной выше гена, от начала транскрипции лактазы в интроне соседнего гена MCM6, известного, как LCT C>T-13910 (rs4988235) [8].

В промоторной области LCT идентифицировано несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) [9]. Наиболее распространенный полиморфизм, связанный с персистенцией лактазы (стабильная активности фермента на протяжении всей жизни человека) у европеоидов, характеризуется изменением C>T в 13910 парах оснований перед геном LCT. Несколько других полиморфизмов для персистенции дисахаридазы обнаружено со специфическими региональными различиями в странах Океании, Азии и Америки [10–12]. Генотипы СТ и ТТ встречаются у лиц с персистенцией лактазы, а генотип СС13910 ассоциирован с *фенотипом lactase non-persistence* [13]. В работах последних лет, появились данные о том, что гетерозиготы, несущие аллели СТ, отличаются по своему ответу на пероральную нагрузку лактозой, по сравнению с генотипами СС и ТТ, что может свидетельствовать о промежуточном фенотипе [14].

ОСНОВНЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ГЕНЕЗЕ РАЗВИТИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ЛАКТОЗЫ

Можно выделить две группы факторов, способных вызвать всю клиническую симптоматику синдрома непереносимости лактозы.

Первая группа — генетически обусловленные, включающие первичную лактазную недостаточность (*гиполактазия взрослого типа*,

phenomun lactase non-persistence) и врожденную лактазную недостаточность (*alactasia congenital — CLD*) [14].

Первичная ЛН (*гиполактазия взрослого типа, ассоциированная с фенотипом lactase non-persistence*) имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

У лиц с первичной гиполактазией установлен однонуклеотидный полиморфизм в регуляторном элементе (SNP), который находится в интроне MCM6-гена на расстоянии 13,9 kb выше гена лактазы (LCT) от точки начала транскрипции [8]. Положение нуклеотидов, а именно замена тимина (T) на цитозин (C) в позиции 13910 (C/T-13910) для европейской популяции и аргинина (A) на гуанин (G) (G/A-22018) для африканской, определяют генотип лактазной недостаточности, который характеризуется гомозиготностью по рецессивным аллелям (аллель C и аллель G). Выявлена корреляция между генотипом LCT-13910CC и генотипом LCT-22018GG с фенотипом *lactase non-persistence* (LNP) [15;16].

У большинства вскармливаемых и у лиц с фенотипом LNP активность дисахаридазы максимальна при рождении и в период лактации, когда молоко является единственным питательным субстратом. После отлучения от груди и до наступления зрелого возраста, экспрессия энзима снижается до 25% от ее уровня при рождении из-за отсутствия доминантного аллеля персистенции лактазы (LCT-13910T) [17], то есть происходит возрастная генетически детерминированная инволюция динамичности фермента.

Частота первичной гиполактазии в различных регионах мира меняется от 1–3% у народов северо-запада Европы до 90–100% у коренного населения Африки, Азии и Латинской Америки. На территории РФ распространенность лиц с фенотипом LNP варьирует от 35% в некоторых группах русских до 95% у коренного населения Сибири и Дальнего Востока [18].

Клинические проявления первичной гиполактазии взрослого типа, в большинстве случаев, могут манифестировать у детей, после 5–6 лет. Конкретный возраст дебюта данного состояния зависит от этнической принадлежности индивидуума, количества потребления лактозосодержащих продуктов, состояния энтероцитов, моторики кишки, микробиоты и др. [8; 19].

Врожденная ЛН (*alactasia congenital, CLD*), редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, обусловленное снижением или полной потерей активности фермента лактазы

уже при рождении [20], манифестирует у новорожденных в течение нескольких дней, после начала кормления грудным молоком или молочной смесью. По описанию клинических проявлений, врожденная алактазия включает два типа: врожденная ЛН без лактозурии (*mun Holzel*) и с лактозурией (*mun Durand*) [21; 22].

Тип Durand — жизнеугрожающее состояние. Первый симптом — упорная водянистая диарея, рвота, прогрессирующая гипотрофия. Если диагноз ставится с опозданием и ребенок остается на обычном питании, то очень быстро нарастают обезвоживание, лактозурия, гипераминоацидурия, метаболический ацидоз, тромбоцитоз. Раннее выявление симптомов врожденной алактазии *mun Durand*, имеет решающее значение для предотвращения развития тяжелых осложнений и летального исхода новорожденного.

Врожденная алактазия тип Holzel протекает более благоприятно, характеризуется наличием диспепсических расстройств при сохранении аппетита и адекватном приеме пищи. Рвота и отказ от еды, как правило, отсутствуют.

Своевременная верификация представленных типов врожденной алактазии требует проведения генетического тестирования с выявлением патогенных мутаций гена лактазы, как в гомозиготном, так и сложном гетерозиготном паттерне наследования [23].

Недавно было показано, что первичная гиполактазия взрослого типа и врожденная алактазия (CLD) имеют различные молекулярные механизмы в гене лактазы. Так, при врожденном дефиците лактазы (CLD), разные мутации гена LCT провоцируют низкую активность энзима через нонсенс-опосредованный распад mPHK гена LCT, тогда как критические нуклеотидные варианты для первичной гиполактазии взрослого типа представляют собой дистальные полиморфизмы энхансеров, регулирующих уровни транскрипта LCT в клетках кишечника [24].

Вторая группа факторов детерминированы, во-первых, транзиторной морфо — функциональной незрелостью ферментных систем пищеварительного тракта (дети, рожденные раньше срока или рожденные в срок, но незрелые к сроку гестации), во-вторых, — заболеваниями, которые протекают с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки и нарушением структуры энтероцита а, соответственно, сопровождаются уменьшением синтеза лактазы, без угнетения ее активности (вторичная ЛН). У детей раннего возраста, наиболее распространенными болезнями с подобным генезом, являются острый вирусный гастроэнтерит,

лямблиоз, не-IgE опосредованная энтеропатия к белкам коровьего молока, целиакия и болезнь Крона [19].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ (ИНТОЛЕРАНТНОСТИ) ЛАКТОЗЫ

Клинические симптомы НЛ обычно развиваются в течение 30–60 минут после приема лактозосодержащей пищи. У младенцев и детей первых двух лет жизни к ним относят: беспокойство, срыгивания, метеоризм, флатуленцию, водянистую, пенистую диарею с кислым запахом; возможно, снижение аппетита, абдоминальная боль, перианальное раздражение кожи и экскориации [16]. При развитии диспептических симптомов на фоне повреждения энтероцитов, эти признаки дополняются ухудшением общего состояния ребенка и масса — ростовых прибавок, а также наличием в стуле большого количества слизи, зелени, присутствие непереваренных остатков пищи и прожилок крови [25].

У детей старшего возраста и подростков, ведущий симптом — абдоминальная боль (64,1%), значительно реже встречаются: вздутие живота (22,6%), тошнота (15,1%), метеоризм (5,7%), флатуленция и незначительное разжижение стула (1,9%) [26].

Диарея, вызванная первичной гиполактазией, иногда приобретает хроническое течение. При этом, пострадавшие, обычно не теряют в весе. Некоторые респонденты, при наличии жидкого стула, могут испытывать затруднение дефекации, так называемый запорный понос [27].

В отдельных случаях, клинические проявления НЛ не ограничиваются гастроинтестинальными симптомам. Развитие системных жалоб таких как: общая слабость, потливость, тахикардия, озноб, боли в области сердца, экстрасистолия, аритмия, головная боль, головокружение, ухудшение памяти, летаргия, боли в мышцах и суставах, аллергия, язвы слизистых полости рта и боль в горле, вызваны влиянием токсических метаболитов (*ацетальдегид, ацетонин, этанол, пептид и белковые токсины*) на сигнальную систему клеток [28;29]. Данные метаболиты образуются в кишечнике в процессе бактериальной ферментации лактозы условно-патогенными микроорганизмами [28; 30].

При наличии общих жалоб, важно представлять являются ли они случайными или результатом патологического процесса, как со стороны пищеварительного тракта (инфекция, аллергия на белок молока, целиакия, болезнь

Крона и др.), так, и поражения других органов, и систем (эндокринная, сердечно-сосудистая, нервная и др.) [27].

Симптомы диспепсии (вздутие живота, метеоризм, флатуленция) требуют исключить вклад других диетических источников в их развитие, а именно, бобов и капусты. Эти овощи содержат два неперевариваемых в тонком кишечнике сахара: стахиозу (тетрасахарид) и рафинозу (трисахарид), но при бактериальном гидролизе в толстой кишке, они выделяют большое количество кишечных газов [31].

Таким образом, клиника НЛ связана с приемом молока или содержащих лактозу продуктов. А вот степень выраженности симптомов, их сочетание и тяжесть состояния пациента определяют ряд причин: экспрессия энзима, уровень поражения энтероцита, в каком виде (ферментированность, осмоляльность и жирность лактозосодержащей пищи) молочный сахар поступает в организм, состав кишечного микробиоценоза, моторная функция кишечника, индивидуальное восприятие боли и дискомфорта, а также способность колоноцитов к поглощению воды и продуктов бактериального брожения дисахарида [25;27]. Отмечено, что осмотическая диарея развивается преимущественно у младенцев и детей младшего возраста, поскольку в этой возрастной группе колоноциты не могут реабсорбировать продукты брожения молочного сахара. У детей старшего возраста, всасывание и метаболизм молочной кислоты снижают осмотическую нагрузку и значительно уменьшают симптом диареи [19].

Отсутствуют достоверные доказательства связи между признаками НЛ и ее количеством, доставленным в кишечник [25]. Проведенные исследования показали, что у лиц с первичной гиполактазией взрослого типа, правильно подобранная доза дисахарида (с учетом массы тела индивидуума) не приводит к снижению толерантности лактозы и возникновению гастроинтестинальных нарушений, не зависимо от этнической принадлежности, пола и возраста [32].

ДИЕТОТЕРАПИЯ — ОСНОВНОЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ЛАКТОЗЫ

Построение и длительность диетотерапии определяются факторами, которые приводят к развитию симптомов интолерантности лактозы.

1. При врожденной ЛН (*alactasia congenital, CLD*) диета назначается с рождения. Детей переводят с грудного молока или стандартной молочной смеси на безлактозную смесь. Учи-

тывая тяжесть состояния, чаще всего стартовым продуктом служит смесь на основе глубокого гидролиза молочного белка. В последующем, возможен обмен на безлактозную молочную смесь. Строгий безлактозный рацион сопровождает этих детей на протяжении всей жизни, поскольку даже минимальное содержание молочного сахара в кондитерских изделиях, выпечке или лекарственных препаратах, провоцирует у них развитие тяжелой диареи. В работе Savilahti E. et al (1983) есть данные, что старшие дети и взрослые могут потреблять небольшое количество диетической лактозы, в зависимости от тяжести заболевания [33]. Скорее всего, это лица с врожденной алактазией тип Holzel.

2. При первичной ЛН (*гиполактазия взрослого типа, фенотип lactase non-persistence*) — прием лактозы зависит от клинических проявлений, чаще с некоторым ограничением после 5–6 летнего возраста. Дети раннего и дошкольного возраста, как правило, хорошо переносят молочный сахар [34]. В более старшей возрастной группе, когда происходит генетически детерминированное снижение экспрессии энзима с возможными проявлениями клиники интолерантности лактозы, потребление лактозосодержащих продуктов несколько ограничивают, но не исключают полностью!

После первоначально лактозолимитированной диеты, дисахарид постепенно увеличивают в рационе и вводят до тех пор, пока не будет достигнут порог непереносимости лактозы у пациента. На этом этапе, для предотвращения развития симптомов интолерантности лактозы, следует придерживаться следующих правил [16]:

- использовать максимально ферментированные (йогурты и другие кисломолочные продукты) и «зрелые» молочные продукты, в которых лактоза частично или полностью удалена в процессе изготовления продуктов (сливочное масло, мягкие и твердые сыры);
- употреблять лактозосодержащие продукты вместе с другими, преимущественно зерновыми блюдами и продуктами (например, каша с добавлением молока, молоко с булочкой и т.д.);
- распределять равномерно в течение дня потребление максимально допустимой дозы лактозы.

Выполнение этих простых правил, повышает общую переносимость молочного сахара, т.к. замедляет его высвобождение в тонком кишечнике.

Lapides RA (2018) в обзоре научной литературы, посвященной проблеме интолерантности лактозы, приводит свидетельства того, что однократная доза лактозы 11–12 г (что эквивалентно количеству лактозы, содержащейся примерно в одном стакане молока — 240 мл), вводимая самостоятельно на голодный желудок, не вызывает никаких, даже незначительных гастроинтестинальных симптомов у лиц с непереносимостью или мальдигестией лактозы, независимо от возраста и пола [34]. Молочный сахар в объеме 15–18 г хорошо усваивается, если его употребляют вместе с другими продуктами (зерновые, сахароза). У большинства индивидуумов с фенотипом *lactase non-persistence* одномоментное потребление молочного сахара в количестве 18 г и более, может спровоцировать развитие симптомов НЛ [34].

3. Младенцам с *транзиторной незрелостью ферментных систем пищеварительного тракта (транзиторная ЛН)*, рожденным раньше 34 недели гестации, предпочтительно, молочный сахар вводить постепенно, начиная с 26 недели гестации. В научных статьях по вопросам вскармливания недоношенных детей, отмечено, что использование у младенцев, рожденных раньше 26 нед., стандартной молочной смеси (с уровнем лактозы 6–7 г на 100 мл готового продукта), даже в минимальных объемах, способствует развитию у них не только диарейного синдрома с гемоколитом, но и метаболического ацидоза [35, 36]. В последнее время установлено, что активность энзима лактазы на 26–34 нед. гестации составляет около 30% от его активности на 36–38 нед. Поэтому, введение в рацион детей, рожденных на 26–34 нед. полного объема лактозы допускается к 3–4 месяцу жизни, в зависимости от срока гестации при рождении. Доношенные малыши, имеющие признаки морфо-функциональной незрелости к моменту рождения, обычно толерантны к высокой нагрузке молочного сахара (60–70 г) с 1–2 месяца жизни.

При хорошей лактации у матери, малышам с транзиторной ЛН и клиникой НЛ (недоношенным детям до 3–4 мес., доношенным до 1–2 мес.), можно рекомендовать экзогенное введение фермента лактазы в индивидуально подобранной дозе, с последующей постепенной отменой. Кокрейновский обзор, изучающий роль энтеральной добавки лактазы на антропометрические показатели и желудочно-кишечные симптомы у недоношенных детей, не обнаружил серьезных клинических преимуществ [37].

При гипогалактии или агалактии у матери, малышам в качестве докорма назначают низко-

или безлактозные молочные смеси, в зависимости от выраженности симптомов НЛ и степени зрелости.

4. У детей с острой или хронической патологией, сопровождающейся *вторичной ЛН и симптомами НЛ*, диета, в первую очередь подчиняется характеру основного заболевания и тяжести диспептических симптомов. Снижение количества потребляемой лактозы сохраняется, примерно, в течение 1–3 месяцев, пока не будет купировано воспаление слизистой оболочки тонкой кишки и восстановлена структура поврежденного энтероцита [38]. При необходимости, на острый период, назначают фермент лактаза [39, 40]. Расширение спектра вводимой лактозы, такое же, как и при первичной гиполактазии взрослого типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ. М.; 2019.
2. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераскина В.П., Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Боровик Т.Э., Рославцева Е.А., Скворцова В.А., Яцык Г.В. Вопросы детской диетологии. Рабочий протокол по диагностике и лечению лактазной недостаточности у детей. 2016; 1: 64–9.
3. Fassio F., Facioni M.S., Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients*. 2018; 10(11).
4. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., Kozyrskyj A.L., Allen K.J., Vuillermin P., Prescott S.L., in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135: 3–13.
5. Abrams S.A., Griffin I.J., Davila P.M. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 442–6.
6. Norén O., Sjöström H. Structure, biosynthesis and regulation of lactase-phlorizin hydrolase. *Scand J Nutr*. 2001; 45: 156–60.
7. Harvey C.B., Fox M.F., Jeggo P.A., Mantei N., Povey S., Swallow D.M. Regional localization of the lactase-phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromosome 2q21. *Ann Hum Genet*. 1993; 57: 179–85.
8. Morales E., Azocar L., Maul X., Perez C., Chianale J., Miquel J.F. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case-control and population-based study. *BMJ Open*. 2011; 1(1): e000125.
9. Wang Y., Harvey C.B., Hollox E.J., Phillips A.D., Poulter M., Clay P., Walker-Smith J.A., Swallow D.M. The genetically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology*. 1998; 114: 1230–6.
10. Kuchay R.A., Anwar M., Thapa B.R., Mahmood A., Mahmood S. Correlation of G/a –22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among north Indian children. *Genes Nutr*. 2013; 8: 145–51.
11. Xu L., Sun H., Zhang X., Wang J., Sun D., Chen F., Bai J., Fu S. The –22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45: 168–74.
12. Macholdt E., Slatkin M., Pakendorf B., Stoneking M. New insights into the history of the C-14010 lactase persistence variant in eastern and southern Africa. *Am J Phys Anthropol*. 2015; 156: 661–4.
13. Harvey C.B., Hollox E.J., Poulter M., Wang Y., Rossi M., Auricchio S., Iqbal T.H., Cooper B.T., Barton R., Sarner M., Korpela R., Swallow D.M. Lactase haplotype frequencies in Caucasians: association with the lactase persistence/non-persistence polymorphism. *Ann Hum Genet*. 1998; 62: 215–23.
14. Dzialanski Z., Barany M., Engfeldt P., Magnuson A., Olsson L.A., Nilsson T.K. Lactase persistence versus lactose intolerance: is there an intermediate phenotype? *Clin Biochem*. 2016; 49: 248–52.
15. Amiri M., Diekmann L., Von Köckritz-Blickwede M., Naim H. The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. *Nutrients*. 2015; 7: 7209–30.
16. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5: 113–21.
17. Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003; 52: 647–52.
18. Соколова М.В., Васильев Е.В., Козлов А.И. и др. Полиморфизм C/T — 13910 регуляторного участка гена лактазы и распространенность гиполактазии в популяциях Евразии. *Экологическая генетика*. 2007; 5(3): 25–35.
19. Heine R.G., AlRefaee F., Bachina P. et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children — common misconceptions revisited *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1): 41.
20. Kuokkanen M., Kokkonen J., Enattah N.S., Ylisaukko-Oja T., Komu H., Varilo T., Peltonen L., Savilahti E., Järvelä I. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. *Am.J. Hum. Genet*. 2006; 78: 339–44.
21. Durand P., Martino A.M. Chronic intestinal disorders caused by deficiencies of digestive enzymes. Considerations on diarrhea caused by deficiency of lactase activity. *Minerva Dietol*. 1961; 1: 79–81.

22. Holzel A. Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase activities and of monosaccharide transport. *Arch. Dis. Child.* 1967; 42: 341–52.
23. Wanes D., Husein D.M., Naim H.Y. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients.* 2019; 11(2).
24. Robayo-Torres C.C., Nichols B.L. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev.* 2007; 65(2): 95–8.
25. Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med.* 2010; 152: 792–6.
26. Hegar B., Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. *J Clin Nutr.* 2015; 24(1): 31–40.
27. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 93–103.
28. Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A.G., Campbell A.K. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J.* 2005; 81: 167–73.
29. Harrington L.K., Mayberry J.F. A re-appraisal of lactose intolerance. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1541–6.
30. Campbell A.K., Matthews S.B., Vassel N., et al. Bacterial metabolic ‘toxins’: a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology.* 2010; 278: 268–76.
31. Suarez F.L., Levitt M.D. An understanding of excessive intestinal gas. *Curr Gastroenterol Rep.* 2000; 2: 413–9.
32. Suarez F.L., Savaiano D.A. Lactose digestion and tolerance in adult and elderly Asian-Americans. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 59: 1021–4.
33. Savilahti E., Launiala K., Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients *Arch Dis Child.* 1983; 58(4): 246–52.
34. Lapidis R.A., Savaiano D.A. Gender, Age, Race and Lactose Intolerance: Is There Evidence to Support a Differential Symptom Response? A Scoping Review. *Nutrients.* 2018; 10(12): 1956.
35. Иванов Д.О., Новикова В.П., Петренко Ю.В., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., Алешина Е.И., Андрущенко Н.В., Барабанова Л.В., Бельмер С.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Бржеский В.В., Васильева О.Е., Вильниц А.А., Власюк В.В., Воронин Д.В., Воронцова Л.В., Гармашов Ю.А., Гасилина Т.В., Горелова И.В., Горланов И.А. Мальабсорбция лактозы. В книге: Руководство по перинатологии. В двух томах. СПб.; 2019: 911–9.
36. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Гераськина В.П. Современные аспекты проблемы лактазной недостаточности у детей раннего возраста. *Вопр. дет. диетол.* 2003; 1(1): 50–6.
37. Tan-Dy C.R., Ohlsson A. Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD004591.
38. Бельмер С.В. Лактазная недостаточность: происхождение и пути коррекции. *Лечащий врач.* 2018; 2(7).
39. Новикова В.П., Богданова Н.М., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. Опыт использования лактазы в жидкой форме для коррекции вторичной лактазной недостаточности у детей раннего возраста. В сборнике: Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». 2019: 168–70.
40. Новикова В.П., Богданова Н.М., Лапин С.В., Кузнецова Д.А. Вторичная лактазная недостаточность у детей первых месяцев жизни: заместительная терапия лактазой в жидкой форме. *Вопросы практической педиатрии.* 2019; 14(1): 26–32.

REFERENCE

1. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v RF. [National program for optimizing the feeding of children in their first year of life in the Russian Federation]. M.; 2019. (in Russian).
2. Mukhina YU.G., Chubarova A.I., Geras'kina V.P., Bel'mer S.V., Gasilina T.V., Borovik T.E., Roslavtseva Ye.A., Skvortsova V.A., Yatsyk G.V. Voprosy detskoj diyetologii. [Questions of children's nutrition]. *Rabochiy protokol po diagnostike i lecheniyu laktaznoy nedostatochnosti u detey.* 2016; 1: 64–9. (in Russian).
3. Fassio F., Facioni M.S., Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. *Nutrients.* 2018; 10(11).
4. West C.E., Renz H., Jenmalm M.C., Kozyrskyj A.L., Allen K.J., Vuillermin P., Prescott S.L., in-FLAME Microbiome Interest Group. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 3–13.
5. Abrams S.A., Griffin I.J., Davila P.M. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 442–6.
6. Norén O., Sjöström H. Structure, biosynthesis and regulation of lactase-phlorizin hydrolase. *Scand J Nutr.* 2001; 45: 156–60.
7. Harvey C.B., Fox M.F., Jeggo P.A., Mantei N., Povey S., Swallow D.M. Regional localization of the lactase-phlorizin hydrolase gene, LCT, to chromosome 2q21. *Ann Hum Genet.* 1993; 57: 179–85.
8. Morales E., Azocar L., Maul X., Perez C., Chianale J., Miquel J.F. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case-control and population-based study. *BMJ Open.* 2011; 1(1): e000125.
9. Wang Y., Harvey C.B., Hollox E.J., Phillips A.D., Poulter M., Clay P., Walker-Smith J.A., Swallow D.M. The ge-

- netically programmed down-regulation of lactase in children. *Gastroenterology*. 1998; 114: 1230–6.
10. Kuchay R.A., Anwar M., Thapa B.R., Mahmood A., Mahmood S. Correlation of G/a –22018 single-nucleotide polymorphism with lactase activity and its usefulness in improving the diagnosis of adult-type hypolactasia among north Indian children. *Genes Nutr*. 2013; 8: 145–51.
 11. Xu L., Sun H., Zhang X., Wang J., Sun D., Chen F., Bai J., Fu S. The –22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45: 168–74.
 12. Macholdt E., Slatkin M., Pakendorf B., Stoneking M. New insights into the history of the C-14010 lactase persistence variant in eastern and southern Africa. *Am J Phys Anthropol*. 2015; 156: 661–4.
 13. Harvey C.B., Hollox E.J., Poulter M., Wang Y., Rossi M., Auricchio S., Iqbal T.H., Cooper B.T., Barton R., Sarner M., Korpela R., Swallow D.M. Lactase haplotype frequencies in Caucasians: association with the lactase persistence/non-persistence polymorphism. *Ann Hum Genet*. 1998; 62: 215–23.
 14. Dzialanski Z., Barany M., Engfeldt P., Magnuson A., Olsson L.A., Nilsson T.K. Lactase persistence versus lactose intolerance: is there an intermediate phenotype? *Clin Biochem*. 2016; 49: 248–52.
 15. Amiri M., Diekmann L., Von Köckritz-Blickwede M., Naim H. The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. *Nutrients*. 2015; 7: 7209–30.
 16. Mattar R., de Campos Mazo D.F., Carrilho F.J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clin Exp Gastroenterol*. 2012; 5: 113–21.
 17. Kuokkanen M., Enattah N.S., Oksanen A., Savilahti E., Orpana A., Järvelä I. Transcriptional regulation of the lactase-phlorizin hydrolase gene by polymorphisms associated with adult-type hypolactasia. *Gut*. 2003; 52: 647–52.
 18. Sokolova M.V., Vasil'yev Ye.V., Kozlov A.I. i dr. Polimorfizm S/T — 13910 regul'yatornogo uchastka gena laktazy i rasprostranennost' gipolaktazii v populyatsiyakh Yevrazii. [C / T polymorphism — 13910 of the regulatory region of the lactase gene and the prevalence of hypolactosis in populations of Eurasia]. *Ekologicheskaya genetika*. 2007; 5(3): 25–35. (in Russian).
 19. Heine R.G., AlRefaee F., Bachina P. et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children — common misconceptions revisited *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1): 41.
 20. Kuokkanen M., Kokkonen J., Enattah N.S., Ylisaukko-Oja T., Komu H., Varilo T., Peltonen L., Savilahti E., Järvelä I. Mutations in the Translated Region of the Lactase Gene (LCT) Underlie Congenital Lactase Deficiency. *Am.J. Hum. Genet*. 2006; 78: 339–44.
 21. Durand P., Martino A.M. Chronic intestinal disorders caused by deficiencies of digestive enzymes. Considerations on diarrhea caused by deficiency of lactase activity. *Minerva Dietol*. 1961; 1: 79–81.
 22. Holzel A. Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase activities and of monosaccharide transport. *Arch. Dis. Child*. 1967; 42: 341–52.
 23. Wanes D., Husein D.M., Naim H.Y. Congenital Lactase Deficiency: Mutations, Functional and Biochemical Implications, and Future Perspectives. *Nutrients*. 2019; 11(2).
 24. Robayo-Torres C.C., Nichols B.L. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia. *Nutr Rev*. 2007; 65(2): 95–8.
 25. Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O., et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health. *Ann Intern Med*. 2010; 152: 792–6.
 26. Hegar B., Widodo A. Lactose intolerance in Indonesian children. *J Clin Nutr*. 2015; 24(1): 31–40.
 27. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice — myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 27: 93–103.
 28. Matthews S.B., Waud J.P., Roberts A.G., Campbell A.K. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J*. 2005; 81: 167–73.
 29. Harrington L.K., Mayberry J.F. A re-appraisal of lactose intolerance. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 1541–6.
 30. Campbell A.K., Matthews S.B., Vassel N., et al. Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome. *Toxicology*. 2010; 278: 268–76.
 31. Suarez F.L., Levitt M.D. An understanding of excessive intestinal gas. *Curr Gastroenterol Rep*. 2000; 2: 413–9.
 32. Suarez F.L., Savaiano D.A. Lactose digestion and tolerance in adult and elderly Asian-Americans. *Am.J. Clin. Nutr*. 1994; 59: 1021–4.
 33. Savilahti E., Launiala K., Kuitunen P. Congenital lactase deficiency. A clinical study on 16 patients *Arch Dis Child*. 1983; 58(4): 246–52.
 34. Lapidus R.A., Savaiano D.A. Gender, Age, Race and Lactose Intolerance: Is There Evidence to Support a Differential Symptom Response? A Scoping Review. *Nutrients*. 2018; 10(12): 1956.
 35. Ivanov D.O., Novikova V.P., Petrenko YU.V., Avrel'kina Ye.V., Aleksandrovich Yu.S., Aleshina Ye.I., Andrushenko N.V., Barabanova L.V., Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Brzheskiy V.V., Vasil'yeva O. Ye., Vil'nits A.A., Vlasjuk V.V., Voronin D.V., Vorontsova L.V., Garmashov Yu.A., Gasilina T.V., Gorelova I.V., Gorlanov I.A. Mal'absorbtsiya laktozy. [Lactose malabsorption]. V knige: Rukovodstvo po perinatologii. V dvukh tomakh. SPb.; 2019: 911–9. (in Russian).
 36. Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Geras'kina V.P. Sovremennyye aspekty problemy laktaznoy nedostatochnosti u detey rannego vozrasta. [Modern aspects of the prob-

- lem of lactase deficiency in young children]. *Vopr. det. diyetol.* 2003; 1(1): 50–6. (in Russian).
37. Tan-Dy C.R., Ohlsson A. Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD004591.
38. Bel'mer S. V. Laktaznaya nedostatochnost': proiskhozhdeniye i puti korrektsii. [Lactase deficiency: origin and correction]. *Lechashchiy vrach.* 2018; 2(7). (in Russian).
39. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Lapin S.V., Kuznetsova D.A. Opyt ispol'zovaniya laktazy v zhidkoy forme dlya korrektsii vtorichnoy laktaznoy nedostatochnosti u detey rannego vozrasta. [The experience of using lactase in liquid form for the correction of secondary lactase deficiency in young children]. *V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG «Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey».* 2019: 168–70. (in Russian).
40. Novikova V.P., Bogdanova N.M., Lapin S.V., Kuznetsova D.A. Vtorichnaya laktaznaya nedostatochnost' u detey pervykh mesyatsev zhizni: zamestitel'naya terapiya laktazoy v zhidkoy forme. [Secondary lactase deficiency in children of the first months of life: replacement therapy with lactase in liquid form]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2019; 14(1): 26–32. (in Russian).

ЭНТЕРОПАТИЧЕСКИЙ АКРОДЕРМАТИТ

© Татьяна Юрьевна Губернаторова, Ирина Владимировна Сидорова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Татьяна Юрьевна Губернаторова — студентка 6 курса педиатрического факультета.
E-mail: morella.rubra@yandex.ru

Резюме. Энтеропатический акродерматит (ЭА) — аутосомно-рецессивное заболевание, развивающееся из-за нарушения всасывания цинка в тонкой кишке и проявляющееся классической триадой: акральный дерматит, диарея и алопеция. Заболевание развивается вследствие мутации гена SLC39A4, кодирующего белок-переносчик цинка ZIP4. Цинк является жизненно важным микроэлементом — его нехватка провоцирует сбой ведущих систем и функций нашего организма, так как он является коферментом и участником множества биохимических реакций. При дефиците цинка нарушается течение многих биохимических и физиологических процессов. Страдают нервная и репродуктивная системы, желудочно-кишечный тракт, снижается иммунная реактивность, поражаются кожные покровы. ЭА манифестирует преимущественно у детей раннего возраста, при переводе ребенка с естественного на искусственное вскармливание. Важно заметить клинические проявления, вовремя подтвердить наличие заболевания и назначить терапию препаратами цинка.

Ключевые слова: энтеропатический акродерматит, цинк, дети раннего возраста.

ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA

© Tatyana Yu. Gubernatorova, Irina V. Sidorova.

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Tatyana Yu. Gubernatorova — 6th year student of the pediatric faculty. E-mail: morella.rubra@yandex.ru

Summary. Acrodermatitis enteropathica (AE)- an autosomal-recessive disease that develops due to malabsorption of zinc in the small intestine and manifests as a classic triad of acral dermatitis, diarrhea and alopecia. The disease develops as a result of a mutation of the SLC39A4 gene encoding the ZIP 4- zinc transmembrane protein. Zinc (Zn) is a vital trace element. Its deficiency provokes failures of the leading systems and functions of our body, since it is a coenzyme and a participant in many biochemical reactions. With Zn deficiency many biochemical and physiological processes in our body are disrupted. Nervous system, reproductive systems, gastrointestinal tract and skin are affected, the immune reactivity is reduced. AE manifests itself mainly in infants, when the child is transferred from breastfeeding to artificial feeding. It is important to notice the clinical manifestations, confirm the presence of the disease and prescribe Zn therapy.

Key words: acrodermatitis enteropathica, zinc, infants.

В 1936 году шведский дерматолог Брандт впервые описал своеобразную форму дерматоза младенца, сочетающуюся с нарушением функции желудочно-кишечного тракта. В 1942 году норвежскими учеными Данбольтом и Клоссом был предложен термин, определяющий данное состояние — «энтеропатический акродерматит» [1].

Энтеропатический акродерматит (синдром Брандта, синдром Данбольта-Клосса) — (ЭА) — аутосомно-рецессивное заболевание раннего детского возраста, характеризующееся мальабсорбцией цинка из-за мутации белка-переносчика. Классическая триада заболевания: дерматиты (акральные, перианальные и периорифициальные), диарея и алопеция, од-

нако полностью триада встречается только у 20% пациентов.[2] Заболеванию сопутствуют: анорексия, задержка роста, изменения настроения, неврологические расстройства и рецидивирующие инфекции [3].

Встречается с частотой 1 случай на 500 000 детей, при этом не прослеживается связь с принадлежностью к определенному полу или расе.[4] Заболевания, связанные с дефицитом цинка, составляют 4% в заболеваемости и смертности среди детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет во всем мире [5, 6].

Цинк (Zn) — важнейший микроэлемент, который играет ключевую роль в развитии, дифференцировке и росте различных тканей человека. Он является кофактором более 1000 ферментативных реакций, необходим для огромного количества факторов транскрипции, а белковые структуры, стабилизированные ионами цинка, принимают участие во взаимодействии ДНК, упаковки РНК, активации транскрипции, регулировании апоптоза и сборки белковых молекул. Цинк необходим для развития мозга и формирования когнитивных функций, функционирования желудочно-кишечного тракта, предотвращения аллергических реакций [7–15]. Помимо этого, Zn принимает участие в функционировании клеток всех слоев кожи: эпидермиса- кератиноцитов, клеток Лангерганса, меланоцитов; дермы-антиген-презентирующих клеток (дендритных клеток, макрофагов, моноцитов), Т-клеток, фибробластов, эндотелиальных клеток; подкожно-жировой клетчатки- адипоцитов [16–18]. Таким образом, нарушения метаболизма цинка могут приводить к состояниям, проявляющимися себя, в том числе, кожным синдромом. Именно к такому роду расстройств и относится ЭА [19].

Благодаря ключевой роли цинк — зависимых ферментов в метаболических процессах и жизненно важной роли цинка в некоторых функциях организма, дефицит его влияет на иммунную систему, работу репродуктивных органов, нервно-психическое развитие и физические параметры. [20]

Гомеостаз Zn в клетках опосредуется трансмембранными белками, кодируемыми двумя семействами генов: транспортером Zn (ZnT; SLC30A) и Zrt, Irt-подобным белком (ZIP; SLC39A) [21]. В основе ЭА лежит мутация гена SLC39A4, расположенного на хромосоме группы 8q24.3, и кодирующего молекулу-переносчика ZIP4, участвующего в регуляции внутриклеточной и внеклеточной концентрации цинка и контролирующего приток цинка в цитоплазму клетки из цитозоля и везикул [22].

Группой американских исследователей было установлено, что при падении уровня цинка в крови, синтезируется большее количество белков-переносчиков ZIP4 и они локализуются на поверхности клетки. Но когда уровень цинка нормализуется, эти белки незамедлительно деградируют. Исследования показали, что при низком содержании цинка в крови ZIP4 должен очень эффективно получать и транспортировать его из окружающей среды и он не нужен и может навредить, если уровень цинка восполнен [23]. Известна примерно 41 мутация, влияющие на функцию кишечного транспортера ZIP4 (20 миссенс-мутации, 4 нонсенс-мутации, 5 сплайсинговых мутаций, 11 мутаций сдвига рамки считывания и 1 дупликация) [24, 25].

У здоровых детей всасывание цинка происходит в двенадцатиперстной кишке, но у детей с ЭА, в результате мутации молекулы-переносчика ZIP4, нарушается всасывание цинка в тонком кишечнике [26, 27]. При этом обычно заболевание проявляется и прогрессирует при переводе с естественного вскармливания на искусственное. Это может быть связано с тем, что биодоступность цинка в коровьем молоке ниже, чем в грудном. Также это может быть связано с тем, что белок-переносчик, ответственный за связывание и перенос цинка, экспрессируется в поджелудочной железе, в тонком кишечнике, желудке, толстой кишке, слепой кишке и почках. Поэтому имеется в грудном молоке и отсутствует в коровьем [28, 29]. Таким образом, пока ребенок находится на естественном вскармливании, белок-переносчик попадает в организм ребенка с грудным молоком и уровень цинка в крови не снижается. А при переводее на искусственное вскармливание, из-за снижения активности или полного отсутствия этого белка, происходит быстрое снижение концентрации цинка в крови. Это приводит к нарушению синтеза аминокислот, перенасыщению клеток продуктами обмена жиров и развивается клиническая картина ЭА с его типичными проявлениями [30]. Приобретенная форма ЭА, в свою очередь, является результатом снижения потребления цинка с пищей, чрезмерной потерей или каких-либо мальабсорбционных процессов [31]. Ее можно наблюдать у пациентов с мальабсорбцией из-за болезни Крона или муковисцидоза, у пациентов с заболеваниями почек или у пациентов с гипоальбунемией, развившейся вследствие хронической печеночной недостаточности. [32].

Клиническая картина характеризуется обильностью и полиморфизмом симптомов. Со стороны кожных покровов, слизистых оболоч-

чек и придатков кожи: заболевание начинается с того, что на коже появляются симметричные, эритематозные, везикулопустулезные или буллезные очаги поражения, имеющие четкие границы, яркого красного или розового цвета, расположенные преимущественно на разгибательных поверхностях суставов конечностей, кистях, стопах, периорифициальной и аногенитальной области. Степень тяжести поражения кожных покровов может варьировать, без должного ухода и своевременно начатой терапии пораженные участки становятся эрозивными, появляются мокнутия, происходит распространение на другие зоны лица (глаза, нос, уши), шею, спину, паховую область, область бедер. Часто наблюдается присоединение бактериальной и грибковой флоры, чему способствует и генетически детерминированное снижение реактивности иммунной системы организма. Присоединение вторичной флоры часто «смазывает» клиническую картину, так как она усугубляет состояние пациентов и сама флора может высеваться практически из любого биоматериала больного (соскобы кожи и слизистых, конъюнктивы, отделяемом из носа, иногда в кале и крови). В литературе даже встречаются упоминания о случаях молниеносного грибкового сепсиса у больного АЭ [33]. Помимо этого наблюдаются диффузная или тотальная алопеция, выпадение бровей и ресниц, ониходистрофия, онихолизис, паронихии, глосситы, гингивиты, стоматиты, ангулярные хейлиты, баланопоститы у мальчиков и вульвиты у девочек.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея является преобладающим внекожным синдромом, но непостоянным — может наблюдаться периодически или полностью отсутствовать. Появляется практически одновременно с кожным синдромом. Стул при этом обильный, водянистый, пенистый, характерна стеаторея. Диарея при ЭА часто резистентна к любой терапии, сопровождается выраженным болевым синдромом, быстро приводит к истощению и декомпенсации состояния больного.

Со стороны органа зрения: конъюнктивиты, блефариты, фотофобия, снижение остроты зрения. На поверхности роговицы могут появляться точечные поражения, в редких случаях линейные эрозии.

Со стороны нервной системы: совокупность симптомов и синдромов, вкупе с тяжестью состояния ребенка, приводят к истощению нервной системы. Больные отличаются негативизмом, раздражительностью, плаксивостью, частой сменой настроения. Выраженность

диарейного синдрома может приводить к анорексии. Часто наблюдается задержка физического, психомоторного и интеллектуального развития [34–40].

Диагноз ставится преимущественно на основании клинических проявлений и основывается на своевременном распознавании классической триады: симметричных акральных, периорифициальных и аногенитальных участков поражения эритематозного или везикулобуллезного характера; алопеции и диареи. Дополнительные лабораторные исследования лишь дополняют клинический диагноз, помогают с определением степени тяжести и подбором корректной дозировки препаратов цинка, либо используются для проведения научно-исследовательских работ.

Ключевые этапы постановки диагноза: Лабораторная диагностика: Биоматериал для определения цинка — кровь, моча, волосы. Золотым стандартом диагностики энтеропатического акродерматита является определение уровня цинка в крови, который будет в дефиците (по результатам ожидается значение <6 ммоль/л) [41]. Однако, в некоторых случаях концентрации цинка в сыворотке крови может быть в пределах референсных значений, даже при истощении его запасов в тканях. В таких случаях важным пунктом лабораторной диагностики будет определение концентрации цинк-зависимых ферментов, в частности щелочной фосфатазы, так как она быстро реагирует на его дефицит [42]. Определение концентрации цинка в моче и волосах выполняют реже, но показатель по результатам также низок.

Гистологическое исследование соскобов и биоптатов кожи: Исследование образцов с пораженных участков кожи (окрашенных гематоксилином-эозином) посредством микроскопирования позволяет обнаружить: диффузный паракератоз, псориазоподобный эпидермальный гиперкератоз с крупными, бледными кератиноцитами, уплощенный слой мальпигиевых клеток и отсутствие зернистого слоя. Эпидермис фрагментирован и расположен отдельно от других слоев кожи. Результаты электронной микроскопии, в свою очередь, указывают на аномальную кератинизацию, что позволяет предположить нарушение метаболизма цинка в кератиноцитах из-за дефицита [43, 44].

Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое исследования образцов крови пробанда и его семьи. Экзоны, кодирующие последовательности SLC38A4, амплифицируются методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) [45].

Помимо вышеперечисленных методов, само применение препаратов цинка, являясь своего рода терапевтическим тестом, при нормализации состояния больного ретроспективно подтверждает диагноз.

Основным компонентом терапии ЭА является заместительная терапия цинком, обычно препаратами сульфата или оксида цинка. Рекомендовано начинать с назначения элементарного цинка в дозировке 3 мг/кг в сутки.

Эффективность терапии контролируется посредством определения уровня концентрации цинка или цинк-зависимых ферментов в сыворотке крови каждые 3–6 месяцев. В соответствии с полученными результатами дозировка может корректироваться, так как пациентам может требоваться большая или меньшая дозировка для нормализации состояния.

Как правило, клиническое улучшение состояния наблюдается до значительного изменения содержания цинка в сыворотке крови [46].

На пораженные участки кожи наносятся цинк-содержащие мази или пасты, препараты с антибактериальной и антимикотической активностью (по показаниям). Прием антибактериальных и антимикотических препаратов часто приносит лишь временное, незначительное облегчение состояния. Заметное улучшение состояния наступает лишь при приеме препаратов цинка, которые способствуют уменьшению площади поражённой поверхности и положительно влияют на реактивность иммунной системы [47]. Известно, что и сами препараты цинка обладают антимикробным, противогрибковым, антиоксидантным и противовоспалительным свойствами. [48] Особенно большой потенциал против *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*, которые и являются наиболее распространенными представителями присоединившейся флоры. Механизм противомикробной активности может быть разным: это и дестабилизация и повышение проницаемости клеточной мембраны, и влияние цинка на работу ферментативных дыхательных систем, производство активных форм кислорода, прямой цитотоксический эффект с разрушением клеточных стенок и т.д. В случае с грибковой флорой — препараты цинка деполаризуют клеточную мембрану и приводят к нарушению транспортировки веществ через нее, что приводит к угнетению роста грибковых колоний [49].

Важно не прекращать прием препаратов цинка при улучшении течения заболевания.

Из побочных эффектов наблюдаются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта,

такие как тошнота и рвота. Случайное употребление многократно увеличенных дозировок может привести к развитию полиорганной недостаточности, вплоть до летального исхода [50].

До нормализации состояния, в зависимости от степени тяжести поражения, пациентам рекомендованы постельный режим и щадящее (термически и химически) питание согласно возрастным потребностям [51, 52, 53, 54, 55]. В случаях, когда степень поражения периорфациальной области и слизистых оболочек рта приобретает наиболее агрессивный характер, либо в случае выраженного диарейного синдрома (и в том, и в другом случае затруднен акт кормления) оправдан временный перевод ребенка на парентеральное питание [56].

При своевременной диагностике заболевания и назначения цинксоодержащих препаратов прогноз благоприятный. Восстанавливается активность иммунной системы, нормализуется состояние кожи и желудочно-кишечного тракта. Важно не допускать снижения уровня цинка в крови и тканях ниже возрастных референсных значений, а этого можно добиться только благодаря регулярному приему препаратов и лабораторному контролю показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджимурадов М.Н. Энтеропатический акродерматит. Клиническая дерматология и венерология. 2017; 16(6): 44–9. DOI:10.17116/klinderma201716644–48.
2. Kumar S., Thakur V., Choudhary R., Vinay K. Acrodermatitis Enteropathica. The Journal of Pediatrics. Published online 21.02.2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.017>.
3. Tabanlıoğlu D., Ersoy-Evans S., Karaduman A. Acrodermatitis Enteropathica-Like Eruption in Metabolic Disorders: Acrodermatitis Dysmetabolica Is Proposed as a Better Term. Pediatric Dermatology. 2009; 26(2): 150–4. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2008.00803.x.
4. Abu-Duhier F., Pooranachandran V., McDonagh A. J. G., Messenger A. G., Cooper-Knock J., Bakri Y., Tazi-Ahmini R. Whole Genome Sequencing in an Acrodermatitis Enteropathica Family from the Middle East. Dermatology Research and Practice. 2018. Article ID1284568. DOI: 10.1155/2018/1284568.
5. Zhong W., Yang C., Zhu L., Huang Y.-Q., Chen Y.-F. Analysis of the relationship between the mutation site of the SLC39A4 gene and acrodermatitis enteropathica by reporting a rare Chinese twin: a case report and review of the literature. BMC Pediatrics. 2020; 20(1). DOI:10.1186/s12887-020-1942-4.
6. Штыкова О.Н., Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Сафронов В.В., Стефанюк М.И. Цинк-

- дефицитные дети: долговременные последствия и перспективы здоровья. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018: 176–83.
7. Новикова В.П., Волкова И.С., Воронцова Л.В. Влияние нутриентов на когнитивные функции. В сборнике: Знание пропедевтики — основа клинического мышления педиатра сборник трудов, посвященный 80-летию проф. А. Я. Пучковой. СПб.; 2015: 222–33.
8. Новикова В.П., Воронцова Л.В., Бельмер С.В., Хавкин А.И., Новикова В.П., Балакирева Е.Е., Гречаный С.В., Гурова М.М., Комарова О.Н., Комиссарова М.Ю., Кочергина Т.А., Кошавцев А.Г., Николаева Н.О., Седов В.М., Токарев К.К., Троицкая Л.А., Тюрин А.Г., Хорошина Л.П., Щербак М.Ю. Влияние нутриентов на мозг и когнитивные функции. В книге: Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. СПб.; 2015: 216–65.
9. Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Степина Т.Г. Особенности структуры и клинических проявлений аллергических заболеваний у детей с дефицитом цинка в подростковом возрасте. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 245–8.
10. Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Войтенкова О.В., Степина Т.Г. Особенности нутритивного статуса у детей в зависимости от уровня сывороточного цинка. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018; 1: 141–4.
11. Штыкова О.Н., Легонькова Т.И., Войтенкова О.В., Лобанова А.С., Захарова Д.А., Квашукова В.В. Особенности структуры патологии желудочно-кишечного тракта у детей в зависимости от уровня цинкобеспеченности. Смоленский медицинский альманах. 2017; 3: 63–6.
12. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Гурова М.М., Фоминых Ю.А., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., Алешина Е.И., Андрущенко Н.В., Барабанова Л.В., Бельмер С.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Бржеский В.В., Васильева О.Е., Вильниц А.А., Власюк В.В., Воронин Д.В., Воронцова Л.В., Гармашов Ю.А., Гасилина Т.В., Горелова И.В., Горланов И.А. и др. Питание, микробиота и здоровье: психо-интеллектуальные и метаболические аспекты. В книге: Руководство по перинатологии. В двух томах. СПб.; 2019: 834–57.
13. Гурова М.М., Новикова В.П. Состояние микроэлементного гомеостаза у детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта. Вопросы практической педиатрии. 2017; 12(1): 7–12.
14. Гурова М.М., Новикова В.П. Состояние микроэлементного статуса у детей с хроническим гастродуоденитом в различные фазы течения заболевания. Практическая медицина. 2014; 1(77): 68–73.
15. Новикова В.П., Косенкова Т.В., Турганова Е.А., Листопадова А.П. Микроэлементный статус подростков, страдающих бронхиальной астмой. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1): 35–9.
16. Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S., Kawamura T. Zinc and skin disorders. *Nutrients*. 2018; 10(2): 199. DOI:10.1016/j.abb.2016.06.003.
17. Fukada T., Yamasaki S., Nishida K., Murakami M., Hirano T. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2011; 16(7): 1123–34. DOI:10.1007/s00775-011-0797-4.
18. Klug A. The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. *Annual Review of Biochemistry*. 2010; 79: 213–31. DOI: 10.1146/annurev-biochem-010909-095056.
19. Glutsch V., Hamm H., Goebeler M. Zinc and skin: an update. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019; 17(6): 589–96. DOI: 10.1111/ddg.13811.
20. Willoughby J.L., Bowen C.N. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. *Current Opinion in Pediatrics*. 2014; 26(5): 579–584. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000132.
21. Ogawa Y., Kawamura T., Shimada S. Zinc and skin biology. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016; 611: 113–119. DOI: 10.1016/j.abb.2016.06.003.
22. Schmitt S., Kürs S., Girard M., Dréno B., Kharfi M., Béziau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Human Mutation*. 2009; 30: 926–33. DOI: 10.1002/humu.20988.
23. Kambe T., Andrews G.K. Novel Proteolytic Processing of the Ectodomain of the Zinc Transporter ZIP4 (SLC39A4) during Zinc Deficiency Is Inhibited by Acrodermatitis Enteropathica Mutations. *Molecular and Cellular Biology*. 2008; 29(1): 129–39. DOI:10.1128/MCB.00963-08.
24. Patra S., Senthilnathan G., Bhari N. Acrodermatitis enteropathica like skin eruption with neonatal seizures in a child with biotinidase deficiency. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020; 45(2): 266–7. DOI: 10.1111/ced.14053.
25. Kasana S., Din J., Maret W. Genetic causes and gene-nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015; 29: 47–62. DOI:10.1016/j.jtemb.2014.10.003.
26. Kiechl-Kohlendorfer U., Fink F.-M., Steichen-Gersdorf E. Transient Symptomatic Zinc Deficiency in a Breast-fed Preterm Infant. *Pediatric Dermatology*. 2007; 24(5): 536–40. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2007.00512.x.
27. Kambe T., Fukue K., Ishida R., Miyazaki S. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2015; 61: 44–6. DOI: 10.3177/jnsv.61.S44.
28. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Атлас редких болезней. М.: ПедиатрЪ; 2016.

29. Antala S., Dempski R.E. The Human ZIP4 Transporter Has Two Distinct Binding Affinities and Mediates Transport of Multiple Transition Metals. *Biochemistry*. 2012; 51(5): 963–73. DOI: 10.1021/bi201553p.
30. Короткий Н.Г., Агафонова Е.В., Гамаюнов Б.Н., Агафонова Ю.В. Акродерматит энтеропатический. Вопросы практической педиатрии. 2012; 7(1): 66–70.
31. Baruch D., Naga L., Driscoll M., Kao G. Acrodermatitis enteropathica from zinc-deficient total parenteral nutrition. *Cutis*. 2018; 101(6): 450–3.
32. Wiznia L. E., Bhansali S., Brinster N., Al-Qaqaa Y. M., Orlow S.J., Oza V. Acquired acrodermatitis enteropathica due to zinc-depleted parenteral nutrition. *Pediatric Dermatology*. 2019; 36(4): 941–2. DOI: 10.1111/pde.13865.
33. Jat K. R., Marwaha R.K., Panigrahi I., Kaur S. Fulminant candida infection in an infant with acrodermatitis enteropathica. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2009; 76(9): 941–2. DOI: 10.1007/s12098-009-0145-7.
34. Nistor N., Ciontu L., Frasinariu O.-E., Lupu V.V., Ignat A., Streanga V. Acrodermatitis Enteropathica: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(20). DOI: 10.1097/MD.0000000000003553.
35. Мухина Ю.Г., Боткина А.С. Дефицит микронутриентов в питании ребенка и состояние кожного покрова. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2011; 56(4): 110–7.
36. Самцов В.И., Малыгина В.Г. Энтеропатический акродерматит взрослых. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1984; 9: 39.
37. Чистякова И.А., Теплюк Н.П. Энтеропатический акродерматит. *Вестник дерматологии и венерологии*. 1987; 1: 40.
38. Ashkenazi-Hoffnung L., Bilavsky E., Amir J. Acrodermatitis enteropathica in a 9 month old infant. *Israel Medical Association Journal*. 2011; 13(4): 258.
39. on Felbert V., Hunziker T. Acrodermatitis enteropathica-like skin lesions due to Crohn's disease-associated zinc deficiency. *Hautarzt*. 2010; 61(11): 927–9. DOI: 10.1007/s00105-010-2060-2
40. Tatlican S., Yamangokturk B., Eren C. A diagnostic challenge: a case of acrodermatitis enteropathica without hypozincemia and with maternal milk of low zinc level. *Pediatric Dermatology*. 2010; 27(5): 534–5. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2010.01268.x.
41. Lentze M. Congenital disease of the gastrointestinal tract. *Georgian medical News*. 2019; 5(230): 46–53.
42. Ciampo I. R. L. D., Sawamura R., Ciampo L. A. D., Fernandes, M. I. M. Acrodermatite enteropática: manifestações clínicas e diagnóstico pediátrico. *Revista Paulista de Pediatria*. (english edition). 2018; 36(2): 238–41. DOI: 10.1590/1984-0462/2018;36;2;00010.
43. Sehgal V.N., Jain S. Acrodermatitis enteropathica. *Clinics in Dermatology*. 2000; 18(6): 745–8. DOI: 10.1016/s0738-081x(00)00150-4
44. Sehgal V.N., Bhattacharya S.N., Sharma S., Singh N. Acrodermatitis Enteropathica Presenting with Recurrent Diarrhea and Vomiting in an Infant Reluctant to Breastfeed, and a Peculiar Erythematous-Eczematous Eruption around the Oral and Anogenital Regions. *SKINmed Dermatology for the Clinician*. 2018; 16(3): 205–7.
45. Park C.-H., Lee M.J., Kim H.-J., Lee G., Park J., Cinn Y. Congenital Zinc Deficiency from Mutations of the SLC39A4 Gene as the Genetic Background of Acrodermatitis Enteropathica. *Journal of Korean Medical Science*. 2010; 25(12): 1818–20. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.12.1818.
46. Maverakis E., Fung M.A., Lynch P.J., Draznin M., Michael D.J., Ruben B., Fazel, N. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 56(1): 116–24.
47. Корнишева В.Г., Пронина Е.В., Монахова А.П. Колонизация кожи дрожжевыми грибами при энтеропатическом акродерматите. *Проблемы медицинской микологии*. 2017; 19(1): 12–7.
48. Abendrot M., Chęcińska L., Kusz J., Lisowska K., Zawadzka K., Felczak A., Kalinowska-Lis U. Zinc(II) Complexes with Amino Acids for Potential Use in Dermatology: Synthesis, Crystal Structures, and Antibacterial Activity. *Molecules*. 2020; 25(4): 951. DOI: 10.3390/molecules25040951.
49. Abendrot M., Kalinowska-Lis U. Zinc-containing compounds for personal care applications. *International Journal of Cosmetic Science*. 2018; 40(4): 319–7. DOI: 10.1111/ics.12463.
50. Brocks A., Reid H., Glazer G. Acute intravenous zinc poisoning. *British Medical Journal*. 1977; 1 (6073): 1390–1. DOI: 10.1136/bmj.1.6073.1390.
51. Хмелевская И.Г., Гурова М.М. Питание здорового и больного ребенка. Курский государственный медицинский университет. Курск; 2013.
52. Кильдиярова Р.Р. Питание здорового и больного ребенка. 2-е издание исправл. и дополн. Учебное пособие. М.: МЕДпресс-Информ; 2015.
53. Кильдиярова Р.Р. Диетологическая профилактика заболеваний и функциональных расстройств пищеварения у детей дома ребенка г. Ижевска. *Вопросы практической педиатрии*. 2015; 5: 29–35.
54. Кильдиярова Р.Р. Питание здорового ребенка. 2-е изд. перераб. и дополн. Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
55. Никитина И.Л., Новикова В.П., Алешина Е.И., Грицинская В.Л., Комиссарова М.Ю., Воронцова Л.В., Завьялова А.Н. Питание подростков. Учебное пособие для врачей. СПб.; 2017.
56. Martínez-Bustamante M. E., Peña-Vélez R., Almanza-Miranda E., Aceves-Barrios C. A., Vargas-Pastrana T., Morayta-Ramírez Corona A.R.R. Acrodermatitis enteropática. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*. (english edition). 2107; 74(4): 295–300. DOI: 10.1016/j.bmhime.2018.01.001

REFERENCES

- Gadzhimuradov M.N. Enteropaticeskij akrodermatit. [Acrodermatitis Enteropathica]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2017; 16(6): 44–9. DOI: 10.17116/klinderma201716644–48. (in Russian).
- Kumar S., Thakur V., Choudhary R., Vinay K. Acrodermatitis Enteropathica. *The Journal of Pediatrics*. Published online 21.02.2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.017>.
- Tabanlıoğlu D., Ersoy-Evans S., Karaduman A. Acrodermatitis Enteropathica-Like Eruption in Metabolic Disorders: Acrodermatitis Dysmetabolica Is Proposed as a Better Term. *Pediatric Dermatology*. 2009; 26(2): 150–4. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2008.00803.x.
- Abu-Duhier F., Pooranachandran V., McDonagh A. J. G., Messenger A. G., Cooper-Knock J., Bakri Y., Tazi-Ahnini R. Whole Genome Sequencing in an Acrodermatitis Enteropathica Family from the Middle East. *Dermatology Research and Practice*. 2018. Article ID1284568. DOI: 10.1155/2018/1284568.
- Zhong W., Yang C., Zhu L., Huang Y.-Q., Chen Y.-F. Analysis of the relationship between the mutation site of the SLC39A4 gene and acrodermatitis enteropathica by reporting a rare Chinese twin: a case report and review of the literature. *BMC Pediatrics*. 2020; 20(1). DOI:10.1186/s12887–020–1942–4.
- Shtykova O.N., Legon'kova T.I., Stepina T.G., Voytenkova O.V., Safronov V.V., Stefanyuk M.I. Tsinkdefitsitnyye deti: dolgovremennyye posledstviya i perspektivy zdorov'ya. [Zinc-deficient children: long-term effects and health prospects]. V sbornike: Pishchevaya neprenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii. Sbornik trudov. 2018: 176–83. (in Russian).
- Novikova V.P., Volkova I.S., Vorontsova L. V. Vliyaniye nutriyentov na kognitivnyye funktsii. [The effect of nutrients on cognitive function]. V sbornike: Znaniye propedevtiki — osnova klinicheskogo myshleniya peditra sbornik trudov, posvyashchennyy 80-letiyu prof. A.YA. Puchkovoy. SPb.; 2015: 222–33. (in Russian).
- Novikova V.P., Vorontsova L.V., Bel'mer S.V., Khavkin A.I., Novikova V.P., Balakireva Ye. Ye., Grechanyy S.V., Gurova M.M., Komarova O.N., Komissarova M.YU., Kochergina T.A., Koshchavtsev A.G., Nikolayeva N.O., Sedov V.M., Tokarevich K.K., Troitskaya L.A., Tyurin A.G., Khoroshinina L.P., Shcherbakova M. Yu. Vliyaniye nutriyentov na mozg i kognitivnyye funktsii. [The effect of nutrients on the brain and cognitive function]. V knige: Pishchevoye povedeniye i pishchevoye programirovaniye u detey. SPb.; 2015: 216–65. (in Russian).
- Legon'kova T.I., Shtykova O.N., Stepina T.G. Osobennosti struktury i klinicheskikh proyavleniy allergicheskikh zabolovaniy u detey s defitsitom tsinka v podrostkovom vozraste. [Features of the structure and clinical manifestations of allergic diseases in children with zinc deficiency in adolescence]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4(1): 245–8. (in Russian).
- Legon'kova T.I., Shtykova O.N., Voytenkova O.V., Stepina T.G. Osobennosti nutritivnogo statusa u detey v zavisimosti ot urovnya syvorotochnogo tsinka. [Features of nutritional status in children, depending on the level of serum zinc]. *Pediatrics. Prilozheniye k zhurnalul Consilium Medicum*. 2018; 1: 141–4. (in Russian).
- Shtykova O.N., Legon'kova T.I., Voytenkova O.V., Lobanova A.S., Zakharova D.A., Kvashukova V.V. Osobennosti struktury patologii zheludochno-kishechnogo trakta u detey v zavisimosti ot urovnya tsinkobespechennosti. [Features of the structure of the pathology of the gastrointestinal tract in children, depending on the level of zinc supply]. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh*. 2017; 3: 63–6. (in Russian).
- Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Gurova M.M., Fominykh Yu.A., Avrel'kina Ye.V., Aleksandrovich Yu.S., Aleshina Ye.I., Andrushenko N.V., Barabanova L.V., Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Brzheskiy V.V., Vasil'yeva O. Ye., Vil'nits A.A., Vlasyuk V.V., Voronin D.V., Vorontsova L.V., Garmashov Yu.A., Gasilina T.V., Gorelova I.V., Gorlanov I.A. i dr. Pitaniye, mikrobiota i zdorov'ye: psikhointellektual'nyye i metabolicheskiye aspekty. [Nutrition, microbiota and health: psycho-intellectual and metabolic aspects]. V knige: Rukovodstvo po perinatologii. V dvukh tomakh. SPb.; 2019: 834–57. (in Russian).
- Gurova M.M., Novikova V.P. Sostoyaniye mikroelementnogo gomeostaza u detey s patologiyey verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta. [State of microelement homeostasis in children with pathology of the upper digestive tract]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2017; 12(1): 7–12. (in Russian).
- Gurova M.M., Novikova V.P. Sostoyaniye mikroelementnogo statusa u detey s khronicheskim gastroduodenitom v razlichnyye fazy techeniya zabolovaniya. [The state of microelement status in children with chronic gastroduodenitis in various phases of the disease]. *Prakticheskaya meditsina*. 2014; 1(77): 68–73. (in Russian).
- Novikova V.P., Kosenkova T.V., Turganova Ye.A., Listopadova A.P. Mikroelementnyy status podrostkov, stradayushchikh bronkhial'noy astmoy. [Microelement status of adolescents suffering from bronchial asthma]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2017; 15(1): 35–9. (in Russian).
- Ogawa Y., Kinoshita M., Shimada S., Kawamura T. Zinc and skin disorders. *Nutrients*. 2018; 10(2): 199. DOI:10.1016/j.abb.2016.06.003.
- Fukada T., Yamasaki S., Nishida K., Murakami M., Hirano T. Zinc homeostasis and signaling in health and diseases: Zinc signaling. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2011; 16(7): 1123–34. DOI:10.1007/s00775–011–0797–4.
- Klug A. The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. *An-*

- nual Review of Biochemistry. 2010; 79: 213–31. DOI: 10.1146/annurev-biochem-010909-095056.
19. Glutsch V., Hamm H., Goebeler M. Zinc and skin: an update. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019; 17(6): 589–96. DOI: 10.1111/ddg.13811.
 20. Willoughby J. L., Bowen C.N. Zinc deficiency and toxicity in pediatric practice. *Current Opinion in Pediatrics*. 2014; 26(5): 579–584. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000132.
 21. Ogawa Y., Kawamura T., Shimada S. Zinc and skin biology. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2016; 611: 113–119. DOI: 10.1016/j.abb.2016.06.003.
 22. Schmitt S., Kürty S., Giraud M., Dréno B., Kharfi M., Bézieau S. An update on mutations of the SLC39A4 gene in acrodermatitis enteropathica. *Human Mutation*. 2009; 30: 926–33. DOI: 10.1002/humu.20988.
 23. Kambe T., Andrews G.K. Novel Proteolytic Processing of the Ectodomain of the Zinc Transporter ZIP4 (SLC39A4) during Zinc Deficiency Is Inhibited by Acrodermatitis Enteropathica Mutations. *Molecular and Cellular Biology*. 2008; 29(1): 129–39. DOI:10.1128/MCB.00963–08.
 24. Patra S., Senthilnathan G., Bhari N. Acrodermatitis enteropathica like skin eruption with neonatal seizures in a child with biotinidase deficiency. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020; 45(2): 266–7. DOI: 10.1111/ced.14053.
 25. Kasana S., Din J., Maret W. Genetic causes and gene-nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015; 29: 47–62. DOI:10.1016/j.jtemb.2014.10.003.
 26. Kiechl-Kohlendorfer U., Fink F.-M., Steichen-Gersdorf E. Transient Symptomatic Zinc Deficiency in a Breast-fed Preterm Infant. *Pediatric Dermatology*. 2007; 24(5): 536–40. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2007.00512.x.
 27. Kambe T., Fukue K., Ishida R., Miyazaki S. Overview of Inherited Zinc Deficiency in Infants and Children. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 2015; 61: 44–6. DOI: 10.3177/jnsv.61.S44.
 28. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Atlas redkikh bolezney. [Atlas of rare diseases]. M.: Pediatr; 2016. (in Russian).
 29. Antala S., Dempski R.E. The Human ZIP4 Transporter Has Two Distinct Binding Affinities and Mediates Transport of Multiple Transition Metals. *Biochemistry*. 2012; 51(5): 963–73. DOI: 10.1021/bi201553p.
 30. Korotkiy N.G., Agafonova Ye.V., Gamayunov B.N., Agafonova YU.V. Akrodermatit enteropatcheskiy. [Acrodermatitis enteropathica]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2012; 7(1): 66–70. (in Russian).
 31. Baruch D., Naga L., Driscoll M., Kao G. Acrodermatitis enteropathica from zinc-deficient total parenteral nutrition. *Cutis*. 2018; 101(6): 450–3.
 32. Wiznia L. E., Bhansali S., Brinster N., Al-Qaqa Y. M., Orlow S.J., Oza V. Acquired acrodermatitis enteropathica due to zinc-depleted parenteral nutrition. *Pediatric Dermatology*. 2019; 36(4): 941–2. DOI: 10.1111/pde.13865.
 33. Jat K. R., Marwaha R.K., Panigrahi I., Kaur S. Fulminant candida infection in an infant with acrodermatitis enteropathica. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2009; 76(9): 941–2. DOI: 10.1007/s12098–009–0145–7.
 34. Nistor N., Ciontu L., Frasinariu O.-E., Lupu V.V., Ignat A., Streanga V. Acrodermatitis Enteropathica: A Case Report. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(20). DOI: 10.1097/MD.0000000000003553.
 35. Mukhina YU.G., Botkina A.S. Defitsit mikronutrientov v pitanii rebenka i sostoyaniye kozhnogo pokrova. [Micronutrient deficiency in the baby's diet and skin condition]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2011; 56(4): 110–7. (in Russian).
 36. Samstov V.I., Malygina V.G. Enteropatcheskiy akrodermatit vzroslykh. [Enteropathic acrodermatitis in adults]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1984; 9: 39. (in Russian).
 37. Chistyakova I.A., Teplyuk N.P. Enteropatcheskiy akrodermatit. [Enteropathic acrodermatitis]. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 1987; 1: 40. (in Russian).
 38. Ashkenazi-Hoffnung L., Bilavsky E., Amir J. Acrodermatitis enteropathica in a 9 month old infant. *Israel Medical Association Journal*. 2011; 13(4): 258.
 39. on Felbert V., Hunziker T. Acrodermatitis enteropathica-like skin lesions due to Crohn's disease-associated zinc deficiency. *Hautarzt*. 2010; 61(11): 927–9. DOI: 10.1007/s00105–010–2060–2
 40. Tatlican S., Yamangokturk B., Eren C. A diagnostic challenge: a case of acrodermatitis enteropathica without hypozincemia and with maternal milk of low zinc level. *Pediatric Dermatology*. 2010; 27(5): 534–5. DOI: 10.1111/j.1525–1470.2010.01268.x.
 41. Lentze M. Congenital disease of the gastrointestinal tract. *Georgian medical News*. 2019; 5(230): 46–53.
 42. Ciampo I. R. L. D., Sawamura R., Ciampo L. A. D., Fernandes, M. I. M. Acrodermatite enteropática: manifestações clínicas e diagnóstico pediátrico. *Revista Paulista de Pediatria*. (english edition). 2018; 36(2): 238–41. DOI: 10.1590/1984–0462/2018;36;2;00010.
 43. Sehgal V.N., Jain S. Acrodermatitis enteropathica. *Clinics in Dermatology*. 2000; 18(6): 745–8. DOI: 10.1016/s0738–081x(00)00150–4
 44. Sehgal V.N., Bhattacharya S.N., Sharma S., Singh N. Acrodermatitis Enteropathica Presenting with Recurrent Diarrhea and Vomiting in an Infant Reluctant to Breastfeed, and a Peculiar Erythematous-Eczematous Eruption around the Oral and Anogenital Regions. *SKINmed Dermatology for the Clinician*. 2018; 16(3): 205–7.
 45. Park C.-H., Lee M.J., Kim H.-J., Lee G., Park J., Cinn Y. Congenital Zinc Deficiency from Mutations

- of the SLC39A4 Gene as the Genetic Background of Acrodermatitis Enteropathica. *Journal of Korean Medical Science*. 2010; 25(12): 1818–20. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.12.1818.
46. Maverakis E., Fung M.A., Lynch P.J., Draznin M., Michael D.J., Ruben B., Fazel, N. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 56(1): 116–24.
47. Kornisheva V.G., Pronina Ye.V., Monakhova A.P. Kolonizatsiya kozhi drozhzhevymi gribami pri enteropaticeskom akrodermatite. [Colonization of the skin with yeast in case of enteropathic acrodermatitis]. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2017; 19(1): 12–7. (in Russian).
48. Abendrot M., Chęcińska L., Kusz J., Lisowska K., Zawadzka K., Felczak A., Kalinowska-Lis U. Zinc(II) Complexes with Amino Acids for Potential Use in Dermatology: Synthesis, Crystal Structures, and Antibacterial Activity. *Molecules*. 2020; 25(4): 951. DOI: 10.3390/molecules25040951.
49. Abendrot M., Kalinowska-Lis U. Zinc-containing compounds for personal care applications. *International Journal of Cosmetic Science*. 2018; 40(4): 319–7. DOI: 10.1111/ics.12463.
50. Brocks A., Reid H., Glazer G. Acute intravenous zinc poisoning. *British Medical Journal*. 1977; 1 (6073): 1390–1. DOI: 10.1136/bmj.1.6073.1390.
51. Khmelevskaya I.G., Gurova M.M. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition of a healthy and sick child]. *Kurskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. Kursk*; 2013. (in Russian).
52. Kil'diyarova R.R. Pitaniye zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition of a healthy and sick child]. 2-ye izdaniye ispravl. i dopoln. *Uchebnoye posobiye*. M.: MEDpress-Inform; 2015. (in Russian).
53. Kil'diyarova R.R. Diyetologicheskaya profilaktika zabolevaniy i funktsional'nykh rasstroystv pishchevareniya u detey doma rebenka g. Izhevsk. [Dietological prophylaxis of diseases and functional digestive disorders in children of an orphanage in Izhevsk]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2015; 5: 29–35. (in Russian).
54. Kil'diyarova R.R. Pitaniye zdorovogo rebenka. [Nutrition of a healthy child]. 2-ye izd. pererab. i dopoln. *Uchebnoye posobiye*. M.: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian).
55. Nikitina I.L., Novikova V.P., Aleshina Ye.I., Gritsinskaya V.L., Komissarova M.YU., Vorontsova L.V., Zav'yalova A.N. Pitaniye podrostkov. [Nutrition for adolescents]. *Uchebnoye posobiye dlya vrachey*. SPb.; 2017. (in Russian).
56. Martínez-Bustamante M. E., Peña-Vélez R., Almanza-Miranda E., Aceves-Barrios C. A., Vargas-Pastrana T., Morayta-Ramírez Corona A.R.R. Acrodermatitis enteropática. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*. (english edition). 2107; 74(4): 295–300. DOI: 10.1016/j.bmhime.2018.01.001

САХАРАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

© Айгуль Алмазовна Альмухаметова, Наталья Викторовна Петрова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Айгуль Алмазовна Альмухаметова — студентка 6 курса педиатрического факультета.
E-mail: a.a.almukhametova@gmail.com

Резюме. Дисахаридазная недостаточность — синдром желудочно-кишечных расстройств, обусловленный нарушением гидролиза и всасывания дисахаридов (лактозы, сахарозы и др.) в тонкой кишке. В этом обзоре основное внимание уделяется одному из частых ее вариантов — недостаточности сахаразы. Она может быть генетически обусловленной и приобретенной. Проявляется заболевание в виде осмотической диареи, метеоризма и болей в животе после приема в пищу продуктов, богатых сахарозой. Основными методами диагностики, применяемыми для определения сахаразной недостаточности, являются водородный дыхательный тест, биопсия дисахаридазы тонкой кишки и генетическое исследование. Главным методом лечения в России является диетотерапия, а также, если это вторичная форма заболевания, лечение основной патологии.

Ключевые слова: сахаразная недостаточность; дисахаридазная недостаточность; питание; дисахариды; сахараза; диарея.

SUCRASE DEFICIENCY

© Aigul A. Almukhametova, Natalya V. Petrova

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Aigul A. Almukhametova — 6th year student of the pediatric faculty. E-mail: a.a.almukhametova@gmail.com

Summary. Disaccharidase deficiency is a syndrome of gastrointestinal upset caused by a violation of the hydrolysis and absorption of disaccharides (lactose, sucrose, etc.) in the small intestine. This review focuses on one of its frequent options — sucrose deficiency. It can be genetically determined and acquired. The disease manifests itself in the form of osmotic diarrhea, flatulence and abdominal pain after eating foods rich in sucrose. The main diagnostic methods available for determining sucrose deficiency are a hydrogen breath test, a small intestine disaccharidase biopsy, and a genetic study. The basis of treatment is diet therapy.

Keywords: sucrose deficiency; disaccharide deficiency; nutrition; disaccharides; sucrose; diarrhea.

ВВЕДЕНИЕ

На формирование нормального нервно-психического и физического развития ребенка в значительной степени влияет здоровое сбалансированное питание [6]. Однако существуют заболевания, при которых поступившая в желудочно-кишечный тракт пища не может полноценно перевариться и усвоиться организмом. Таким образом рацион ребенка существенно обедняется, что сказывается на его развитии и

общем самочувствии. Одной из таких состояний может стать сахаразная недостаточность. Данное заболевание достаточно редко освещается в настоящее время, однако важно учитывать, что его частота в некоторых популяциях, а именно у коренного населения Канады, Гренландии и Аляски, колеблется от 3 до 10% [30], тогда как в странах Европы этот показатель составляет примерно 0,5–2%. В России на настоящий момент нет данных о распространенности сахаразной недостаточности. Множество паци-

ентов остаются без диагноза и адекватного лечения. Именно поэтому требуется более внимательное изучение этого заболевания.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МЕТАБОЛИЗМА УГЛЕВОДОВ

Углеводы являются одним из трех макроэлементов в рационе человека и наряду с белками и жирами являются основным источником энергии. Хотя обеспечение энергией является их основной функцией, углеводы также играют важную роль в поддержании целостности клеток, а также в образовании углеводных структур на внешней поверхности клеток для целей передачи сигналов и переноса клеток, таких как протеогликаны, гликопротеины и гликолипиды. Как следует из их названия, все углеводы состоят только из углерода, водорода и кислорода. Моносахариды имеют фиксированное соотношение 1:2:1 углерода (C), водорода (H) и кислорода (O) и представляют собой органические соединения, организованные в форме альдегидов или кетонов с несколькими гидроксильными группами в углеродной цепи.

Метаболизм углеводов начинается с ротовой полости: гликоген и крахмал, содержащиеся в богатых углеводами продуктах, расщепляются α -амилазой слюны, образуя олигомеры глюкозы, амилозы и амилопектина [2]. Моносахариды глюкоза и фруктоза, содержащиеся во фруктах и меде, не требуют дальнейшего переваривания и усваиваются в том виде, в каком они есть. Два простых сахара (моносахариды) вместе образуют дисахарид. Пищевые дисахариды включают в себя мальтозу (продукт расщепления крахмала), сахарозу (столовый сахар) и лактозу (сахар, содержащийся в молоке). Всасывание дисахаридов целиком невозможно, поэтому они разделяются на два моносахарида с помощью специальных ферментов. Амилоза состоит из линейных спиральных цепей примерно из 500–20 000 α -D-глюкозных мономеров, связанных через α -1,4 гликозидные связи [16]. Амилопектин, с другой стороны, состоит из гораздо более крупных разветвленных полимеров глюкозы, содержащих до 2 миллионов остатков. Слюнная амилаза (S-тип), кодируемая геном AMY1, обнаруженным в хромосоме 1, является эндоферментом, который осуществляет множественные разрывы на линейных участках как амилозы, так и амилопектина путем гидролиза связей α (1–4). Действие изоформы s-амилазы ингибируется кислой средой желудка, поэтому в дальнейшем усвоении углеводов она не участвует [9–12]. Однако изоформа поджелудочной железы амилазы (P-тип),

кодируемой геном AMY2, способна продолжать этот процесс, при условии, что кислотное содержимое желудка будет нейтрализовано бикарбонатами. Затем в процесс расщепления дисахаридов включаются специфические ферменты-мальтазо-глюкоамилаза и сахаразо-изомальтаза (СИ) [7]. Результатом их работы является образование глюкозы, галактозы или фруктозы, то есть моносахаридов, которые затем быстро абсорбируются через серозную поверхность эпителия тонкой кишки одним из нескольких переносчиков глюкозы. Все три моносахарида, глюкоза, галактоза и фруктоза, могут переноситься из слизистой оболочки кишечника в портальную циркуляцию с помощью GLUT-2, однако натрий-зависимый переносчик глюкозы, SGLT-1, отвечает только за активный транспорт глюкозы или галактозы, тогда как GLUT-5 отвечает за облегченную транспортировку только фруктозы.

Развитие заболевания и клинические проявления. При дефиците дисахаридаз нерасщепленные углеводы накапливаются в просвете тонкой кишки, что приводит к повышению осмотического давления и избыточному поступлению воды в просвет кишечника. Кроме того, сахароза утилизируется микрофлорой с образованием органических кислот и углекислого газа, что еще больше усиливает поступление воды в просвет кишки, усиливается перистальтика, снижается pH кала (меньше 5,5), стул становится пенистым водянистым с кислым запахом брожения. Дисахариды выделяются в неизмененном виде как с фекалиями, так и с мочой. Таким образом, каждый прием углеводов, содержащих сахарозу, заканчивается для пациента метеоризмом, болями в животе, диареей или рвотой. Более того, ускоренный транзит отрицательным образом влияет на всасывание других питательных веществ, что приводит к риску недоедания и невозможности расти и развиваться в соответствии с возрастом [21]. Дополнительными факторами, способствующими возникновению заболевания, являются количество употребляемых в пищу углеводов и других пищевых компонентов, скорость опорожнения желудка, метаболическая активность ферментирующих бактерий, степень остаточной активности фермента сахаразы-изомальтазы и других кишечных дисахаридаз, а также сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта [8].

Сахаразную недостаточность этиологически можно рассматривать как первичную или врожденную, которая вызвана генетическими мутациями в гене сахаразы-изомальтазы и уже присутствуют при рождении, и индуцирован-

ную или вторичную, которая возникает в более позднем возрасте и опосредована факторами окружающей среды или возникают как следствие других генетических недостатков, которые негативно влияют на физиологию кишечника в целом и функцию сахаразы-изомальтазы. Врожденный дефицит сахаразы-изомальтазы является редкой аутосомно-рецессивной врожденной ошибкой метаболизма, возникающей в результате мутации в ферменте сахаразы-изомальтазы, приводящей к полному отсутствию сахарозы и большей части активности мальтазы [18, 19, 24]. В настоящее время описано 37 генетических аллелей, приводящих к семи фенотипам дефицита сахаразы и изомальтазы [26]. Осмотическая диарея обычно наблюдается через 2–16 недель, чаще при отлучении от грудного молока и замене потребления жидкости диетическими олигосахаридами и дисахаридами в виде сладких напитков [19, 28]. В зависимости от причин возникновения вторичную сахаразную недостаточность можно разделить на три основные группы:

- сахаразная недостаточность, вызванная физическими повреждениями кишечника и нарушения целостности эпителия кишечника;
- сахаразная недостаточность, вызванная ингибирующей функцией некоторых компонентов питания или лекарственных средств (Например, миглустат, который используется для лечения болезни Гоше I типа, сильно подавляет функцию СИ и, таким образом, приводит к симптомам со стороны пищеварительной системы [17]. Кодеин в составе анальгетиков и ранитидин с антигистаминным действием могут также ингибировать активность сахаразы в кишечнике [20]. Кроме того, некоторые растительные народные средства, особенно содержащие полифенольные компоненты, также могут ингибировать сахаразу-изомальтазу);
- сахаразная недостаточность, связанная с инфекциями или аутоиммунными расстройствами [5] (индуцированный колит на животных моделях выявил местное воспаление толстой кишки, влияющее на функцию подвздошной и тощей кишки и приводящее к потере экспрессии и активности СИ [7]).

ДИАГНОСТИКА

Золотым стандартом для диагностики кишечных расстройств, связанных с нарушением всасывания являются эндоскопическая

биопсия тонкой кишки и оценка активности дисахаридазы вне организма. Дополнительное гистологическое исследование образца кишечной биопсии позволяет различать первичные и вторичные дисахаридазные расстройства [22, 23, 29]. При первичных расстройствах ожидается нормальная морфология кишечника, сопровождающаяся снижением ферментативной активности, тогда как вторичные расстройства обычно сопровождаются нарушением морфологии кишечника. Также существует современный эндоскопический метод визуализации *in vivo* — конфокальная лазерная эндомикроскопия (CLE) [13]. Неинвазивным, но не всегда надежным диагностическим методом является тест на водородное дыхание, который измеряет уровень выдыхаемого водорода, вырабатываемый при ферментации тестируемого углевода бактериями микрофлоры кишки [10]. В мире нет стандартизированного подхода к подготовке пациента перед процедурой. Однако в 2017 году в Америке были опубликованы данные, по которым перед процедурой рекомендовалось избегать применения антибиотиков в течение четырех недель до теста на дыхание [27]. Кроме того, пациенты должны придерживаться диеты с низким содержанием клетчатки за день до теста и голодать в течение ночи в течение как минимум 12 часов. Базовый альвеолярный образец собирают в мешок и переносят в специальный герметичный шприц. Рекомендуются минимум 20 мл альвеолярного воздуха. Затем пациенту дают выпить раствор сахарозы. В течение 3 часов проводится сбор альвеолярного воздуха каждые 30 минут. Если сахар не переваривается, то уровень водорода в альвеолярном воздухе значительно возрастет (обычно в течение 2 часов). Увеличение содержания водорода в дыхании более чем на 20 частей на миллион по сравнению с исходным значением свидетельствует о нарушении всасывания поглощенного сахара. Мутации в гене СИ, вызывающие врожденную форму сахаразной недостаточности, могут быть идентифицированы с помощью генетического скрининга с использованием слюны или крови пациента. Также, не прибегая к сложным исследованиям, можно заподозрить нарушение всасывания углеводов, оценивая рацион питания путем исключения пищи и наблюдения за улучшением симптомов [3, 32]. О возможном воспалении кишечника, как причины приобретенного состояния можно судить по клиническому анализу крови, копрограмме и ФГДС.

ЛЕЧЕНИЕ

Ведущим методом лечения сахаральной недостаточности является коррекция питания ребенка с помощью пожизненной диеты с ограниченным содержанием сахарозы и крахмала [1, 14, 15]. Данный вариант является эффективным, однако придерживаться такой диеты может быть непросто, особенно для ребенка. В этом отношении важно донести до родителей пациента важность диетотерапии, и от того насколько будут мотивированы родители напрямую зависит комплаентность и эффективность терапии. В западных странах возможно применение заместительной энзимотерапии, которая позволяет не избегать мальабсорбируемые сахара. Для этого используют препарат сакрозидазу или инвертазу, это суспензия, полученная из *Saccharomyces cerevisiae* [33]. Для профилактики и лечения вторичных кишечных расстройств, косвенно влияющих на функцию СИ применяются пробиотики [25]. Подавление нормальной микрофлоры может увеличить восприимчивость к патогенным инфекциям, которые, в свою очередь, повлияют на эпителий кишечника и тем самым негативно отразятся на работе сахаразы-изомальтазы.

Суммируя все вышесказанное, сахарная недостаточность – это заболевание, при котором происходит генетически детерминированное или приобретенное нарушение работы сахаразо-изомальтазы эпителия тонкой кишки. Поэтому главным ее проявлением, напрямую влияющим на жизнь пациентов, будет осмотическая диарея. Важно вовремя заподозрить заболевание, так как его распространенность в некоторых областях мира достаточно большая. Основными методами диагностики, доступными для определения сахарной недостаточности, являются водородный дыхательный тест, биопсия дисахаридазы тонкой кишки и генетическое исследование. Ключевое место в лечении занимает диетотерапия, однако на западе существует заместительная энзимотерапия, которая в нашей стране широкого распространения не получила.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухина Ю. Г., Шумилов П. В., Дубровская М. И., Чубарова А. И., Корнева Т. И., Кургашева Е. К. Современные подходы к диагностике и терапии дисахаридазной недостаточности у детей. Трудный пациент. 2006; 9–1(4): 12–6.
2. Новикова В. П., Воронцова Л. В., Тихомирова К. К., Иванов Д. О., Аврелькина Е. В., Александрович Ю. С., Алешина Е. И., Андрущенко Н. В., Барабанова Л. В., Бельмер С. В., Бехтерева М. К., Богданова Н. М., Бойцова Е. А., Бржеский В. В., Васильева О. Е., Вильниц А. А., Власюк В. В., Воронин Д. В., Воронцова Л. В., Гармашов Ю. А., Гасилина Т. В., Горелова И. В., Горланов И. А. и др. Врожденная недостаточность сахаразы-изомальтазы у новорожденных. В книге: Руководство по перинатологии в двух томах. СПб.; 2019: 925–8.
3. Парфенов А. И., Ахмадуллина О. В., Белостоцкий Н. И., Сабельникова Е. А., Быкова С. В., Хомерики С. Г., Кирова М. В. Дисахаридазная недостаточность — одна из причин функциональных заболеваний кишечника. Клиническая медицина. 2018; 4.
4. Фадеева Н. А., Ручкина И. Н., Парфенов А. И., Щербakov П. Л. Избыточный рост микрофлоры тонкой кишки как причина лактазной недостаточности. Терапевтический архив. 2015; 87(2): 20–3. DOI: 10.17116/terarkh20158720–23.
5. Халиуллина С. В., Анохин В. А., Николаева И. В., Урманчеева Ю. Р. Дисахаридазная недостаточность и острые кишечные инфекции у детей. Практическая медицина. 2012; 7(62).
6. Иванов Д. О., Новикова В. П., Тихомирова К. К. Врожденная недостаточность сахаразы-изомальтазы у новорожденных. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(5): 39–43.
7. Amiri M., Naim H. Y. Characterization of Mucosal Disaccharidases from Human Intestine. Nutrients. 2017; 9(10): 1106. DOI: 10.3390/nu9101106.
8. Belmont J. W., Reid B., Taylor W., Baker S. S., Moore W. H., Morriss M. C., Podrebarac S. M., Glass N., Schwartz I. D. Congenital sucrase-isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. BMC Pediatr. 2002; 2: 4. DOI: 10.1186/1471–2431–2–4.
9. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement — a Mini-Review. Clin Biochem Rev. 2019; 40(4): 167–74. DOI: 10.33176/AACB-19–00025.
10. Butterworth P. J., Warren F. J. and Ellis P. R. Human α -amylase and starch digestion: An interesting marriage. Starch/Stärke. 2011; 63: 395–405. DOI: 10.1002/star.201000150.
11. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. J. Clin. Invest. 1962; 41: 3–8.
12. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016; 150: 1257–61. DOI: /10.1053/j.gastro.2016.03.035.
13. Dunbar K., Canto M. Confocal endomicroscopy. Curr Opin Gastroenterol. 2008; 24(5): 631–7. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32830c91c7.
14. Fritz E., Hammer J., Vogelsang H. Fructose-free diet does not improve GI symptoms in fructose-intolerant patients if irritable bowel syndrome is present. Gastro-

- enterology. 2003; 124(4): A434. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)82194-7.
15. Geng L., Li D.Y., Ou W., et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: an under-diagnosed disease in Chinese children. *BMC Pediatr.* 2014; 14–11. DOI:10.1186/1471-2431-14-11.
 16. Gericke B., Amiri M., Naim H.Y. The multiple roles of sucrase-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol. Cell. Pediatr.* 2016; 3(1): 2. DOI: 10.1186/s40348-016-0033-y.
 17. Husein D.M., Wanes D., Marten L.M., Zimmer K.-P., Naim H.Y. Heterozygotes Are a Potential New Entity among Homozygotes and Compound Heterozygotes in Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Nutrients.* 2019; 11(10): 2290. DOI: 10.3390/nu11102290.
 18. Kim S.B., Calmet F.H., Garrido J., Garcia-Buitrago M.T., Moshiree B. Sucrase-Isomaltase Deficiency as a Potential Masquerader in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2020; 65(2): 534–40. DOI:10.1007/s10620-019-05780-7.
 19. Lacy B.E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1393–407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
 20. Minai-Tehrani, D., Minoui, S., Sepehri, M., Sharif-Khodai, Z., & Aavani, T. (2009). Inhibitory effect of codeine on sucrase activity. *Drug metabolism letters*, 3(1), 58–60. DOI: 10.2174/187231209787176362.
 21. Naim H.Y., Zimmer K.P. Genetically determined disaccharidase deficiency. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 5th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008; 275–87.
 22. Nichols B.L., Adams B., Roach C.M., Ma C.X., Baker S.S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 55(Suppl 2): 28–30. DOI:10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64.
 23. Opekun Jr., Antone R., Chumplitazi, Bruno P., Abdulsada, Mustafa M., Nichols, Buford L. Jr. Routine disaccharidase testing: are we there yet? *Current Opinion in Gastroenterology.* 2020; 36(2): 101–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000614.
 24. Parker T.J., Woolner J.T., Prevost A.T., Tuffnell Q., Shorthouse M., Hunter J.O. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001;13(3): 219–25. DOI: 10.1097/00042737-200103000-00001.
 25. Peterson C.T., Sharma V., Elmén L., Peterson S.N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol.* 2015;179(3): 363–77. DOI: 10.1111/cei.12474.
 26. Puertolas M.V., Fifi A.C. The Role of Disaccharidase Deficiencies in Functional Abdominal Pain Disorders-A Narrative Review. *Nutrients.* 2018; 10(12): 1835. DOI:10.3390/nu10121835.
 27. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., Schmulson M., Valdovinos M., Zakko S., Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(5): 775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46.
 28. Robayo-Torres C.C., Quezada-Calvillo R., Nichols B.L. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2006; 4(3): 276–87. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.023.
 29. Robyn C. Reed, MD, PhD, M Cristina Pacheco, MD, Clinical and Histopathologic Predictors of Disaccharidase Deficiency in Duodenal Biopsy Specimens, *American Journal of Clinical Pathology.* 2019; 152(6): 742–6. DOI: 10.1093/ajcp/aqz091.
 30. Raines Bell R., Ph.D., Draper H.H., Ph.D., Bergan J.G., Ph.D., Sucrose, lactose, and glucose tolerance in northern Alaskan Eskimos, *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1973; 26(11): 1185–90. DOI: 10.1093/ajcn/26.11.1185.
 31. Shepherd S.J., Lomer M.C., Gibson P.R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am.J. Gastroenterol.* 2013; 108: 707–17. DOI: 10.1038/ajg.2013.96.
 32. Staudacher H.M., Whelan K., Irving P.M., et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J. Hum. Nutr.Diet.* 2011; 24: 487–95. DOI: 10.1111/j.1365-277x.2011.01162x.
 33. Treem W.R. Clinical Aspects and Treatment of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2012; 55: 7–13. DOI: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90.

REFERENCES

1. Mukhina YU. G., Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I., Chubarova A.I., Korneva T.I., Kurgasheva Ye.K. Sovremennyye podkhody k diagnostike i terapii disakharidaznoy nedostatochnosti u detey. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of disaccharidase deficiency in children]. *Trudnyy patsiyent.* 2006; 9–1(4): 12–6. (in Russian).
2. Novikova V.P., Vorontsova L.V., Tikhomirova K.K., Ivanov D.O., Avrel'kina Ye.V., Aleksandrovich YU.S., Aleshina Ye.I., Andrushenko N.V., Barabanova L.V., Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Brzheshkiy V.V., Vasil'yeva O. Ye., Vil'nits A.A., Vlasyuk V.V., Voronin D.V., Vorontsova L.V., Garmashov YU.A., Gasilina T.V., Gorelova I.V., Gorlanov I.A. i dr. Vrozhdenaya nedostatochnost' sakharazy-izomal'tazy u novorozhdennykh. [Congenital insufficiency of sucrose-isomaltase in newborns]. V knige: *Rukovodstvo po perinatologii v dvukh tomakh.* SPb.; 2019: 925–8. (in Russian).

3. Parfenov A. I., Akhmadullina O. V., Belostotskiy N. I., Sabel'nikova Ye. A., Bykova S. V., Khomeriki S. G., Kirova M. V. Disakharidaznaya nedostatochnost' — odna iz prichin funktsional'nykh zabollevaniy kishechnika. *Klinicheskaya meditsina*. [Disaccharidase deficiency is one of the causes of functional bowel diseases]. 2018; 4. (in Russian).
4. Fadeyeva N. A., Ruchkina I. N., Parfenov A. I., Shcherbakov P. L. Izbytochnyy rost mikroflory tonkoy kishki kak prichina laktaznoy nedostatochnosti. [Excessive growth of microflora of the small intestine as a cause of lactase deficiency]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 87(2): 20–3. DOI: 10.17116/terarkh20158720–23. (in Russian).
5. Khaliullina S. V., Anokhin V. A., Nikolayeva I. V., Urmancheyeva YU. R. Disakharidaznaya nedostatochnost' i ostrye kishechnyye infektsii u detey. [Disaccharidase deficiency and acute intestinal infections in children]. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 7(62). (in Russian).
6. Ivanov D. O., Novikova V. P., Tikhomirova K. K. Vrozhdannaya nedostatochnost' sakharazy-izomal'tazy u novorozhdennykh. [Congenital insufficiency of sucrose-isomaltase in newborns]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2018; 16(5): 39–43. (in Russian).
7. Amiri M., Naim H. Y. Characterization of Mucosal Disaccharidases from Human Intestine. *Nutrients*. 2017; 9(10): 1106. DOI: 10.3390/nu9101106.
8. Belmont J. W., Reid B., Taylor W., Baker S. S., Moore W. H., Morriss M. C., Podrebarac S. M., Glass N., Schwartz I. D. Congenital sucrose-isomaltase deficiency presenting with failure to thrive, hypercalcemia, and nephrocalcinosis. *BMC Pediatr*. 2002; 2: 4. DOI: 10.1186/1471–2431–2–4.
9. Burke M. Carbohydrate Intolerance and Disaccharidase Measurement — a Mini-Review. *Clin Biochem Rev*. 2019; 40(4): 167–74. DOI: 10.33176/AACB-19–00025
10. Butterworth P. J., Warren F. J. and Ellis P. R. Human α -amylase and starch digestion: An interesting marriage. *Starch/Stärke*. 2011; 63: 395–405. DOI: 10.1002/star.201000150.
11. Dahlqvist A. Specificity of the human intestinal disaccharidases and implications for hereditary disaccharide intolerance. *J. Clin. Invest*. 1962; 41: 3–8.
12. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1257–61. DOI: /10.1053/j.gastro.2016.03.035.
13. Dunbar K., Canto M. Confocal endomicroscopy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24(5): 631–7. DOI: 10.1097/MOG.0b013e32830c91c7.
14. Fritz E., Hammer J., Vogelsang H. Fructose-free diet does not improve GI symptoms in fructose-intolerant patients if irritable bowel syndrome is present. *Gastroenterology*. 2003; 124(4): A434. DOI: 10.1016/s0016–5085(03)82194–7.
15. Geng L., Li D. Y., Ou W., et al. Congenital sucrose-isomaltase deficiency: an under-diagnosed disease in Chinese children. *BMC Pediatr*. 2014; 14–11. DOI:10.1186/1471–2431–14–11
16. Gericke B., Amiri M., Naim H. Y. The multiple roles of sucrose-isomaltase in the intestinal physiology. *Mol. Cell. Pediatr*. 2016; 3(1): 2. DOI: 10.1186/s40348–016–0033-y.
17. Husein D. M., Wanes D., Marten L. M., Zimmer K.-P., Naim H. Y. Heterozygotes Are a Potential New Entity among Homozygotes and Compound Heterozygotes in Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2290. DOI: 10.3390/nu11102290.
18. Kim S. B., Calmet F. H., Garrido J., Garcia-Buitrago M. T., Moshiree B. Sucrase-Isomaltase Deficiency as a Potential Masquerader in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020; 65(2): 534–40. DOI:10.1007/s10620–019–05780–7.
19. Lacy B. E., Mearin F., Chang L. et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1393–407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
20. Minai-Tehrani, D., Minoui, S., Sepehri, M., Sharif-Khodai, Z., & Aavani, T. (2009). Inhibitory effect of codeine on sucrase activity. *Drug metabolism letters*, 3(1), 58–60. DOI: 10.2174/187231209787176362.
21. Naim H. Y., Zimmer K. P. Genetically determined disaccharidase deficiency. In: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, Sanderson IR, Sherman PM, Shneider BL, editors. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease*. 5th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008; 275–87.
22. Nichols B. L., Adams B., Roach C. M., Ma C. X., Baker S. S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2012; 55(Suppl 2): 28–30. DOI:10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64.
23. Opekun Jr, Antone R., Chumpitazi, Bruno P., Abdulsada, Mustafa M., Nichols, Buford L. Jr. Routine disaccharidase testing: are we there yet? *Current Opinion in Gastroenterology*. 2020; 36(2): 101–9. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000614.
24. Parker T. J., Woolner J. T., Prevost A. T., Tuffnell Q., Shorthouse M., Hunter J. O. Irritable bowel syndrome: is the search for lactose intolerance justified? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2001; 13(3): 219–25. DOI: 10.1097/00042737–200103000–00001.
25. Peterson C. T., Sharma V., Elmén L., Peterson S. N. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol*. 2015; 179(3): 363–77. DOI: 10.1111/cei.12474.
26. Puertolas M. V., Fifi A. C. The Role of Disaccharidase Deficiencies in Functional Abdominal Pain Disorders-A Narrative Review. *Nutrients*. 2018; 10(12): 1835. DOI:10.3390/nu10121835.
27. Rezaie A., Buresi M., Lembo A., Lin H., McCallum R., Rao S., Schmulson M., Valdovinos M., Zakko S., Pimentel M. Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Con-

- sensus. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(5): 775–84. DOI: 10.1038/ajg.2017.46.
28. Robayo-Torres C.C., Quezada-Calvillo R., Nichols B.L. Disaccharide digestion: clinical and molecular aspects. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2006; 4(3): 276–87. DOI: 10.1016/j.cgh.2005.12.023.
29. Robyn C. Reed, MD, PhD, M Cristina Pacheco, MD, Clinical and Histopathologic Predictors of Disaccharidase Deficiency in Duodenal Biopsy Specimens, *American Journal of Clinical Pathology.* 2019; 152(6): 742–6. DOI: 10.1093/ajcp/aqz091.
30. Raines Bell R., Ph.D., Draper H.H., Ph.D., Bergan J.G., Ph.D., Sucrose, lactose, and glucose tolerance in northern Alaskan Eskimos, *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1973; 26(11): 1185–90. DOI: 10.1093/ajcn/26.11.1185.
31. Shepherd S.J., Lomer M.C., Gibson P.R. Short-chain carbohydrates and functional gastrointestinal disorders. *Am.J. Gastroenterol.* 2013; 108: 707–17. DOI: 10.1038/ajg.2013.96.
32. Staudacher H.M., Whelan K., Irving P.M., et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J. Hum. Nutr.Diet.* 2011; 24: 487–95. DOI: 10.1111/j.1365-277x.2011.01162x.
33. Treem W.R. Clinical Aspects and Treatment of Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2012; 55: 7–13. DOI: 10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90.

ОРАЛЬНЫЙ АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

© Олесья Сергеевна Юдинцева, Дмитрий Григорьевич Пеньков,
Елена Сергеевна Ульяничева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Олесья Сергеевна Юдинцева — студентка 6 курса педиатрического факультета.
E-mail: olesyaud12345@gmail.com

Резюме. Оральный аллергический синдром (ОАС) — это совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных аллергических реакций на слизистой оболочке рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсибилизацией при употреблении в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй. Наиболее частыми симптомами ОАС являются зуд или отек лица, губ, языка и слизистой полости рта. Симптомы обычно появляются сразу после употребления в пищу сырых фруктов или овощей, хотя в редких случаях реакция может наступить более чем через час. ОАС, как правило, считается легкой формой пищевой аллергии. Редко ОАС может вызвать сильный отек ротоглотки, приводящий к затруднению глотания или дыхания. У человека с высокой чувствительностью развивается системная реакция, называемая анафилаксией. ОАС может происходить в любое время года. Диагноз ОАС ставится после тщательного сбора анамнеза и положительного результата кожно-уколового теста (SPT) с экстрактами свежих продуктов. Наиболее точными методами диагностики *in vivo* являются провокационные тесты: различные модификации проб с пищевыми продуктами растительного происхождения. Также используют ST тесты. Данный вид тестов определяет наличие Ig-E антител к конкретным аллергенам, что делает возможным определение перекрестной реактивности между пищевыми и пыльцевыми аллергенами. К диагностике *in vitro* относят определение Ig-E к аллергенам растений в сыворотке крови, тест гистаминолиберации лейкоцитов. Лечение пищевой аллергии проводится антигистаминными препаратами, кортикостероидами и, при системных реакциях, применяется адреналин (внутримышечно). Моноклональные антитела против IgE могут быть использованы для противодействия тяжелой пищевой аллергии.

Ключевые слова: Аллергия, Оральный аллергический синдром, IgE, Поллиноз.

ORAL ALLERGIC SYNDROME

© Olesya S. Yudintseva, Dmitry G. Penkov, Elena S. Ulyanicheva

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Olesya S. Yudintseva — 6th year student of the pediatric faculty. E-mail: olesyaud12345@gmail

Summary. Oral allergic syndrome (OAS) is a set of clinical manifestations of IgE — mediated allergic reactions on the oral and pharyngeal mucosa in patients with pollen sensitization when eating various fruits, vegetables, nuts and spices. The most common symptoms of OAS are itching or swelling of the oral mucosa, face, lips, and tongue. Symptoms usually appear immediately after eating raw fruits or vegetables, although in rare cases, the reaction may occur more than an hour later. OAS is generally considered a mild form of food Allergy. Rarely, OAS can cause severe oropharyngeal edema, leading to difficulty swallowing or breathing. A person with high sensitivity develops a systemic reaction called anaphylaxis. OAS can occur at any time of the year. The diagnosis of OAS is made after careful collection of anamnesis and a positive result of a skin prick test (SPT) with fresh food extracts. The most accurate methods of diagnosis *in vivo* are provocative tests: various modifications of samples with food products of plant origin. ST tests are also used. This type of test determines the presence of Ig-E antibodies to specific allergens, which makes it

possible to determine the cross-reactivity between food and pollen allergens. In vitro diagnostics include the determination Of Ig-E for plant allergens in blood serum, and a test of white blood cell histaminoliberation. Treatment of food allergies is carried out with antihistamines, corticosteroids and, in case of systemic reactions, epinephrine is used (intramuscularly). Monoclonal antibodies against IgE can be used to counteract severe food allergies.

Keywords: Allergy, Oral allergic syndrome, IgE, Pollinosis.

АКТУАЛЬНОСТЬ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Аллергические болезни — одни из самых распространенных хронических заболеваний. В мире насчитывается около 300 миллионов больных аллергической патологией, при этом около 30% страдает аллергическим ринитом, 20% — бронхиальной астмой и от 10 до 15% — атопическим дерматитом, из которых тяжелые, потенциально жизнеугрожающие проявления болезни имеют 20% пациентов [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Исследования распространенности аллергических реакций проводились в крупных эпидемиологических исследованиях, наиболее значимыми из которых являются: «Международное исследование астмы и аллергии у детей» International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), «Глобальная Европейская сеть Аллергии и Астмы» Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN) [1].

Оральный аллергический синдром становится все более распространенной аллергической реакцией. Оральный аллергический синдром (ОАС) — это совокупность клинических проявлений IgE-опосредованных аллергических реакций на слизистую оболочку рта и глотки у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией при употреблении в пищу различных фруктов, овощей, орехов и специй [8].

ОАС редко исследуется в педиатрической популяции, поскольку считается, что это в первую очередь проблема взрослых. В США распространенность среди детей оценивается в 5,0% [9]. В последнее время в Австралии она составляла почти 17% [10], в то время как в некоторых европейских странах он был выше 20% [9,11].

По разным данным 47–70% взрослых с аллергическим ринитом имеют ОАС, и это чаще встречается у женщин [12, 13]. В центральной и северной Европе травы (*Dactylis glomerata* и *Phleum pratense*) и амброзия (*Ambrosia elatior*) являются основными причинами ОАС, в то время как в странах Средиземноморья наиболее частыми причинами ОАС являются повышенная чувствительность к травянистым рас-

тениям повилики, относящимся к семейству крапивные (*Parietaria officinalis*) [1, 14].

Первое описание ОАС, которое связывало гиперчувствительность к фруктам и овощам и к пыльце березы, было написано в 1942 году Тафтом и Блюмштайном. В 1987 году впервые назвали его «синдромом оральной аллергии», представив в основном оральные клинические симптомы [1, 8]. Последнее время растет популярность экзотических фруктов и овощей, в рационе все большее число пациентов с аллергией на пыльцу проявляют аллергические реакции на эти продукты [6].

ПАТОГЕНЕЗ

При ОАС иммунная система вырабатывает антитела, которые направлены против белков пыльцы и структурно сходных белков в продуктах питания, следовательно, в результате аллергические симптомы ограничиваются в основном полостью рта [6, 8,15]. Первоначальный вдыхаемый аллерген вызывает сенсibilизацию организма для последующей аллергической реакции, возникающей при употреблении некоторых продуктов. Например, аллергия на пыльцу может привести к аллергической реакции после приема одного или всех перечисленных продуктов в сыром виде: дыни, апельсина и помидоров [8,16, 17, 18, 19, 20, 21]. Не каждый, у кого повышенная чувствительность к пыльце, будет развивать эту перекрестную реакцию на продукты питания [22]. Фрукты, такие как яблоки, персики и вишня, и овощи, такие как сельдерей, морковь и помидоры, являются одними из продуктов, связанных с ОАС. Также вызывают подобную реакцию грецкие орехи и фундук, а примеры пыльцы включают березу, амброзию и различные травы [6, 8, 14, 23].

Поскольку многие из белков, связанных с ОАС, уязвимы для пищеварительных ферментов и желудочного секрета, и становятся денатурированными после воздействия тепла, большинство пациентов переносят приготовленные формы этих продуктов [6,8]. Некоторые продукты, особенно орехи, могут быть исключением, основанным на стабильности их белка во время процесса пищеварения [8, 24].

Когда происходят системные реакции рекомендуется строго избегать как свежих, так и обработанных продуктов [25].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

В педиатрической популяции ОАС преимущественно встречается в подростковом возрасте [8, 26]. Также ОАС наиболее характерен для пациентов с сезонным аллергическим ринитом.

В нескольких исследованиях изучалась распространенность ОАС у детей. Недавнее итальянское исследование показало, что около 25% детей с пыльцевым аллергическим ринитом имеют оральный аллергический синдром [27].

Поскольку ОАС развивается после сенсибилизации к пыльце, установлено, что симптомы могут развиваться на пищу, которая ранее была переносимой. Таким образом, не удивительно, что распространенность ОАС у взрослых выше, в пределах от 30% до 70% среди лиц с аллергическим ринитом [8, 26, 28, 29]. Те, у кого произошла сенсибилизация к нескольким видам пыльцы имеют более высокую вероятность развития клинической аллергии на растительные продукты [8, 30]. Кроме того, данные свидетельствуют о том, что ОАС развивается чаще всего у тех, кто имел более длительное течение сезонного аллергического ринита [31].

В связи с тем, что сенсибилизация происходит к разным пыльцевым агентам, а также имеются различия в соответствующих белках — все это способствует изменениям в клинических признаках [8]. Также имеют место географические различия, которые могут быть обусловлены региональными видами пыльцы, а также различной структурой питания. Кроме того, изменения в экологических факторах могут привести к новым сенсибилизациям. Например, у двух пациентов, у которых ранее не отмечалась реакция при употреблении джекфрута, живя на Филиппинах (область где не растет береза) позже приобрели ОАС после приема джекфрута после переезда в Швейцарию, где растут березы [31].

КЛИНИКА

Симптомы ОАС обычно ограничиваются областью ротоглотки и возникают вскоре после приема сырых фруктов или овощей, в среднем через 2–15 мин [29, 30, 33, 34]. Однако могут быть вовлечены другие продукты, такие как бобовые и орехи, и симптомы могут появ-

ляться за пределами ротовой полости [6, 8, 29]. Зуд, покалывание и отек слизистой ротовой полости, губ, языка, неба или глотки являются типичными, а также появление эритематозных элементов в периоральной области и на шее [6, 5, 7]. Часто наблюдается заложенность носа, насморк, чихание, явления конъюнктивита [35]. Симптомы чаще всего кратковременные и самостоятельно купируются. Возможно сочетание с бронхообструктивным синдромом. Хотя считаются редкими, также сообщалось о серьезных реакциях, таких как анафилаксия при условии высокой чувствительности или попадания большого количества аллергена внутрь [6, 22].

ОАС может возникнуть в любое время года, но частота и тяжесть могут быть выше в течение сезонов аллергии на пыльцу [6, 36]. Географические различия также могут способствовать ОАС, так как некоторые травы и сорняки более распространены в разных регионах мира, а также в потребляемых продуктах [8, 29]. Более необычными симптомами являются такие симптомы как зуд, небольшая припухлость или покраснение рук, тошнота, боли в животе (10%), рвота, диарея, стеснение в груди или потеря сознания.

ДИАГНОСТИКА

В связи с недостаточной осведомленностью пациентов, летучестью симптомов, больные аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, которые имеют пыльцевую сенсибилизацию, не всегда предъявляют жалобы на проявления, характерные для ОАС, которые связаны с употреблением продуктов питания [37, 38].

Оценка пациента с синдромом пищевой аллергии на пыльцу должна включать тщательный сбор медицинского анамнеза, чтобы решить, какие продукты вызывают симптомы, также необходимо выявить симптоматику полиноза и сезонность обострений [4, 8].

Определение ОАС проводится помимо данных из истории болезни, по положительному результату кожно-уколовому тесту (SPT-от англ. skin-prick test) с экстрактами свежих продуктов [38, 39, 40, 41].

Необходимо отметить, что диагностика данным методом имеет ограничения по некоторым причинам. Во-первых, тестирование со свежими фруктами и овощами может давать ложноположительные результаты, так как в них присутствуют фруктовые кислоты, которые оказывают раздражающий эффект на кожу [42, 43]. SPT-тесты дают быстрые результаты, которые

позволяют провести прямую клиническую оценку и дешевле, чем методы *in vitro*.

Также используют ликвидационные (устраивают предполагаемый продукт, который вызывает симптомы) диеты. Они могут быть полезны для людей с сохраняющимися симптомами. Двадцать один день обычно достаточно, чтобы поставить под сомнение достоверность пищевой аллергии. Результат считается положительным, если наблюдается постоянное улучшение симптомов [44].

До недавнего времени использовались тесты с пищевыми пластырями для анализа пищевой аллергии, включая отсроченные признаки. При атопическом дерматите тест на пищевой пластырь улучшает диагностическую точность, но не в ущерб чувствительности или скорости [35, 45]. Этот метод не был одобрен для обычной диагностики.

Наиболее точными методами диагностики *in vivo* являются провокационные тесты различные модификации проб с пищевыми продуктами растительного происхождения [8].

К диагностике *in vitro* относят определение Ig-E к аллергенам растений в сыворотке крови, тест гистаминолиберации лейкоцитов [5, 6, 8, 46].

CR-ДИАГНОСТИКА

CR-тесты от английского *component resolved diagnostics*, что означает: диагностика с использованием молекулярных компонентов [8].

Данный вид тестов определяет наличие Ig-E антител к конкретным аллергенам, что делает возможным определение наличия перекрестной реактивности между пищевыми и пылевыми аллергенами. Более 65% пищевых аллергенов состоит только из четырех основных видов: Bet v1-главный аллерген березы, профилины, проламины в злаках и купины. Это может указывать на широкую перекрестную реактивность IgE, даже среди аллергенов, которые встречаются у систематически различных растений. Более того, связывание IgE может происходить, если сохраняется до 35–40% аминокислотной последовательности.

ЛЕЧЕНИЕ

Основой терапией различных проявлений пищевой аллергии является элиминационная диета [4, 5, 6]. Однако, доказано, что необоснованно ограниченная диета не только ведет к снижению ее питательной ценности и к недостаточности рациона ребенка, но и создает си-

туацию, при которой в реальных условиях невозможно исключение причинно-значимых продуктов [14].

Лечение пищевой аллергии проводится антигистаминными препаратами, кортикостероидами и, по показаниям, применяется адреналин (внутримышечно).

Хотя серьезные реакции встречаются редко, можно рекомендовать применение адреналина (например, EpiPen, автоинжектор адреналина, Mylan Specialty, Pfizer Company, WV) [42].

Бронхиальная астма, вызванная пищевой аллергией, охватила 9,5% пациентов. Она потенциально опасна для жизни, что приводит к назначению бронходилататоров и адреналина [47].

Моноклональные антитела против IgE могут быть использованы для противодействия тяжелой пищевой аллергии.

Антитела к рецептору IgE тучных клеток могут препятствовать аллергическому ответу. Первоначальные исследования показывают, что лечение анти-IgE может, по сути, увеличить пороговое количество белка арахиса, необходимого для возбуждения [34] аллергических симптомов у людей с аллергией на арахис [8]. Использование анти-IgE-терапии в сочетании со специфической иммунотерапией может быть ценной терапией в будущем [48, 49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром оральной аллергии (OAS) представляет собой состояние, характеризующееся симптомами ранних аллергических реакций, опосредованных антителами иммуноглобулина E (IgE). Это особая аллергическая реакция на пищу, вызванная перекрестной реактивностью между аллергенами пыльцы и пищей растительного происхождения. Это происходит после употребления свежих фруктов и овощей у пациентов с аллергией на пыльцу. Распространенность OAS зависит от многих факторов, но в первую очередь от характера сенсибилизации в различных географических регионах, а также от растущей распространенности аллергического ринита (АР) и аллергии на пыльцу. По разным данным 47–70% взрослых с АР имеют OAS. OAS редко встречается у маленьких детей, но частота увеличивается с возрастом, и это наиболее часто встречающееся проявление пищевой аллергии у подростков и взрослых. Симптомы чаще возникают от 2 до 15 минут после употребления свежих фруктов и овощей и обычно проявляются в виде отека губ и ротоглотки, зуда ротоглотки, неба или десны, эри-

темы лица и шеи. Иногда могут развиваться генерализованные симптомы, такие как крапивница, ринит, конъюнктивит, приступ астмы или даже анафилаксия. Желудочно-кишечные симптомы, такие как боль, тошнота, рвота и диарея, встречаются реже и обычно возникают после употребления большого количества пищи. Симптомы ОАС вызываются только свежими, а не вареными, химически обработанными или замороженными продуктами. Хотя симптомы ОАС могут возникать в любое время, они наиболее распространены во время сезона опыления.

Недостаточная осведомленность пациентов и вариабельность симптомов составляют трудности в диагностике данного заболевания. В настоящее время используют кожно-уколовые пробы с экстрактом продукта (SPT). Но данные тесты не всегда являются точными. Наиболее точные методы — это провокационные тесты: различные модификации проб с пищевыми продуктами растительного происхождения. К диагностике *in vitro* относят определение Ig-E к аллергенам растений в сыворотке крови. Также эффективным методом является CR-диагностика. Лечение зависит от распространенности процесса. При системном процессе прибегают к использованию адреналина (внутримышечно). Также является эффективной терапия антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами. В настоящее время проводятся исследования по применению и эффективности моноклональных антител к Ig E и иммунотерапии. Пока результаты достаточно сомнительные, но возможно в будущем данные виды терапии станут ведущими для пациентов с оральным аллергическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Камалтынова Е.М. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Томск; 2013.
2. Матальгина О.А. Эта многоликая аллергия. Дошкольная педагогика. 2015; 7(112): 4–10.
3. Матальгина О.А. Пищевая аллергия. взгляд на проблему после 20 лет клинического наблюдения. Мир медицины. 1998; 9–10: 13–14.
4. Сергеев А. В., Мокроносова М.А. Синдром оральной аллергии. Медицинская иммунология. 2011; 13(1): 17–28.
5. Федорова О.С. Оральный аллергический синдром. Практика педиатра. 2011; 3: 38–40.
6. Amlot P.L., Kemeny D.M., Zachary C., Parkes P., Lessof M. H. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of Ig-E mediated hypersensitivity to food. Clin Allergy. 1987; 17: 33–42.
7. Brown C.E., Katelaris C.H. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. J Paediatr Child Health. 2014; 50: 795–800.
8. Collins S.C. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Role of the registered dietitian nutritionist in the diagnosis and management of food allergies. J Acad Nutr Diet. 2016; 116(10): 1621–31.
9. Crespo J.F., Rodriguez J., James J.M., Daroca P., Reano M., Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. Allergy. 2002; 57: 946–49.
10. Pastorello E.A., Farioli L., Pravettoni V. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. J Allergy Clin Immunol. 1999; 103: 520–6.
11. Jenkins J.A., Griffiths-Jones S., Shewry P.R., Breiteneder H., Mills E.N. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross reactive allergens: An in silico analysis. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115: 163–170.
12. Anderson L.B., Dreyfuss E.M., Logan J., Johnstone D.E., Glaser J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. J Allergy. 1970; 45: 310–9.
13. Neurath M.F., Finotto S., Glimcher L.H. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. Nat Med. 2002; 8: 567–73.
14. Pastorello E.A., Ortolani C. Oral allergy syndrome. In: Metcalfe D.D., Sampson H.A., Simon R.A., editors. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives. 3rd ed. Malden, MA: Blackwell Science. 2003; 169–82.
15. Ortolani C., Pastorello E.A., Farioli L. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. Ann Allergy. 1993; 71: 470–6.
16. Jenkins J.A., Griffiths-Jones S., Shewry P.R., Breiteneder H., Mills E.N. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross reactive allergens: An in silico analysis. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115: 163–70.
17. Турганова Е.А., Косенкова Т.В., Новикова В.П. Особенности спектра сенсибилизации у детей, страдающих бронхиальной астмой средней степени тяжести. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(3): 23–7.
18. Матальгина О.А. О связи между спектром сенсибилизации и клиническими проявлениями пищевой аллергии у детей. Вопросы охраны материнства и детства. 1978; 23(12): 8–12.
19. Гурина О.П., Блинов А.Е., Варламова О.Н., Дементьева Е.А., Степанова А.А., Блинов Г.А. Иммунитет и атопия. Особенности у детей. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 233–40.
20. Гурина О.П., Дементьева Е.А., Блинов А.Е., Варламова О.Н. Сенсибилизация к пищевым и ингаляционным аллергенам у детей с atopическими заболе-

- ваниями. В сборнике: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. Сборник трудов. 2018; 202–10.
21. Pongdee T. Oral allergy syndrome (OAS). The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI). 2017. Available from: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/outdoor-allergies-and-food-allergies-can-be-relate>.
 22. Brown C.E., Katelaris C.H. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health*. 2014; 50: 795–800.
 23. Academy of Nutrition and Dietetics. Nutrition Care Manual. Oral Allergy Syndrome. Available at: https://www.nutritioncaremanual.org/topic.cfm?ncm_category_id%41&ncm_toc_id%4145119 (accessed 25.02.2020)
 24. Ortolani C., Spano M., Pastorello E., Bigi A., Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy*. 1988; 2(61): 47–52.
 25. Fernandez-Rivas M., van Ree R., Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 728–33.
 26. Chipps B.E. Food Allergy: New Insights and Management Strategies. Medscape. 2017. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/420552>.
 27. Joneja J.V. Oral allergy syndrome. The Health Professional's Guide to Food Allergies and Intolerances. Chicago, IL: Academy of Nutrition and Dietetics; 2012: 310–6.
 28. Fernandez-Rivas M., van Ree R., Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100: 728–33.
 29. Brown C.E., Katelaris C.H. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health*. 2014; 50: 795–800.
 30. Crespo J.F., Rodriguez J., James J.M., Daroca P., Reano M., Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy*. 2002; 57: 946–9.
 31. Ortolani C., Spano M., Pastorello E.A., Ansaloni R., Magri G.C. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1989; 83: 683–90.
 32. Kazemi-Shirazi L., Pauli G., Purohit A. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 105: 116–25.
 33. Bruijnzeel-Koomen, C., Ortolani, C., Aas, K. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy*. 1995; 50: 623–635.
 34. Nowak-Węgrzyn A. Patient education oral allergy syndrome (beyond the basics). In: Sicherer S.T., Feldweg A.M., editors. UpToDate. [cited 2017 Mar 20]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/oral-allergy-syndrome-beyond-the-basics>
 35. Assa'ad A.H. Gastrointestinal food allergy and intolerance. *Pediatr Ann*. 2006; 35: 718–26.
 36. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B.K., Bengtsson U. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 2004; 59: 690–7.
 37. Pastorello E.A., Farioli L., Pravettoni V. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 520–6.
 38. Kelso J.M., Jones R.T., Tellez R., Yunginger J.W. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1995; 74: 391–6.
 39. Ma S., Sicherer S.H., Nowak-Węgrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112: 784–8.
 40. Новикова В.П. Диагностика аллергических заболеваний ЖКТ в педиатрической практике. В сборнике: Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов “Детская гастроэнтерология 2019”. Под общей редакцией А.И. Хавкина, В.П. Новиковой, Г.В. Вольнец. М.-СПб.; 2019: 6–32.
 41. Воронцов И.М., Маталыгина О.А. Диагностика и диетотерапия пищевой аллергии у детей. Учебно-методическое пособие для врачей. СПб., 1996.
 42. Rodriguez J., Crespo J.F., Burks W. Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (*Cucumis melo*). *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 968–72.
 43. Rodriguez J., Crespo J.F., Lopez-Rubio A. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106: 183–9.
 44. Mowat A.M. The role of antigen recognition and suppressor cells in mice with oral tolerance to ovalbumin. *Immunology*. 1985; 56: 253–60.
 45. Isolauri E., Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996; 97: 9–15.
 46. Новикова В.П., Похлебкина А.А. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике педиатра. *Педиатр*. 2019; 10(2): 69–74.
 47. Ortolani C., Pastorello E.A., Farioli L. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy*. 1993; 71: 470–6.
 48. Jenkins J.A., Griffiths-Jones S., Shewry P.R., Breiteneder H., Mills E.N. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross reactive allergens: An in silico analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115: 163–70.

49. Cuesta-Herranz J., Lazaro M., Martinez A. Pollen allergy in peach allergic patients: sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 688–94.

REFERENCES

1. Kamaltynova Ye.M. Rasprostranennost', kliniko-allergologicheskaya kharakteristika allergicheskikh zabolevaniy u detey g. Tomska i Tomskoy oblasti. [Prevalence, clinical and allergological characteristics of allergic diseases in children of Tomsk and the Tomsk region]. Avtoref. dis... d-ra med. nauk. Tomsk; 2013. (in Russian).
2. Matalygina O.A. Eta mnogolikaya allergiya. [This many-sided allergy]. *Doshkol'naya pedagogika.* 2015; 7(112): 4–10. (in Russian).
3. Matalygina O.A. Pishchevaya allergiya. [Food allergy]. *Vzglyad na problemu posle 20 let klinicheskogo nablyudeniya.* Mir meditsiny. 1998; 9–10: 13–14. (in Russian).
4. Sergeyev A. V., Mokronosova M.A. Sindrom oral'noy allergii. [Oral allergy syndrome]. *Meditsinskaya immunologiya.* 2011; 13(1): 17–28. (in Russian).
5. Fedorova O.S. Oral'nyy allergicheskiiy sindrom. [Oral allergic syndrome]. *Praktika pediatria.* 2011; 3: 38–40. (in Russian).
6. Amlot P.L., Kemeny D.M., Zachary C., Parkes P., Lessof M.H. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of Ig-E mediated hypersensitivity to food. *Clin Allergy.* 1987; 17: 33–42.
7. Brown C.E., Katelaris C.H. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health.* 2014; 50: 795–800.
8. Collins S.C. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Role of the registered dietitian nutritionist in the diagnosis and management of food allergies. *J Acad Nutr Diet.* 2016; 116(10): 1621–31.
9. Crespo J.F., Rodriguez J., James J.M., Daroca P., Reano M., Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy.* 2002; 57: 946–49.
10. Pastorello E.A., Farioli L., Pravettoni V. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 520–6.
11. Jenkins J.A., Griffiths-Jones S., Shewry P.R., Breiteneder H., Mills E.N. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross reactive allergens: An in silico analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 163–170.
12. Anderson L.B., Dreyfuss E.M., Logan J., Johnstone D.E., Glaser J. Melon and banana sensitivity coincident with ragweed pollinosis. *J Allergy.* 1970; 45: 310–9.
13. Neurath M.F., Finotto S., Glimcher L.H. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med.* 2002; 8: 567–73.
14. Pastorello E.A., Ortolani C. Oral allergy syndrome. In: Metcalfe D.D., Sampson H.A., Simon R.A., editors. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives.* 3rd ed. Malden, MA: Blackwell Science. 2003; 169–82.
15. Ortolani C., Pastorello E.A., Farioli L. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy.* 1993; 71: 470–6.
16. Jenkins J.A., Griffiths-Jones S., Shewry P.R., Breiteneder H., Mills E.N. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross reactive allergens: An in silico analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 163–70.
17. Turganova Ye.A., Kosenkova T.V., Novikova V.P. Osobennosti spektra sensibilizatsii u detey, stradayushchikh bronkhial'noy astmoy sredney stepeni tyazhesti. [Features of the spectrum of sensitization in children suffering from moderate bronchial asthma]. *Voprosy detskoy diyetologii.* 2018; 16(3): 23–7. (in Russian).
18. Matalygina O.A. O svyazi mezhdu spektrom sensibilizatsii i klinicheskimi proyavleniyami pishchevoy allergii u detey. [On the relationship between the spectrum of sensitization and the clinical manifestations of food allergies in children]. *Voprosy okhrany materinstva i detstva.* 1978; 23(12): 8–12. (in Russian).
19. Gurina O.P., Blinov A. Ye., Varlamova O.N., Dement'yeva Ye.A., Stepanova A.A., Blinov G.A. Immunitet i atopiya. Osobennosti u detey. [Immunity and atopy. features in children]. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2019; 4(1): 233–40. (in Russian).
20. Gurina O.P., Dement'yeva Ye.A., Blinov A. Ye., Varlamova O.N. Sensibilizatsiya k pishchevym i ingalyatsionnym allergenam u detey s atopicheskimi zabolevaniyami. [Sensitization to food and inhalant allergens in children with atopic diseases]. V sbornike: *Pishchevaya neperenosimost' u detey. Sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii.* Sbornik trudov. 2018: 202–10. (in Russian).
21. Pongdee T. Oral allergy syndrome (OAS). The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI). 2017. Available from: <https://www.aaaai.org/conditions-and-treatments/library/allergy-library/outdoor-allergies-and-food-allergies-can-be-related>.
22. Brown C.E., Katelaris C.H. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health.* 2014; 50: 795–800.
23. Academy of Nutrition and Dietetics. Nutrition Care Manual. Oral Allergy Syndrome. Available at: https://www.nutritioncaremanual.org/topic.cfm?ncm_category_id%41&ncm_toc_id%4145119. (accessed 25.02.2020)
24. Ortolani C., Ispano M., Pastorello E., Bigi A., Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy.* 1988; 2(61): 47–52.
25. Fernandez-Rivas M., van Ree R., Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 728–33.

26. Chipps B.E. Food Allergy: New Insights and Management Strategies. Medscape. 2017. Available from: <http://www.medscape.org/viewarticle/420552>.
27. Joneja J.V. Oral allergy syndrome. The Health Professional's Guide to Food Allergies and Intolerances. Chicago, IL: Academy of Nutrition and Dietetics; 2012: 310–6.
28. Fernandez-Rivas M., van Ree R., Cuevas M. Allergy to Rosaceae fruits without related pollinosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100: 728–33.
29. Brown C.E., Katelaris C.H. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. *J Paediatr Child Health.* 2014; 50: 795–800.
30. Crespo J.F., Rodriguez J., James J.M., Daroca P., Reano M., Vives R. Reactivity to potential cross-reactive foods in fruit-allergic patients: implications for prescribing food avoidance. *Allergy.* 2002; 57: 946–9.
31. Ortolani C., Ispano M., Pastorello E.A., Ansaloni R., Magri G.C. Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 83: 683–90.
32. Kazemi-Shirazi L., Pauli G., Purohit A. Quantitative IgE inhibition experiments with purified recombinant allergens indicate pollen-derived allergens as the sensitizing agents responsible for many forms of plant food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 116–25.
33. Bruijnzeel-Koomen, C., Ortolani, C., Aas, K. Adverse reactions to food. European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee. *Allergy.* 1995; 50: 623–635.
34. Nowak-Wegrzyn A. Patient education oral allergy syndrome (beyond the basics). In: Sicherer S.T., Feldweg A.M., editors. UpToDate. [cited 2017 Mar 20]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/oral-allergy-syndrome-beyond-the-basics>
35. Assa'ad A.H. Gastrointestinal food allergy and intolerance. *Pediatr Ann.* 2006; 35: 718–26.
36. Bindslev-Jensen C., Ballmer-Weber B.K., Bengtsson U. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods—position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 2004; 59: 690–7.
37. Pastorello E.A., Farioli L., Pravettoni V. The major allergen of peach (*Prunus persica*) is a lipid transfer protein. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 520–6.
38. Kelso J.M., Jones R.T., Tellez R., Yunginger J.W. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1995; 74: 391–6.
39. Ma S., Sicherer S.H., Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 112: 784–8.
40. Novikova V.P. Diagnostika allergicheskikh zabolevaniy ZHKT v pediatricheskoy praktike. [Diagnosis of allergic diseases of the gastrointestinal tract in pediatric practice]. V sbornike: Izbrannyye trudy Obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov «Detskaya gastroenterologiya 2019». Pod obshchey redaktsiyey A.I. Khavkina, V.P. Novikovoy, G.V. Volynets. M.-SPb.; 2019: 6–32. (in Russian).
41. Vorontsov I.M., Matalygina O.A. Diagnostika i diyetoterapiya pishchevoy allergii u detey. [Diagnosis and diet therapy of food allergy in children]. Uchebno-metodicheskoye posobiye dlya vrachey. SPb., 1996. (in Russian).
42. Rodriguez J., Crespo J.F., Burks W. Randomized, double-blind, crossover challenge study in 53 subjects reporting adverse reactions to melon (*Cucumis melo*). *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 968–72.
43. Rodriguez J., Crespo J.F., Lopez-Rubio A. Clinical cross-reactivity among foods of the Rosaceae family. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106: 183–9.
44. Mowat A.M. The role of antigen recognition and suppressor cells in mice with oral tolerance to ovalbumin. *Immunology.* 1985; 56: 253–60.
45. Isolauri E., Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 9–15.
46. Novikova V.P., Pokhlebkina A.A. Enterokoliticheskiy sindrom, indutsirovanny pishchevymi belkami, v praktike pediatra. [Protein-induced enterocolitis syndrome in pediatric practice]. *Pediatr.* 2019; 10(2): 69–74. (in Russian).
47. Ortolani C., Pastorello E.A., Farioli L. IgE-mediated allergy from vegetable allergens. *Ann Allergy.* 1993; 71: 470–6.
48. Jenkins J.A., Griffiths-Jones S., Shewry P.R., Breiteneder H., Mills E.N. Structural relatedness of plant food allergens with specific reference to cross reactive allergens: An in silico analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 163–70.
49. Cuesta-Herranz J., Lazaro M., Martinez A. Pollen allergy in peach allergic patients: sensitization and cross-reactivity to taxonomically unrelated pollens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104: 688–94.

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ: РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КОЖИ И КИШЕЧНИКА

© Людмила Александровна Карякина, Ксения Сергеевна Кукушкина, Анатолий Сергеевич Карякин, Юрий Александрович Богданов

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Людмила Александровна Карякина — к. н. м., доцент кафедры. E-mail: doka_KLA@mail.ru

Резюме. В обзоре обобщены и систематизированы сведения об этиологии с участием дрожжеподобной флоры; патогенезе, влиянии микробиоты кишечника и заболеваний желудочно-кишечного тракта на развитие себорейного дерматита.

Ключевые слова: себорейный дерматит, микромицеты, *Malassezia*, микробиота кишечника.

SEBORRHEIC DERMATITIS: THE ROLE OF THE MICROBIOTA OF THE SKIN AND INTESTINES

© Lyudmila A. Karyakina, Ksenia S. Kukushkina, Anatoly S. Karjakin, Yuri A. Bogdanov

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d.41

Contact information: Lyudmila A. Karyakina — candidate of medical sciences, associate professor of the department. E-mail: doka_KLA@mail.ru

Summary. The review generalizes and summarizes information about etiology with participation of yeast-like flora, data about pathogenesis, role of intestinal microbiota and diseases of the gastrointestinal tract in the development of seborrheic dermatitis..

Key words: seborrheic dermatitis, intestinal microbiota, *Malassezia*, micromycetes,

Себорейный дерматит (СД) — хроническое рецидивирующее заболевание кожи, связанное с повышенной секрецией кожного сала, изменением его качественного состава с локализацией патологического процесса в областях скопления сальных желез — на волосистой части головы, лице, верхней части туловища, складках [1].

Современное название «себорейный дерматит» предложил в 1889 г. французский дерматолог Ж. Дарье [Darier J.], который понимал под этим термином многофакторное заболевание кожи, характеризующееся эритематозными высыпаниями с мелким шелушением на поверхности [1, 2, 3].

По данным различных авторов распространенность себорейного дерматита в мире составляет 1–3% среди взрослых и 70% среди новорожденных первых 3 месяцев жизни. Заболеваемость СД среди всех дерматозов со-

ставляет 10%. Чаще болеют лица мужского пола. Заболевание нередко наблюдается у грудных детей («себорейный чепчик»), на первых неделях и самостоятельно исчезает к 8–9 месяцу жизни ребёнка. СД развивается у 20–25% мальчиков в пубертатном периоде и у молодых людей в возрасте 19–20 лет; последующий «пик» заболеваемости приходится на 50 лет [1, 2, 4, 5].

Себорейный дерматит является одним из самых ранних и наиболее распространенных кожных проявлений ВИЧ-инфекции и встречается у 30–83% пациентов с ВИЧ/СПИД. Дерматоз у них протекает заметно тяжелее, с выраженными эритематозными и папулезными высыпаниями, нередко носит распространенный характер, конкурируя с такими частыми кожными заболеваниями как фолликулиты и остроконечные кондиломы [5, 6].

До настоящего времени этиология СД остается неизвестной. Так, J.Q. Rosso (2011) с соавторами выделяют три основных фактора, играющих роль в развитии этого дерматоза: повышенную секрецию сальных желез, измененную реактивность кожи и нарушения в колонизации и метаболизме микробиома последней. [7]. Особая роль отводится липофильным дрожжеподобным грибам рода *Malassezia* (M.), входящим в состав нормобиоты кожи и образующим ассоциации с бактериями [2, 4, 5]. Данный микромицет был впервые обнаружен французским учёным Louis-Charles Malassez более чем сто лет назад [5, 6, 7]. Известно более 9 видов данного микеромицета [5]. *Malassezia* spp. локализуются в средних и поверхностных отделах рогового слоя, внутри и между роговыми чешуйками, а также в волосяных фолликулах, являются липофильными, некоторые даже липозависимыми [6, 7]. Себорея является predisposing фактором, создающим благоприятную среду для развития *Malassezia*. Этим микромицетам также необходим определенный уровень влажности, что является не менее важным фактором, влияющим на их популяцию. Формирование и пенетрация вновь образованного мицелия между клетками дрожжеподобных грибов помогают *Malassezia* сохраняться в эпидермисе, несмотря на его десквамацию [2, 8, 9]. При СД на пораженных участках кожи концентрация клеток дрожжеподобных грибов *Malassezia* значительно выше, чем на здоровой коже [8,9]. По данным В.В. Козловской (2007), частота его обнаружения на коже здоровых лиц составляла 55,4%, а при СД на пораженных участках кожи концентрация этих дрожжеподобных грибов достигала 83% [10].

Y.W. Lee и соавторы [11] при исследовании кожных чешуек волосистой части головы у больных с СД наиболее часто выявляли *M. restricta* (47,5%); *M. globosa* наблюдали у 27,5% пациентов, *M. furfur* — у 7,5% и *M. sympodialis* — у 2,5%. В контрольной группе здоровых лиц чаще всего идентифицировали *M. globosa* — у 32,0%, затем *M. restricta* — у 25,0%, *M. furfur* — у 8,0%, *M. obtusa* — у 6,0%, *M. slooffiae* — у 6,0% и *M. sympodialis* — у 4,0%.

Тем не менее, роль микромицетов рода *Malassezia* spp. в патогенезе СД, на сегодняшний день, остается спорной. Однако хороший терапевтический эффект, полученный от использования шампуня с кетоконазолом, позволил исследователям предположить, что эти дрожжи-комменсалы играют важную роль в развитии данного дерматоза [12]. Долгое время

причиной СД и перхоти считали *M. furfur*, однако позднее эта точка зрения была пересмотрена. В анализах с поверхности кожи волосистой части головы при СД доминировали, ранее не вызывавшие подозрение, грибы рода *Malassezia* spp — *M. restricta* и *M. globosa* [13]. Для своей жизнедеятельности *M. restricta* и *M. globosa* нуждаются в экзогенных источниках липидов. Они разлагают липиды кожного сала с образованием свободных жирных кислот и триглицеридов, потребляя последние. *M. globosa* выделяет ненасыщенные жирные кислоты, компоненты которых вызывают раздражение кожи и впоследствии воспаление, шелушение и ослабление барьерной функции кожи [11, 12,].

M. globosa обладает более высокой липазной активностью, что и является основной причиной развития более выраженной воспалительной реакции на коже при СД [12, 13]. Поэтому клинические проявления заболевания при СД могут варьировать от легкой перхоти до эксфолиативной эритродермии, но четкой зависимости между количеством грибковой флоры и тяжестью СД не наблюдается. [2, 11, 12, 13].

Взаимодействие данного микромицета с иммунной системой ведет к возникновению каскада иммунологических реакций. При значительной иммунной супрессии макроорганизма они могут оказаться этиологическим фактором не только местной, но и системной патологии.

Различные исследования показали связь СД со снижением функции Т-клеток, увеличением уровня естественных клеток-киллеров, повышением общего количества антител класса IgG, активацией комплемента и увеличением воспалительных интерлейкинов [14].

Ученые выявили сходство иммунного ответа при СД с иммунным ответом при *Candida*-ассоциированной инфекции кожи, при котором отмечается стимуляция продукции интерлейкинов Th1- и Th2-типов [14, 15]. При СД отмечают увеличение количества NK1+, CD16+, повышение активности комплемента и увеличение активированных (HLA-DR4-positive) лимфоцитов [15, 16]. В периферической крови отмечается повышение концентрации провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β и ФНО α [16].

Определенную роль в возникновении СД отводят генетическим факторам. Для больных характерна так называемая «себорейная конституция», которая сопровождается изменением качественного состава кожного сала. Это ведет к снижению или потере его бактерицидных свойств, размножению патогенной и са-

профитной микрофлоры и возникновению воспаления [1, 2, 5].

Процесс выработки кожного сала регулируется двумя основными механизмами: нейрогенным и гормональным. Нейрогенную регуляцию осуществляет вегетативная нервная система [2, 3, 17]. Так, например, у пациентов, страдающих вегетативными нарушениями, выявляют повышенную потливость и экскрецию кожного сала, необходимых для роста дрожжеподобных грибов рода *Malassezia*. Нередко отмечают появление СД у пациентов после перенесённого стресса из-за нарушения нейровегетативной регуляции сальных желёз и снижения функциональной активности клеток иммунной системы [2, 3, 17, 18]. Выраженные нарушения салоотделения отмечены при психических заболеваниях, поражениях коры головного мозга и подкорковых образованиях (диэнцефальные нарушения) [18]. В настоящее время выяснено, что в сальных железах имеются рецепторы для нейромедиаторов, выделяющихся из нервных окончаний в ответ на раздражение, что объясняет роль психогенного стресса в нарушении секреции кожного сала. Доказано что у пациентов, страдающих неврологическими заболеваниями, в частности, болезнью Паркинсона, клиническая картина СД имеет более острое начало, характеризуется большей площадью поражения и торпидностью к проводимому лечению [17, 18, 19]. Однако, исследователи Burtot с соавт. (1973) предположили, что у пациентов с односторонним паркинсонизмом механизм возникновения СД обусловлен, скорее всего, эндокринными нарушениями [19].

В последнее время появились работы, указывающие на связь патологии гепатобилиарной системы и воспалительных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нередко ассоциированных с *Helicobacter pylori* с развитием многих дерматозов, в том числе и СД через механизмы сенсибилизации к чужеродным агентам и увеличения количества циркулирующих иммунных комплексов в крови. [20, 21, 22]. Более чем в половине случаев (56,6%) диагностирована сопутствующая гастроэнтерологическая патология (хронический гастрит, гастродуоденит, панкреатит и др.).

При хронических заболеваниях печени, сопровождающихся гепатоцеллюлярной недостаточностью, механизм развития себорейного дерматита имеет свои особенности. Функциональная несостоятельность печени приводит к накоплению в крови не утилизируемых тестостерона и его дериватов, которые стимулируют развитие себорейного дерматита. [23].

В настоящее время большое внимание при изучении СД уделяют состоянию микрофлоры кишечника. При изменении в биоценозе кишечника нарушается одна из главных его функций — барьерная и активируются условно-патогенные микроорганизмы [24]. Согласно современным представлениям, нормальная микрофлора толстого кишечника человека представляет собой некий «экстракорпоративный орган», состоящий из огромного числа микроорганизмов, объединенных в единую экологическую систему — «организм человека — нормальная микрофлора» [24, 25, 26]. Нормальный состав микробиоценоза кишечника играет большую роль в жизнедеятельности макроорганизма. К его некоторым функциям относятся: активация иммунной системы (активация фагоцитоза, индукция синтеза IgA, лизоцима, интерферона и цитокинов); усиление активности ферментов пищеварительной и моторной функции ЖКТ; выработка витаминов С, К, В12, В9, В2, В6 и В5; синтез аминокислот, летучих жирных кислот, гормонов и биологически активных веществ (биоактивные амины и др.); участие в гидролизе клетчатки, продуктов метаболизма белков, липидов, углеводов, крахмала, а также в деконъюгации и гидроксилировании жирных кислот; влияние на метаболизм азотосодержащих и углеродсодержащих соединений (мочевина, гистамин, билирубин, холестерин, ксенобиотики); улучшение всасывания железа, кальция и витамина D и противовирусная защита [25, 26, 27].

В исследованиях Полеско И.В. [28]. при изучении 30 больных СД в возрасте от 14 до 65 лет, практически у всех пациентов обнаружены грубые изменения как количественного так и качественного состава микробиоты кишечника за счет дефицита анаэробных микроорганизмов и увеличения условно-патогенных представителей микрофлоры.

По данным М.В. Нарожной (2018) [29] у 78,6% пациентов с СД установлен дисбактериоз толстого кишечника (I ст. — у 36,4%, II ст. — у 45,5% и III ст. — у 18,1%). Микробиологические нарушения I ст. характеризовались уменьшением на 1–2 порядка количества бифидобактерий и лактобактерий, а также *E. coli*, II ст. — выраженным дефицитом бифидобактерий и лактобацилл, дисбалансом *E. coli* (уменьшение доли типичной, увеличение — лактозонегативной), увеличением количества представителей условнопатогенной флоры (энтеробактер, цитробактер, грибы рода *Candida*), III ст. — резким снижением численности анаэробов (бифидобактерий, лактобактерий 104–5),

при этом кишечная палочка почти во всех случаях представлена *E. coli* лактозонегативной и *E. coli* гемолитической, значительным увеличением количества условно-патогенной флоры.

Нарушения в составе микробиоты кишечника, в свою очередь могут быть причиной различных кожных заболеваний, таких как атопический дерматит, вульгарные акне, псориаз и др.

Авторы выявили прямую корреляционную связь между степенью дисбиотических нарушений и тяжестью клинических проявлений СД. Развитие дисбиоза кишечника, снижение микробного разнообразия, возможно, ведет к транслокации бактерий из кишечника в кровь. Наличие дремлющих и нерасмножающихся бактерий в крови, выделяющих инфламмагены, способствует поддержанию хронического воспаления на коже. Не исключается и тот факт, что микробиота кишечника оказывает влияние и на изменение микробиома кожи.

Так, при «жирной себорее» имеет место более высокая частота обсемененности пораженных участков «случайными представителями здоровой кожи человека» (*Staphylococcus capitis*, *S. epidermidis*, *Micrococcus* spp., *Acinetobacter* sp.) [30].

Танака с соавторами [31] использовали в исследовании метод секвенирования и количественную полимеразную цепную реакцию для характеристики бактериальных микробов на коже у больных СД. Исследователи обнаружили, что при СД в микробиоме кожи доминировали актинетобактерии, стафилококки и стрептококки. В других работах, Эн с соавторами [32] установили, что пациенты с СД имели значительно более высокую колонизацию эпидермальным стафилококком.

Полеско И.В. с соавторами [33, 34] определили, что при себорейном дерматите только волосистой части головы доминирующее место среди выделенной микрофлоры занимают *St. capitis* (85,7%) и *Micrococcus* spp (42,8%). В то время как при распространении патологического процесса на кожу лица существенно возрастает частота высева *St. epidermidis* с 42,8 до 62,5%, а *Micrococcus* spp колонизирует пораженные участки кожи волосистой части головы лишь в единичных (12,5%) случаях.

В исследовании кожных чешуек с волосистой части головы у здоровых лиц и у пациентов с себорейным дерматитом, проведенном Н.К. Park и соавторами [35] методом секвенирования, наблюдали преобладание ассоциаций аскомицетовых и базидиомицетовых грибов, при этом соотношение их численности и видовое разнообразие различались у двух катего-

рий обследованных лиц. У больных СД находили большое количество базидиомицетов, представленных преимущественно *Filobasidium floriforme* и *Malassezia* spp., а у здоровых лиц часто выявляли *Cryptococcus* spp.

ВЫВОДЫ

Таким образом, себорейный дерматит представляет собой хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, с участием в развитии многих этиологических факторов, среди которых существенная роль отводится микробиоте кожи и кишечника.

Основная концепция этого взаимодействия связана с иммунологическими механизмами, поддерживающими хроническое воспаление в коже.

Дальнейшие молекулярно-генетические исследования позволят лучше понять эту взаимосвязь и разработать эффективные методы лечения себорейного дерматита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Дерматовенерология. Руководство. Медицинская литература. М.; 2019: 262–3.
2. Zlotogorskiy A., Shapiro D. Trichology. Transl. from Engl. Kiev: Rodovid; 2018; 164–5.
3. Гаджигороева А.Г. Перхоть и себорейный дерматит. Consilium Medicum. Дерматология. 2007; 1: 9–10.
4. Монахов С.А. Современный подход к терапии себорейного дерматита. Consilium Medicum. Дерматология. 2010; 1: 7–9.
5. Borda L. J., Wikramanayake T.C. Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. J. Clin. Invest. Dermatol. 2015; 3(2): 31–6.
6. Moumita S., Chanchal K., Mihir S., et al. Papular pruritic eruptions: A marker of progressive HIV-disease in children: experience from eastern India. Indian J. Sex. Transm. Dis. and AIDS. 2009; 2: 79–80.
7. Rosso J.Q. Adult Seborrheic Dermatitis. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011; 4(5): 32–8.
8. Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. Clin. Dermatol. 2013; 31(4): 343–51.
9. De Luca C., Valacchi G. Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli. Mediators of Inflammation. 2010: 1–11.
10. Козловская В.В. Комплексная терапия воспалительных заболеваний кожи, ассоциированных с дрожжеподобными грибами рода *Malassezia*. Автореф. дис... канд. мед. наук. Минск; 2007.
11. Lee Y.W., Byun H.J., Kim B.J., et al. Distribution of *Malassezia* species on the scalp in Korean seborrheic dermatitis patients. Ann. Dermatol. 2011; 23(2): 156–61.

12. Hay R.J. *Malassezia*, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview. *Brit. J. Dermatol.* 2011; 165(2): 2–8.
13. Zarei-Mahmoudabadi A., Zarrin M. Mehdinezhad Seborrheic dermatitis due to *Malassezia* species in Ahvaz, Iran. *Iran J Microbiol.* 2013; 5(3): 268–71.
14. Zhevago N.A., Samoilova K.A. Pro- and anti-inflammatory cytokine content in the peripheral blood after its transcutaneous (in vivo) and direct (in vitro) irradiation with polychromatic visible and infrared light. *Photomedicine and Laser Surgery.* 2006; 24(2): 131–41.
15. Вавилов А.М., Катгунина О.Р., Баконина Н.В. Клинико-иммунологические параллели у больных себорейным дерматитом. *Вестник дерматол. и венерол.* 2007; 2: 22–4.
16. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Малиновская В.В., Аниховская И.А. Клинико-патогенетическое значение и коррекция иммунологических нарушений у больных с десквамативными поражениями кожи. *Росс. журнал кожных и венерич. болезней.* 2010; 2: 27–30.
17. Cowley N.C., Farr P.M., Shuster S. The permissive effect of sebum in seborrheic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 71–6.
18. Левина Ю. В., Разнатовский К.И. Вегетативно-гормональные нарушения при себорейном дерматите и их коррекция методом транскраниальной электростимуляции ствола мозга. *Рос. журн. кожных и венерологических болезней.* 2010; 2: 30–2.
19. Arsic Arsenijevic V.S., Milobratovic D, Barac A.M., Vekic B., Marinkovic J., Kostic V.S. A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of *Malassezia* yeasts, their different species and enzymes production. *BMC Dermatol.* 2014; 14: 14–5.
20. Новосёлов В.С., Новосёлов А.В., Кумарбекова Н.А. Дерматозы как симптомокомплексы патологии желудочно-кишечного тракта. *Международная конференция «Новые аспекты дерматовенерологии: наука и практика», 5-я: Тезисы.* Алматы. 2008: 67.
21. Valia R.G. Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology.* 2006; 72(4): 253–5.
22. Warren J. R., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983; 1(8336): 1273–5.
23. Gary G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013; 6, 44–9.
24. Kechagia M., Basoulis D. Konstantopoulou S., Dimitriadi D., Gyftopoulou K., Skarmoutsou N., Fakiri E.M. Health benefits of probiotics: A review. *ISRN Nutr.* 2013.
25. Boulange C.L., Neves A.L., Chilloux J., Nicholson J.K., Dumas M.E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016; 8.
26. Codoñer F.M., Ramírez-Bosca A., Climent E., Carrión-Gutiérrez M., Guerrero M., Pérez-Orquín J.M., Horgadela Parte J., Genovés S., Ramón D., Navarro-López, Vetal. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci. Rep.* 2018: 123.
27. Заславский Д.В., Новикова В.П., Чупров И.Н., Сыдииков А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. Пробиотики в профилактике и терапии atopического дерматита у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2016; 11(2): 51–7.
28. Полеско И.В. и др. Спектрометрическое исследование состава микроорганизмов кишечника у больных себорейным дерматитом. *Рос.журн. кожных и венерических болезней.* 2006; 3: 23–7.
29. Нарожная М.В. Состояния микробиоценоза у больных себорейным дерматитом. *Международный медицинский журнал.* 2018; 1: 74–7.
30. Burkhart C.G., Burkhart C.N. Therapeutic implications of chemically- and biologically-altered sebum being one cause of seborrheic dermatitis. *Open Dermatol. J.* 2008; 2: 1–41.
31. Tanaka A., Cho O., Saito C., Saito M., Tsuboi R., Sugita T. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiol. Immunol.* 2016; 60: 521–6.
32. An Q., Sun M., Qi R.Q., Zhang L., Zhai J.L., Hong Y.X., Song B., Chen H.D., Gao X.H. High *Staphylococcus epidermidis* Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis. *Chin. Med. J.* 2017; 130: 1662–9.
33. Полеско И.В., Бутов Ю.С., Осипов Г.А. и др. Клинико-патогенетическое значение нарушений микробных ассоциаций при десквамативных поражениях кожи. *Детские инфекции.* 2005; 4(4): 46–50.
34. Полеско И.В. Клинико-патогенетические аспекты десквамативных поражений кожи. *Автореф. дисс... докт. мед. наук.* М.; 2009.
35. Park H.K., Ha M.-H., Park S.-G., et al Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruff-afflicted human scalps. *PLoS One.* 2012; 7.

REFERENCES

1. Adaskevich V.P. Dermatovenerologiya. [Dermatovenerology]. *Rukovodstvo. Meditsinskaya literatura.* М.; 2019: 262–3. (in Russian).
2. Zlotogorskiy A., Shapiro D. Trichology. *Transl. from Engl. Kiev: Rodovid;* 2018; 164–5.
3. Gadzhigoroyeva A.G. Perkhot' i seboreynyy dermatit. [Dandruff and seborrheic dermatitis]. *Consilium Medicum. Dermatologiya.* 2007; 1: 9–10. (in Russian).
4. Monakhov S.A. Sovremennyy podkhod k terapii seboreynogo dermatita. [A modern approach to the treatment of seborrheic dermatitis]. *Consilium Medicum. Dermatologiya.* 2010; 1: 7–9. (in Russian).
5. Borda L. J., Wikramanayake T.C. Seborrheic dermatitis and dandruff: a comprehensive review. *J. Clin. Invest. Dermatol.* 2015; 3(2): 31–6.

6. Moumita S., Chanchal K., Mihir S., et al. Papular pruritic eruptions: A marker of progressive HIV-disease in children: experience from eastern India. *Indian J. Sex. Transm. Dis. and AIDS*. 2009; 2: 79–80.
7. Rosso J.Q. Adult Seborrheic Dermatitis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011; 4(5): 32–8.
8. Dessinioti C., Katsambas A. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 2013; 31(4): 343–51.
9. De Luca C., Valacchi G. Surface lipids as multifunctional mediators of skin responses to environmental stimuli. *Mediators of Inflammation*. 2010: 1–11.
10. Kozlovskaya V.V. Kompleksnaya terapiya vospalitel'nykh zabolevaniy kozhi, assotsiirovannykh s drozhzhopodobnymi gribami roda *Malassezia*. [Complex therapy of inflammatory skin diseases associated with yeast-like fungi of the genus *Malassezia*]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Minsk; 2007. (in Russian).
11. Lee Y.W., Byun H.J., Kim B.J., et al. Distribution of *Malassezia* species on the scalp in Korean seborrheic dermatitis patients. *Ann. Dermatol.* 2011; 23(2): 156–61.
12. Hay R.J. *Malassezia*, dandruff and seborrheic dermatitis: an overview. *Brit. J. Dermatol.* 2011; 165(2): 2–8.
13. Zarei-Mahmoudabadi A., Zarrin M. Mehdinezhad Seborrheic dermatitis due to *Malassezia* species in Ahvaz, Iran. *Iran J Microbiol.* 2013; 5(3): 268–71.
14. Zhevago N.A., Samoilova K.A. Pro- and anti-inflammatory cytokine content in the peripheral blood after its transcutaneous (in vivo) and direct (in vitro) irradiation with polychromatic visible and infrared light. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2006; 24(2): 131–41.
15. Vavilov A.M., Katunina O.R., Bakonina N.V. Kliniko-immunologicheskiye paralleli u bol'nykh seboreynym dermatitom. [Clinical and immunological parallels in patients with seborrheic dermatitis]. *Vestnik dermatol. i venerol.* 2007; 2: 22–4. (in Russian).
16. Polesko I.V., Butov YU.S., Malinovskaya V.V., Anikhovskaya I.A. Kliniko-patogeneticheskoye znachenie i korrektsiya immunologicheskikh narusheniy u bol'nykh s deskvamativnymi porazheniyami kozhi. [Clinical and pathogenetic significance and correction of immunological disorders in patients with desquamative skin lesions]. *Ros. zhurnal kozhnykh i venerich. bolezney*. 2010; 2: 27–30. (in Russian).
17. Cowley N.C., Farr P.M., Shuster S. The permissive effect of sebum in seborrheic dermatitis: an explanation of the rash in neurological disorders. *Br J Dermatol.* 1990; 122: 71–6.
18. Levina Yu. V., Raznatovskiy K.I. Vegetativno-gormonal'nyye narusheniya pri seboreynom dermatite i ikh korrektsiya metodom transkraniyal'noy elektrostimulyatsii stvola mozga. [Levina Yu. V., Raznatovskiy K.I. Vegetative-hormonal disorders in seborrheic dermatitis and their correction by transcranial electrical stimulation of the brain stem]. *Ros. zhurn. kozhnykh i venerologicheskikh bolezney*. 2010; 2: 30–2. (in Russian).
19. Arsic Arsenijevic V.S., Milobratovic D., Barac A.M., Vekic B., Marinkovic J., Kostic V.S. A laboratory-based study on patients with Parkinson's disease and seborrheic dermatitis: the presence and density of *Malassezia* yeasts, their different species and enzymes production. *BMC Dermatol.* 2014; 14: 14–5.
20. Novosolov V.S., Novosolov A.V., Kumarbekova N.A. Dermatozy kak simptomokompleksy patologii zheludochno-kishechnogo trakta. [Dermatoses as symptom complexes of the pathology of the gastrointestinal tract]. *Mezhdunarodnaya konferentsiya «Novyye aspekty dermatovenerologii: nauka i praktika»*, 5-ya: Tezisy. Almaty. 2008: 67. (in Russian).
21. Valia R.G. Etiopathogenesis of seborrheic dermatitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2006; 72(4): 253–5.
22. Warren J. R., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1(8336): 1273–5.
23. Gary G. Optimizing treatment approaches in seborrheic dermatitis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013; 6, 44–9.
24. Kechagia M., Basoulis D., Konstantopoulou S., Dimitriadi D., Gyftopoulou K., Skarmoutsou N., Fakiri E.M. Health benefits of probiotics: A review. *ISRN Nutr.* 2013.
25. Boulange C.L., Neves A.L., Chilloux J., Nicholson J.K., Dumas M.E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016: 8.
26. Codoñer F.M., Ramírez-Bosca A., Climent E., Carrión-Gutiérrez M., Guerrero M., Pérez-Orquín J.M., Horgadela Parte J., Genovés S., Ramón D., Navarro-López, Vetal. Gut microbial composition in patients with psoriasis. *Sci. Rep.* 2018: 123.
27. Zaslavskiy D.V., Novikova V.P., Chuprov I.N., Sydikov A.A., Khvedelidze M.G., Tatarskaya O.B. Probiotiki v profilaktike i terapii atopicheskogo dermatita u detey. [Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016; 11(2): 51–7. (in Russian).
28. Polesko I.V. i dr. Spektrometricheskoye issledovaniye sostava mikroorganizmov kishechnika u bol'nykh seboreynym dermatitom. [Spectrometric study of the composition of intestinal microorganisms in patients with seborrheic dermatitis]. *Ros.zhurn. kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2006; 3: 23–7. (in Russian).
29. Narozhnaya M.V. Sostoyaniya mikrobiotsenoza u bol'nykh seboreynym dermatitom. [The state of microbiocenosis in patients with seborrheic dermatitis]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 1: 74–7. (in Russian).
30. Burkhart C.G., Burkhart C.N. Therapeutic implications of chemically- and biologically-altered sebum being one

- cause of seborrheic dermatitis. *Open Dermatol. J.* 2008; 2: 1–41.
31. Tanaka A., Cho O., Saito C., Saito M., Tsuboi R., Sugita T. Comprehensive pyrosequencing analysis of the bacterial microbiota of the skin of patients with seborrheic dermatitis. *Microbiol. Immunol.* 2016; 60: 521–6.
32. An Q., Sun M., Qi R.Q., Zhang L., Zhai J.L., Hong Y.X., Song B., Chen H.D., Gao X.H. High *Staphylococcus epidermidis* Colonization and Impaired Permeability Barrier in Facial Seborrheic Dermatitis. *Chin. Med. J.* 2017; 130: 1662–9.
33. Polesko I.V., Butov YU.S., Osipov G.A. i dr. Kliniko-patogeneticheskoye znacheniyе narusheniy mikrobnykh assotsiatsiy pri deskvamativnykh porazheniyakh kozhi. [Clinical and pathogenetic significance of disorders of microbial associations in desquamative skin lesions]. *Detskiye infektsii.* 2005; 4(4): 46–50. (in Russian).
34. Polesko I.V. Kliniko-patogeneticheskiye aspekty deskvamativnykh porazheniy kozhi. [Clinical and pathogenetic aspects of desquamative skin lesions]. Avtoref. diss... dokt. med. nauk. M.; 2009. (in Russian).
35. Park H.K., Ha M.-H., Park S.-G., et al Characterization of the fungal microbiota (mycobiome) in healthy and dandruffafflicted human scalps. *PLoS One.* 2012; 7.

МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ В РАЗНОМ ВОЗРАСТЕ

© Елена Сергеевна Пермякова¹, Юлия Сергеевна Карпеева^{2,3},
Елена Александровна Невская⁴

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Консультативно-диагностический центр с поликлиникой Управления делами президента РФ. 197110, Санкт-Петербург, Морской пр., 3

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

⁴ Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Контактная информация: Елена Сергеевна Пермякова — студентка 6 курса педиатрического факультета.
E-mail: elenaspermyakova@gmail.com

Резюме. Пищевод — полый орган, который способствует продвижению пищи в желудок. В разном возрасте он имеет свои особенности. Так, у детей первого года жизни имеются анатомо-физиологические особенности, которые обуславливают у них наличие такого явления, как регургитация. С возрастом происходят изменения в слизистой оболочке пищевода, выраженность которых зависит от длительности и характера рефлюкса, возникшего в результате различных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Изменения могут носить различный характер. Это может быть гиперемия, отечность, стриктуры, язвы, эрозии, мета-, дис/неоплазии. Для оценки этих изменений, которые оказывают влияние на морфологическое и функциональное состояния пищевода, существует множество методов. В данной статье рассмотрены такие методы, как эндоскопическое и гистологическое исследования и их разновидности, в частности: хромоэндоскопия с раствором Люголя или с окраской метиленовым синим, эзофагоскопия с предварительной обработкой слизистой оболочки пищевода раствором уксусной кислоты, конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ) и узкоспектральная эндоскопия (NBI — Narrow Band Imaging).

Ключевые слова: пищевод, слизистая оболочка, гастроэзофагеальный рефлюкс, метаплазия, пищевод Барретта, эндоскопия, аденокарцинома.

METHODS FOR DETECTING ESOPHAGEAL DISEASES IN PATIENTS OF DIFFERENT AGES

© Elena S. Permyakova¹, Julia S. Karpeeva^{2,3}, Elena A. Nevskaya⁴

¹ First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

² Consultative and diagnostic center with a clinic of the Presidential Administration of the Russian Federation. 197110, St. Petersburg, Morskoy pr., 3

³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

⁴ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d.41

Contact information: Elena S. Permyakova — 6th year student of the pediatric faculty. E-mail: elenaspermyakova@gmail.com

Summary. The esophagus is a hollow organ that promotes food to the stomach. It has its own characteristics at different ages. So, children of the first year of life have anatomical and physiological features that cause them to have such a physiological phenomenon as regurgitation. Changes occur in the esophageal mucosa with age, the severity of which depends on the duration and nature of reflux, which occurred as a result of various diseases of the upper digestive tract. Changes may be

different. This can be hyperemia, swelling, strictures, ulcers, erosion, meta-, dis/neoplasia. These changes affect the morphological and functional state of esophagus and there are many methods for measuring them. This article discusses such methods as endoscopic and histological examinations and their varieties, in particular: chromoendoscopy with Lugol solution or with methylene blue coloring, esophagoscopy with pretreatment of the esophageal mucosa with acetic acid solution, confocal laser endomicroscopy (CLEM) and narrow — spectrum endoscopy (NBI-Narrow Band Imaging).

Key words: esophagus, mucous membrane, gastroesophageal reflux, metaplasia, Barrett Esophagus, endoscopy, adenocarcinoma.

В настоящее время наиболее распространенными причинами поражения пищевода являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и её характерное осложнение — рефлюкс-эзофагит (РЭ). Частота распространения ГЭРБ достигает 50% [1, 2]. У детей, в отличие от взрослых, редко встречается изолированное поражение пищевода. Чаще это сочетанная патология с вовлечением в воспалительный процесс и желудка, и двенадцатиперстной кишки (ДПК).

В норме слизистая оболочка пищевода состоит из:

- Многослойного плоского неороговевающего эпителия, в котором содержатся лимфоциты и дендритные антигенпредставляющие клетки;
- Собственной пластинки, которая вдаётся в эпителий высокими сосочками. Содержит лимфоциты, лимфатические узелки и концевые отделы кардиальных желез пищевода, в которых есть клетки, продуцирующие муцины, париетальные клетки (хлориды) и эндокринные клетки (ЕС и ECL);
- Мышечной пластинки, которая утолщается в направлении желудка и состоит из продольного слоя гладкомышечных клеток;
- Подслизистой основы с большим количеством эластических волокон. Содержит лимфоциты, элементы подслизистого нервного сплетения и концевые отделы альвеолярно-трубчатых собственных желез пищевода, которые вырабатывают слизь и лизоцим [3].

Анатомо-физиологические особенности (АФО) детей 1 года жизни:

- Отсутствует или слабо выражен анатомический сфинктер;
- Переход из пищевода в желудок расположен на уровне ножек диафрагмы;
- Широкий вход в желудок;
- Короткая брюшная часть пищевода;
- Развернутый угол Гиса;
- Периодические спонтанные расслабления нижнего пищеводного сфинктера (НПС);

- Недостаточное развитие циркулярных мышечных волокон кардиального отдела желудка;
- Высокий тонус пилорического сфинктера [4].

Кроме этого, новорожденный имеет воронкообразную форму пищевода с выраженным сужением в шейной части. Слизистая и подслизистая оболочки развиты хорошо, а мышечный слой, особенно циркулярный мышечный слой кардиального отдела пищевода, развит недостаточно. Слабо развит угол Гиса, а преимущественное горизонтальное положение ребенка, способствует созданию сниженного давления в области НПС [5, 6]. Такие АФО predispose к физиологическому ГЭР. Одним из его клинических проявлений является регургитация (срыгивания) — пассивный заброс содержимого желудка в глотку и ротовую полость или из ротовой полости [7, 8]. Патологический ГЭР у детей 1 года жизни встречается в 8–11% [9].

Критерии диагностики регургитации:

- Возраст от 1 недели до 6 месяцев;
- Происходит после приема пищи;
- Протекает бессимптомно;
- 2 или более раза в день в течение трех или более недель с незначительной длительностью;
- Отсутствуют «симптомы тревоги» (снижение массы тела, вялость/апатичность, чрезмерная раздражительность, боль, лихорадка, дизурия, регургитация / рвота у детей старше 6 месяцев, сохраняющиеся более года, персистирующая сильная рвота, ночная рвота или желчью, гематемезис, хроническая диарея, ректальное кровотечение, вздутие живота, респираторные нарушения вплоть до развития апноэ и синдрома внезапной смерти) [10, 11].

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ГЭРБ И РЭ

Ключевую роль играет дисбаланс между факторами защиты и агрессии. К факторам защиты относят: антирефлюксный барьер слизи-

стой оболочки пищевода, перистальтику пищевода, эффективный клиренс пищевода, секрет слюнных желез, простагландины, адекватный кровоток. К факторам агрессии: соляную кислоту, панкреатические ферменты (пепсин, трипсин), желчные кислоты. Кроме этого, влияние оказывает сниженное давление в зоне нижнего пищеводного сфинктера (в норме 20–25 мм рт. ст.) и повышенное давление в желудке (в норме 5 мм рт. ст.) [12, 13]. Изменения слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ (гиперплазия базальных клеток, удлинение сосочков, инфильтрация нейтрофилами и эозинофилами) происходят в результате химического повреждения соляной кислотой или желчными кислотами эпителиальных клеток пищевода, находящихся на его поверхности. Предполагается, что гибель этих клеток стимулирует гиперплазию базальных клеток, «заставляет» сосочки выглядеть вытянутыми и привлекает гранулоциты. Однако в ранних исследованиях на крысах было показано, что РЭ начинался как лимфоцитарная инфильтрация в подслизистой основе, которая затем прогрессировала в сторону эпителиальных клеток, а базальная гиперплазия и удлинение сосочков предшествовали повреждению этих клеток. Также было обнаружено, что кратковременное воздействие кислотного содержимого и желчных кислот не повреждает эпителиальные клетки, а стимулирует выработку ими воспалительных цитокинов, которые в свою очередь привлекают иммунные клетки [14]. На фоне длительного раздражения слизистой оболочки дистального отдела пищевода кислым содержимым желудка, желчными кислотами и ферментами поджелудочной железы, развиваются воспалительные и дистрофические изменения слизистой [15]. В конечном итоге это обуславливает появление метаплазии по кишечному типу и развитие пищевода Барретта [16].

Для диагностики поражений слизистой оболочки пищевода применяется ряд методов, которые позволяют оценить те или иные изменения и предположить диагноз у конкретного пациента. При исследовании слизистой оболочки пищевода с помощью эндоскопии, гистологического и электронно-микроскопического исследований картина поражения отличается. Морфолог, изучая материал биопсии, встречается с широким спектром признаков поражения слизистой оболочки: от неизмененного эпителия до хронического эзофагита, эрозивного и язвенного поражения, полипов, пищевода Барретта (ПБ) [17].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): с взятием биопсии по данным авторов имеет вы-

сокую специфичность 90–95% в диагностике ГЭРБ. Эндоскопические изменения при ГЭРБ следующие: эрозии, эзофагиты, язвы, стриктуры, экссудат, метаплазия эпителия. Наличие на слизистой оболочке пищевода трещин, эрозий, разрывов в его дистальном отделе, свидетельствует о РЭ. Эритема, бледность, сниженная или повышенная активность сосудов — признаки субъективные и могут являться вариантом нормы [18]. В других исследованиях говорится, что наличие типичных признаков РЭ, таких как, эритема, эрозии, изъязвления, пептические стриктуры, являются диагностическими признаками ГЭРБ в 95% случаев. Однако 50% пациентов могут иметь эндоскопически нормальную слизистую пищевода (неэрозивная рефлюксная болезнь) или неосложненную ГЭРБ [19]. На базе Института педиатрии ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России было проведено исследование среди 100 человек в возрасте от 10 до 17 лет с диагнозами: ГЭРБ и хронический гастродуоденит (ХГ) в фазе обострения. По результатам исследования отмечалось следующее: у пациентов с ХГ слизистая оболочка нижней трети пищевода была интактна. У пациентов с ГЭРБ был обнаружен воспалительный процесс и отечность различной степени: I степени — у 27 детей (54%), II степени — у 23 (46%). Эрозии встречались преимущественно у пациентов с ГЭРБ (46%), чем с ХГ (2%) [20]. Эндоскопическая биопсия важна для обнаружения или исключения (ПБ) [21], как одного из осложнений ГЭРБ, имеющего высокие риски развития аденокарциномы пищевода [22]. По данным некоторых авторов в России 7–20% диагностированных раков пищевода имеют гистологическое подтверждение о наличии аденокарциномы. При ПБ метаплазия визуализируется в виде очагов гиперемии («языки пламени») на бледном фоне слизистой оболочки пищевода. Существуют ориентиры эндоскопической диагностики ПБ: зона перехода пищевода в желудок и Z-линия (граница между светлым плоским эпителием пищевода и темным цилиндрическим эпителием желудка) [23]. Кроме этого, существуют Пражские критерии (2004 г.) для оценки метаплазии при ПБ, которые основаны на оценке максимальной длины языков пламени (М) и максимальной длины циркулярного сегмента ПБ (С). Учитываются очаги от 1 см и более. По длине сегмента ПБ различают: короткий сегмент 1–3 см и длинный сегмент — более 3 см [24]. В детском возрасте для оценки морфологических и моторных изменений используется система признаков ГЭР (по G. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского) [25]:

Морфологические изменения:

- 0 степень — отсутствие визуальных признаков воспаления слизистой оболочки пищевода.
- I степень — умеренно выраженная очаговая эритема и/или рыхлость слизистой абдоминального отдела пищевода.
- II степень — умеренно выраженная очаговая эритема и/или рыхлость слизистой абдоминального отдела пищевода + тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с очаговым фибринозным налетом и возможным появлением одиночных поверхностных эрозий, чаще линейной формы, располагающихся на вершинах складок слизистой.
- III степень — умеренно выраженная очаговая эритема и/или рыхлость слизистой абдоминального отдела пищевода + распространение воспаления на грудной отдел пищевода. Множественные (иногда сливающиеся) эрозии, расположенные не циркулярно. Возможна повышенная контактная ранимость слизистой.
- IV степень — язва пищевода. Синдром Барретта. Стеноз пищевода.

Моторные нарушения:

- A. Умеренно выраженные моторные нарушения в области НПС (подъем Z-линии до 1 см), кратковременное провоцированное субтотальное (по одной из стенок) пролабирование на высоту 1–2 см., снижение тонуса НПС.
- B. Отчетливые эндоскопические признаки недостаточности кардии, тотальное или субтотальное провоцированное пролабирование на высоту более 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе.
- C. Отчетливые эндоскопические признаки недостаточности кардии, тотальное или субтотальное провоцированное пролабирование на высоту более 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе + выраженное спонтанное или провоцированное пролабирование выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией.

Для оценки эрозивного эзофагита существует Лос-Анжелеская классификация по стадиям [26]:

- A. Одно или более повреждений слизистой, не длиннее 5 мм, ограниченное одной складкой слизистой оболочки.
- B. Одно или несколько повреждений слизистой оболочки пищевода длиной более 5 мм, ограниченное складками слизистой оболочки, повреждения не распространяются между двумя складками.

- C. Повреждения слизистой, которые располагаются между двумя или более складками слизистой, но занимают менее 75% окружности пищевода.
- D. Повреждения слизистой, которые занимают минимум 75% окружности пищевода.

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В гистологической картине РЭ отмечается гиперплазия эпителия за счет утолщения базального слоя и удлинения сосочков, лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, полнокровие сосудов подслизистого слоя [27]. По данным некоторых авторов, такие гистологические данные, как удлинение сосочков и базальная гиперплазия — являются неспецифическими и могут быть визуализированы у здоровых людей или пациентов с эзофагитами другой этиологии. Выявление расширенных межклеточных пространств при электронной микроскопии биоптатов может являться ранним маркером повреждения слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ [21]. Гистологически — выявленные (в сочетании или отдельно) такие признаки, как эозинофилия, гиперплазия слизистой и расширенные межклеточные пространства недостаточно чувствительны для постановки диагноза РЭ [18, 28].

ХРОМОЭНДОСКОПИЯ С РАСТВОРОМ ЛЮГОЛЯ ИЛИ С ОКРАСКОЙ МЕТИЛЕНОВЫМ СИНИМ

Методика основана на реакции между йодом и гликогеном, который содержится в нормальных клетках пищевода. При воспалении или дисплазии уровень гликогена снижается, либо полностью отсутствует в пораженных клетках. Следовательно, эти клетки остаются неокрашенными [29]. В проведенных исследованиях с 3–5% раствором Люголя или с 0,5% раствором метиленового синего, очаги метаплазии визуализировались неокрашенными — при использовании раствора Люголя и окрашивались в синий цвет — при использовании раствора метиленового синего. Однако, у данной методики существует риск получения ложноположительных результатов, вследствие неравномерного прокрашивания участков метаплазии, дисплазии и неоплазии [30]. При использовании раствора Люголя не визуализируются рубцовые и эрозивные изменения слизистой, что обеспечивает невысокую диагностическую точность (56,1%). Метиленовый синий более специфичен для диагностики кишечной метаплазии ПБ, однако также не об-

ладает высокой чувствительностью (47,5%) и специфичностью (54,8%) [31].

ЭЗОФАГОСКОПИЯ С ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ОБРАБОТКОЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА РАСТВОРОМ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПБ

Распыление уксусной кислоты на слизистую оболочку пищевода позволяет визуализировать участки неоплазии при диагностике БП. Кислота вступает в реакцию с белками цитоплазмы и это приводит к их ацетилированию. В опухолевых клетках уменьшено количество цитоплазматических белков, они слабо или не вступают в реакцию и выглядят в виде красных пятен. Исследования Dr Pradeep Bhandari показали высокую чувствительность (95,6%) и специфичность (83,0%) данной методики [32]. Также в ряде отечественных исследований показано, что данная методика обеспечивает высокую чувствительность ($83,2 \pm 3,3\%$) и специфичность ($83,3 \pm 6,1\%$), что позволяет говорить о ее высокой точности [33].

КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ ЭНДОМИКРОСКОПИЯ (КЛЭМ) В ДИАГНОСТИКЕ ПБ

Методика заключается в проведении пучка белого света с целенаправленной биопсией всех видимых изменений и случайных 4-х квадрантных биопсий через каждые 1–2 см поверхности метаплазии (протокол Сизтла) [34]. Она позволяет визуализировать изменения слизистой оболочки на клеточном уровне благодаря 1000-кратному увеличению с помощью лазера и флуоресцирующего вещества. Неизменная слизистая оболочка пищевода характеризуется наличием клеток плоского эпителия и светло окрашенных капиллярных колец. При эзофагите отмечается полиморфноклеточная инфильтрация с нарушением архитектоники и микроциркуляции, нечеткая структура клеток плоского эпителия. В исследованиях с помощью КЛЭМ, желудочная метаплазия (ЖМ) обнаруживалась в виде цилиндрического эпителия с круглыми, дифференцированными желудочными железами и с воспалительно-расширенными кровеносными сосудами, а кишечная метаплазия (КМ) — в виде одинаковых ворсиноподобных структур с регулярным цилиндрическим эпителием с темными бокаловидными клетками, которые содержат муцин. Чувствительность и специфичность данной методики для ЖМ составила 90,9 и 100%, а для КМ — 100 и 97,4% [35, 36].

УЗКОСПЕКТРАЛЬНАЯ ЭНДОСКОПИЯ (NBI — NARROW BAND IMAGING)

В основе данного метода освещение слизистой оболочки световым пучком с узким спектральным диапазоном и длиной волны 415 ± 30 нм, за исключением красного света. Это позволяет визуализировать сосудистый рисунок и архитектуру слизистой оболочки. Выделяют 5 типов архитектуры метаплазированного железистого эпителия пищевода: villous (вид «черепишек»), gubner (удлиненные гребни), cerebriform («мозговидный»), oval (округлый), irregular (стертый). Villous тип соответствует кишечной метаплазии, cerebriform — кардиальной желудочной метаплазии, oval — фундальной желудочной метаплазии, irregular — ранняя аденокарцинома [31]. В исследованиях Mohammed A. Kara с использованием NBI кишечная метаплазия визуализировалась в виде ворсинчатых/извилистых рисунков с нормально разветвляющимися сосудами. Интраэпителиальная неоплазия характеризовалась нарушением архитектуры слизистой оболочки и нарушением сосудистого рисунка с аномальными кровеносными сосудами. Чувствительность и специфичность методики составила 94% и 76% соответственно [37].

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА

С возрастом происходят изменения, которые увеличивают частоту развития ГЭРБ, ассоциированной с другими поражениями пищевода. К ним относятся: снижение секреции соляной кислоты, уменьшение количества слюны и бикарбонатов в ней, уменьшение кровотока в слизистой оболочке пищевода и желудка, уменьшение мышечной массы и увеличение жира, повышение уровня вазоактивного интестинального полипептида и оксида азота. Это приводит к нарушению функции НПС, преобладанию факторов агрессии над факторами защиты, замедлению моторики пищевода, снижению клиренса пищевода, атрофии слизистой [38, 39]. Большинство пожилых пациентов впервые обращаются с осложнениями ГЭРБ, которая протекает с минимально-выраженными симптомами. Предполагается, что это может быть связано со снижением кислотности содержимого рефлюкса или с уменьшением болевой чувствительности [40, 41]. Исследования моторики пищевода у пожилых людей (80–90 лет) показывают уменьшение перистальтических движе-

ний гладкой мускулатуры пищевода. Морфологически определяется уменьшение с возрастом количества миентеральных нейронов (Ауэрбахово сплетение), особенно это выражено в верхней трети пищевода, на стыке с гортанью [42, 43]. В исследованиях Collen et al. было обнаружено, что встречаемость эзофагита и ПБ больше в пожилом возрасте, чем в молодом (81% и 47%) [44]. Распространенность и тяжесть ГЭРБ увеличивается с возрастом, и, следовательно, увеличивается риск развития аденокарциномы пищевода [45]. В проведенных исследованиях получены данные, говорящие о том, что в пожилом возрасте в шиповатом слое слизистой оболочки пищевода увеличивается число эпителиоцитов ($20,90 \pm 3,50$), которое незначительно снижается в старческом возрасте ($16,72 \pm 1,64$). Также с возрастом наблюдаются процессы отслоения поверхностных слоев эпителия, что приводит к образованию эрозии и воспаления. Кроме того, уменьшается общее число лимфоцитов и гранулоцитов, находящихся между клетками эпителия. Собственная пластинка слизистой очень тонкая, ее сосочки образованы рыхлыми пучками коллагеновых волокон. Эластические волокна в единичном количестве, утолщены, нередко ветвятся. В мышечной оболочке нередко обнаруживаются дистрофические процессы, которые приводят к гибели мышечных клеток и пучков. С возрастом в железах пищевода накапливаются клетки фибробластического и лимфоидного рядов, усиливаются процессы деструкции, что существенно снижает функционирование пищевода [46, 47].

Таким образом, пищевод и его слизистая претерпевают различные изменения в зависимости от возраста человека и от наличия заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые оказывают неблагоприятное влияние на морфологическое и функциональное состояние пищевода. Изменения могут носить различный характер. Это может быть гиперемия, отечность, стриктуры, язвы, эрозии, мета-, дис/неоплазии. Кроме такой рутинной методики, как обычная ЭГДС, существуют другие, которые более точно оценивают состояние слизистой оболочки пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киреева К.В., Широкова Н.Ю., Шабунина Е.И., Кузнецова Т.А., Федулова Э.Н. Особенности изменений слизистой оболочки у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. Проблемы современной науки и образования. 2016; 16(58): 110–5.
2. Карпеева Ю.С. Гастроэзофагеальнорефлюксная болезнь у детей и подростков, открытые вопросы. В сборнике: Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов “Детская гастроэнтерология 2019». Под общей редакцией А.И. Хавкина, В.П. Новиковой, Г.В. Волинец. М.-СПб.; 2019: 169–76.
3. Быков В.Л. Частная гистология человека. Краткий обзорный курс. М.: 2-е изд. СПб.:1997: 88–90.
4. Захарова И.Н., Суян Н.Г., Пыков М.И. Синдром срыгивания у детей раннего возраста: диагностика и коррекция. Эффективная фармакология. Педиатрия. 2014; 3(1): 18–28.
5. Дубровская М.И. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей раннего возраста. Практическая медицина. 2010; 3(42): 7–11.
6. Бельмер С.В., Разумовский Ю.А., Приворотский В.Ф., Хавкин А.И., Алхасов А.Б., Батаев С.М., Веровский В.А., Герасимова Н.В., Гуз В.И., Дюнюш Е.К., Киселевич О.К., Курбанова Ф.А., Луппова Н.Е., Митунов З.Б., Мокрушина О.Г., Мызин А.В., Невцетаева Г.Э., Новикова В.П., Гасилина Т.В., Ратманова Т.А. и др. Болезни пищевода у детей. М.; 2016.
7. Захарова И.Н., Андрияшина Е.Н. Синдром срыгивания и рвоты у детей раннего возраста. Педиатрическая фармакология. 2010; 7(4): 106–12.
8. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B.D., Kato S., Koletzko S. et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 1278–95.
9. Хавкин А.И., Бельмер С.В., Захарова И.Н., Кешинян Е.С., Пампура А.Н., Файзуллина Р.А. Функциональные расстройства пищеварения у детей раннего возраста: рабочий протокол диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 101(1): 80–94.
10. Захарова И.Н., Суян Н.Г., Бережная И.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(1): 113–21.
11. Белогурова М.Б., Гончар Н.В., Григович И.Н., Думова Н.Б., Корниенко Е.А., Косенко И.М., Луппова Н.Е., Мельникова И.Ю., Новикова В.П., Приворотский В.Ф., Пронина Е.В., Храмова Е.Г. Детская гастроэнтерология. Практическое руководство. Под редакцией И.Ю. Мельниковой. Сер. Библиотека врача-специалиста. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 478.
12. Шихнабиева М.Д., Батаев Х.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как клиническая проблема. Современные проблемы науки и образования. 2015; 3: 7–14.
13. Шабалов Н.П. Детские болезни. Учебник для вузов. 8-е изд. СПб.: Питер. 2019; 1: 880.

14. Kerry B. Dunbar, Agoston T. Agoston, Robert D. Odze, Xiaofang Huo, Thai H. Pham, Daisha J. Cipher, et al. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA*. 2016; 315(19): 2104–12.
15. Persa F.T., Ganesh S., Kuipers E., Sluiter W.J., Klinkenberg-Knol E. C., Lamers CBHW, et al. Endoscopic regression of Barrett's esophagus during omeprazole treatment; a randomized double blind study. *Gut*. 1999; 45: 489–4.
16. Васильев Ю.В. Пищевод Барретта. *Международный медицинский журнал*. 2012; 18(4): 97–105.
17. Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2004; 14(1): 71–7.
18. Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2009; 49(4): 498–547.
19. Raman V. Muthusamy, Jenifer R. Lightdale, Ruben D. Acosta, Vinay Chandrasekhara, Krishnavel V. Chathadi, Mohamad A. Eloubeidi, et al. Asge standards of practice committee. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointestinal endoscopy*. 2015; 81(6): 1305–10.
20. Киреева К.В., Широкова Н.Ю., Шабунина Е.И., Кузнецова Т.А., Федулова Э.Н., Ковалева Л.К. и др. Морфологический анализ изменений слизистой оболочки у детей с патологией гастроэзофагеальной зоны. *Вятский медицинский вестник*. 2018; 57(1): 23–7.
21. Щербаков П.Л., Заблудский А.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: роль эндоскопии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 101(1): 66–73.
22. Цуканов В.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Тонких Ю.Л., Перетяцкий О.В., Пуликов А.С. Распространенность и современные аспекты лечения пациентов с пищеводом Барретта. *Журнал Медицинский совет*. 2018; 14: 24–7.
23. Никонов Е.Л., Кашин С.В., Видяева Н.С., Крайнова Е.А. Пищевод Барретта: современные возможности диагностики, терапии и снижения риска развития рака. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017; 6(4): 4–19.
24. Черкасов М.Ф., Скуратов А.В., Черкасов Д.М., Старцев Ю.М., Меликова С.Г. Принципы диагностики и лечения пищевода Барретта. *Современные проблемы науки и образования*. 2017: 4
25. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., Бельмер С.В., Апенченко Ю.С., Басалаева Н.В., Гурова М.М. и др. Рабочий протокол диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. *Детская больница*. 2014; 1: 54–61.
26. Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации. 2015: 42.
27. Бельмер С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16(3): 144–7.
28. Новикова В.П., Листопадова А.П., Замятина Ю.Е., Гурина О.П., Варламова О.Н., Аничков Н.М., Невская Е.А. Морфологические признаки хронического эзофагита у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями взаимосвязаны с уровнем цитокинов и нейрпептидов. В сборнике: *Материалы XXVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ “Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей”*. 2019; 138–140.
29. Rey J. W., Deris N., Marquardt J. U., Thomaidis T., Moehler M., Kittner J. M., et al. High-definition endoscopy with iScan and Lugol's solution for the detection of inflammation in patients with nonerosive reflux disease: histologic evaluation in comparison with a control group. *Diseases of the Esophagus*. 2016; 29(2): 185–191.
30. Мухаметова Е.М., Хандогица А.С., Эрдес С.И. Особенности пищевода Барретта у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017; 137(1): 35–43.
31. Емельянова Э.А., Аскеритова А.С., Кылбанова Е.С. Болезни пищевода: диагностика и лечение. Учебное пособие. Москва–Берлин: Директ-Медиа; 2019: 120.
32. Pradeep Bhandari. Acetic Acid Chromoendoscopy in the Setting of Neoplastic Barrett Esophagus. *Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 13(8): 508–10.
33. Рождественская Т.Ю. Ранняя диагностика пищевода Барретта. *Электронный научно-образовательный Вестник*. 2012; 14(4): 22–3.
34. Tilak Shah, Robert Lippman, Divyanshu Kohli, Pritesh Mutha, Sanjeev Solomon, Alvin Zfass. Accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) compared to random biopsies during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Endoscopy International Open*. 2018; 06 (04): 414–20.
35. Шулешова А. Г., Данилов Д.В., Бондарева К.А. Современные методы визуализации очаговых изменений слизистой оболочки пищевода у пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Доказательная гастроэнтерология*. 2017; 6(2): 3–10.
36. Шавров А.А. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике болезней верхнего отдела пищеварительного тракта у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015: 114.
37. Mohammed A. Kara, Mohamed Ennahachi, Paul Fockens, Fiebo J.W. ten Kate, Jacques J.G.H.M. Bergman. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus

- by using narrow band imaging. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006; 64(2): 155–6.
38. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности диагностики, клиники, лечения. *Клиническая геронтология*. 2016; 22(1–2): 31–6.
 39. Новикова В.П., Авалуева Е.Б., Александров А.И., Багненко С.Ф., Бацков С.С., Голофеевский В.Ю., Гольцов В.Р., Гуслев А.Б., Еремина Е.Ю., Жигалова Т.Н., Захаренко С.М., Захарченко М.М., Иванов С.В., Калиновский В.П., Лапаев И.Б., Лучкин А.Н., Матвеева И.И., Медведева О.И., Михайлов А.П., Назаров В.Е., Новикова В.П. и др. Особенности хронических заболеваний органов пищеварения у подростков. В книге: *Гастроэнтерология. Руководство для врачей*. СПб., 2013: 448–71.
 40. Joel E. Richter, Joel H. Rubenstein. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 267–76.
 41. Maxwell M. Chait. Gastroesophageal reflux disease: Important considerations for the older patients. *World Journal Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 16; 2(12): 388–96.
 42. Salles N. Basic Mechanisms of the Aging Gastrointestinal Tract. *Digestive Diseases*. 2007; 25: 112–7.
 43. Jan Tack, Gaston Vantrappen. The aging esophagus. *Gut* 1997; 41: 422–4.
 44. Collen M.J., Abdullian J.D., Chen Y.K. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: more severe disease that requires aggressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:1053–7.
 45. Jacqueline Lee, Angela Anggiansah, Roy Anggiansah, Alasdair Young, Terry Wong, Mark Fox. Effects of Age on the Gastroesophageal Junction, Esophageal Motility, and Reflux Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007; 5: 1392–8.
 46. Аминова Г.Г. Влияние возрастного фактора на структуру стенки пищевода человека. *Успехи геронтологии*. 2019; 32(4): 606–13.
 47. Хорошина Л.П., Аниконова Л.И., Анисимов В.Н., Бабенко А.Ю., Баринов О.В., Барсуков А.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н., Бернгардт Э.Р., Богомолов О.А., Болдуева С.А., Волошин С.В., Головкин В.И., Гордеева М.С., Гордиенко А.Б., Горшенин Т.Л., Дзидзава И.И., Добровольская А.Е., Житихин Е.В., Захаренко С.М. и др. *Гериатрия. Руководство для врачей*. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. М.; 2019.
 1. Kireyeva K.V., Shirokova N.YU., Shabunina Ye.I., Kuznetsova T.A., Fedulova E.N. Osobennosti izmeneniy slizistoy obolochki u detey s zabolevaniyami verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta. [Features of changes in the mucous membrane in children with diseases of the upper digestive tract]. *Problemy sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2016; 16(58): 110–5. (in Russian).
 2. Karpeyeva YU.S. Gastroezofageal'noreflyuksnaya bolezni' u detey i подростков, otkrytye voprosy. [Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents, open-ended questions]. V sbornike: *Izbrannyye trudy Obshchestva detskikh gastroenterologov, gepatologov i nutritsiologov «Detskaya gastroenterologiya 2019»*. Pod obshchey redaktsiyey A.I. Khavkina, V.P. Novikovoy, G.V. Volynets. M.-SPb.; 2019: 169–76. (in Russian).
 3. Bykov V.L. Chastnaya gistologiya cheloveka. [Private histology of man]. *Kratkiy obzornyy kurs*. M.: 2-ye izd. SPb.:1997: 88–90. (in Russian).
 4. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Pykov M.I. Sindrom srygivaniya u detey rannego vozrasta: diagnostika i korrektsiya. [Spitting up syndrome in young children: diagnosis and correction]. *Effektivnaya farmakologiya. Pediatriya*. 2014; 3(1): 18–28. (in Russian).
 5. Dubrovskaya M.I. Gastroezofageal'nyy reflyuks u detey rannego vozrasta. [Gastroesophageal reflux in young children]. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 3(42): 7–11. (in Russian).
 6. Bel'mer S.V., Razumovskiy YU.A., Privorotskiy V.F., Khavkin A.I., Alkhasov A.B., Batayev S.M., Verovskiy V.A., Gerasimova N.V., Guz V.I., Donyush Ye.K., Kiselevich O.K., Kurbanova F.A., Luppova N. Ye., Mitunov Z.B., Mokrushina O.G., Myzin A.V., Netsvetayeva G.E., Novikova V.P., Gasilina T.V., Ratmanova T.A. i dr. Bolezni pishchevoda u detey. [Diseases of the esophagus in children]. M.; 2016. (in Russian).
 7. Zakharova I.N., Andryukhina Ye.N. Sindrom srygivaniya i rvoty u detey rannego vozrasta. [Spitting and vomiting syndrome in young children]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010; 7(4): 106–12. (in Russian).
 8. Sherman P.M., Hassall E., Fagundes-Neto U., Gold B. D., Kato S., Koletzko S., et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 1278–95.
 9. Khavkin A. I., Bel'mer S. V., Zakharova I.N., Keshishyan Ye. S., Pampura A.N., Fayzullina R.A. Funktsional'nyye rasstroystva pishchevareniya u detey rannego vozrasta: rabochiy protokol diagnostiki i lecheniya. [Functional digestive disorders in young children working protocol of diagnosis and treatment]. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 101(1): 80–94. (in Russian).
 10. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Funktsional'nyye gastrointestinal'nyye rasstroystva u detey rannego vozrasta: kriterii diagnostiki i podkhody k diyetoterapii. [Functional gastrointestinal disorders in young children: diagnostic criteria and approaches to diet therapy]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018; 63(1): 113–21. (in Russian).

REFERENCES

1. Kireyeva K.V., Shirokova N.YU., Shabunina Ye.I., Kuznetsova T.A., Fedulova E.N. Osobennosti izmeneniy slizistoy obolochki u detey s zabolevaniyami verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta. [Features

11. Belogurova M.B., Gonchar N.V., Grigovich I.N., Dumova N.B., Korniyenko Ye.A., Kosenko I.M., Luppova N. Ye., Mel'nikova I.YU., Novikova V.P., Privorotskiy V.F., Pronina Ye.V., Khramtsova Ye.G. Detskaya gastroenterologiya. [Children's gastroenterology]. Prakticheskoye rukovodstvo. Pod redaktsiyey I.YU. Mel'nikovoy. Ser. Biblioteka vracha-spetsialista. M.: GEOTAR-Media; 2018: 478. (in Russian).
12. Shikhnabiyeva M.D., Batayev K.H.M. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' kak klinicheskaya problema. [Gastroesophageal reflux disease as a clinical problem]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; 3: 7–14. (in Russian).
13. Shabalov N.P. Detskiye bolezni. [Children's diseases]. Uchebnik dlya vuzov. 8-ye izd. SPb.: Piter. 2019; 1: 880. (in Russian).
14. Kerry B. Dunbar, Agoston T. Agoston, Robert D. Odze, Xiaofang Huo, Thai H. Pham, Daisha J. Cipher, et al. Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. JAMA. 2016; 315(19): 2104–12.
15. Persa F.T., Ganesh S., Kuipers E., Sluiter W.J., Klinkenberg-Knol E. C., Lamers CBHW, et al. Endoscopic regression of Barrett's esophagus during omeprazole treatment; a randomized double blind study. Gut. 1999; 45: 489–4.
16. Vasil'yev Yu.V. Pishchevod Barretta. [Barrett's esophagus]. Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 2012; 18(4): 97–105. (in Russian).
17. Kononov A.V. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni': vzglyad morfologa na problemu. [Gastroesophageal reflux disease: a morphologist's view of the problem]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2004; 14(1): 71–7. (in Russian).
18. Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2009; 49(4): 498–547.
19. Raman V. Muthusamy, Jenifer R. Lightdale, Ruben D. Acosta, Vinay Chandrasekhara, Krishnavel V. Chathadi, Mohamad A. Eloubeidi, et al. Asge standards of practice committee. The role of endoscopy in the management of GERD. Gastrointestinal endoscopy. 2015; 81(6): 1305–10.
20. Kireyeva K.V., Shirokova N.YU., Shabunina Ye.I., Kuznetsova T.A., Fedulova E.N., Kovaleva L.K. i dr. Morfologicheskii analiz izmeneniy slizistoy obolochki u detey s patologiyey gastroezofageal'noy zony. [Morphological analysis of changes in the mucous membrane in children with pathology of the gastroesophageal zone]. Vyatskiy meditsinskiy vestnik. 2018; 57(1): 23–7. (in Russian).
21. Shcherbakov P.L., Zablodskiy A.N. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u detey: rol' endoskopii. [Gastroesophageal reflux disease in children: the role of endoscopy]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 101(1): 66–73. (in Russian).
22. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Butorin N.N., Tonkikh YU.L., Peretyat'ko O.V., Pulikov A.S. Rasprostranennost' i sovremennyye aspekty lecheniya patsiyentov s pishchevodom Barretta. [Prevalence and current aspects of treatment for patients with Barrett's esophagus]. Zhurnal Meditsinskogo sovet. 2018; 14: 24–7. (in Russian).
23. Nikonov Ye.L., Kashin S.V., Vidyayeva N.S., Kraynova Ye.A. Pishchevod Barretta: sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki, terapii i snizheniya riska razvitiya raka. [Barrett's esophagus: current diagnostic, treatment, and cancer risk reduction options]. Dokazatel'naya gastroenterologiya. 2017; 6(4): 4–19. (in Russian).
24. Cherkasov M.F., Skuratov A.V., Cherkasov D.M., Startsev YU.M., Melikova S.G. Printsipy diagnostiki i lecheniya pishchevoda Barretta. [The principles of diagnosis and treatment of Barrett's esophagus]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; 4. (in Russian).
25. Privorotskiy V.F., Luppova N. Ye., Bel'mer S.V., Apenchenko YU.S., Basalayeva N.V., Gurova M.M. i dr. Rabochiy protokol diagnostiki i lecheniya gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni u detey. [The working protocol for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in children]. Detskaya bol'nitsa. 2014; 1: 54–61. (in Russian).
26. Prakticheskiye rekomendatsii Vsemirnoy Gastroenterologicheskoy Organizatsii. 2015: 42. (in Russian).
27. Bel'mer S.V. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni'. [Gastroesophageal reflux disease]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2008; 16(3): 144–7. (in Russian).
28. Novikova V.P., Listopadova A.P., Zamyatina YU.Ye., Gurina O.P., Varlamova O.N., Anichkov N.M., Nevskaya Ye.A. Morfologicheskiye priznaki khronicheskogo ezofagita u detey s soputstvuyushchimi allergicheskimi zabolevaniyami vzaimosvyazany s urovnem tsitokinov i neuropeptidov. [Morphological signs of chronic esophagitis in children with concomitant allergic diseases are interrelated with the level of cytokines and neuropeptides]. V sbornike: Materialy XXVI Mezhdunarodnogo Kongressa detskikh gastroenterologov Rossii i stran SNG "Aktual'nyye problemy abdominal'noy patologii u detey". 2019; 138–140. (in Russian).
29. Rey J. W., Deris N., Marquardt J.U., Thomaidis T., Moehler M., Kittner J.M., et al. High-definition endoscopy with iScan and Lugol's solution for the detection of inflammation in patients with nonerosive reflux disease: histologic evaluation in comparison with a control group. Diseases of the Esophagus. 2016; 29(2): 185–191.
30. Mukhametova Ye.M., Khandogina A.S., Erdes S.I. Osobennosti pishchevoda Barretta u detey. [Features of Barrett's esophagus in children]. Eksperimental'naya i

- klinicheskaya gastroenterologiya. 2017; 137(1): 35–43. (in Russian).
31. Yemel'yanova E.A., Askeritova A.S., Kylbanova Ye.S. Bolezni pishchevoda: diagnostika i lecheniye. [Esophagus diseases: diagnosis and treatment]. Uchebnoye posobiye. Moskva–Berlin: Direkt-Media; 2019: 120. (in Russian).
32. Pradeep Bhandari. Acetic Acid Chromoendoscopy in the Setting of Neoplastic Barrett Esophagus. *Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 13(8): 508–10.
33. Rozhdestvenskaya T. Yu. Rannyya diagnostika pishchevoda Barretta. [Early diagnosis of Barrett's esophagus]. *Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy Vestnik*. 2012; 14(4): 22–3. (in Russian).
34. Tilak Shah, Robert Lippman, Divyanshu Kohli, Pritesh Mutha, Sanjeev Solomon, Alvin Zfass. Accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) compared to random biopsies during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Endoscopy International Open*. 2018; 06 (04): 414–20.
35. Shuleshova A. G., Danilov D.V., Bondareva K.A. Sovremennyye metody vizualizatsii ochagovykh izmeneniy slizistoy obolochki pishchevoda u patsiyentov s erozivnoy formoy gastroezofageal'noy refluksnoy bolezni. [Modern methods for visualizing focal changes in the mucous membrane of the esophagus in patients with an erosive form of gastroesophageal reflux disease]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2017; 6(2): 3–10. (in Russian).
36. Shavrov A.A. Konfokal'naya lazernaya endomikroskopiya v diagnostike bolezney verkhnego otdela pishchevaritel'nogo trakta u detey. [Confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of diseases of the upper digestive tract in children]. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2015: 114. (in Russian).
37. Mohammed A. Kara, Mohamed Ennahachi, Paul Fockens, Fiebo J.W. ten Kate, Jacques J.G.H.M. Bergman. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2006; 64(2): 155–6.
38. Golovanova Ye.V., Lazebnik L.B. Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni' u pozhilykh: osobennosti diagnostiki, kliniki, lecheniya. [Gastroesophageal reflux disease in the elderly: features of diagnosis, clinic, treatment]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2016; 22(1–2): 31–6. (in Russian).
39. Novikova V.P., Avaluyeva Ye.B., Aleksandrov A.I., Bagnenko S.F., Batskov S.S., Golofeyevskiy V.YU., Gol'tsov V.R., Guslev A.B., Yeremina Ye.YU., Zhigalova T.N., Zakharenko S.M., Zakharchenko M.M., Ivanov S.V., Kalinovskiy V.P., Lapayev I.B., Luchkin A.N., Matveyeva I.I., Medvedeva O.I., Mikhaylov A.P., Nazarov V. Ye., Novikova V.P. i dr. Osobennosti khronicheskikh zabolevaniy organov pishchevareniya u podrostkov. [Features of chronic diseases of the digestive system in adolescents]. V knige: *Gastroenterologiya. Rukovodstvo dlya vrachey*. SPb., 2013: 448–71. (in Russian).
40. Joel E. Richter, Joel H. Rubenstein. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(2): 267–76.
41. Maxwell M. Chait. Gastroesophageal reflux disease: Important considerations for the older patients. *World Journal Gastrointestinal Endoscopy*. 2010; 16; 2(12): 388–96.
42. Salles N. Basic Mechanisms of the Aging Gastrointestinal Tract. *Digestive Diseases*. 2007; 25: 112–7.
43. Jan Tack, Gaston Vantrappen. The aging esophagus. *Gut* 1997; 41: 422–4.
44. Collen M.J., Abdulian J.D., Chen Y.K. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: more severe disease that requires aggressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90:1053–7.
45. Jacqueline Lee, Angela Anggiansah, Roy Anggiansah, Alasdair Young, Terry Wong, Mark Fox. Effects of Age on the Gastroesophageal Junction, Esophageal Motility, and Reflux Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2007; 5: 1392–8.
46. Aminova G.G. Vliyaniye vozrastnogo faktora na strukturu stenki pishchevoda cheloveka. *Uspekhi gerontologii*. [The influence of the age factor on the structure of the wall of the human esophagus]. 2019; 32(4): 606–13. (in Russian).
47. Khoroshinina L.P., Anikonova L.I., Anisimov V.N., Babenko A.YU., Barinov O.V., Barsukov A.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N., Berngardt E.R., Bogomolov O.A., Bolduyeva S.A., Voloshin S.V., Golovkin V.I., Gordeyeva M.S., Gordiyenko A.B., Gorshenin T.L., Dzidzava I.I., Dobrovol'skaya A. Ye., Zhitikhin Ye.V., Zakharenko S.M. i dr. Geriatriya. [Geriatrics]. *Rukovodstvo dlya vrachey. Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy pediatricheskiy meditsinskiy universitet. M.; 2019*. (in Russian).

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КОЛИТ

© Мария Сергеевна Каюрова, Татьяна Сергеевна Автомонова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Татьяна Сергеевна Автомонова — ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии. E-mail: avtomonova.tania@yandex.ru

Резюме. Согласно современным представлениям, эозинофильный колит является заболеванием, этиология и патогенез которого до конца неизвестны. Эозинофильный колит представляет собой вид аллергической реакции I типа на пищевой аллерген. Существует мнение о двух механизмах развития данной патологии — IgE-зависимый и IgE-независимый. При эозинофильном колите происходит поражение слоев кишечной стенки, на основании чего N. Klein в 1970 представил классификацию эозинофильной инфильтрации стенки кишки. Эозинофильный колит может поражать как весь желудочно-кишечный тракт (гастроэнтероколит), так и частично (энтероколит) и быть изолированным (колит, проктоколит). Манифестация эозинофильного колита может произойти в любом возрасте, однако чаще заболевают дети, особенно с отягощенным аллергическим анамнезом. Судя по всему, мужчины и женщины болеют одинаково, т. к. данные разных авторов прямо противоречат друг другу. На появление данной патологии у ребенка (да и у взрослого) могут влиять как эндогенные (отягощенная наследственность, аллергические и другие заболевания ЖКТ в анамнезе), так и экзогенные факторы (смена рациона и режима питания, вредные привычки, аллергены — как провокаторы и т. д.). Диагноз эозинофильного колита является диагнозом исключения, поэтому иногда постановка диагноза требует месяцы и годы, пока исключаются другие, наиболее частые заболевания ЖКТ, такие как паразитарная инвазия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, медикаментозный колит и др. Лечение прежде всего требует элиминационной диеты, и в целом коррекции образа жизни. Конечно, могут использоваться симптоматические ЛС, для устранения нежелательных симптомов. Также имеет смысл использование кортикостероидов в тяжелых случаях, не стоит забывать о набирающей обороты биологической терапии — использование моноклональных антител. Вероятно, за этой терапией будущее. Однако дороговизна препаратов данной категории на современном этапе не всегда даёт возможность их использовать.

Ключевые слова: эозинофильный колит (ЭК), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), иммуноглобулин E (IgE).

EOSINOPHILIC COLITIS

© Maria S. Kayurova, Tatyana S. Avtomonova

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Tatyana S. Avtomonova — assistant of the department of childhood diseases with a course of neonatology. E-mail: avtomonova.tania@yandex.ru

Summary. According to modern concepts, eosinophilic colitis is a disease whose etiology and pathogenesis are not fully known. Eosinophilic colitis is a type I allergic reaction to a food allergen. There is an opinion about two mechanisms of development of this pathology — IgE-dependent and IgE-independent. In eosinophilic colitis, the layers of the intestinal wall are affected, on the basis of which N. Klein in 1970 presented a classification of eosinophilic infiltration of the intestinal wall. Eosinophilic colitis can affect both the entire gastrointestinal tract (gastroenterocolitis) and partially (enterocolitis) and be isolated (colitis, proctocolitis). Manifestation of eosinophilic colitis can occur

at any age, but children are more likely to get sick, especially with a burdened allergic history. Apparently, men and women get sick the same way, because the data from different authors directly contradict each other. The appearance of this pathology in a child (and in an adult) can be influenced by both endogenous (burdened heredity, allergic and other gastrointestinal diseases in the history) and exogenous factors (changes in diet and diet, bad habits, allergens — as provocateurs, etc.). The diagnosis of eosinophilic colitis is a diagnosis of exclusion, so sometimes it takes months and years to make a diagnosis, while other, most common gastrointestinal diseases are excluded, such as parasitic invasion, Crohn's disease, nonspecific ulcerative colitis, drug-induced colitis, etc. Treatment first of all requires an elimination diet, and in General, lifestyle correction. Of course, symptomatic drugs can be used to eliminate unwanted symptoms. It also makes sense to use corticosteroids in severe cases, do not forget about the growing momentum of biological therapy- the use of monoclonal antibodies. This therapy is probably the future. However, the high cost of drugs in this category at the present stage does not always make it possible to use them.

Key words: eosinophilic colitis (EC), gastrointestinal tract (GI), immunoglobulin E (IgE).

Определение. Эозинофильный колит (ЭК) представляет собой вид аллергической реакции I типа [1, 3] на пищевой аллерген (чаще всего у маленьких детей это аллергия к белкам коровьего молока [2, 5, 7, 25] или поступление аллергена с молоком матери). Эозинофильный колит является редкой формой эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта, встречается как первичный и вторичный аллергический эозинофильный колит [35]. Выделяют первичный эозинофильный эзофагит, первичный эозинофильный гастрит, первичный эозинофильный энтероколит (ЭЭК)/колит [11, 17]. Преимущественно заболевание локализуется в желудке и тонкой кишке, реже — поражается весь пищеварительный тракт (гастроэнтероколит). Непосредственно сам изолированный эозинофильный колит (проктоколит), в отличие от эозинофильного гастроэнтероколита, обусловлен только клеточной реакцией на аллергию. Часть авторов склонны считать эозинофильный колит как вариант так называемого «гиперэозинофильного синдрома», однако большинство относят его именно к гастроинтестинальным проявлениям [41] пищевой аллергии [4, 6, 27].

Эпидемиология. Эозинофильный колит может встречаться в любом возрасте — как в детстве, так и у взрослых [28, 41]. Чаще манифестирует в детском возрасте. Зафиксированы случаи ЭК у новорожденных и детей младшего возраста. По различным данным — частота встречаемости у мужчин и женщин противоречива, вероятно, это говорит об отсутствии очевидного превалирования в том или ином случае.

Этиология и патогенез. Истинные причины первичного эозинофильного поражения ЖКТ на сегодня неизвестны [11, 14, 18]. Раньше считалось, что в его развитии активно участвует пищевой аллерген, однако, по некоторым данным, эта зависимость выражена не бо-

лее, чем у 20% больных. В этих случаях часто отмечается повышение концентрации иммуноглобулина E в плазме крови натощак [41]; прием пищи-аллергена вызывает такую клинику, как боли в животе, диарея и повышение концентрации IgE [40]. В целом уровень иммуноглобулинов при ЭК остается нормальным, не выявляется каких-либо отклонений. Таким образом, возможно развитие двух вариантов болезни: IgE-зависимый и IgE-независимый [28, 40]. Результаты исследований показали, что эозинофильный энтерит [40] может вызываться *Ancylostoma caninum* (паразит домашних животных). Аналогичные данные были получены и в отношении остричной инвазии. Чаще всего аллергический колит можно заметить у детей дошкольного и старшего школьного возраста. Это связывают с тем, что в эти периоды жизни происходит смена и/или нарушение рациона и режима питания. Наиболее опасно данное заболевание для новорожденных и детей до года. Это связано с их особенностями анатомо-физиологического развития, а также наличием противопоказаний к большинству лекарственных препаратов.

Аллергический колит у грудничка может развиваться по следующим причинам:

- Отягощенная наследственность (подразумевается наличие атопии или аутоиммунных заболеваний у родных) [34].
- Тяжелое течение беременности, гестозы.
- Неправильное питание матери во время вынашивания плода, воздействие вредных факторов (курение, алкоголь, особенности труда, стрессы).
- Родовая травма.
- Ошибки при кормлении ребёнка матерью.
- Ранний переход на искусственное вскармливание.
- Несвоевременное введение прикормов.

- Наличие персистирующей глистной инвазии (паразитоз) или кишечной инфекции.
- Нарушение кишечной микрофлоры.
- Развитие других аллергических состояний у ребенка.
- Прием различных лекарственных препаратов матерью или ребенком (нестероидные противовоспалительные препараты, рифампицин, клозапин, сульфасалазин) [13, 14].

Ожидать появления различных сочетанных заболеваний желудочно-кишечного тракта [41] также следует при наличии врожденных пороков развития, недоношенности или других патологических состояний, которые влияют на резистентность и реактивность организма. При верификации заболевания необходимо исключить вторичные эозинофилии (паразитарные инвазии, пищевую аллергию на белки (коровье молоко, яйца, соя)) [12], гиперэозинофильный синдром, системные заболевания (целиакия, воспалительные заболевания кишечника — ВЗК и др.). Реже причиной эозинофилии могут быть заболевания кожи, тяжелые инфекции, онкогематологическая патология [36]. Патогенез ЭК недостаточно изучен. Ведутся дискуссии о том, являются ли эозинофильные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) опосредованными иммуноглобулином E (IgE) [40]. Также могут играть роль в их возникновении специфические хемоаттрактанты (интерлейкин-5 и эотаксин) [17, 18, 40]. Особое место принадлежит эотаксину — это селективный хемокин, регулирующий миграцию эозинофилов, он связывается с рецептором CCR3 на поверхности эозинофила, что приводит к последующей активации выработки цитокинов, в первую очередь интерлейкинов 3, 5 и 13 [22].

Историческая справка. Впервые данную патологию описал в 1937 г. R. Kaijer [9, 10], термин впервые появился в литературе в английском языке в 1959 году [9, 18, 21]. Впоследствии термин «эозинофильный колит» использовался для описания проявлений паразитарной инвазии толстой кишки и непереносимости молока у новорожденных (milk-intolerant neonates) [9].

Клиническая картина. Клинические проявления могут быть различными в зависимости от глубины поражения [40], возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Еще в 1970 году N. Klein впервые описал три основных типа инфильтрации эозинофилами [23, 39] стенки ЖКТ:

- поражение слизистой оболочки приводит к развитию мальабсорбции, что может

стать причиной железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, стеатореи;

- поражение подслизистой основы и мышечной оболочки приводит к нарушениям проходимости кишечника;
- поражение серозной оболочки проявляется асцитом.

Вовлеченность в процесс различных тканей [39] дает возможность понять, что многочисленные клинические формы болезни могут протекать либо с асцитом, либо с непроходимостью кишечника [40, 41]. Симптоматика у детей раннего возраста чаще всего стерта. Заболевание проявляется неинтенсивными или мало специфичными признаками, однако могут развиваться достаточно тяжелые состояния, угрожающие жизни. Поэтому родителям строго рекомендуется при первых признаках сбоев в здоровье ребенка обращаться в лечебное учреждение, чтобы не пропустить более опасные заболевания/состояния. Новорожденный ребенок не может пожаловаться родителям на что-то, поэтому стоит внимательно отслеживать любые малейшие изменения в его состоянии, начиная с поведения (капризность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, аппетита). Пищевая аллергия может проявиться нарушениями стула, который и так нестабилен в первые месяцы жизни малыша. Чем старше становится ребенок, тем существеннее проявляются признаки аллергического воспаления в кишечнике. Для данного заболевания типична эозинофилия [33, 38], в стенках кишечника образуется эозинофильный инфильтрат [39] без признаков васкулита. Заболевание имеет рецидивирующий характер и разнообразные симптомы: лихорадка (редко); вялость, слабость; отсутствие аппетита; диспептические проявления (срыгивание, отрыжка, тошнота, рвота, урчание в животе, вздутие); запор/диарея; изменения характера стула (чередование плотного кала с жидким, содержащим частицы непереваренной пищи); плохая прибавка в весе, снижение массы тела, ИМТ, истощение; тенезмы (мучительные позывы к дефекации, сопровождающиеся сильным натуживанием или болью) [40]; отечность губ, формирование пузырьков в пределах слизистой оболочки полости рта; кровь в стуле в небольших количествах (редко); пальпируемое образование в животе (иногда) [36]. Следует также обратить на связь появления симптомов поражения кишечника с приемом отдельных продуктов питания, например, коровьего молока, круп, фруктов и др. Также довольно часто одним из наиболее доступных диагностических мероприятий в ран-

нем детском возрасте является пробное исключение потенциальных аллергенов из рациона, что одновременно будет и лечебной процедурой, и диагностической.

Диагностика. Диагноз ставится на основе анамнестических данных, наличия симптомов поражения ЖКТ, физикального и лабораторно-инструментального обследования.

Лабораторные данные. Общий анализ крови (эозинофилия до 30–80%, может фиксироваться анемия) [38]. Биохимический анализ крови (повышение активности трансаминаз (АЛТ/АСТ), незначительное повышение билирубина). Гемокульт-тест (кал на скрытую кровь, может быть положительный) [36]. Кoproграмма (отмечают наличие слизи, неизменённых пищевых волокон, нейтрального жира, кристаллов Шарко-Лейдена, яйца глист). Иммуноферментный анализ крови (ИФА) (повышение уровня IgE) [30, 33].

Инструментальное исследование. Ультразвуковое исследование (для обнаружения функциональных или органических нарушений ЖКТ). Колоноскопия (наличие эрозивно-язвенных изменений в нижних отделах ЖКТ, гистологически подтвержденная эозинофильная инфильтрация слизистой толстой кишки [39]). ФГДС (наличие эрозивно-язвенных изменений в верхних отделах ЖКТ) [36]. *Дополнительные мероприятия.* Рентгеноскопия с пассажем бария (изменения в рельефе слизистой оболочки кишечника). Компьютерная томография/магнитно-резонансная томография (по показаниям) [36]. Консультация врача аллерголога-иммунолога и других специалистов. Кожные тесты (проводятся лишь в исключительных случаях детям до 3 лет) [30]. ИФА на специфические IgE к различным пищевым продуктам [30]; на антиген р24 ВИЧ. Бактериологическое исследование кала на грибы рода *Candida*. ЭКГ.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭК

1. *Элиминационные диагностические диеты.* Наиболее простым методом данного диагностикума является исключение из рациона наиболее «подозреваемых продуктов» [25] на срок 2–4 недели или более. Если клинический ответ будет более быстрым, то продолжительность диагностической элиминационной диеты может быть уменьшена до 3–5 дней. При отсутствии таковых продуктов из рациона исключаются теоретически наиболее вероятные пищевые аллергены.

2. *Кожный тест на коровье молоко или другие белки пищи* [30]. Данный метод используется для скрининга пациентов с подозрением на IgE-опосредованную [29, 33] аллергию. Положительный результат теста просто подразумевает наличие специфических антител IgE к пище, но, к сожалению, является плохим предиктором клинических симптомов. Отрицательный результат кожного теста имеет высокую точность прогноза (по оценкам — более 95%). У детей в возрасте до 2 лет, отрицательная прогностическая точность результата теста хуже, чем у детей старшего возраста, однако положительный результат теста, скорее всего, будет прогностически значимым.

3. *Пищевая провокация.* Идеальным методом для подтверждения пищевой аллергии на белки является двойная слепая, плацебо-контролируемая, оральная провокация с использованием наиболее вероятного антигена [30], однако такой подход редко используется в клинической практике. Не слепой метод провокации (когда врач и пациент знают о приеме в пищу потенциального аллергена) может быть использован только в том случае, если симптомы могут быть оценены врачом и пациентом объективно. Использование двойного слепого, плацебо-контролируемого теста возможно, если симптомы по мнению врача являются лишь субъективными.

На любой из тестов у пациента должно быть взято добровольное информированное согласие, т.к. возможны различные реакции со стороны других органов и систем. Эпизоды анафилаксии в анамнезе являются относительным противопоказанием к проведению провокации. Диагностическими критериями эозинофильного поражения ЖКТ служат персистирующая эозинофилия [37, 38] в периферической крови, при морфологическом исследовании — эозинофильная инфильтрация стенки [35] какого-либо отдела пищеварительной трубки, в кишечнике возможны крипт-абсцессы и лимфонодулярная гиперплазия [15].

Дифференциальная диагностика. На сегодняшний день диагноз эозинофильный колит является диагнозом исключения. Поскольку эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки [39] может быть проявлением целого ряда различных заболеваний и состояний [36]. Как примеры, это наличие эозинофильной инфильтрации в исследуемом биоптате слизистой толстой кишки при ВЗК, в частности при болезни Крона и НЯК. Паразитарная инвазия толстой кишки (острицы, власоглавы, аскариды) также может стать причиной

массивной эозинофильной инфильтрации слизистой [39]. В данной ситуации необходимы повторные анализы кала на яйца гельминтов и серологические исследования крови на наличие специфических антител. Дифференциальная диагностика ЭК проводится со следующими заболеваниями:

- кишечные гельминтозы (аскаридоз, энтеробиоз, стронгилоидоз, трихоцефалез);
- медикаментозные колиты (клозапин, карбамазепин, рифампицин, НПВС, циклоспорин)[13,14];
- идиопатический гиперэозинофильный синдром (ГЭС, HES);
- хронические воспалительные заболевания кишечника;
- аллогенная трансплантация костного мозга.

Лечение. В детском возрасте основным методом лечения пищевой аллергии с ЖКТ-нарушениями является элиминационная диета [4, 6, 8]. Необходимо полностью элиминировать причинный аллерген [26, 28, 37] из рациона ребенка. Частой ошибкой является специальная или случайная частичная элиминация триггерного компонента [37]. Установление данного компонента сложная задача, но необходимая. При доказанной причинности выявленного аллергена, он устраняется из рациона пациента на срок, зависящий от очень многих факторов. Также ошибкой является смена естественного вскармливания на искусственное с использованием смесей с высокой степенью гидролиза при появлении признаков пищевой аллергии. В настоящее время данные за этот метод не убедительны. Элиминационная диета с исключением всех аллергенов показана матери [26]. Естественное вскармливание является оптимальным при пищевой аллергии у детей. Обязательно пациента нужно предупреждать о возможных перекрестных реакциях [31] (например, с молоком козы или овцы). Важно обеспечить полноценную диету матери и настроить ее на обязательное соблюдение диеты путем полного информирования и разъяснения необходимости данных лечебных мероприятий. Если ребенок находится на искусственном вскармливании, его необходимо перевести на смесь с высокой степенью гидролиза белка [26, 32] или (в случае неудачи) на аминокислотную смесь [32]. Неправильно переводить малыша на соевую смесь или гипоаллергенную молочную смесь. У взрослых пациентов диета не всегда эффективна [24]. Для них базисной медикаментозной терапией является применение глюкокортикостероидных [19, 36, 40, 41] препаратов: преднизолон в начальной дозе 20–

40 мг/сутки 7–10 дней, далее терапия направлена на постепенное снижение дозы до полной отмены препарата или до установления минимальной поддерживающей дозы (5–10 мг/сутки), антигистаминных препаратов [40] и месалазина [16], ингибиторов лейкотриенов, азатиоприна и биологических методов лечения [14]. Критерием эффективности терапии является уменьшение плотности эозинофильной инфильтрации при морфологическом исследовании биоптатов пораженного участка ЖКТ. Исследователями подчеркивается важность подсчета количества эозинофилов в поле зрения [20, 21]. Дополнительно и у детей, и у взрослых применяется симптоматическое лечение для облегчения состояния, а также проводится терапия сопутствующих состояний/заболеваний.

Прогноз. Течение заболевания обычно длительное, с чередованием периодов обострения и ремиссии [41]. На учащение обострений, укорочение периодов ремиссии влияет наличие отягощенной наследственности (по любым нозологиям), сопутствующих заболеваний, дисбаланс иммунной системы — всё это в комплексе может вызвать непредсказуемость рецидивов и формировать хроническое течение [40] эозинофильного колита. У детей возможна ремиссия к концу периода детства, не исключена и спонтанная ремиссия в любом возрасте. Летальные исходы редки [41].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Намазова-Баранова Л.С., ред. Аллергия у детей: от теории — к практике. Монография. М.: Союз педиатров России. Науч. центр здоровья детей. 2010–2011.
3. Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я., Намазова-Баранова Л.С., ред. Основы общей иммунологии. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских ВУЗов. М.: ПедиатрЪ; 2014.
4. Баранов А.А. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. М.: ПедиатрЪ; 2016.
5. Баранов А.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., ред. Протокол ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока. М.: ПедиатрЪ; 2016.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., ред. Пищевая аллергия. Руководство для врачей. Болезни детского возраста от А до Я. М.: ПедиатрЪ; 2013.
7. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., ред. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного

- го и раннего возраста. Практические рекомендации. М.: ПедиатрЪ; 2014.
8. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., ред. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА; 2015.
 9. Гавриленко Л.А., Косинец Н.С., Млявый А.Н., Немцов Л.М., Хвощёв А.В., Юпатов Г.И. Эозинофильная патология толстого кишечника. Вестник ВГМУ. 2018; 17(4): 7–21. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.4.7>.
 10. Бикбавова Г.Р., Игнатъев Ю.Т., Лабузина Н.С., Павлов А.В., Сазонова Е.И., Смирнова Л.М., Совалкин В.И., Третьякова Т.В. Эозинофильный энтероколит: клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2015; 87(2): 80–4. DOI: [10.17116/terarkh201587280-84](https://doi.org/10.17116/terarkh201587280-84).
 11. Alfadda A.A., Storr M.A. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011; 4 (5): 301–9.
 12. Leonard S.A., Nowak-Wergzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy, Astma Immunol.* 2011; 107 (2): 95–101.
 13. Gaertner W.B., Kwaan M.R., MacDonald J.E. Eosinophilic colitis: University of Minnesota Experience and Literature Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011; 2011(2011): 6.
 14. Bates A.W.H. Diagnosing eosinophilic colitis: Histopathological Pattern or Nosological Entity? *Scientifica.* 2012; 2012 (2012): 9. DOI: [10.6064/2012/682576](https://doi.org/10.6064/2012/682576).
 15. Genta R.M., Hurrell J.M., Histopathologic Diagnosis of eosinophilic Conditions in the Gastrointestinal tract. *Advanc Anatol Patol.* 2011; 18 (5): 335–48.
 16. Konstantos K.H., Lambri E., Tsianos E.V., Zinovieva E. Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature. *J Crohns Colit.* 2011; 5 (3): 256–61.
 17. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11–28.
 18. Yan B.M., Saffer E.A. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721–32.
 19. Schwartz D.A., Pardi D.S., Buchner N.J. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1787.
 20. Behjati S., Zilbauer M., Heuschkel R. et al. Defining Eosinophilic colitis in Children: insights from a retrospective case series. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2009; 49 (2): 208–15.
 21. Okpara N., Aswad B., Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (24): 2975–9.
 22. Choi J.S., Choi S.J., Lee K.J., Kim A., Yoo J.K., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Ko J.S., Kang G.H. Clinical manifestations and treatment outcomes of eosinophilic gastroenteritis in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015; 18(4): 253–60. DOI: [10.5223/pghn.2015.18.4.253](https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.4.253).
 23. Cachia M., Gauci J., Ellul P., Montefort S., Sapiiano K., Zammit S.C., Eosinophilic gastrointestinal disorder: is it what it seems to be? *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(4): 475–9. DOI: [10.20524/aog.2018.0263](https://doi.org/10.20524/aog.2018.0263)
 24. Campillo A., Kutz M., Laiglesia M., Leon-Brito H., Ostiz M., Zelaya M.V. Primary eosinophilic Colitis in a patient with celiac disease. Primary eosinophilic colitis in a celiac patient. *Clinical notes.* 2018; 41 (2): 255–8. DOI: [10.23938/ASSN.0304](https://doi.org/10.23938/ASSN.0304).
 25. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., Bahna S.L., von Berg A., Beyer K., Bozzola M., Bradsher J., Compalati E., Ebisawa M., Guzman M.A., Li H., Heine R.G., Keith P., Lack G., Landi M., Martelli A., Rancé F., Sampson H., Stein A., Terracciano L., Vieths S. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010; 3(4):57–161.
 26. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S., Mearin M.L., Papadopoulou A., Ruemmele F.M., Staiano A., Schäppi M.G., Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(2): 221–9.
 27. Akdis C.A., Ballmer-Weber B.K., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Dubois A., de Jong N.W., de Silva D., duToit G., Eigenmann P., Fernandez Rivas M., Halken S., Hickstein L., Hoffmann-Sommergruber K., Host A., Knol E., Lack G., Marchisotto M.J., Muraro A., Niggemann B., Nilsson C., Nwaru B.I., Panesar S., Papadopoulou N.G., Poulsen L.K., Roberts G., Santos A.F., Schoepfer A., Sheikh A., Skypala I., Soares-Weiser K., Van Ree R., Venter C., Vlieg-Boerstra B., Werfel T., Worm M.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69(8):1008–25.
 28. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fenton M.J., Arshad S.H., Bahna S.L., Beck L.A., Byrd-Bredbenner C., Camargo C.A. Jr., Eichenfield L., Furuta G.T., Hanifin J.M., Jones C., Kraft M., Levy B.D., Lieberman P., Luccioli S., McCall K.M., Schneider L.C., Simon R.A., Simons F.E., Teach S.J., Yawn B.P., Schwaninger J.M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Nutr Res.* 2011; 31(1): 61–75.
 29. Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., O'B Hourihane J., Lack G., Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., Muraro A., Namazova Baranova L., Nieto A., Papadopoulou N.G., Réthy L.A., Roberts G., Rudzeviciene O., Wickman M., Høst A. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI Clements von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24(2): 195–209.

30. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69: 76–86.
31. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., BaenaCagnani C.E., Melioli G., Nunes C., Passalacqua G., Rosenwasser.L, Sampson H., Sastre J., Bousquet J., Zuberbier T.; WAO-ARIA-GA2LEN Task Force: Allen K., Asero R., Bohle B., Cox L., Blay F., Ebisawa M., Maximiliano-Gomez R., Gonzalez-Diaz S., Haahtela T., Holgate S., Jakob T., Larche M., Matricardi P.M., Oppenheimer J., Poulsen L.K., Renz H.E., Rosario N., Rothenberg M., Sanchez-Borges M., Scala.E, Valenta R. A WAO — ARIA — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013; 6 (1):17.
32. Allen K.J., Prescott S. Food allergy: riding the second wave of allergy epidemic. *Pediatr. Allergy & Immunology*. 2011; 22 (1): 156–160.
33. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S., Aalberse R.C., Agache I., Asero R., Ballmer-Weber B., Barber D., Beyer K., Biedermann T., Bilò M.B., Blank S., Bohle B., Bossard P.P., Breiteneder H., Brough H.A., Caraballo L., Caubet J.C., Cramer R., Davies J.M., Douladiris N., Ebisawa M., Elgenmann P.A., Fernandez-Rivas M., Ferreira F., Gadermaier G., Glatz M., Hamilton R.G., Hawranek T., Hellings P., Hoffmann-Sommergruber K., Jakob T., Jappe U., Jutel M., Kamath S.D., Knol E.F., Korosec P., Kuehn A., Lack G., Lopata A.L., Mäkelä M., Morisset M., Niederberger V., Nowak-Węgrzyn A.H., Papadopoulos N.G., Pastorello E.A., Pauli G., Platts-Mills T., Posa D., Poulsen L.K., Raulf M., Sastre J., Scala E., Schmid J.M., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., van Ree R., Vieths S., Weber R., Wickman M., Muraro A., Ollert M. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(23):1–250.
34. Venter C., Patil V., Grundy J., Glasbey G., Twiselton R., Arshad S.H., Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hyper-sensitivity in the first 10 years of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27: 452–8.
35. Chlebowczyk V., Grzybowska-Chlebowczyk U., Horowska-Ziaja S., Kajor M., Wiecek S., Wos H. Eosinophilic colitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017; 34(1):52–9. DOI: 10.5114/ada.2017.65622.
36. Dadana S., Gaduputi V., Samarghandi A., Sunkara T. Eosinophilic Colitis Masquerading as Malignancy of Colon. *Gastroenterology Res*. 2017; 10(5): 325–7. DOI:10.14740/gr878w.
37. Cai X., Guo H., Yang H., Yang G., Li J., Mei X., Zhang L., Zhuo Y. Association of blood eosinophilia and vitamin D insufficiency in young infants with cow milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019; 28(3):550–7. DOI: 10.6133/apjcn.201909_28(3).0014.
38. Kuang F.L. Approach to Patients with Eosinophilia. *Med Clin North Am*. 2020; 104(1): 1–14. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.08.005.
39. Aoki V., Maruta C.W., Miyamoto D., Morais K.L. Diagnostic approach of eosinophilic spongiosis. *An Bras Dermatol*. 2019; 94(6): 724–8. DOI: 10.1016/j.abd.2019.02.002.
40. Pineton de Chambrun G., Desreumaux P., Cortot A. Eosinophilic enteritis. *Dig Dis*. 2015; 33(2):183–9.
41. Ingle S.B., Hinge Ingle C.R. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19(31): 5061–6.

REFERENCES

1. Gankovskaya L.V., Koval'chuk L.V., Meshkova R.YA. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s osnovami obshhej immunologii: uchebnik*. [Clinical immunology and Allergology with the basics of General immunology: textbook]. M.: GEHOTAR-Media; 2014. (in Russian).
2. Namazova-Baranova L.S., red. *Allergiya u detej: ot teorii — k praktike*. [Allergy in children: from theory to practice]. Monografiya. M.: Soyuz pediatrov Rossii. Nauch. tsentr zdorov'ya detey. 2010–2011. (in Russian).
3. Gankovskaya L.V., Meshkova R.YA., Namazova-Baranova L.S., red. *Osnovy obshhej immunologii. Uchebno — metodicheskoe posobie dlya studentov meditsinskikh VUZov*. [Fundamentals of General immunology. Educational and methodological guide for medical students. M.: Pediatr»; 2014. (in Russian).
4. Baranov A.A. *Protokol vedeniya detey s pishchevoy allergiyey*. [Protocol for the management of children with food allergies]. M.: Pediatr»; 2016.
5. Baranov A.A., Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., red. *Protokol vedeniya detey s allergiyey k belkam korov'yego moloka*. [Protocol for the management of children allergic to cow's milk proteins]. M.: Pediatr»; 2016.
6. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., red. *Pishchevaya allergiya*. [Food allergy]. *Rukovodstvo dlya vrachey. Bolezni detskogo vozrasta ot A do YA*. M.: Pediatr»; 2013.
7. Baranov A.A., Borovik T.E., Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., red. *Diagnostika i lecheniye allergii k belkam korov'yego moloka u detey grudnogo i rannego vozrasta*. [Diagnosis and treatment of allergies to cow's milk proteins in infants and young children]. *Prakticheskiye rekomendatsii*. M.: Pediatr»; 2014.
8. Borovik T.E., Ladodo K.S., red. *Klinicheskaya diyetologiya detskogo vozrasta*. [Clinical dietetics of childhood]. *Rukovodstvo dlya vrachey. 2-ye izd*. M.: MIA; 2015.
9. Gavrilenko L.A., Kosinets N.S., Mlyavyy A.N., Nemtsov L.M., Khvoshchov A.V., Yupatov G.I. *Eozinofil'naya patologiya tolstogo kishechnika*. [Eosinophilic pathology of the large intestine]. *Vestnik VGMU*.

- 2018; 17(4): 7–21. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.4.7>.
10. Bikbavova G.R., Ignat'yev YU.T., Labuzina N.S., Pavlov A.V., Sazonova Ye.I., Smirnova L.M., Sovalkin V.I., Tret'yakova T.V. Eozinofil'nyy enterokolit: klinicheskoye nablyudeniye. Terapevticheskiy arkhiv 2. 2015; 87(2): 80–4. DOI: 10.17116/terarkh201587280–84.
 11. Alfadda A.A., Storr M.A. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011; 4 (5): 301–9.
 12. Leonard S.A., Nowak-Wergzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy, Astma Immunol.* 2011; 107 (2): 95–101.
 13. Gaertner W.B., Kwaan M.R., MacDonald J.E. Eosinophilic colitis: University of Minesota Experience and Literature Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011; 2011(2011): 6.
 14. Bates A.W.H. Diagnosing eosinophilic colitis: Histopathological Pattern or Nosological Entity? *Scientifica.* 2012; 2012 (2012): 9. DOI: 10.6064/2012/682576.
 15. Genta R.M., Hurrell J.M., Histopatologic Diagnosis of eosinophilic Conditions in the Gastrointestinal tract. *Advanc Anatol Patol.* 2011; 18 (5): 335–48.
 16. Konstanos K.H., Lambri E., Tsianos E.V., Zinovieva E. Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature. *J Crohns Colit.* 2011; 5 (3): 256–61.
 17. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11–28.
 18. Yan B.M., Saffer E.A. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721–32.
 19. Schwartz D.A., Pardi D.S., Buchner N.J. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1787.
 20. Behjati S., Zilbauer M., Heuschkel R. et al. Defining Eosinophilic colitis in Children: insights from a retrospective case series. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2009; 49 (2): 208–15.
 21. Okpara N., Aswad B., Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (24): 2975–9.
 22. Choi J.S., Choi S.J., Lee K.J., Kim A., Yoo J.K., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Ko J.S., Kang G.H. Clinical manifestations and treatment outcomes of eosinophilic gastroenteritis in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015; 18(4): 253–60. DOI: [10.5223/pghn.2015.18.4.253](https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.4.253).
 23. Cachia M., Gauci J., Ellul P., Montefort S., Sapiano K., Zammit S.C., Eosinophilic gastrointestinal disorder: is it what it seems to be? *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(4): 475–9. DOI: 10.20524/aog.2018.0263
 24. Campillo A., Kutz M., Laiglesia M., Leon-Brito H., Ostiz M., Zelaya M.V. Primary eosinophilic Colitis in a patient with celiac disease. Primary eosinophilic colitis in a celiac patient. *Clinical notes.* 2018; 41 (2): 255–8. DOI: [10.23938/ASSN.0304](https://doi.org/10.23938/ASSN.0304).
 25. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., Bahna S.L., von Berg A., Beyer K., Bozzola M., Bradsher J., Compalati E., Ebisawa M., Guzman M.A., Li H., Heine R.G., Keith P., Lack G., Landi M., Martelli A., Rancé F., Sampson H., Stein A., Terracciano L., Vieths S. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010; 3(4):57–161.
 26. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S., Mearin M.L., Papadopoulou A., Ruemmele F.M., Staiano A., Schäppi M.G., Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(2): 221–9.
 27. Akdis C.A., Ballmer-Weber B.K., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Dubois A., de Jong N.W., de Silva D., duToit G., Eigenmann P., Fernandez Rivas M., Halken S., Hickstein L., Hoffmann-Sommergruber K., Host A., Knol E., Lack G., Marchisotto M.J., Muraro A., Niggemann B., Nilsson C., Nwaru B.I., Panesar S., Papadopoulos N.G., Poulsen L.K., Roberts G., Santos A.F., Schoepfer A., Sheikh A., Skypala I., Soares-Weiser K., Van Ree R., Venter C., Vlieg-Boerstra B., Werfel T., Worm M.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69(8):1008–25.
 28. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fenton M.J., Arshad S.H., Bahna S.L., Beck L.A., Byrd-Bredbenner C., Camargo C.A. Jr., Eichenfield L., Furuta G.T., Hanifin J.M., Jones C., Kraft M., Levy B.D., Lieberman P., Luccioli S., McCall K.M., Schneider L.C., Simon R.A., Simons F.E., Teach S.J., Yawn B.P., Schwaninger J.M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Nutr Res.* 2011; 31(1): 61–75.
 29. Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., O'B Hourihane J., Lack G., Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., Muraro A., Namazova Baranova L., Nieto A., Papadopoulos N.G., Réthy L.A., Roberts G., Rudzeviciene O., Wickman M., Høst A. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI Clements von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24(2): 195–209.
 30. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014; 69: 76–86.
 31. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., Baena-Cagnani C.E., Melioli G., Nunes C., Passalacqua G., Rosenwasser L., Sampson

- H., Sastre J., Bousquet J., Zuberbier T.; WAO-ARIA-GA-2LEN Task Force: Allen K., Asero R., Bohle B., Cox L., Blay F., Ebisawa M., Maximiliano-Gomez R., Gonzalez-Diaz S., Haahtela T., Holgate S., Jakob T., Larche M., Matricardi P.M., Oppenheimer J., Poulsen L.K., Renz H.E., Rosario N., Rothenberg M., Sanchez-Borges M., Scala E., Valenta R. A WAO — ARIA — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013; 6 (1):17.
32. Allen K.J., Prescott S. Food allergy: riding the second wave of allergy epidemic. *Pediatr. Allergy & Immunology.* 2011; 22 (1): 156–160.
 33. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S., Aalberse R.C., Agache I., Asero R., Ballmer-Weber B., Barber D., Beyer K., Biedermann T., Bilò M.B., Blank S., Bohle B., Bosshard P.P., Breiteneder H., Brough H.A., Caraballo L., Caubet J.C., Cramer R., Davies J.M., Douladiris N., Ebisawa M., Eigenmann P.A., Fernandez-Rivas M., Ferreira F., Gadermaier G., Glatz M., Hamilton R.G., Hawranek T., Hellings P., Hoffmann-Sommergruber K., Jakob T., Jappe U., Jutel M., Kamath S.D., Knol E.F., Korosec P., Kuehn A., Lack G., Lopata A.L., Mäkelä M., Morisset M., Niederberger V., Nowak-Węgrzyn A.H., Papadopoulos N.G., Pastorello E.A., Pauli G., Platts-Mills T., Posa D., Poulsen L.K., Raulf M., Sastre J., Scala E., Schmid J.M., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., van Ree R., Vieths S., Weber R., Wickman M., Muraro A., Ollert M. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27(23):1–250.
 34. Venter C., Patil V., Grundy J., Glasbey G., Twiselton R., Arshad S.H., Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hyper-sensitivity in the first 10 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27: 452–8.
 35. Chlebowczyk V., Grzybowska-Chlebowczyk U., Horowska-Ziaja S., Kajor M., Wiecek S., Wos H. Eosinophilic colitis in children. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017; 34(1):52–9. DOI: 10.5114/ada.2017.65622.
 36. Dadana S., Gaduputi V., Samarghandi A., Sunkara T. Eosinophilic Colitis Masquerading as Malignancy of Colon. *Gastroenterology Res.* 2017; 10(5): 325–7. DOI:10.14740/gr878w.
 37. Cai X., Guo H., Yang H., Yang G., Li J., Mei X., Zhang L., Zhuo Y. Association of blood eosinophilia and vitamin D insufficiency in young infants with cow milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019; 28(3):550–7. DOI: 10.6133/apjcn.201909_28(3).0014.
 38. Kuang F.L. Approach to Patients with Eosinophilia. *Med Clin North Am.* 2020; 104(1): 1–14. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.08.005.
 39. Aoki V., Maruta C.W., Miyamoto D., Morais K.L. Diagnostic approach of eosinophilic spongiosis. *An Bras Dermatol.* 2019; 94(6): 724–8. DOI: 10.1016/j.abd.2019.02.002.
 40. Pineton de Chambrun G., Desreumaux P., Cortot A. Eosinophilic enteritis. *Dig Dis.* 2015; 33(2):183–9.
 41. Ingle S.B., Hinge Ingle C.R. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(31): 5061–6.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У МАТЕРЕЙ — РИСК РАННЕЙ МАНИФЕСТАЦИИ АТОПИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА У ДЕТЕЙ

© Елена Александровна Бойцова,¹ Тамара Васильевна Косенкова¹,
Валерия Павловна Новикова², Ольга Вальдемаровна Лаврова³,
Ирина Евгеньевна Зазерская¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Тамара Васильевна Косенкова — д.м.н., профессор кафедры детских болезней.
E-mail: Ilya236@yandex.ru

Резюме. Цель исследования: изучить влияние различных факторов на реализацию атопических заболеваний у детей, рожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой. Материалы и методы исследования. Всего в исследование было включено 76 пар — беременная женщина, страдающая бронхиальной астмой, и ее рожденный ребенок. Контрольную группу составил 41 ребенок, рожденный от здоровых матерей. Все дети рождены от одноплодной беременности, срочных родов. Возраст беременных составил от 25 до 35 лет (средний возраст — $30,6 \pm 3,63$ года). Женщины включались в исследование на 38 неделе гестации с изучением наследственного, акушерско-гинекологического анамнезов. Дети наблюдались в роддоме (1, 3, 4 сутки), затем ежемесячно до достижения ребенком возраста 1 года с оценкой клинической симптоматики. Количественную и качественную оценку микрофлоры влагалища осуществляли у 37 беременных женщин методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Наблюдение за детьми проводилось до 1 года. Проведенные исследования показали, что у детей с наследственной отягощенностью по атопии (рожденных от матерей с БА), кроме предикторов развития атопического заболевания особую роль играют эпигенетические факторы: патология течения беременности и родов (особенно абдоминальное родоразрешение), которые приводят к нарушению микробиоценоза влагалища и, как следствие, к изменению вертикальной передачи микробиоты плоду и новорожденному. Раннее введение докорма молочными смесями (в первые часы и сутки после рождения при невозможности грудного вскармливания) способствует сенсibilизации белками коровьего молока. Все вышеизложенное приводит к ранней реализации клинических симптомов не только со стороны желудочно-кишечного тракта, но и кожи, органов дыхания и может свидетельствовать о раннем формировании коморбидности у данного контингента пациентов. Одним из методов прогнозирования возможности ранней реализации симптомов ПА у детей, а также характера вскармливания ребенка может стать изучение состава вагинальной микробиоты на 36–38 неделе гестации. А одним из методов профилактики ранней реализации клинических симптомов ПА при невозможности грудного вскармливания может быть использование смесей глубокого гидролиза.

Ключевые слова: атопия, беременные, дети, бронхиальная астма, влагалищная микробиота, пищевая аллергия.

BRONCHIAL ASTHMA IN MOTHERS – RISK OF EARLY MANIFESTATION OF ATOPIC PHENOTYPE IN CHILDREN

© Elena A. Boytsova¹, Tamara V. Kosenkova¹, Valeria P. Novikova², Olga V. Lavrova³, Irina E. Zazerskaya¹

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, St. Petersburg, ul. Akkuratova, 2

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 94100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Tamara V. Kosenkova — MD, professor of the Department of Children's Diseases.

E-mail: Ilya236@yandex.ru

Summary. Objective: to study the influence of various factors on the implementation of atopic diseases in children born to mothers suffering from bronchial asthma. Materials and research methods. A total of 76 couples were included in the study — a pregnant woman suffering from bronchial asthma and her born child. The control group consisted of 41 children born to healthy mothers. All children were born from a singleton pregnancy, an urgent birth. The age of pregnant women ranged from 25 to 35 years (average age — 30.6 ± 3.63 years). Women were included in the study at 38 weeks of gestation with the study of hereditary, obstetric and gynecological anamnesis. Children were observed in the hospital (1, 3, 4 days), then every month until the child reached the age of 1 year with an assessment of clinical symptoms. Quantitative and qualitative assessment of the vaginal microflora was carried out in 37 pregnant women by polymerase chain reaction (PCR). Observation of children was carried out up to 1 year. Studies have shown that in children with a hereditary burden of atopy (born to mothers with AD), in addition to predictors of the development of atopic disease, epigenetic factors play a special role: pathology of the course of pregnancy and childbirth (especially abdominal delivery), which lead to a violation of vaginal microbiocenosis and, as a result, a change in the vertical transmission of microbiota to the fetus and newborn. The early introduction of supplementation with milk mixtures (in the first hours and days after birth when breastfeeding is not possible) promotes sensitization of cow's milk proteins. All of the above leads to the early realization of clinical symptoms not only from the gastrointestinal tract, but also from the skin and respiratory organs and may indicate the early formation of comorbidity in this patient population. One of the methods for predicting the possibility of early realization of PA symptoms in children, as well as the nature of feeding a child, may be to study the composition of the vaginal microbiota at 36–38 weeks of gestation. And one of the methods for preventing the early realization of the clinical symptoms of PA when breastfeeding is not possible can be the use of hydrolysis formulas.

Keywords: atopy, pregnant women, children, bronchial asthma, vaginal microbiota, food allergy.

В последние годы отмечается повсеместный значительный рост аллергических заболеваний среди детей. По данным ВОЗ, около 40% населения планеты имеют различные проявления аллергии, а, учитывая глобальные техногенные изменения в окружающей среде, нарастание факторов, индуцирующих дебют аллергической патологии уже в раннем возрасте (изменение образа жизни родителей, характера их питания, активное внедрение в пищевую промышленность генномодифицированных продуктов, красителей, ароматизаторов и консервантов, а в сельскохозяйственную — антимикробных препаратов, появле-

ние новых видов микроорганизмов, бесконтрольное применение антисептиков и т.д.), аллергия рассматривается как эпидемия XXI века, которая охватила большинство стран мира. Это представляет глобальную не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [1, 2, 3]. Как показывают многочисленные исследования российских и зарубежных ученых, распространенность аллергических заболеваний в конце 20 и начале 21 века не только удваивается каждые 10 лет, но отмечается тенденция к формированию более тяжелых форм патологии и инвалидизации пациентов [4, 5, 6].

Формирование сенсibilизации к пищевым продуктам у детей зависит от множества факторов. Их можно условно объединить в 2 большие группы — наследственные факторы и факторы, влияющие на характер иммунного ответа ребенка. Одним из основных факторов раннего дебюта atopических заболеваний, на долю которого приходится 30%, является наследственная отягощенность, при этом генетическая предрасположенность носит полигенный характер, а риск развития заболеваний значительно повышается у детей, рожденных от родителей, страдающих различной аллергопатологией (бронхиальная астма, atopический дерматит, крапивница и т.д.). У современных детей с наследственной отягощенностью по atopии дебют аллергических заболеваний приходится на первые дни и недели жизни, а сама патология приобретает коморбидный характер [7, 8, 9].

Несмотря на большую роль наследственной предрасположенности в генезе аллергических заболеваний, только генетические факторы не могут объяснить рост распространенности аллергических реакций на компоненты пищи. Как известно, среда оказывает эпигенетическое влияние на экспрессию генов иммунного ответа у матери, что в свою очередь может влиять на иммунный ответ ребенка, повышая риск реализации наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям в само заболевание.

Характер течения беременности, способ *родоразрешения*, питание беременной и кормящей женщины, а также вид вскармливания в первые часы и дни жизни, собственная микрофлора кишечника ребенка могут оказывать значительное влияние на его будущее здоровье. Среди факторов, которые могут объяснить рост распространенности пищевой аллергии, в первую очередь следует отметить изменение колонизации кишечника новорожденных детей. Адекватная колонизация кишечника комменсальными бактериями становится первым стимулом в формировании иммунной системы кишечника ребенка, а пищевая сенсibilизация может быть результатом отсутствия нормальной микрофлоры в кишечнике. Адекватный иммунный ответ на пищевые аллергены обеспечивается за счет пищевой (оральной) толерантности, которая вырабатывается в результате комплексной иммунорегуляторной стратегии, используемой кишечником ребенка и ассоциированными с ним лимфоидными тканями для того, чтобы сделать периферическую иммунную систему нереактивной к непатоген-

ным белкам, в первую очередь, к непищевым протеинам. Это необходимый механизм, который поддерживает состояние активной ареактивности на аутоантигены и антигены пищи, тогда как продолжают реализовываться иммунные реакции против патогенов. Аллергическая сенсibilизация с этой точки зрения может рассматриваться как недостаточность иммунологической толерантности [10, 11, 12].

Известно, что колонизация слизистой оболочки пищеварительного, дыхательного, мочеполового трактов, а также кожи ребенка начинается задолго до родов благодаря микроорганизмам плаценты и мекония плода. Первые бактерии ребенок получает раньше, чем мы привыкли считать. Бактерии свободно плавают в амниотической жидкости, непосредственно контактируя с плодом, содержатся в пуповинной крови, оболочках плода, меконии, а микробиом матки и плаценты имеет таксономический профиль, близкий к микробиому ротовой полости матери, поэтому первую «дозу» микробов ребенок получает еще внутриутробно. И даже если ребенок рожден «стерильным» кесаревым сечением, его меконий содержит микробы. При этом бактерии микробиоты влагалища определяются в пуповинной крови, плаценте, амниотической жидкости и оболочках плода. Вместе с тем, энтеротип и разнообразие видового состава микробиома матери зависят не только от генетических факторов, но и во многом определяются образом жизни (питание, двигательная активность, вредные привычки, масса тела и т.д.), характером соматической и инфекционной патологии, частотой и длительностью применения антибактериальных средств, а у ее ребенка — еще и от срока гестации и, самое главное, способа родоразрешения [11, 12, 13, 14, 15].

Экспозиция материнских бактерий, раннее поступление чужеродного антигена (использование детских молочных смесей), собственная микрофлора кишечника, влияют на процесс переключения Th2-иммунного ответа, характерного для внутриутробного периода развития ребенка, на Th1 посредством особых механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, определяя, какие гены будут активированы — гены atopии или гены толерантности [16–20]. Так, у детей, рожденных путем операции кесарева сечения даже через 6, 12 и 24 месяца после рождения в крови отмечался дисбаланс Th1- и Th2-ассоциированных хемокинов с преобладанием Th2-цитокинов [21–23]. При этом многие исследователи ассоциируют способ родоразрешения и, в частно-

сти, абдоминальные роды, с увеличением риска развития таких заболеваний как аллергия [24], астма [25], ожирение [26, 27], целиакия [28], ростом неврологических расстройств, аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности [29, 30], сахарного диабета 1-го типа [31].

Кесарево сечение — самый сильный фактор нарушения кишечной микробиоты ребенка, т.к. оперативные роды могут напрямую влиять на возникновение пищевой аллергии, что объясняется особенностью формирования микробиоты кишечника у ребенка, рожденного путем абдоминальных родов, а также сопряжено с назначением антибиотиков. В последние годы отмечается значительное возрастание частоты оперативного родоразрешения. Это может быть обусловлено увеличением числа беременных с различной экстрагенитальной патологией, внедрением в акушерскую практику современных методов лабораторной и инструментальной диагностики патологических состояний матери и плода во время беременности и родов, расширением показаний со стороны плода, что преследует цель обеспечить рождение жизнеспособного и здорового ребенка. Новорожденные, извлеченные путем операции кесарево сечение, чаще имеют более выраженный отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, низкую оценку по шкале Апгар, нуждаются в первичных реанимационных мероприятиях, а в структуре их заболеваемости преобладают постгипоксические поражения ЦНС, дыхательные нарушения, связанные с дистресс-синдромом, врожденной пневмонией и другими дыхательными расстройствами, характерными для перинатального периода, а также интранатальное инфицирование, что требует назначения антибактериальной терапии с рождения. Кроме того, все выше сказанное ведет к позднему прикладыванию ребенка к груди [32–37].

Известно, что в первые минуты после рождения микробный пейзаж у младенцев, рожденных естественным путем или появившихся на свет после оперативных родов, разный. При естественных родах бактериальный состав кишечника новорожденного обычно сходен с материнским и наиболее близок к вагинальной микробиоте матери с доминированием таких микроорганизмов как *Bifidobacterium longum*, *infantis*, *Bacteroidetes* [38, 39], *Lactobacillus species*, *Prevotella*, *Atopobium*. При кесаревом сечении состав бактерий заметно отличается от материнского, ее разнообразие заметно беднее и включает ми-

крофлору не только с кожи матери, но и родильного зала, стола, куда ребенок попадает с рук акушерки. При КС у ребенка в 64–82% случаев выявляются — метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* SPP. Кроме того, кесарево сечение приводит к изменению модели заселения микроорганизмами нижних отделов кишечника ребенка. У младенцев после абдоминальных родов отмечалось повышенное содержание энтеробактерий (*Klebsiella*, *Enterobacter*) при сниженной колонизации *E. coli*. В кишечнике таких новорожденных чаще присутствуют клостридии, включая *C. perfringens* и *C. Difficile*, а на 3-и сутки после рождения отмечалось повышение содержания условно-патогенной микрофлоры за счет стафилококков, энтеробактерий, а также грибов рода *Candida*. К концу 2-й недели у большинства детей, рожденных путем операции кесарево сечение, происходила нормализация содержания бифидобактерий, лактобактерий, но сохранялось повышение условно-патогенной микрофлоры (за счет энтеробактерий, грибов *Candida* и стрептококков) [40–44].

Нарушение заселения интестинальной флорой в неонатальном периоде играет ведущую роль в генерации Th2-клеток и, таким образом, препятствует формированию оральной толерантности. Кишечная микробиота новорожденного ребенка зависит от кишечной микробиоты матери, характера родоразрешения, использования антибактериальных препаратов и вида вскармливания. Как известно, грудное вскармливание новорожденного ребенка является определяющим не только в формировании колонизации кишечника, целостности его эпителиального барьера, степени зрелости ферментативной системы, уровня pH, но и развитии пищевой толерантности. Установлено, что *Bifidobacterium lactis* и *Lactobacillus johnsonii* способны индуцировать оральную толерантность, связанную с гуморальным иммунитетом, тогда как *Lactobacillus paracasei* индуцирует и поддерживает клеточный иммунный ответ. *Lactobacillus paracasei* NCC2461 *in vitro* стимулирует в регуляторных Т-клетках продукцию TFG-β и ИЛ-10, а также цитокинов, вовлеченных в индукцию оральной толерантности. Пребиотики — олигосахариды, являясь неперевариваемыми пищевыми ингредиентами, способствуют селективной стимуляции роста и активности бифидо- и лактобактерий. Бифидогенные бактерии, населяющие толстый кишечник, участвуют в реализации иммуноло-

гических защитных механизмов [45–47]. В формировании оральной толерантности играют роль и поступление длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот, уровень гормонов, наличие контаминантов. Отмечено, что снижение общей колонизации пищеварительного и респираторного тракта, низкий уровень или дисбаланс в составе комменсальной микробиоты (*Bifidobacterii*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* и др.), а также пролиферативный рост определенных видов патогенной и условно-патогенной микробиоты (*Klebsiella*, *Clostridium*, *Staphylococcus aureus* и др.) нарушают формирование сбалансированного системного и(или) местного иммунного ответа, повышают восприимчивость к пищевой и аэро-аллергической сенсibilизации, а также вирусной инфекции нижних дыхательных путей, на ранних этапах онтогенеза. Терапевтический потенциал бактерий-комменсалов уменьшается с увеличением возраста ребенка, в связи с завершением колонизации кишечника и сформировавшимся энтеротипом [48–53].

Изменение колонизации кишечника новорожденных детей может происходить за счет отсроченного первого прикладывания к груди матери, докорма молочными формулами в первые часы и дни жизни, раннего перевода на искусственное вскармливание, необоснованно раннего введения (в 2–3 месяца и ранее) молочных каш, особенно детям, генетически предрасположенным к атопии [54]. Как известно, основными аллергенами у детей раннего возраста являются белки коровьего молока (БКМ), включающие около 36 антигенов в сывороточной фракции и 6 антигенов во фракции казеина, но наиболее часто сенсibilизацию вызывают β -лактоглобулин и казеины (альфа1-, альфа2-, бета- и каппа-казеин). При этом β -лактоглобулин, составляя всего до 10% белков коровьего молока, обладает наибольшей аллергенной активностью [55–60].

Способность к синтезу специфических IgE к пищевым аллергенам и формированию Т-клеточного ответа на белки пищи возникает вследствие внутриутробного прайминга плацентарными цитокинами и гормонами, а также, вероятно, путем трансплацентарной экспозиции антигенов. Также показано наличие передачи аллергенов через амниотические воды (заглатывание содержащих антигены амниотических вод, проникновение аллергенов из амниотической жидкости во внутренние среды плода через высоко проницаемую кожу, глотательные движения плода). В постнатальном периоде под воздействием микробного факто-

ра происходит переключение Th2-иммунного ответа на Th1, что в свою очередь предупреждает развитие атопии у детей. Снижение микробной стимуляции иммунной системы, применение антибиотиков, нарушение вскармливания и др. факторы могут приводить к персистенции Th2-иммунного ответа после рождения ребенка и развитию клинической картины ПА [61–63].

Цель исследования: изучить влияние различных факторов на реализацию атопических заболеваний у детей, рожденных от матерей, страдающих бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование было включено 76 пар — беременная женщина, страдающая бронхиальной астмой, и ее рожденный ребенок. Контрольную группу составил 41 ребенок, рожденный от здоровых матерей. Все дети рождены от одноплодной беременности, срочных родов. Возраст беременных составил от 25 до 35 лет (средний возраст — $30,6 \pm 3,63$ года).

Женщины включались в исследование на 38 неделе гестации с изучением наследственного, акушерско-гинекологического анамнезов. Дети наблюдались в роддоме (1, 3, 4 сутки), затем ежемесячно до достижения ребенком возраста 1 года с оценкой клинической симптоматики. Количественную и качественную оценку микробиоты влагалища осуществляли у 37 беременных женщин методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В исследуемых образцах методом ПЦР определяли следующие показатели: контроль взятия материала (КВМ), общая бактериальная масса (ОБМ), абсолютные значения микроорганизмов с последующим расчетом относительных показателей. Абсолютные значения показателей ОБМ, КВМ и диагностируемых микроорганизмов в результатах ПЦР представлены в виде десятичного логарифма (lg), который рассчитан по номеру порогового цикла и ориентировочно соответствуют количеству искомой ДНК, выраженной в геном-эквивалентах в образце (ГЭ/обр.). Для более объективного анализа рассчитываются относительные количественные показатели микробиоты, отражающие количество конкретных микроорганизмов по отношению к общей бактериальной массе. Относительные показатели представлены в виде разницы десятичных логарифмов соответствующей группы микроорганизмов и общей бактериальной массы. Содержание микроорганизмов в значениях менее -2 расценивалось как доля этих бактерий в

ОБМ менее 1%. Величины от –2 до –1, от –1 до –0,4, от –0,4 и выше указывали на долю микроорганизмов в ОБМ 1–10%, 10–40% и более 40% соответственно.

При оценке результатов исследования все женщины делились на две группы — основную, в которой встречалась акушерско-гинекологическая патология (рвота беременных, угроза прерывания беременности на различных сроках, гестоз беременности, преэклампсия) и сравнения, в которой у женщин данной патологии не отмечалось.

Проведено сравнение состава микробиоты влагалища у женщин, дети которых имели аллергические проявления со стороны ЖКТ и кожи в первые 2–4 недели (35%) и у женщин, чьи дети не имели признаков аллергии. Кроме того, анализировали характер вскармливания детей в первые дни после рождения и состав влагалищной микробиоты.

Статистическая обработка данных производилась на персональном компьютере с использованием лицензионных компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 23. При анализе распределений количественных данных определяли среднее значение и доверительный интервал. Для расчета достоверности различий малых выборок использовался непараметрический критерий Манна — Уитни. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза было установлено, что для 90% матерей обследованных детей характерно отягощенное течение беременности: гестозы (47%), угроза прерывания, угроза преждевременных родов (52%), гестационный диабет (15%), анемия (52%), что потребовало применения медикаментозных препаратов. При этом каждую вторую женщину госпитализировали в течение беременности не менее одного раза. При изучении аллергологического анамнеза было отмечено, что у 56% женщин отмечалось наличие коморбидности (сочетание нескольких форм аллергических заболеваний: бронхиальная астма + аллергический ринит; бронхиальная астма + полиноз; бронхиальная астма + атопический дерматит). Оценка упитанности (пропорциональности) женщин показала, что до беременности избыточную массу тела или ожирение (ИМТ > 25) имела каждая пятая женщина. Аналогичная тенденция была выявлена и в отношении прибавки веса за период бере-

менности: 40% женщин имели прибавку веса выше среднего.

При изучении особенностей течения родов было установлено, что основная часть детей была рождена вагинальным способом. Путем кесарева сечения родилась треть детей (22 ребенка) обследованных женщин, родоразрешения проводились преимущественно в плановом порядке (60%). Слабость родовой деятельности отмечалась у 36%, а преэклампсия в родах регистрировали у 16% женщин. Большинство детей при рождении имели высокую оценку по шкале Апгар, однако у каждого четвертого ребенка оценка по Апгар составила 7/8 баллов.

У обследованных беременных женщин в вагинальном секрете были идентифицированы различные микроорганизмы, основные из которых представлены анаэробной микрофлорой. При изучении характера вагинальной микробиоты (ВМ) у беременных женщин в зависимости от особенностей течения беременности было установлено, что у женщин с рвотой беременных (38%) отмечалось изменение состава микрофлоры влагалища за счет представителей **микроаэрофильных** (*Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus spp.*) и **облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов** (*Eubacterium spp.*). При этом установлено увеличение количества *Gardnerella vaginalis* и снижение *Lactobacillus spp.*, но достоверных различий в содержании данных микроорганизмов получено не было. При наличии преэклампсии (11%) в составе ВМ также отмечались изменения, в основном, за счет представителей **микроаэрофильных бактерий** (*Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus spp.*): достоверно повышалось содержание *Gardnerella vaginalis* ($p = 0,032$) и снижалось *Lactobacillus spp.* (статистически значимыми оказались различия в уровне *Lactobacillus spp.* ($p = 0,29$): у беременных без преэклампсии: $-0,09$ ($-0,009$; $-0,190$) lg ГЭ/обр., по сравнению с беременными, у которых развилась преэклампсия: $-0,3$ ($-0,97$; $-1,57$) lg ГЭ/обр.). При этом отмечалось также повышение облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов (*Eubacterium spp.*), однако, достоверной разницы в показателях получено не было.

При наличии угрозы прерывания беременности на различных сроках (47%) в составе ВМ также отмечались изменения, в основном, за счет представителей **микроаэрофильных бактерий** (*Gardnerella vaginalis*) и **облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов** (*Eubacterium spp.*). При этом достовер-

ные различия получены в отношении *Gardnerella vaginalis*, количество которых повышалось в основной группе обследованных ($p=0,039$). Анемия во время беременности не выявила достоверных различий в составе ВМ у обследованных женщин.

Известно, что при нормально протекающей беременности количество представителей **микроаэрофильных бактерий** (*Gardnerella vaginalis* и *Lactobacillus spp.*) соотносится как 2:1 в пользу *Lactobacillus spp.* Проведенные исследования показали, что при патологическом течении беременности (угроза прерывания, преэклампсия) эти соотношения изменяются — количество *Lactobacillus spp.*, в основном, снижается, а *Gardnerella vaginalis* — возрастает. Следовательно, изменение соотношения основных микроаэрофильных бактерий вагинального секрета в пользу *Gardnerella vaginalis* может стать прогностическим критерием, позволяющим предполагать, что изменение биоценоза влагалища беременной женщины повлекут за собой нарушения становления микробиоценоза кишечника плода и ребенка, микробиота которого сходна с материнской и наиболее близка к вагинальной микробиоте матери с доминированием таких микроорганизмов как *Bifidobacterium longum*, *infantis*, *Bacteroidetes*, *Lactobacillus species*, *Prevotella*, *Atopobium* [37, 47, 48]. А изменение микробного пейзажа кишечника ребенка может стать тем триггером, который запустит ранний дебют аллергических заболеваний.

Для проверки данной гипотезы мы проанализировали состав микробиоты влагалища и возраст первых кишечных и кожных проявлений аллергии у детей. При изучении полученных данных было установлено, что матери детей, у которых кожные проявления аллергии дебютировали в первые 4 недели жизни, в составе микрофлоры влагалища имели сниженное количество **микроаэрофильных бактерий** (*Lactobacillus spp.* ($p=0,025$)) и повышенное количество **облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов** (*Gardnerella vaginalis/Prevotella bivia/ Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.* и *Megasphaera spp./Veillonella spp./ Dialister spp.*), но достоверные различия получены лишь для *Eubacterium spp.* ($p=0,025$). При этом наличие абдоминального родоразрешения стало фактором, способствующим более ранней манифестации клинических симптомов пищевой, кожной и респираторной аллергии.

Эпизоды болезненного плача и беспокойства ребенка, которые обычно возникают в вечернее время без каких-либо видимых причин,

начинаются внезапно и также внезапно заканчиваются, продолжаются не менее 3 часов в день и повторяются не реже 3 раз в неделю называются коликами. Частота кишечных колик, по данным разных авторов, составляет от 20 до 70%. Начало колик обычно приходится на 2–3-ю неделю жизни, максимальные проявления — на 2-й месяц с постепенным исчезновением после 3–4 месяцев. Как показали проведенные исследования, при тщательном наблюдении у большинства детей синдром колик диагностировался уже в первые 1–2 недели жизни (64, 69 и 64% соответственно), продолжался до 3–4 месяцев (79, 79, 52% соответственно). При оценке длительности колик у обследованных детей было установлено, что наибольшее количество детей с длительностью колик свыше 3 часов (93%) отмечалось среди пациентов, рожденных путем операции кесарева сечения ($p>0,05$).

Дисхезия — затрудненный акт дефекации у детей с рождения и до 6 месяцев, связанный с отсутствием координации напряжения мышц брюшной стенки и тазового дна (в частности, анального сфинктера) и проявляющийся криком и плачем ребенка до 30 мин перед дефекацией по несколько раз в день. Сопровождается дисхезия выраженным покраснением лица (синдром пурпурного лица). Сразу после дефекации, обычно размягченным стулом, ребенок успокаивается. У обследованных нами пациентов дисхезия наиболее часто встречалась в группе детей, рожденных от матерей, страдающих БА при абдоминальном способе родоразрешения (59%).

Метеоризм встречался у большинства обследованных детей всех групп, симптомы начинались на 1–2 неделе, при этом пациенты, рожденные от матерей, страдающих БА (82% — основная группа и 68% — группа сравнения), характеризовались более длительным сохранением метеоризма (до 5–6 месяцев) против 14% в контрольной группе.

Функциональная диарея — безболезненный неоформленный размягченный стул 3 и более раз в сутки, длящийся более 4 недель. Такое состояние никак не беспокоит ребенка. Жидкий стул чаще регистрировался в группе пациентов, рожденных от матерей, страдающих БА и путем операции кесарева сечения (86%) ($p<0,05$). При этом слизь в стуле встречалась у всех детей этой же группы (100%) и у большинства пациентов появлялась в 1–2 неделю жизни (68%).

Кожные проявления аллергии регистрировались у 95% детей основной группы, при этом

кожный процесс чаще (76%) был распространен с локализацией на лице, волосистой части головы, шее и наружных поверхностях верхних и нижних конечностей (табл. 3). Кашель\подкашливание, а также затруднение\нарушение носового дыхания (ринорея), не связанные с острыми респираторными заболеваниями органов дыхания, регистрировались только в группе пациентов, рожденных от матерей, страдающих БА. Синдром бронхиальной обструкции чаще встречался среди пациентов с отягощенным анамнезом по атопии и впервые регистрировался в возрасте 4–5ти месяцев.

Кроме того, нами были проанализированы состав ВМ беременных при сроке гестации 36–38 недель и необходимость докармливать адаптированной смесью ребенка в роддоме в первые дни жизни. Как показали исследования, в вагинальной микробиоте матерей, дети которых получали адаптированную смесь в роддоме, отмечалось повышение количества **микроаэрофильных бактерий** (*Gardnerella vaginalis*) и **облигатно-анаэробных грамположительных микроорганизмов** (*Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.*), но значимые различия получены лишь для *Mobiluncus spp./Corynebacterium spp.* ($p=0,044$).

Следовательно, влагалищная микробиота беременной женщины может быть критерием прогнозирования лактации у будущей матери, т.к. избыток данных микробных сообществ может запускать простагландиновый каскад, определяющий не только начало и развитие родовой деятельности при любом сроке беременности [42, 43], но и, возможно, характер (начало, длительность) лактации после родов, что также является очень важным для вертикального становления микробиоты кишечника ребенка и может способствовать ранней манифестации клинических симптомов аллергических заболеваний.

Полученные данные позволили также проанализировать влияние характера вскармливания новорожденного ребенка на возможность ранней реализации атопических заболеваний. В исследование было включено 46 детей, рожденных от матерей с БА средней степени тяжести. При этом 16 детей с рождения находились на грудном вскармливании, 15 — получали в роддоме гипоаллергенный смеси (Нутрилак ГА) и 15 детей — детские молочные смеси (ДМС).

Как показали проведенные исследования при невозможности грудного вскармливания и применении ГА смеси (несмотря на ее профилактическую направленность), ни у одного ре-

бенка не было отмечено отсутствие клинических проявлений пищевой аллергии (дебютировали дети с гастроинтестинальных симптомов, затем появлялись симптомы атопического дерматита и последними — респираторные симптомы). Возможно, **неэффективность смесей частичного гидролиза** у пациентов, рожденных от матерей с БА, может быть объяснена следующими факторами: **наличием внутриутробной сенсибилизации ребенка и нарушением вертикальной передачи микробиоты от матери к плоду, а затем ребенку (персистенция симптомов БА у матери в период беременности, отягощенное течение беременности, оперативное родоразрешение), что, при использовании смесей частичного гидролиза, аллергенность которых снижена лишь частично, и приводило к ранней реализации гастроинтестинальных симптомов ПА.**

С учетом полученных данных у 12 детей, рожденных от матерей с БА, при невозможности грудного вскармливания с первых часов после рождения была назначена смесь на основе глубокого гидролиза сывороточной фракции белков коровьего молока — Нутрилак Пептиди СЦТ (Инфаприм, Россия). При наблюдении за детьми было установлено отсутствие у всех детей гастроинтестинальных симптомов в первые 8 недель жизни. К 3 месяцам у 50% (6 детей) отмечалось появление запоров (1–2 раза в неделю) и необильных срыгиваний (1–2 раза в сутки по 5 мл) с сохранением симптомов в течение короткого промежутка времени (до 4-х недель), что свидетельствовало о функциональном характере нарушений. Кроме того, реализация кожных проявлений у этой группы пациентов отмечалась лишь во втором полугодии, а кожный процесс был локализованным (только лицо). При этом также отмечалось **отсутствие респираторных симптомов на первом году жизни.**

Таким образом, проведенные исследования позволяют сказать, что у детей с наследственной отягощенностью по атопии (рожденных от матерей с БА), кроме предикторов развития атопического заболевания особую роль играют эпигенетические факторы: патология течения беременности и родов (особенно абдоминальное родоразрешение), которые приводят к нарушению микробиоценоза влагалища и, как следствие, к изменению вертикальной передачи микробиоты плоду и новорожденному. Раннее введение докорма молочными смесями (в первые часы и сутки после рождения при невозможности грудного вскармливания) способствует сенсибилизации белками коровьего

молока. Все вышеизложенное приводит к ранней реализации клинических симптомов не только со стороны желудочно-кишечного тракта, но кожи и органов дыхания и может свидетельствовать о раннем формировании коморбидности у данного контингента пациентов. Одним из методов прогнозирования возможности ранней реализации симптомов ПА у детей, а также характера вскармливания ребенка может стать изучение состава вагинальной микробиоты на 36–38 неделе гестации. А одним из методов профилактики ранней реализации клинических симптомов ПА при невозможности грудного вскармливания может быть использование смесей глубокого гидролиза.

ЛИТЕРАТУРА

- Ильина Н.И. Эпидемия аллергии — в чем причины? Российский иммунологический журнал. 2004; 1: 37–41.
- Косенкова Т.В., Панасенкова Е.В., Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Влияние экологии окружающей среды на состояние системы иммунитета у детей, больных БА. Материалы конференции «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи». Нижний Новгород; 2016: 122–32.
- Mowat A. M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(4): 331–41. DOI: 10.138/nri1057
- Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей. *Лечащий врач*. 2012; 1: 16–26.
- Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15(3): 237–42. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000159
- Пампура А.Н., Хавкин А.И. Классификация и клинические проявления пищевой аллергии. *РМЖ*. 2003; 11(20): 1126–30.
- Heine R. G. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19: 383–91.
- Warner J. O., Jones C. A., Kilburn S. A. et al. Pre-natal sensitisation in humans. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2000; 13(Suppl.): 6–8.
- Yehnk H., Norbergh L. A., Vach W., Host A., Andersen K. E. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr. llergy Immunol*. 2006; 17(8): 591–600
- Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2002; 109: 119–21.
- Schmidt-Weber C. B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy*. 2002; 57: 762–8.
- Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogoni A., Sampietro G. M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut*. 2009; 58: 1481–19.
- Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015; 15: 237–42.
- Yehnk H., Norbergh L. A., Vach W., Host A., Andersen K. E. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr. llergy Immunol*. 2006; 17(8): 591–600
- Canani R. B., Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients*. 2013; 5: 651–62.
- Cunnington A. J., Sim K., Deierl A., Kroll J. S., Brannigan E., Darby J. "Vaginal seeding" of infants born by caesarean section. *BMJ*. 2016; 352: i227. DOI: 10.1136/bmj.i227.
- Schultz M., Gottl C., Young R. J., Iwen P., Vanderhoof J. A. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38(3): 293–7.
- Ismail I. H., Oppedisano F., Joseph S. J., Boyle R. J., Robins-Browne R. M., Tang M. L. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23(3): 255–8. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01239.x.
- Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109(1): 119–21.
- Pearl D., Houghteling W., Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Mar; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
- Sela D. A., Chapman J., Adeuya A., Kim J. H., Chen F, Whitehead T. R., et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(48): 18964–9. DOI: 10.1073/pnas.0809584105.
- Huda M. N., Lewis Z., Kalanetra K. M., Rashid M., Ahmad S. M., Raqib R., et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014; 134(2): e362–72. DOI: 10.1542/peds.2013-3937.
- Houghteling P. D., Walker W. A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
- Bisgaard H., Li N., Bonnelykke K., et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: 646–52, e1–e5.

25. Xu B., Pekkanen J., Hartikainen A.L., et al. Cesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 732–33.
26. Huh S. Y., Rifas-Shiman S. L., Zera C.A., et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 610–6.
27. Blustein J., Attina T., Liu M., et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 900–6.
28. Marild K., Stephansson O., Montgomery S., et al. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology.* 2012; 142: 39–45, e3.
29. Chudal R., Sourander A., Polo-Kantola P., et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord.* 2014; 155: 75–80.
30. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, et al. Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol. Psychiatry.* 2015;56:500–508.
31. Alger C.S., McElduff A., Morris J.M., et al. Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000–2005 birth cohort. *Diabet Med.* 2009; 26: 1193–7.
32. Xu B., Pekkanen J., Hartikainen A.L., Järvelin M.R. Cesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4): 732–3.
33. Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Zera C.A., Edwards J.W., Oken E., Weiss S.T., Gillman M.W. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: *Arch Dis Child.* 2012; 97: 610–6.
34. Cunningham A.J., Sim K., Deierl A., Kroll J.S., Branigan E., Darby J. “Vaginal seeding” of infants born by caesarean section. *BMJ.* 2016; 352: i227. DOI: 10.1136/bmj.i227.
35. Pandey P.K., Verma P., Kumar H., Bavdekar A., Patole M.S., Shouche Y.S. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J Biosci.* 2012; 37(6): 989–98.
36. Blustein J., Attina T., Liu M., et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 900–6.
37. Warner J. O., Jones C.A., Kilburn S.A. et al. Pre-natal sensitisation in humans. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 13(Suppl.): 6–8.
38. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester or pregnancy. *BJOG.* 2009; 116(10): 1315–24.
39. Кочеровец В.И., Бунятян Н.Д. Нормальная микрофлора женских половых органов и препараты для ее коррекции. М.: Актеон; 2011.
40. Подгорная А.В., Махмудходжаев А.Ш. Влияние беременности на биоценоз влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11(3): 43–9.
41. Ворошилина Е.С. Биоценоз влагалища с точки зрения количественной полимеразной цепной реакции: что есть норма? *Акушерство и гинекология.* 2011; 1: 58.
42. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014; 2(18).
43. Dingsen A.S., Fairfortune T.S., Reed S., Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 278.
44. Бондаренко К.Р., Озолина Л.А. и др. Особенности влагалищной микроэкосистемы в период гестации. М.: Вестник РГМУ. 2014; 4: 10.
45. Новикова В.П., Листопадава А.П., Косенкова Т.В., Павлова С.Е., Демченкова О.А. Кишечная микробиота у детей с бронхиальной астмой. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2017; 4(65): 30–5.
46. Li J., Maggadottir S.M., Hakonarson H. Are genetic tests informative in predicting food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16: 257–64.
47. Stefk A.T., Feehley T., Tripathi P., Qiu J., Mc-Coy K., Mazmanian S.K., et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 13145–50.
48. Lynch S.V., Boushey H.A. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(2): 165–71.
49. Гурова М.М., Новикова В.П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. *Вопросы детской диетологии.* 2018; 16. (1): 34–41.
50. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 119–121.
51. Osterballe M., Hansen T.K., Mortz C.G. et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2005; 16(7): 567–73.
52. Pearl D. Houghteling, W. Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(3): 294–307.
53. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut.* 2007; 56(5): 661–7.
54. Денисова С. Н., Белицкая М.Ю., Сенцова Т.Б. Результаты антенатальной профилактики пищевой аллергии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2009; 54(5): 109–113.

55. Tavares B., Pereira C., Rodrigues F. et al. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol.* 2007; 35: 113–6.
56. Kull I., Wickmann N., Lilja G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Arch. Dis. Child.* 2002; 87(6): 478–81.
57. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.; 2008: 29–33. Доступен по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog\(2019\).pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog(2019).pdf)
58. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J.L., Hernell O., Lafeber H., Michaelsen K.F., Micheil J.L., Rigo J., Weaver L., Heymans H., Strobel S., Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of ESPACI and ESPGHAN. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 80–4.
59. Novembre E., Verucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy.* 2001; 57: 105–8.
60. Hasby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol.* 2012; 54: 136–60.
61. Hoppu U., Kalliomaki M., Laiho K., Isolari E. Breast milk — immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy.* 2001; 56: 23–9.
62. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood. *Pediatrics.* 2003; 111: 1609–16.
63. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. *Gastroenterology.* 2001; 120(4): 1023–25.
6. Pampura A.N., Khavkin A.I. Klassifikatsiya i klinicheskiye proyavleniya pishchevoy allergii. [Classification and clinical manifestations of food allergies]. *RMZH.* 2003; 11(20): 1126–30. (in Russian).
7. Heine R.G. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 383–91.
8. Warner J. O., Jones C.A., Kilburn S.A. et al. Pre-natal sensitisation in humans. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 13(Suppl.): 6–8.
9. Yehne H., Norbergh L.A., Vach W., Host A., Andersen K.E. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17(8): 591–600
10. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 119–21.
11. Schmidt-Weber C.B., Blaser K. T-cell tolerance in allergic response. *Allergy.* 2002; 57: 762–8.
12. Iliev I. D., Spadoni I., Mileti E., Matteoli G., Sonzogni A., Sampietro G.M., Foschi D., Caprioli F., Viale G., Rescigno M. Human intestinal epithelial cells promote the differentiation of tolerogenic dendritic cells. *Gut.* 2009; 58: 1481–19.
13. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015; 15: 237–42.
14. Yehne H., Norbergh L.A., Vach W., Host A., Andersen K.E. Patterns of sensitization in infants and its relation to atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2006; 17(8): 591–600
15. Canani R.B., Di Costanzo M. Gut microbiota as potential therapeutic target for the treatment of cow's milk allergy. *Nutrients.* 2013; 5: 651–62.
16. Cunnington A.J., Sim K., Deierl A., Kroll J.S., Branigan E., Darby J. “Vaginal seeding” of infants born by caesarean section. *BMJ.* 2016; 352: i227. DOI: 10.1136/bmj.i227.
17. Schultz M., Gottl C., Young R.J., Iwen P., Vanderhoof J.A. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 38(3): 293–7.
18. Ismail I.H., Oppedisano F., Joseph S.J., Boyle R.J., Robins-Browne R.M., Tang M.L. Prenatal administration of *Lactobacillus rhamnosus* has no effect on the diversity of the early infant gut microbiota. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23(3): 255–8. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01239.x.
19. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109(1): 119–21.

REFERENCES

1. Il'ina N.I. Epidemiya allergii — v chem prichiny? [Allergy epidemic — what are the causes?] *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2004; 1: 37–41. (in Russian).
2. Kosenkova T.V., Panasenkov Ye.V., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A. Vliyaniye ekologii okruzhayushchey sredy na sostoyaniye sistemy immuniteta u detey, bol'nykh BA. [The influence of environmental ecology on the state of the immune system in children with AD]. *Materialy konferentsii «Aktual'nyye voprosy sovershenstvovaniya meditsinskoy pomoshchi».* Nizhniy Novgorod; 2016: 122–32. (in Russian).
3. Mowat A.M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3(4): 331–41. DOI: 10.1038/nri1057
4. Novik G.A., Tkachenko M.A. Gastrointestinal'nyye proyavleniya pishchevoy allergii u detey. [Gastrointestinal manifestations of food allergies in children]. *Lechashchiy vrach.* 2012; 1: 16–26. (in Russian).
5. Ashley S., Dang T., Koplin J., Martino D., Prescott S. Food for thought: progress in understanding the causes and mechanisms of food allergy. *Curr Opin Allergy*

20. Pearl D., Houghteling W., Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Mar; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
21. Sela D.A., Chapman J., Adeuya A., Kim J.H., Chen F, Whitehead T.R., et al. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* subsp. *Infantis* reveals adaptations for milk utilization within the infant microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(48): 18964–9. DOI: 10.1073/pnas.0809584105.
22. Huda M.N., Lewis Z., Kalanetra K.M., Rashid M., Ahmad S.M., Raqib R., et al. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics.* 2014; 134(2): e362–72. DOI: 10.1542/peds.2013–3937.
23. Houghteling P.D., Walker W.A. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to infants' and children's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(3): 294–307. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000597.
24. Bisgaard H., Li N., Bonnelykke K., et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128: 646–52, e1–e5.
25. Xu B., Pekkanen J., Hartikainen A.L., et al. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107: 732–33.
26. Huh S. Y., Rifas-Shiman S. L., Zera C.A., et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 610–6.
27. Blustein J., Attina T., Liu M., et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 900–6.
28. Marild K., Stephansson O., Montgomery S., et al. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology.* 2012; 142: 39–45, e3.
29. Chudal R., Sourander A., Polo-Kantola P., et al. Perinatal factors and the risk of bipolar disorder in Finland. *J Affect Disord.* 2014; 155: 75–80.
30. Curran EA, O'Neill SM, Cryan JF, et al. Research review: birth by caesarean section and development of autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Child Psychol. Psychiatry.* 2015; 56: 500–508.
31. Algert C.S., McElduff A., Morris J.M., et al. Perinatal risk factors for early onset of Type 1 diabetes in a 2000–2005 birth cohort. *Diabet Med.* 2009; 26: 1193–7.
32. Xu B., Pekkanen J., Hartikainen A.L., Järvelin M.R. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107(4): 732–3.
33. Huh S.Y., Rifas-Shiman S.L., Zera C.A., Edwards J.W., Oken E., Weiss S.T., Gillman M.W. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 610–6.
34. Cunningham A.J., Sim K., Deierl A., Kroll J.S., Branigan E., Darby J. “Vaginal seeding” of infants born by caesarean section. *BMJ.* 2016; 352: i227. DOI: 10.1136/bmj.i227.
35. Pandey P.K., Verma P., Kumar H., Bavdekar A., Patole M.S., Shouche Y.S. Comparative analysis of fecal microflora of healthy full-term Indian infants born with different methods of delivery (vaginal vs cesarean): *Acinetobacter* sp. prevalence in vaginally born infants. *J Biosci.* 2012; 37(6): 989–98.
36. Blustein J., Attina T., Liu M., et al. Association of caesarean delivery with child adiposity from age 6 weeks to 15 years. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 900–6.
37. Warner J. O., Jones C.A., Kilburn S.A. et al. Pre-natal sensitisation in humans. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 13(Suppl.): 6–8.
38. Donders G.G., Van Calsteren K., Bellen G. et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester or pregnancy. *BJOG.* 2009; 116(10): 1315–24.
39. Kocherovets V.I., Bunyatyan N.D. Normal'naya mikroflora zhenskikh polovnykh organov i preparaty dlya yeye korrektsii. [Normal microflora of the female genital organs and preparations for its correction]. M.: Akteon; 2011. (in Russian).
40. Podgornaya A.V., Makhmutkhodzhaev A.SH. Vliyaniye beremennosti na biotsenoz vlagalishcha. [The effect of pregnancy on the biocenosis of the vagina]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya.* 2017; 11(3): 43–9. (in Russian).
41. Voroshilina Ye.S. Biotsenoz vlagalishcha s tochki zreniya kolichestvennoy polimeraznoy tsepnoy reaktsii: chto yest' norma? [Vaginal biocenosis in terms of quantitative polymerase chain reaction: what is the norm?] *Akusherstvo i ginekologiya.* 2011; 1: 58. (in Russian).
42. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome.* 2014; 2(18).
43. Dingens A.S., Fairfortune T.S., Reed S., Mitchell C. Bacterial vaginosis and adverse outcomes among full-term infants: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016; 16(1): 278.
44. Bondarenko K.R., Ozoliny L.A. i dr. Osobennosti vlagalishchnoy mikroekosistemy v period gestatsii. [Features of the vaginal microecosystem during gestation]. M.: Vestnik RGMU. 2014; 4: 10. (in Russian).
45. Novikova V.P., Listopadova A.P., Kosenkova T.V., Pavlova S. Ye., Demchenkova O.A. Kishechnaya mikrobiota u detey s bronkhial'noy astmoy. [Intestinal microbiota in children with bronchial asthma]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina.* 2017; 4(65): 30–5. (in Russian).
46. Li J., Maggadottir S.M., Hakonarson H. Are genetic tests informative in predicting food allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016; 16: 257–64.

47. Stefka A.T., Feehley T., Tripathi P., Qiu J., Mc-Coy K., Mazmanian S.K., et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 13145–50.
48. Lynch S.V., Boushey H.A. The microbiome and development of allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016;16(2): 165–71.
49. Gurova M.M., Novikova V.P. Evolyutsionnyye aspekty neonatal'noy gastroenterologii (chast' 2): formirovaniye kishechnogo mikrobioma i znachenie faktora pitaniya v pervyye mesyatsy zhizni. [The evolutionary aspects of neonatal gastroenterology (part 2): the formation of the intestinal microbiome and the value of the nutrition factor in the first months of life]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2018; 16. (1): 34–41. (in Russian).
50. Pautava S., Kalliomaki M., Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infants. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2002; 109: 119–121.
51. Osterballe M., Hansen T.K., Mortz C.G. et al. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2005; 16(7): 567–73.
52. Pearl D. Houghteling, W. Allan Walker. Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60(3): 294–307.
53. Penders J., Thijs C., van der Brandt P.A. et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut*. 2007; 56(5): 661–7.
54. Denisova S. N., Belitskaya M. YU., Sentsova T.B. Rezul'taty antenatal'noy profilaktiki pishchevoy allergii u detey. [Results of antenatal prophylaxis of food allergies in children]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2009; 54(5): 109–113. (in Russian).
55. Tavares B., Pereira C., Rodrigues F. et al. Goat's milk allergy. *Allergol Immunopathol*. 2007; 35: 113–6.
56. Kull I., Wickmann N., Lilja G. et al. Breast feeding and allergic diseases in infants—a prospective birth cohort study. *Arch. Dis. Child*. 2002; 87(6): 478–81.
57. Natsional'naya programma optimizatsii vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy federatsii. M.; 2008: 29–33. Available by: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog\(2019\).pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/nacprog(2019).pdf). (in Russian).
58. Host A., Koletzko B., Dreborg S., Muraro A., Wahn U., Aggett P., Bresson J.L., Hernell O., Lafeber H., Michaelsen K.F., Micheil J.L., Rigo J., Weaver L., Heymans H., Strobel S., Vandenplas Y. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of ESPACI and, ESPGHAN. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 80–4.
59. Novembre E., Verucci A. Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood. *Allergy*. 2001; 57: 105–8.
60. Hasby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I. et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol*. 2012; 54: 136–60.
61. Hoppu U., Kalliomaki M., Laiho K., Isolari E. Breast milk — immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy*. 2001; 56: 23–9.
62. Sicherer S.H. Clinical aspects of gastrointestinal allergy in childhood. *Pediatrics*. 2003; 111: 1609–16.
63. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines for the evaluation of food allergies. *Gastroenterology*. 2001; 120(4): 1023–25.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ БОЛЕВЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

© Андрей Васильевич Налетов, Дмитрий Андреевич Карпенко,
Виктория Витальевна Настобурко

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького.
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, 16

Контактная информация: Андрей Васильевич Налетов — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии № 2.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru

Резюме. Целью работы было изучить распространенность пищевой аллергии на первом году жизни у детей младшего школьного возраста с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами. Было обследовано 110 детей младшего школьного возраста (7–11 лет) с функциональными абдоминальными болевыми расстройствами (синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, абдоминальная мигрень, функциональная абдоминальная боль без других специфических проявлений). Установлено наличие клинических проявлений, связанных с пищевой аллергией на первом году жизни у большинства обследованных пациентов — 76 (69,1±4,4%) детей. У всех детей с пищевой аллергией в анамнезе можно было выявить сведения, указывающие на наличие аллергии к белкам коровьего молока у них.

Ключевые слова: пищевая аллергия, аллергия к белкам коровьего молока, функциональные абдоминальные болевые расстройства, дети.

FOOD ALLERGY AS A PREDICTOR OF FUNCTIONAL ABDOMINAL PAIN DISORDERS IN SCHOOL-AGE CHILDREN

© Andrey V. Naletov, Dmitry A. Karpenko, Victoria V. Nastoburko

M. Gorky Donetsk National Medical University. 283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Illich av., 16

Contact information: Andrei V. Naletov — MD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics N2.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru

Summary. The aim of the article was to study the prevalence of food allergy in the first year of life in primary school children with functional abdominal pain disorders. 110 children of primary school age (7–11 years) with functional abdominal pain disorders (irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, abdominal migraine, functional abdominal pain — not otherwise specified) were examined. The presence of clinical manifestations associated with food allergy in the first year of life was found in the majority of the examined patients — 76 (69.1±4.4%) children. The information indicating the presence of allergy to cow's milk proteins in anamnesis was determined in all patients with food allergy.

Key words: food allergy, allergy to cow's milk proteins, functional abdominal pain disorders, children.

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние десятилетия вопросы, связанные с аллергией, приняли масштаб глобальной медико-социальной проблемы. Проведенные

многочисленные рандомизированные клинические исследования свидетельствуют о том, что аллергические заболевания регистрируются не менее чем у 10–20% населения земного шара, а заболеваемость данной патологией не-

уклонно растет [1]. Дебют аллергической патологии в большинстве случаев происходит на первом году жизни с формирования пищевой аллергии (ПА) и развитием кожных, гастроинтестинальных либо смешанных ее проявлений. Наиболее частой причиной развития ПА у детей первого года жизни являются белки коровьего молока (БКМ) [2]. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — один из тех шоковых органов, который, вследствие ежедневного контакта со множеством чужеродных веществ, обладающих антигенными (аллергенными) и токсическими свойствами, в первую очередь вовлекается в патологический процесс [3].

Функциональные гастроинтестинальные заболевания занимают ведущее место по частоте встречаемости среди патологии органов пищеварительной системы в педиатрической практике [4]. Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью пациентов различного возраста являются жалобы, связанные с наличием абдоминальной боли, частота которых среди детского населения составляет от 20 до 50% [4, 5]. На сегодняшний день документом, регламентирующим диагностику и лечение функциональных гастроинтестинальных заболеваний среди пациентов различного возраста, является Римский консенсус IV (2016) [6, 7]. Функциональные абдоминальные болевые расстройства (ФАБР) в педиатрической практике в данном документе представлены в разделе «Н2» и рассматриваются в возрастной группе пациентов — «дети и подростки». К ФАБР, согласно Римскому консенсусу IV, относят «функциональную диспепсию» (Н2а), «синдром раздраженного кишечника» (Н2b), «абдоминальную мигрень» (Н2с), «функциональную абдоминальную боль без других специфических проявлений» (Н2d).

Несмотря на значительные успехи исследований, лечение ФАБР остается серьезной проблемой главным образом из-за его недостаточно определенной патофизиологии. Этиопатогенетические механизмы ФАБР до конца не установлены. Результирующие патофизиологические механизмы ФАБР вариabельны и индивидуальны. Они включают в себя генетическую предрасположенность, нарушения моторики, висцеральную гиперчувствительность, минимальное воспаление, повышенную кишечную проницаемость, иммунную активацию, нарушения состава кишечной микробиоты, расстройство функционирования оси «мозг–кишечник». Изучаются взаимосвязи ПА и ФАБР [8].

Учитывая широкую распространенность ПА у детей раннего возраста и ФАБР у детей в школьном возрасте, актуальным, на наш взгляд, является изучение анамнестических данных пациентов с выявлением факторов, способствующих формированию функциональной патологии ЖКТ, среди которых можно рассматривать гастроинтестинальные проявления аллергии к БКМ, которые развились у ребенка на первом году жизни и вовремя были не диагностированы.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность ПА на первом году жизни среди пациентов школьного возраста, страдающих ФАБР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе гастроэнтерологического отделения КУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» и ООО «Медицинский центр «Гастро-лайн» г. Донецка» было обследовано 110 пациентов младшего школьного возраста (7–11 лет), страдающих ФАБР. У всех пациентов была исключена органическая патология пищеварительного тракта. Диагностика ФАБР основывалась на рекомендациях Римского консенсуса IV.

У всех пациентов было проведено изучение анамнестических сведений с выявлением информации о наличии ПА у ребенка на первом году жизни путем беседы с родителями, а также изучении амбулаторных карт больного.

Для статистического анализа данных был использован пакет STATISTICA 7.0. Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты признака (Р, в%) и ее стандартная ошибка (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных у пациентов, страдающих различными ФАБР, позволил установить наличие клинических проявлений, связанных с ПА, на первом году жизни у большинства обследованных пациентов — 76 (69,1±4,4%) детей. Наиболее часто имели место гастроинтестинальные проявления аллергии — 57 (51,8±4,8%) детей, которые у 18 (16,4±3,5%) больных сочетались с кожными проявлениями. Изолированные кожные проявления ПА отмечались на первом году жизни у 19 (17,3±3,6%) детей, страдающих ФАБР.

Среди гастроинтестинальных проявлений ПА у 53 (48,2±4,8%) детей отмечали срыгивания частотой от 3 до 10–12 раз в сутки, тяжелые колики длительностью от 3 до 6 часов в сутки, которые не прекращались в первые 3–4 месяца жизни ребенка, а регистрировались и в более старшем возрасте — у 45 (40,9±4,7%), жидкий стул с примесью зелени и слизи от 3 до 8–10 раз в сутки — у 37 (33,6±4,5%) пациентов. При этом кровь в стуле на фоне диареи выявляли у 17 (15,5±3,4%) больных. Явления запора регистрировали у 17 (15,5 ±3,4%) детей. У большинства пациентов можно было выявить сочетание различных гастроинтестинальных проявлений ПА.

У всех детей с ПА в анамнезе можно было выявить сведения, указывающие на наличие у них аллергии к БКМ. Так, при грудном вскармливании детей, все матери употребляли в пищу какие-либо молочные продукты (в ряде случаев, исключая цельное коровье молоко, но сохраняя в рационе питания кисломолочные продукты). При искусственном или смешанном вскармливании ни в одном случае ребенок не получал смеси на основе высокогидролизованного молочного белка либо казеина, аминокислотные смеси. Дебют клинических проявлений ПА у 26 (23,6±4,1%) детей отмечен уже на первом-втором месяце жизни ребенка.

У 30 (27,3±4,2%) пациентов манифестация клинических симптомов ПА была связана с переводом ребенка с грудного на искусственное вскармливание, у 12 (10,9±3,0%) — с введением прикорма — молочных каш.

Лишь при наличии кожных проявлений ПА детям в 9 (8,2±2,6%) случаях выставлялся диагноз ПА, однако правильного лечения с элиминацией из диеты основных пищевых аллергенов (БКМ) назначено не было. При изолированных гастроинтестинальных проявлениях ПА ни в одном случае диагноз ПА не был установлен.

ВЫВОД

Таким образом, среди пациентов с ФАБР младшего школьного возраста характерным является наличие ПА на первом году их жизни. Основными проявлениями ПА являются гастроинтестинальные ее симптомы. Отсутствие диагностики аллергии на раннем этапе и, как следствие, назначения адекватной таргетной элиминационной диетотерапии приводит к затяжному течению заболевания и прогрессированию ее клинических симптомов, что можно рассматривать как одну из причин

формирования ФАБР у детей школьного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И. Н., Бережная И.В. Пищевая аллергия у детей: с чем связан ее рост? Медицинский совет. 2018; 17: 156–62.
2. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., Алексеева А.А., Рославцева Е.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии на белок коровьего молока у детей. Медицинский совет. 2014; 1: 28–34.
3. Ревякина В.А. Сложности диагностики и тактики ведения детей с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии. Эффективная фармакотерапия. 2017; 18: 4–14.
4. Алленова Ю.Е., Печкуров Д.В., Галеева Р.Т. Особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, у детей младших возрастных групп. Практическая медицина. Педиатрия. 2014; 9(85): 113–7.
5. Печкуров Д.В. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели. Вопросы детской диетологии. 2015; 13(2): 11–6.
6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1262–79.
7. Hyams J. S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. Gastroenterology. 2016; 150: 1456–68.
8. Boytsova E.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O. V. Gastrointestinal symptoms in babies born to mothers with bronchial asthma may be associated with early manifestation of atopy. Abstracts of the XVIII International euroasian congress of surgery and hepatogastroenterology 11–14 september 2019, Baku, Azerbaijan. Devoted to the memory of academician B.A. Agaev: 19–20.

REFERENCES

1. Zaharova I. N., Berezhnaja I.V. Pishhevaja allergija u detej: s chem svjazan ee rost? [Food allergy in children: what is its growth associated with?]. Medicinskij sovet. 2018; 17: 156–62. (in Russian).
2. Makarova S. G., Namazova-Baranova L. S., Borovik T. Je., Alekseeva A.A., Roslavceva E.A. Gastrointestinal'nye projavlenija pishhevoj allergii na belok korov'ego moloka u detej. [Gastrointestinal manifestations of food allergy to cow's milk protein in children]. Medicinskij sovet. 2014; 1: 28–34. (in Russian).
3. Revjakina V.A. Slozhnosti diagnostiki i taktiki vedenija detej s gastrointestinal'noj formoj pishhevoj allergii.

- [Difficulties in the diagnosis and management of children with gastrointestinal form of food allergy]. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. 2017; 18: 4–14. (in Russian).
4. Allenova Ju.E., Pechkurov D.V., Galeeva R.T. Osobennosti funkcional'nyh rasstrojstv zheludочно-kishechnogo trakta, projavljajushhihsja abdominal'nyimi boljami, u detej mladshih vozrastnyh grupp. [Features of functional disorders of the gastrointestinal tract, manifested by abdominal pain, in children of younger age groups]. *Prakticheskaja medicina. Pediatrija*. 2014; 9 (85): 113–7. (in Russian).
 5. Pechkurov D.V. Vozrastnye osobennosti funkcional'nyh rasstrojstv zheludочно-kishechnogo trakta, projavljajushhihsja abdominal'nyimi boljami, s pozicij biopsihosocial'noj modeli. [Age-related features of functional disorders of the gastrointestinal tract, manifested by abdominal pain, from the standpoint of the biopsychosocial model]. *Voprosy detskoj dietologii*. 2015; 13(2): 11–6. (in Russian).
 6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1262–79.
 7. Hyams J. S., Di Lorenzo C., Saps M., Shulman R.J., Staiano A., van Tilburg M. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1456–68.
 8. Boytsova E.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Lavrova O.V. Gastrointestinal symptoms in babies born to mothers with bronchial asthma may be associated with early manifestation of atopy. Abstracts of the XVIII International euroasian congress of surgery and hepatogastroenterology 11–14 september 2019, Baku, Aserbaijan. Devoted to the memory of academician B.A. Agaev: 19–20.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ И ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО ВОЕННОГО КОНФЛИКТА В ДОНБАССЕ

© Андрей Васильевич Налетов, Наталья Александровна Свистунова,
Наталья Петровна Гуз

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького. 283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, 16

Контактная информация: Андрей Васильевич Налетов — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии № 2.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru

Резюме. Цель исследования. Изучить обеспеченность витамином D детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией и проживающих в Донбассе в условиях военного конфликта. Материалы и методы. Обследовано 105 детей первого года жизни, проживающих в Донецкой Народной Республике, страдающих пищевой аллергией. Изучен уровень обеспеченности витамином D данных пациентов. Результаты и обсуждение. Недостаточный уровень витамина D установлен у $57,1 \pm 4,8\%$ детей грудного возраста с пищевой аллергией, что было статистически значимо больше ($p < 0,05$) относительно здоровых детей. Выводы. Для детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией и проживающих в Донбассе в условиях военного конфликта, характерным является снижение обеспеченности витамином D, что может играть определенную роль в формировании иммунного ответа организма, развитии клинических проявлений патологии и нарушать процессы развития толерантности к аллергену.

Ключевые слова: пищевая аллергия, дети, витамин D, военный конфликт, Донбасс.

THE AVAILABILITY OF VITAMIN D IN CHILDREN SUFFERING FROM FOOD ALLERGY AND LIVING IN CONDITIONS OF PROLONGED MILITARY CONFLICT IN DONBASS

© Andrei V. Naletov, Natalya A. Svistunova, Natalya P. Guz

M. Gorky Donetsk National Medical University. 283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Illich av., 16

Contact information: Andrei V. Naletov — MD, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics N2.
E-mail: nalyotov-a@mail.ru

Summary. Aim. To study the availability of vitamin D in infants, suffering from food allergy and living in the Donbass in a military conflict. Materials and methods. 105 infants living in the Donetsk People's Republic suffering from food allergy were examined. The level of vitamin D in serum in these patients was studied. Results and discussion. Insufficient vitamin D levels were found in $57,1 \pm 4.8\%$ infants with food allergy, which was significantly higher ($p < 0.05$) compared to healthy children. Conclusion. Infants, suffering from food allergy and living in the Donbass in a military conflict, are characterized by a decrease in vitamin D, which can play a role in the formation of the immune response, the development of clinical manifestations of pathology and disrupt the development of tolerance to the allergens.

Key words: food allergy, children, vitamin D, military conflict, Donbass.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Витамины относятся к группе микронутриентов — пищевым веществам, которые требуются организму в очень небольших количествах и участвуют в обмене веществ преимущественно как необходимые компоненты ряда биохимических и физиологических процессов, оказывая влияние на все виды обмена веществ, регуляцию различных функций, осуществление процессов роста, адаптацию и развитие организма. Недостаточное поступление в организм витаминов является фактором, значительно снижающим устойчивость организма к инфекционным и неинфекционным заболеваниям, а выраженные дефициты сами по себе приводят к различным патологическим состояниям [1].

Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных на сегодняшний день, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира [2]. В связи с этим растет интерес к пониманию механизмов обмена витамина D, его влиянию на различные обменные процессы, протекающие в нашем организме, а также на взаимосвязь дефицита данного микронутриента с развитием различных патологических процессов не только у детей, но и у взрослых и пожилых [3].

Влияние витамина D на течение аллергических заболеваний очевидно, но до сих пор нет полного представления о механизмах его участия в патогенезе аллергии. По всей видимости, речь идет о нескольких путях влияния витамина на аллергический процесс. К настоящему времени считается, что первостепенная роль витамина D в патогенезе аллергических заболеваний обусловлена его регулирующим действием на иммунную систему, участием в противомикробной защите и обеспечении барьерной функции кожи и слизистых оболочек, состава кишечной микробиоты [4,5]. В свою очередь, длительное использование ограничительных диет у пациентов раннего возраста, страдающих пищевой аллергией, влечет за собой повышенный риск недостаточного потребления питательных веществ и в том числе и микронутриентов [6], а несвоевременная диагностика аллергической патологии может способствовать возникновению полидефицитных состояний.

Развитие военного конфликта в Донбассе привело к резкому изменению условий жизни детей нашего региона. Многочисленные об-

стрелы школ, больниц, детсадов явились мощнейшим стрессовым фактором не только для детского населения, но и для каждого жителя нашего города. Снижение качества питьевой воды и продуктов питания, употребление консервированной пищи, сухоядение, нарушение режима питания, ухудшение санитарно-гигиенических условий проживания (периодические перебои с подачей водопроводной воды, нахождение в бомбоубежищах или полуподвальных помещениях с плохой вентиляцией) — это лишь часть негативных внешних факторов, которые принесла война на территорию Донбасса. Кроме того, тяжелая экологическая ситуация в регионе, обусловленная большим количеством предприятий угольной и металлургической промышленности была отягощена еще и появлением в воздухе токсических продуктов, связанных с горением и использованием различных боевых снарядов во время бомбежек города. Влияние данных факторов не могло не отразиться на увеличении распространенности патологических состояний со стороны различных органов и систем, а в частности — аллергической патологии у детей, проживающих на территории Донбасса, а также привести к снижению их обеспеченности микронутриентами [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить обеспеченность витамином D детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией и проживающих в Донбассе в условиях длительного военного конфликта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ООО «Медицинский центр «Гастро-лайн» г. Донецка» и КУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» обследовано 105 детей первого года жизни, проживающих в Донецкой Народной Республике, страдающих пищевой аллергией. Данные пациенты составили основную группу. Группу контроля составили 40 здоровых детей аналогичного возраста без проявлений аллергии.

Диагностика пищевой аллергии основывалась на данных анамнеза, объективного осмотра, результатах диагностической элиминационной диеты, а в некоторых случаях — результатах лабораторного иммунологического исследования. Статистической разницы распределения по полу и возрасту между группами сравнения выявлено не было ($p > 0,05$).

У детей обеих групп был изучен уровень обеспеченности организма витамином D путем определения концентрации кальцидиола в сыворотке крови хемилюминесцентным анализом на микрочастицах (СМИА) количественным методом с использованием теста ARCHITECT 25-OH Vitamin D. Исходя из концентрации кальцидиола в сыворотке крови ребенка, адекватный уровень витамина D определяется как его концентрация более 30 нг/мл, недостаточность — 21–30 нг/мл, дефицит — менее 20 нг/мл [4].

Для статистического анализа данных был использован пакет STATISTICA 7.0. Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты признака (P, в%) и ее стандартная ошибка (m). Для результатов количественных данных приводится среднее арифметическое ($\bar{X}$) оцениваемого параметра и ее стандартной ошибки (m), а также медиана (Me), минимум и максимум значений (учитывая, что данные не описывались законом нормального распределения). Сравнения количественных данных между группами проводили непараметрическим методом Манна-Уитни. При сравнении частот дихотомических признаков применяли многофункциональный χ^2 -критерий (угловое преобразование Фишера). Для некоторых характеристик анализируемых признаков рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических проявлений пищевой аллергии среди обследованных пациентов указывал на преобладание гастроинтестинальных

ее проявлений в виде диареи, тяжелых колик, срыгиваний, запора, которые регистрировались в различных комбинациях у всех обследованных детей основной группы. Более чем в половине случаев гастроинтестинальные симптомы сочетались с аллергическими кожными проявлениями — 61 (58,1±4,8%) ребенок

Обеспеченность витамином D пациентов обследованных групп представлена в таблице 1.

Анализ обеспеченности витамином D детей, страдающих пищевой аллергией, показал, что среди пациентов преобладали больные со сниженным уровнем данного микронутриента. В результате множественных сравнений долей пациентов с различной степенью обеспеченности витамином D в основной группе, можно утверждать, что для данной группы наиболее характерным было наличие недостаточности витамина D ($p<0,05$). Так, доля детей с недостаточностью данного микронутриента в основной группе составила 57,1±4,8% (95% ДИ = 47,7 – 66,6%) пациентов. Нормальные показатели уровня витамина D среди пациентов основной группы были установлены лишь у 36,2±4,7% детей, что было статистически значимо ($p<0,001$) меньше относительно детей группы контроля. В результате сравнений долей детей с различной степенью обеспеченности витамином D в группе контроля следует, что для нее наиболее характерным является нормальный уровень витамина D — 85,0±5,6% (95% ДИ = 73,9 – 96,1). В свою очередь, дефицит витамина D среди пациентов с пищевой аллергией регистрировался у 6,7±2,4%, а в группе контроля — лишь у 2,5±2,5%.

Анализ средних значений концентрации витамина D в сыворотке крови пациентов в об-

Таблица 1

Степень обеспеченности витамином D детей в группах сравнения

Обеспеченность витамином D	Основная группа (n=105) абс. (P±m,%)	Группа контроля (n=40) абс. (P±m,%)	χ^2 -Фишера, p-level
Норма	38 (36,2±4,7%) 95% ДИ = 27,0–45,4	34 (85,0±5,6%) 95% ДИ = 73,9–96,1	$\chi^2=5,7$ $p<0,001$
Недостаточность	60 (57,1±4,8%) 95% ДИ = 47,7–66,6	5 (12,5±5,2%) 95% ДИ = 2,3–22,7	$\chi^2=5,3$ $p<0,001$
Дефицит	7 (6,7±2,4%) 95% ДИ = 1,9–11,4	1 (2,5±2,5%) 95% ДИ = 0,0–7,3	$\chi^2=1,1$ $p=0,15$

Таблица 2

Концентрация кальцидиола в сыворотке крови пациентов групп сравнения

Группа	$\bar{X}\pm m$, нг/мл	Me, нг/мл	Min — Max, нг/мл
Основная	28,8±6,3	27,6	15,8–40,5
Контроля	34,3±5,1	35,7	18,6–40,5

следованных группах показал, что у больных с пищевой аллергией он составил $28,8 \pm 6,3$ (95% ДИ = 27,6 – 30,0) нг/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$) относительно детей группы контроля — $34,3 \pm 5,1$ (95% ДИ = 32,6 – 35,9) нг/мл (таблица 2).

ВЫВОД

Таким образом, для детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией и проживающих в Донбассе в условиях длительного военного конфликта, характерным является наличие снижения обеспеченности витамином D, что может играть определенную роль в формировании иммунного ответа организма, развитии клинических проявлений аллергической патологии и нарушать процессы развития толерантности к аллергену.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 562–72.
2. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А. и др. Аллергия на холекальциферол: мифы и реальность (результаты общероссийских многоцентровых исследований). Педиатрия. Consilium Medicum. 2019; 1: 21–8.
3. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Глазунова Г.М., Струков Е.Л. Анализ обеспеченности витамином D людей пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии. 2018; 31(2): 184–90.
4. Национальная программа Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Союз педиатров России и др. М.: ПедиатрЪ; 2018.
5. Mesquita Kde C., Igreja A.C., Costa I.M. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. Anais Brasileiros De Dermatologia. 2013; 88(6): 945–53.
6. Ревякина В.А., Кувшинова Е.Д. Оценка пищевого статуса у детей с пищевой аллергией. Российский

вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(4): 159–160.

7. Налетов А.В., Шапченко Т.И., Масюта Д.И. Эффективность использования витамина D с целью формирования пищевой толерантности к белкам коровьего молока у детей с пищевой аллергией. Педиатр. 2019; 10(4): 25–9.

REFERENCES

1. Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S. Vitaminy v profilaktike i lechenii allergicheskikh boleznej u detej. [Vitamins in the prevention and treatment of allergic diseases in children]. Pediatricheskaja farmakologija. 2015; 12 (5): 562–72. (in Russian)
2. Zaharova I.N., Klimov L. Ja., Kur'janinova V.A. i dr. Allergija na holekal'ciferol: mify i real'nost' (rezul'taty obshherossijskikh mnogocentrovych issledovanij). [Allergy to cholecalciferol: myths and reality (results of all-Russian multicenter studies)]. Pediatrija. Consilium Medicum. 2019; 1: 21–8. (in Russian)
3. Safonova YU.A., Zotkin E.G., Glazunova G.M., Strukov E.L. Analiz obespechennosti vitaminom D lyudej pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Uspekhi gerontologii. 2018; 31 (2):184–90.
4. National program Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction. Union of Pediatricians of Russia and others. M.: Pediatric, 2018. (in Russian)
5. Mesquita Kde C., Igreja A.C., Costa I.M. Atopic dermatitis and vitamin D: facts and controversies. Anais Brasileiros De Dermatologia. 2013; 88 (6): 945–53.
6. Revjakina V.A., Kuvshinova E.D. Ocenka pishhevo statusa u detej s pishhevoj allergiej. [Assessment of nutritional status in children with food allergies]. Rossijskij vestnik perinatalogii i pediatrii. 2018; 63 (4): 159–160. (in Russian)
7. Naletov A.V., Shapchenko T.I., Masjuta D.I. Jefferktivnost' ispol'zovanija vitamina D s cel'ju formirovanija pishhevoj tolerantnosti k belkam korov'ego moloka u detej s pishhevoj allergiej. [Efficiency of using vitamin D to form food tolerance to cow's milk proteins in children with food allergies]. Pediatr. 2019; 10(4): 25–29. (in Russian)

АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У СТУДЕНТОВ ВУЗА

© *Фатима Константиновна Макоева, Надежда Владимировна Дубкова, Дарья Дмитриевна Бахвалова*

Национальный государственный университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, 190121, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 35

Контактная информация: Фатима Константиновна Макоева — кандидат медицинских наук, доцент кафедры профилактической медицины и основ здоровья. E-mail: fatimal510@yandex.ru

Резюме. Начало профессионального обучения предъявляет повышенные требования к организму студентов. Наличие аллергических реакций на ряд продуктов предопределяет ограничения в питании, что вносит дополнительные сложности в адаптационный процесс к обучению в вузе. Целью исследования было изучение частоты аллергических реакций у студентов, приступивших к профессиональному обучению. Проведено интервьюирование 192 (78 юношей и 114 девушек) студентов первого курса Национального университета физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта в Санкт-Петербурге. Нами установлено, что различные аллергические реакции были у 27,6% респондентов. Среди девушек лиц с аллергией было больше (50,0%), чем среди лиц мужского пола (23,8%; $p=0,0016$). Наибольший спектр представляли аллергические реакции на пищевые продукты, причем респонденты отмечали как изолированную пищевую аллергию (7,8%), так и в комплексе с бытовой и медикаментозной аллергией (13,0%). Среди студентов с пищевой аллергией наиболее часто отмечалась непереносимость цельного молока (18,9%), цитрусовых фруктов (17,0%), мёда (15,1%) и шоколада (13,2%). В меньшей степени аллергические реакции были на куриное яйцо, рыбу и морепродукты, кофе и орехи: у 7,5% респондентов. Наличие непереносимости продуктов является частой причиной ограничения питания обучающихся, что обуславливает особый индивидуализирующий подход в подготовке профессиональных кадров.

Ключевые слова: аллергия, пищевая непереносимость, подростки, студенты.

FOOD ALLERGY FREQUENCY ANALYSIS AT HIGHER STUDENTS

© *Fatima K. Makoeva, Nadezhda V. Dubkova, Daria D. Bakhvalova*

National State University of Physical Culture, Sports and Health named after P.F. Lesgaft, 190121, St. Petersburg, ul. Decembrists, 35

Contact information: Fatima K. Makoeva — medical sciences, associate professor of the department of preventive medicine and the basics of health. E-mail: fatimal510@yandex.ru

Summary. The beginning of vocational training places high demands on the body of students. The presence of allergic reactions to a number of products predetermines dietary restrictions, which introduces additional difficulties in the adaptation process to study at a university. The aim of the study was to study the frequency of allergic reactions in students who began vocational training. An interview was conducted with 192 (78 boys and 114 girls) first-year students of the P.F. Lesgaft in St. Petersburg. We found that 27,6% of respondents had various allergic reactions. Among girls, there were more persons with allergies (50,0%) than among males (23,8%; $p=0,0016$). The largest spectrum was represented by allergic reactions to food products, and respondents noted both isolated food allergies (7,8%) and in combination with household and drug allergies (13,0%). Among students with food allergies, intolerance to whole milk (18,9%), citrus fruits (17,0%), honey (15,1%) and chocolate (13,2%) were most often observed. To a lesser extent, allergic reactions were to chicken eggs, fish and seafood, coffee

and nuts: 7,5% of respondents. The presence of intolerance to products is a frequent reason for restricting the nutrition of students, which leads to a special individualizing approach in the training of professional personnel.

Key words: allergy, food intolerance, adolescents, students.

Одним из объективных показателей социального благополучия общества является здоровье детей, подростков и молодёжи. На реализацию генетической программы развития ребёнка и его здоровье оказывают существенное влияние множество факторов, среди которых особо выделяются интенсификация технического прогресса, модернизация учебного процесса, рост объемов информации, экологическое неблагополучие окружающей среды и широкое распространение вредных привычек [1]. Период профессионального обучения молодёжи в вузе совпадает с заключительным периодом физиологического созревания организма. Пластичность функциональных систем здорового молодого человека способствует быстрой адаптации к различным воздействиям внешней среды. Однако даже незначительные отклонения в состоянии здоровья приводят к тому, что организм не всегда адекватно реагирует на учебные нагрузки [2, 3].

Проблема аллергических заболеваний, в том числе пищевой аллергии — является одной из важных проблем, осложняющих процесс адаптации к обучению в вузах и существенно ухудшающая качество жизни студенческой молодёжи [4–6]. Особо внимания заслуживает оценка питания студентов, занимающихся различными видами спорта на профессиональном уровне [7–9]. Учитывая вышесказанное, мы поставили целью нашего исследования установить частоту встречаемости аллергических реакций и пищевой непереносимости у студентов Национального университета физической культуры, спорта и здоровья имени П. Ф. Лесгафта в Санкт-Петербурге.

Нами на основе добровольности и анонимности с соблюдением этических норм с помощью специально разработанной анкеты было проведено интервьюирование на наличие и характер проявления аллергических реакций. Всего в исследовании приняли участие 192 студента первого курса (78 юношей и 114 девушек), средний возраст $17,8 \pm 0,6$ лет.

Статистическая обработка материала исследования выполнена методами вариационной статистики с помощью прикладных программ «STATISTICA v.10.0 © STATSOFT, USA». Результаты исследования представлены в виде Р [ДИ]%, где Р — процентная доля, ДИ — 95%

доверительный интервал для доли. Анализ статистической значимости различий показателей проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведенное анкетирование позволило установить, что различные аллергические реакции были у 27,6 [24,4–30,8]% респондентов. Среди девушек лиц с аллергией было больше (38 человек; 50,0 [44,3–55,7]%), чем среди лиц мужского пола (15 человек; 23,8 [18,5–29,1]%; $p = 0,0016$).

Анализ анкет позволил выделить следующие виды аллергии: пищевая, бытовая, медикаментозная. Реже всего студенты отмечали аллергические реакции на медикаменты (6 человек; 3,1 [1,9–4,3]%), бытовую химию и косметические средства (4 человека; 2,1 [1,1–3,1]%) и инсоляцию (2 человека; 1,0 [0,3–1,7]%). Среди бытовых факторов наиболее значимыми была аллергическая реакция на домашнюю пыль (9,9 [7,8–12,0]% от общего числа респондентов и 35,8 [29,2–42,4]% от числа студентов с аллергией). Эпидермальная аллергия на шерсть животных, перо птиц и насекомых отмечались у 8,8 [6,8–10,8]% (32,1 [25,7–38,5]%) респондентов. Значительная часть студентов отметили аллергию на пыльцу растений и деревьев — 5,7 [4,1–7,3]% (20,7 [15,1–26,3]%).

Наибольший спектр представляли аллергические реакции на пищевые продукты, причем респонденты отмечали как изолированную пищевую аллергию (7,8 [5,9–9,7]% / 28,3 [22,2–34,4]%), так и в комплексе с другими видами аллергии (13,0 [10,6–15,4]% / 47,2 [40,4–54,0]%).

Пищевая аллергия, в основе которой лежат иммунные механизмы развития, отличается полиморфизмом клинических проявлений, поражает различные органы и системы и может быть IgE- и не IgE-опосредованной. Моноаллергия чаще встречается у детей первого года жизни, а с возрастом может формироваться и поливалентная сенсибилизация. В настоящее время общепринятой унифицированной классификации пищевых аллергенов не существует, т.к. практически любой пищевой продукт может вызвать аллергическую реакцию. Однако принято с учётом степени аллергизирующей активности выделять три

группы пищевых продуктов: с высоким, средним и низким аллергическим потенциалом. К продуктам с высоким аллергическим потенциалом относятся аллергены животного происхождения: цельное коровье молоко, рыба и морепродукты, куриное яйцо. Высоким потенциалом обладают аллергены растительного происхождения: пищевые злаки, бобовые (арахис, соя), зонтичные (морковь, укроп), пасленовые культуры (томаты, кофе), фрукты (цитрусовые, банан, персик) и орехи. Мёд и шоколад также обладают высоким потенциалом непереносимости.

Студенты с пищевой аллергией отметили наличие непереносимости на ряд продуктов из этой группы. Наиболее часто аллергия отмечалась на цельное молоко (18,9 [13,5–24,3]%), цитрусовые фрукты (17,0 [11,9–22,1]%), мёд (15,1 [10,2–20,0]%), шоколад (13,2 [8,6–17,8]%). В меньшей степени аллергические реакции были на рыбу и морепродукты: у 7,5 [3,9–11,1]% респондентов. Столько же студентов отметили непереносимость белка куриного яйца, кофе и орехов. У 5,7 [2,5–8,9]% студентов была аллергия на фрукты, причем в перечень вошли яблоко, вишня, черешня, груша, слива и абрикос. Также 5,7% обучающихся отметили аллергию на овощи: морковь и баклажаны. Непереносимость грибов отметили 3,8 [1,2–6,4]%. Моноаллергия (куриное мясо, творог и сахар) была у 1,9 [0,1–3,7]% респондентов.

Таким образом, нами выявлено, что у студентов, профильным обучением у которых является занятия физической культурой и спортом, высокая распространённость аллергии, в том числе и пищевой. Непереносимость ряда продуктов является частой причиной ограничения питания обучающихся, необходимостью приёма в ряде случаев медикаментов, лимитирующих участие в соревнованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Индивидуально-типологические закономерности роста и развития детей. Красноярск; 2005.
2. Вьюшин С. Г., Викулов А.Д. Физическое развитие студентов-первокурсников и необходимость его коррекции. Психолого-педагогические науки. Ярославский педагогический вестник. 2014; 4(II): 119–22.
3. Светличная Г.Н., Грицинская В.Л., Евдокимова К.А. Характеристика морфофункционального развития студентов, обучающихся по социально-экономическому направлению. Здоровье населения и среда обитания. 2018; 11(308): 14–7.
4. Грицинская В.Л. Особенности физического развития детей с atopическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 120–4.
5. Саетгареева О.Р., Сычева А.И. Исследование частоты встречаемости пищевой аллергии среди студентов пермских высших учебных заведений. Молодая наука — практическому здравоохранению. Материалы 92-й итоговой научно-практической конференции молодых ученых ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. Пермь. 2019: 326–8.
6. Узарашвили В.Р., Глебов В.В. Выявление аллергических реакций среди учащейся молодежи (на примере студентов РУДН). Мир науки, культуры, образования. 2016; 3(58): 231–3.
7. Цаллагова Р.Б., Дубкова Н.В., Башмаков В.П. Гигиенические основы физкультурно-спортивной деятельности: количественная и качественная адекватность питания студента-спортсмена. Учебное пособие по направлению 49.03.01 Физическая культура. Министерство спорта Российской Федерации; НГУ физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта. СПб., 2016.
8. Цаллагова Р.Б., Кьергаард А.В. Особенности питания при занятии сложнокоординационными видами физической деятельности. Вестник Академии русского балета им. А.Я. Вагановой. 2016; 6(47): 178–84.
9. Макоева Ф.К., Бахвалова Д.Д. Распространенность пищевой непереносимости среди студентов спортивного вуза. Материалы итоговой научно-практической конференции профессорско-преподавательского состава НГУ физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта. Санкт-Петербург; 2020: 223–5.

REFERENCES

1. Gritskinskaya V.L., Galaktionova M.YU. Individual'no-tipologicheskiye zakonomernosti rosta i razvitiya detey. [Individually typological patterns of growth and development of children]. Krasnoyarsk; 2005. (in Russian).
2. V'yushin S. G., Vikulov A.D. Fizicheskoye razvitiye studentov-pervokursnikov i neobkhodimost' yego korrektsii. [The physical development of first-year students and the need for its correction]. Psikhologopedagogicheskiye nauki. Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik. 2014; 4(II): 119–22. (in Russian).
3. Svetlichnaya G.N., Gritskinskaya V.L., Yevdokimova K. A. Kharakteristika morfofunktsional'nogo razvitiya studentov, obuchayushchikhsya po sotsial'no-ekonomicheskomu napravleniyu. [The characteristic of morphological and functional development of students studying in the socio-economic direction]. Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya. 2018; 11(308): 14–7. (in Russian).
4. Gritskinskaya V.L. Osobennosti fizicheskogo razvitiya detey s atopicheskimi zabolevaniyami. [Features of the physical development of children with atopical diseases].

- Meditcina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 120–4. (in Russian).
5. Sayetgareyeva O.R., Sycheva A.I. Issledovaniye chasty vstrechayemosti pishchevoy allergii sredi studentov permskikh vysshikh uchebnykh zavedeniy. [A study of the frequency of food allergies among students of Perm universities]. Molodaya nauka — prakticheskomu zdavookhraneniyu. Materialy 92-y itogovoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh PGMU im. akademika Ye.A. Vagnera. Perm'. 2019: 326–8. (in Russian).
 6. Uzarashvili V.R., Glebov V.V. Vyyavleniye allergicheskikh reaktsiy sredi uchashcheysya molodezhi (na primere studentov RUDN). [Identification of allergic reactions among studying youth (on the example of RUDN students)]. Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya. 2016; 3(58): 231–3. (in Russian).
 7. Tsallagova R.B., Dubkova N.V., Bashmakov V.P. Giginicheskiye osnovy fizkul'turno-sportivnoy deyatel'nosti: kolichestvennaya i kachestvennaya adekvatnost' pitaniya studenta-sportsmena. [Hygienic fundamentals of physical culture and sports: quantitative and qualitative adequacy of nutrition for student-athlete]. Uchebnoye posobiye po napravleniyu 49.03.01 Fizicheskaya kul'tura. Ministerstvo sporta Rossiyskoy Federatsii; NGU fizicheskoy kul'tury, sporta i zdorov'ya im. P.F. Lesgafta. SPb., 2016. (in Russian).
 8. Tsallagova R.B., K'yergaard A.V. Osobennosti pitaniya pri zanyatii slozhnokoordinatsionnymi vidami fizicheskoy deyatel'nosti. [Features of nutrition during occupation by complex coordination types of physical activity]. Vestnik Akademii russkogo baleta im. A.YA. Vaganovoy. 2016; 6(47): 178–84. (in Russian).
 9. Makoyeva F.K., Bakhvalova D.D. Rasprostranennost' pishchevoy neperenosimosti sredi studentov sportivnogo vuza. [The prevalence of food intolerance among students of a sports university]. Materialy itogovoy nauchno-prakticheskoy konferentsii professorsko-prepodavatel'skogo sostava NGU fizicheskoy kul'tury, sporta i zdorov'ya im. P.F. Lesgafta. Sankt-Peterburg; 2020: 223–5. (in Russian).

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ И ПИЩЕВАЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ У ДЕТЕЙ, ПОСЕЩАЮЩИХ ДЕТСКИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ УЧРЕЖДЕНИЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

© Татьяна Степановна Сибилева

Городская поликлиника № 106, Детское поликлиническое отделение № 53. 198328, Санкт-Петербург, ул. Рихарда Зорге, 13, лит. А

Контактная информация: Татьяна Степановна Сибилева — врач-педиатр, заведующий отделением оказания медицинской помощи детям в детских образовательных учреждениях. E-mail: olsibil@mail.ru

Резюме. Пищевая аллергия и пищевая непереносимость часто является значительной проблемой при организации питания не только в домашних условиях, но и в дошкольном учреждении. С целью изучения распространённости пищевой аллергии и пищевой непереносимости среди дошкольников были проанализированы медицинские документы детей (форма 026у) и проведен опрос их родителей. В выборку было включено 3195 детей, посещающих детские образовательные учреждения Красносельского района г. Санкт-Петербурга. Нами установлено, что различные аллергические реакции были у 9,8% дошкольников. Пищевая гиперчувствительность выявлена на цельное коровье молоко у 5,3%; молочные продукты у 2,7%; куриное яйцо у 3,4%; куриное мясо у 2,9%; рыбу и морепродукты у 3,2% детей. Аллергические реакции на облигатные аллергены (цитрусовые фрукты, шоколад, какао) отмечались у 2,3% детей. Наличие непереносимости ряда продуктов является частой причиной ограничения в питании детей в условиях детского образовательного учреждения. Задачей коллектива учреждения является задача формирования замены элиминированных продуктов с максимально возможным приближением к возрастной физиологической норме.

Ключевые слова: аллергия, пищевая непереносимость, дети, дошкольники.

FOOD ALLERGY AND FOOD INTOLERANCE CHILDREN ATTENDING CHILDREN'S EDUCATIONAL INSTITUTIONS OF ST. PETERSBURG

© Tatyana S. Sibileva

City polyclinic № 106, Children's polyclinic department № 53. 198328, St. Petersburg, ul. Richard Sorge, 13, lit. A

Contact information: Tatyana S. Sibileva — pediatrician, head of the department of medical care for children in children's educational institutions. E-mail: olsibil@mail.ru

Summary. Food allergies and food intolerances are often a significant problem in catering, not only at home, but also in a preschool. In order to study the prevalence of food allergies and food intolerances among preschoolers, the medical documents of children (form 026y) were analyzed and a survey of their parents was conducted. The sample included 3195 children attending children's educational institutions of the Krasnoselsky district of St. Petersburg. We found that 9,8% of preschool children had various allergic reactions. Food hypersensitivity detected in whole cow's milk in 5,3%; dairy products in 2,7%; chicken egg in 3,4%; 2,9% chicken; fish and seafood in 3,2% of children. Allergic reactions to obligate allergens (citrus fruits, chocolate, cocoa) were observed in 2,3% of children. The presence of intolerance to a number of products is a frequent reason for the restriction in the nutrition of children in a children's educational institution. The task of the staff of the institution is the task of forming the replacement of eliminated products with the maximum possible approximation to the age physiological norm.

Keywords: allergy, food intolerance, children, preschoolers.

Одним из наиболее важных биологических и социальных факторов, обеспечивающих реализацию генетической программы ребёнка, является правильно организованное, с соблюдением современных принципов рациональное сбалансированное питание, так как, наряду с удовлетворением потребности в пищевых веществах, оно должно обеспечивать процессы роста и развития растущего организма [1, 2].

Реакция пищевой гиперчувствительности у детей — важная медико-социальная проблема, значительно снижающая качество жизни, как ребёнка, так и его семьи. Реакции пищевой гиперчувствительности подразделяют на пищевую аллергию (аллергическая пищевая гиперчувствительность) и пищевую непереносимость (неаллергическая пищевая непереносимость) [3]. Пищевая непереносимость — это патологические реакции на пищу, связанные с физиологическими особенностями организма и метаболическими нарушениями. Под пищевой аллергией понимают патологическую реакцию на пищевые продукты, в основе которой лежат иммуногенные механизмы, главные из которых — IgE-опосредованные реакции [4]. Одним из ведущих факторов, влияющих на развитие пищевой аллергии, является состояние кишечной микрофлоры. Многочисленные исследования свидетельствуют, что формирование микрофлоры ребёнка происходит уже во второй половине беременности, при прохождении его через родовые пути и при раннем старте грудного вскармливания [5, 6, 7, 8, 9, 10]. По данным ряда авторов распространённость пищевой аллергии в развитых странах среди детей раннего возраста составляет 6–8%, у подростков — 2–4%, у взрослых — 2% [11].

В дошкольных образовательных учреждениях организация питания проводится в соответствии с СанПиНом 2.4.1.3049–13. В данном документе регламентированы основные правила: физиологические нормы потребления основных пищевых продуктов, режим питания, физиологический продуктовый набор, способы приготовления блюд и их вкусовые качества. Однако наличие у ребёнка пищевой аллергии и пищевой непереносимости ведёт к исключению из рациона питания различных продуктов, что может вызывать дисбаланс основных ингредиентов, дефицит макро- и микронутриентов, задержку роста и развития детского организма [12, 13]. Исходя из вышесказанного, разработка рациона для детей с пищевой гиперчувствительностью, посещающих дошкольные образовательные учреждения (ДОО) является актуальной.

Нами проведена оценка распространённости пищевой гиперчувствительности среди детей, посещающих ДОО, расположенных на территории обслуживания детского поликлинического объединения «СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 106» Красносельского района г. Санкт-Петербурга. На территории нашей поликлиники работает 10 дошкольных образовательных учреждений, которые посещают 3195 детей в возрасте от 2 до 7 лет. Нами проведен анализ медицинской документации (форма 026у), изучены данные анамнеза (путём устного опроса родителей) и имеющиеся рекомендации специалистов — детских аллергологов. Статистическая обработка материала исследования выполнена методами вариационной статистики с помощью прикладных программ «STATISTICA v.10.0 © STATSOFT, USA». Результаты исследования представлены в виде Р [ДИ]%, где Р — процентная доля, ДИ — 95% доверительный интервал для доли. Анализ статистической значимости различий показателей проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йейтса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Анализ медицинской документации позволил выявить, что у 312 детей (9,8 [9,3–10,3]%) отмечались различные реакции на пищевые продукты. Среди клинических проявлений наиболее распространенным синдромом был атопический дерматит — у 79,5 [77,3–81,7]%; у 4,8 [3,6–6,0]% — крапивница алиментарного генеза. Диагноз бронхиальной астмы был выставлен 11,8 [10,0–13,6]% дошкольников; все они были обследованы и получали базисную терапию у аллерголога. Еще 3,9 [3,6–6,0]% детей страдали аллергическим ринитом.

В структуре пищевых продуктов, ставших возможной причиной развития симптомов аллергии, наиболее значимыми являются: коровье молоко, куриное яйцо, сою, орехи, пшеницу, арахис, морепродукты и рыбу. Среди детей, посещающих ДОО, наиболее часто отмечалась аллергия на белок коровьего молока: на цельное молоко у 5,3 [2,4–30,8]%, и на молочные продукты у 2,7 [2,4–3,0]%. Среди дошкольников с пищевой аллергией цельное молоко являлось триггером у 53,8 [51,0–56,6]%; у 27,9 [25,4–30,4]%, выявлена аллергия на молочные продукты, причём у 1/3 из них была необходимость исключить не, только кисломолочные напитки, но и сметану, и сливочное масло. Реакция гиперчувствительности на куриное яйцо отмечено у 3,4 [3,1–3,7]%, детей, посещающих ДОО; в когорте дошкольников с пищевой аллергией —

у 34,6 [31,9–37,3]%. Также отмечена реакция на куриное мясо: у 2,9 [2,6–3,2]% детей в общей выборке и у 29,8 [27,2–32,4]% дошкольников с пищевой аллергией. Аллергические реакции на рыбу и морепродукты отмечались у 3,2 [2,9–3,5]% детей, посещающих ДООУ; у дошкольников с аллергией — у 33,0 [30,3–35,7]%.

В последние десятилетия значительно увеличилось число детей с аллергией на злаки, среди которых приоритет принадлежит пшенице и продуктам её переработки. Рост распространенности различных вариантов непереносимости глютена связан с изменением технологии выращивания и обработки злаков, с появлением новых кулинарных технологий [3,4]. Реакции на пшеницу были отмечены у 0,8 [0,7–0,9]% наших дошкольников; у 8,3 [6,8–9,8]% детей с пищевой аллергией. Реже отмечается непереносимость ячменя, гречневой крупы и риса — у 3,8 [2,8–5,0]% в когорте детей с аллергией. Однако подтверждённый диагноз глютеновой энтеропатии был только у одного ребёнка.

В группу продуктов — облигатных аллергенов традиционно входят цитрусовые фрукты, шоколад, какао. Аллергия на эти продукты отмечена у 2,3 [2,0–2,6]% детей в общей выборке и у 23,4 [21,0–25,8]% в группе дошкольников с пищевой аллергией. Достаточно часто встречаются аллергические реакции на овощи и фрукты красной и оранжевой окраски (морковь, свёкла, томаты, яблоки красных сортов, груши). В нашей выборке таких детей было 0,4 [0,3–0,5]%; в группе дошкольников с аллергией — у 3,5 [2,5–4,5]%. Широкое распространение соков, витаминизированных напитков промышленного производства также не обошлось без расширения круга детей с пищевой гиперчувствительностью. В нашей выборке такой вид пищевой аллергии отмечался у 1,4 [1,2–1,6]% детей; в группе дошкольников с пищевой аллергией — 14,4 [12,4–16,4]%. Дополнительный вклад в реакции гиперчувствительности у детей вносит сахар; ухудшение течения кожного синдрома при употреблении сладостей отмечали 3,3 [2,9–3,5]% дошкольников. Непереносимость арахиса, орехов, мёда также высока (2,7 [2,4–3,0]%), но данные продукты практически не употребляются в питании детей в организованных коллективах, поэтому их значимость для клинических проявлений пищевой аллергии в нашей выборке невелика.

Таким образом, у обследованных нами детей главным пищевым продуктом, при употреблении которого регистрируются пищевые реакции, является цельное коровье молоко и молоч-

ные продукты. Среди клинических проявлений пищевой реакции гиперчувствительности наиболее часто встречается кожный синдром. В нашей практике нередко родители не обращаются к специалистам, что затрудняет выявление причины аллергических реакций, установление спектра продуктов — триггеров аллергии, верификацию диагноза. Данное обстоятельство также не позволяет организовать в условиях ДООУ элиминационную диету, которую с помощью замены продуктов можно максимально приблизить к физиологическим потребностям детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю. Индивидуально-типологические закономерности роста и развития детей. Красноярск; 2005.
2. Грицинская В.Л., Гордиец А.В., Галактионова М.Ю., Савченко А.А. и др. Клинико-метаболические показатели детей в период адаптации к школе. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2001; 80(5): 57–9.
3. Ишкова Н.С., Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему. Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. 2014; 12(1): 110–7.
4. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., Макарова С.Г. и др. Возрастная эпидемиология распространенности антителного ответа у детей с пищевой аллергией. Вестник Российской академии медицинских наук. 2016; 71(1): 68–76.
5. Гурова М.М., Новикова В.П., Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., Алешина Е.И., Андрущенко Н.В., Барабанова Л.В., Бельмер С.В., Бехтерева М.К., Богданова Н.М., Бойцова Е.А., Бржеский В.В., Васильева О.Е., Вильниц А.А., Власюк В.В., Воронин Д.В., Воронцова Л.В., Гармашов Ю.А., Гасилина Т.В., Горелова И.В., Горланов И.А. и др. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии. В книге: Руководство по перинатологии. В двух томах. СПб.; 2019: 818–33.
6. Гурова М.М., Романова Т.А., Попова В.С. Роль кишечной микробиоты в формировании пищевой непереносимости. Медицина: теория и практика. 2019; 4(1): 229–32.
7. Гурова М.М., Новикова В.П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии (часть 2): формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(1): 34–41.
8. Косенкова Т.В., Бойцова Е.А., Новикова В.П., Богданова Н.М., Болдырева М.Н., Лаврова О.В. Влагалищная микробиота у женщин с бронхиальной астмой как предиктор реализации аллергии у ребенка и характера вскармливания новорожденного. В книге: Тезисы XII Общероссийского научно-практического

- семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» 2019: 110–1.
- Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Новикова В.П., Болдырева М.Н., Лаврова О.В. Особенности влагалищной микробиоты у женщин с бронхиальной астмой в зависимости от течения беременности. Медицина: теория и практика. 2019; 4(3): 148–56.
 - Бойцова Е.А., Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Новикова В.П., Болдырева М.Н., Лаврова О.В., Беженарь В.Ф. Влагалищная микробиота как эпигенетический фактор ранней реализации atopических заболеваний у детей, рожденных от матерей с бронхиальной астмой. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(3): 200–5.
 - Олехнович В.М., Кульдибаева А.Т., Добрынина О.Д. Пищевая аллергия у детей: клинические особенности, методы диагностики, терапия, тактика ведения. Вестник СурГУ. Медицина. 2015; 2(24): 28–35.
 - Грицинская В.Л. Особенности физического развития детей с atopическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019; 4 (1): 120–4.
 - Тимошина О.А., Захарова С.Ю. Гастроинтестинальная пищевая аллергия как этиологический фактор отставания в физическом развитии детей раннего и дошкольного возраста. Уральский медицинский журнал. 2015; 4(127): 73–9.
 - Gurova M.M., Romanova T.A., Popova V.S. Rol' kishechnoy mikrobioty v formirovaniy pishchevoy neperenosimosti. [The role of intestinal microbiota in the formation of food intolerance]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(1): 229–32. (in Russian).
 - Gurova M.M., Novikova V.P. Evolyutsionnyye aspekty neonatal'noy gastroenterologii (chast' 2): formirovaniye kishechnogo mikrobioma i znacheniy faktora pitaniya v pervyye mesyatsy zhizni. [The evolutionary aspects of neonatal gastroenterology (part 2): the formation of the intestinal microbiome and the value of the nutrition factor in the first months of life]. Voprosy detskoy diyetologii. 2018; 16(1): 34–41. (in Russian).
 - Kosenkova T.V., Boytsova Ye.A., Novikova V.P., Bogdanova N.M., Boldyreva M.N., Lavrova O.V. Vlagalishchnaya mikrobiota u zhenshchin s bronkhial'noy astmoy kak prediktor realizatsii allergii u rebenka i kharaktera vskarmlivaniya novorozhdennoy. [Vaginal microbiota in women with bronchial asthma as a predictor of the allergy in the child and the nature of feeding the newborn]. V knige: Tezisy XII Obshcherossiyskogo nauchno-prakticheskogo seminar "Reproduktivnyy potentsial Rossii: versii i kontraversii". 2019: 110–1. (in Russian).
 - Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Boldyreva M.N., Lavrova O.V. Osobennost' vlagalishchnoy mikrobioty u zhenshchin s bronkhial'noy astmoy v zavisimosti ot techeniya beremennosti. [The peculiarity of the vaginal microbiota in women with bronchial asthma, depending on the course of pregnancy]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4(3): 148–56. (in Russian).
 - Boytsova Ye.A., Kosenkova T.V., Bogdanova N.M., Novikova V.P., Boldyreva M.N., Lavrova O.V., Bezhenar' V.F. Vlagalishchnaya mikrobiota kak epigeneticheskiy faktor ranney realizatsii atopicheskikh zabolevaniy u detey, rozhdennykh ot materey s bronkhial'noy astmoy. [The vaginal microbiota as an epigenetic factor in the early realization of atop diseases in children born to mothers with bronchial asthma]. RMZH. Mat' i ditya. 2019; 2(3): 200–5. (in Russian).
 - Olekhovich V.M., Kul'dibayeva A.T., Dobrynnina O.D. Pishchevaya allergiya u detey: klinicheskiye osobennosti, metody diagnostiki, terapiya, taktika vedeniya. [Food allergies in children: clinical features, diagnostic methods, therapy, management tactics]. Vestnik SurGU. Meditsina. 2015; 2(24): 28–35. (in Russian).
 - Gritsinskaya V.L. Osobennosti fizicheskogo razvitiya detey s atopicheskimi zabolevaniyami. [Features of the physical development of children with atop diseases]. Meditsina: teoriya i praktika. 2019; 4 (1): 120–4. (in Russian).
 - Timoshina O.A., Zakharova S.YU. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya kak etiologicheskii faktor otstavaniya v fizicheskom razvitiy detey rannego i doskol'nogo vozrasta. [Gastrointestinal food allergy as an etiological factor in the lag in the physical development of young children and preschool children]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2015; 4(127): 73–9. (in Russian).

REFERENCES

- Gritsinskaya V.L., Galaktionova M. Yu. Individual'no-tipologicheskiye zakonomernosti rosta i razvitiya detey. [Individually typological patterns of growth and development of children]. Krasnoyarsk; 2005. (in Russian).
- Gritsinskaya V.L., Gordiyets A. V., Galaktionova M.YU., Savchenko A.A. i dr. Kliniko-metabolicheskiye pokazateli detey v period adaptatsii k shkole. [Clinical and metabolic indicators of children in the period of adaptation to school]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2001; 80(5): 57–9. (in Russian).
- Ishkova N.S., Kaznacheyev K.S., Kaznacheyeva L.F. Pishchevaya allergiya u detey: sovremennyy vzglyad na problemu. [Food allergy in children: a modern look at the problem]. Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina. 2014; 12(1): 110–7. (in Russian).
- Snovskaya M.A., Namazova-Baranova L.S., Semikina Ye.L., Makarova S.G. i dr. Vozrastnaya epidemiologiya rasprostranennosti antitel'nogo otveta u detey s pishchevoy allergiyey. [Age-related epidemiology of the prevalence of antibody response in children with food allergies]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2016; 71(1): 68–76. (in Russian).
- Gurova M.M., Novikova V.P., Ivanov D.O., Avrel'kina Ye.V., Aleksandrovich YU.S., Aleshina Ye.I., Andrushenko N.V., Barabanova L.V., Bel'mer S.V., Bekhtereva M.K., Bogdanova N.M., Boytsova Ye.A., Brzheshkiy V.V., Vasil'yeva O. Ye., Vil'nits A.A., Vlasuk V.V., Voronin D.V., Vorontsova L.V., Garmashov YU.A., Gasilina T.V., Gorelova I.V., Gorlanov I.A. i dr. Evolyutsionnyye aspekty neonatal'noy gastroenterologii. [Evolutionary aspects of neonatal gastroenterology]. V knige: Rukovodstvo po perinatologii. V dvukh tomakh. SPb.; 2019: 818–33. (in Russian).

МАРКЕРЫ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА У ДЕТЕЙ С АУТИЗМОМ

© Ирина Анатольевна Бавыкина, Александр Алексеевич Звягин,
Ольга Андреевна Герасимова

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко.
394 000, г. Воронеж, Студенческая ул., 10

Контактная информация: Ирина Анатольевна Бавыкина — к. м. н., старший научный сотрудник.
E-mail: i-bavikina@yandex.ru

Резюме. На сегодняшний день комплексный врачебный подход в терапии расстройств аутистического спектра является предпочтительным. В процессе лечения должны принимать участие психиатры, неврологи, педагоги-психологи, педиатры, диетологи и детские гастроэнтерологи. Данный подход позволит оптимизировать процесс лечения и социальной реабилитации, в частности, позволит объективно и индивидуально подходить к назначению безглютеновой диеты детям с аутизмом. Остается спорным вопрос включения диетотарпии в лечебный процесс, необходимо проводить лабораторное и клиническое обследование ребенка с аутизмом перед исключением глютена из рациона питания. Цель исследования. Оценить распространенность маркеров непереносимости глютена у детей с расстройствами аутистического спектра. Материалы и методы. Выборку составили 55 детей в возрасте 3–15 лет с ранее установленным диагнозом расстройства аутистического спектра. Из которых 20 детей придерживались безглютеновой диеты не менее 6 месяцев, при этом отмечалось улучшение состояния здоровья. Методом иммуноферментного анализа проведено определение общего IgA, антител к глиадину (IgG), антител к деамидированным пептидам глиадина (IgA), методом полимеразной цепной реакции проводилось генетическое исследование. Статистический анализ выполнен с помощью статистических программ Statistica 6.0. Результаты. У детей с расстройствами аутистического спектра, не приверженных к соблюдению БГД, повышение уровня антител к глиадину (IgG) диагностировано у 17,1% пациентов, а значения антител к деамидированным пептидам глиадина (IgA) находятся в пределах референсного интервала у всех обследованных пациентов. Дефицит иммуноглобулина А выявляется у 9,1% детей с аутизмом. У 40–50% обследованных пациентов с РАС диагностирована нецелиакичная неаллергическая чувствительность к глютену. Маркеры генетической предрасположенности к целиакии (гаплотипы HLA-системы DQ2/DQ8) диагностированы у 38,2% детей с РАС. Рекомендации. При постановке диагноза расстройства аутистического спектра целесообразно проводить обследование с целью уточнения наличия и характера непереносимости глютена для своевременного выбора оптимальной тактики комплексной терапии.

Ключевые слова: безглютеновая диета, безказеиновая диета, расстройства аутистического спектра.

GLUTEN INTOLERANCE MARKERS IN CHILDREN WITH AUTISM

© Irina A. Bavykina, Alexander A. Zvyagin, Olga A. Gerasimova

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko. 394 000, Voronezh, Student Street, 10

Contact information: Irina A. Bavykina — Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher. E-mail: i-bavikina@yandex.ru

Summary. To date, a comprehensive medical approach in the treatment of autism spectrum disorders is preferred. In the process of treatment, psychiatrists, neurologists, psychologists, pediatricians, nutritionists and children's gastroenterologists should take part. This approach will optimize the treatment process and social rehabilitation, in particular, will allow an objective and individual approach to the appointment of a gluten-free diet for children with autism. The question of including

dietotarpia in the treatment process remains controversial; laboratory and clinical examination of a child with autism is necessary before excluding gluten from the diet. Purpose of the study. Assess the prevalence of gluten intolerance markers in children with autism spectrum disorders. Materials and methods. The sample consisted of 55 children aged 3 to 15 years with a previously diagnosed autism spectrum disorder. Of these, 20 children adhered to a gluten-free diet for at least 6 months, while there was an improvement in health status. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine total IgA, antibodies to gliadin (IgG), antibodies to deamidated peptides of gliadin (IgA), and a genetic study was carried out by polymerase chain reaction. Statistical analysis was performed using statistical programs Statistica 6.0. Results. In children with autism spectrum disorders not committed to observing BHD, an increase in the level of antibodies to gliadin (IgG) was diagnosed in 17,1% of patients, and the values of antibodies to deamidated peptides of gliadin (IgA) are within the reference interval for all examined patients. Immunoglobulin A deficiency is detected in 9.1% of children with autism. 40–50% of examined patients with ASD were diagnosed with non-celiac non-allergic gluten sensitivity. Markers of a genetic predisposition to celiac disease (haplotypes of the HLA system DQ2 / DQ8) were diagnosed in 38.2% of children with ASD. Recommendations When diagnosing an autism spectrum disorder, it is advisable to conduct a survey to clarify the presence and nature of gluten intolerance for the timely selection of the optimal tactics of complex therapy.

Key words: gluten-free diet, casein-free diet, autism spectrum disorders.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Расстройствами аутистического спектра (РАС) относятся к заболеваниям, распространённость которых прогрессивно растёт по всему миру. Имеющиеся на сегодняшний день статистические данные по эпидемиологии аутизма разнятся в зависимости от региона, года проведения исследования, источника информации (опросы родителей или официальная статистика медицинских организаций), однако, согласно официальной статистики ВОЗ, каждый 160 ребенок в мире страдает РАС [1, 2]. Е.В. Макушкин с соавторами в 2019 году проанализировали имеющиеся на сегодняшний день эпидемиологические данные и пришли к выводу, что сведения о неуклонном росте числа заболеваний РАС могут быть преувеличены по ряду причин, таких как гипердиагностика, наличие коморбидности, возраст постановки диагноза, недостаточный опыт при использовании новых диагностических принципов, социальные факторы [1].

Несмотря на большое число пациентов с данной патологией, до сих пор остается спорным вопрос о включении в комплекс терапевтических мер диетотерапии. Ни одна из элиминационных диет (безглютеновая (БГД) и безказеиновая (БКД), кетогенная) при РАС официально не включены в международные или российские в терапевтические протоколы при РАС, но тем не менее существует огромное количество исследований, которые демонстрируют эффективность использования диет в составе комплексной терапии. Стоит отметить, что эти данные крайне противоречивы [3–6].

Так, Józefczuk J. с соавт. в 2018 году обследовали 77 пациентов с установленным диагнозом РАС на наличие антител к тканевой трансглутаминазе (Ig G) и к глиадину. При этом у 5,2% (4 детей) обнаружен повышенный уровень продукции антител к тканевой трансглутаминазе, а у 27,3% (21 пациента) выявлено повышение уровня IgG к глиадину. Регрессионный анализ показал факт существенной положительной связи между уровнем антител и возрастом детей [7]. Более внушительные изменения обнаружены в исследовании Cade R. с соавт. (2000) [8], где повышенный уровень антител к глиадину был выявлен у 87% детей, а к казеину — у 90% пациентов. При этом у 30% пациентов установлено наличие одновременного повышения IgA-антител к глиадину и казеину. Авторы говорят о том, что использование 3-хмесячного курса БГД и/или БКД приводит к появлению положительной динамики в поведенческих реакциях у большей части детей с РАС (81%).

Piwońarczyk A. с соавт. Провели клиническое наблюдение за 214 пациентами с РАС. Установлено, что статистически значимо, между группами детей, использующих и не придерживающихся БГД/БКД, существуют различия в основных симптомах заболевания. У детей, приверженных к соблюдению БГД и БКД, выявлены значительные улучшения в отношении показателей «коммуникация» и «социальное взаимодействие» Гиллиамской шкалы оценки аутизма в сравнении с пациентами контрольной группы. А при проведении оценки по стандартизированной схеме авторами определены различия между основной и контрольной группами в разделах: «общение», «аутичные

черты» и «социальный контакт». Также выявлены значимые отличия в родительской оценке течения заболевания [9].

Lange KW. с соавт. выявили, что более 80% детей с РАС, проживающих в Великобритании, используют диеты в качестве вспомогательного терапевтического метода, при этом почти треть (29%) из них используют сочетание БГД/БКД. По итогам анкетирования родителей установлено значительное улучшение основных клинических проявлений РАС в отношении поведения ребенка, социализации и снижении симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта [10].

Исследование Lau NM с соавторами демонстрирует, что дети с РАС имеют значения антител к глиадину (IgG) значительно выше в сравнении с контрольной группой здоровых детей и группой sibсов без признаков РАС ($p < 0,01$). Также авторами отмечена связь повышения уровня антител к глиадину (IgG) и наличием гастроэнтерологической симптоматики ($p < 0,01$). Однако уровни антител к деамидированным пептидам глиадина не отличались у пациентов обеих групп, как и не наблюдалось связь между ростом антител к глиадину и наличием HLA-DQ2 и / или -DQ8 [11].

Millward C. с соавт. (2019) проанализировали, имеющуюся на сегодняшний день информацию об использовании диетотерапии, и сделали вывод о неудовлетворительной убедительности эффективности диет, а результативность применения диетотерапии у детей с аутизмом нуждается в уточнении, путем проведения крупномасштабных, рандомизированных контролируемых исследований [12].

Цель исследования — оценить распространенность маркеров непереносимости глютена у детей с РАС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 55 детей в возрасте от 3 лет до 15 лет (средний возраст — 6,3 лет, 42 мальчиков, 13 девочек) с ранее установленным диагнозом — расстройства аутистического спектра. 20 детей, включенных в исследование, придерживались БГД в течение не менее 6 месяцев, при этом родители отмечают улучшение психоэмоционального состояния ребенка и снижение гастроэнтерологических проявлений. Материалом для исследования была венозная кровь, взятая из локтевой вены утром натощак. Методом иммуноферментного анализа проведено определение общего IgA, антител к глиадину (IgG), антител к

деамидированным пептидам глиадина (IgA) (ЗАО «Вектор-Бест-Юг»). Методом полимеразной цепной реакции проводилось генетическое исследование (гаплотипы HLA-системы DQ2/DQ8) (ООО «ДНК-Технология»).

Статистический анализ выполнен с помощью статистических программ Statistica 6.0. Использовались методы описательной статистики, количественные характеристики представлены как относительные величины, выраженные в процентах, средние значения (σ), дисперсионный анализ. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Все стадии исследования соответствуют законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Проводимое исследование одобрено локальным этическим комитетом ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Родителями давалось письменное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у 10,9% обследованных детей (6 из 55 чел.) имели повышенное значение антител к глиадину (IgG). С учётом, что 20 детей длительно (более 6 месяцев) придерживались БГД и при этом отмечалось наличие клинического эффекта, значит, результаты серологического теста у данной группы пациентов мог являться ложноотрицательным. Поэтому можно сказать, что из числа детей, не придерживающихся БГД (35 чел.), повышение антител к глиадину выявлено у 17,1% (6 из 35 чел.). А дети, приверженные к диетотерапии (20 чел.) и, отмечающие ее эффективность (снижение жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта и сокращения поведенческих расстройств, повышение уровня обучаемости через 1–2 месяца после начала соблюдения БГД) имеют непереносимости глютена в форме нецелиакийной неаллергической чувствительности к глютену [13, 14]. Согласно международным рекомендациям, принятым на международном совещании экспертов в Салерно в 2014 году, наличие клинического эффекта при исключении глютена из рациона питания может являться диагностическим критерием в диагностике чувствительности к глютену. Данная рекомендация принята в связи с тем, что достоверных лабораторно-инструментальных тестов для определения нецелиакийной неаллергической чувствительности к глютену, на сегодняшний день, нет. Международные реко-

мендации рекомендуют проведение дальнейшей провокационной пробы с глютенем, однако, с учетом особенностей психоневрологического статуса у обследуемых детей, мы отказались от её проведения.

Следовательно, проанализировав имеющиеся серологические и клинические данные, можно сказать, что чувствительность к глютену имеют около половины детей с РАС (47,3%, 26 из 55 чел.). Нельзя исключить тот факт, что истинная частота распространенности чувствительности к глютену в данной группе пациентов существенно больше, в связи с тем, что антитела к глиадину (IgG) при нецелиакийной неаллергической чувствительности к глютену определяются только у 50% пациентов [15], а также по причине того, что только треть детей придерживались БГД, а 63,6% (31 чел.) детей обследуемой группы не пробовали соблюдать диету. Таким образом, можно предположить, что 40–50% детей с аутизмом имеют чувствительность к глютену.

При статистическом анализе установлено, что распределение значений антител к глиадину (IgG) нельзя отнести к нормальному. Большая часть результатов находятся в пределах 0–20 Ед/мл. Минимальный уровень составил 0,2 Ед/мл, а максимальный — 92 Ед/мл при среднем значении — $10,51 \pm 16,76$.

Повышения уровня антител к деамидированным пептидам глиадина (IgA) не обнаружено ни у одного из 55 обследованных. Минимальное значение было 0,08 Ед/мл, а максимальное — 6,97 Ед/мл, при референсном интервале: 0–10 Ед/мл, а среднее значение для данного показателя составило $2,48 \pm 1,6$ Ед/мл. Распределение значений приближается к нормальному. Для более объективной оценки показателей, нами проведена оценка уровня общего IgA в сыворотке крови. Установлено, что 9,1% (5 чел.) имеют селективный дефицит IgA, уровень показателя у данных пациентов находился в интервале 0,01–0,31 мг/мл (референс: 0,7–4,5 мг/мл). Целиакия у данной группы пациентов исключена в связи с отсутствием генетической предрасположенности к заболеванию (отсутствие гаплотипов DQ2/DQ8).

Маркеры генетической предрасположенности к целиакии диагностированы у 38,2% детей с РАС (21 из 55 чел.) с преобладанием гаплотипа DQ2 (61,9%, 13 чел.), DQ8 имели треть детей (33,3%, 7 чел.), а сочетание DQ2/DQ8 4,8% обследованных (1 чел.). Тенденция преобладания гаплотипа DQ2 соответствует общим тенденциям как в популяции, так и среди детей с целиакией в Воронежской области

[16–19]. По литературным данным, в целом в популяции генетическую предрасположенность к целиакии имеют 30% населения, при чувствительности к глютену гаплотипы DQ2/DQ8 диагностируются у 50% человек, а при установленном диагнозе — целиакия обнаруживаются у 95–98% больных [20]. Гаплотип DQ2 имели 64,3% (9 чел.), DQ8—28,6% (4 чел.), сочетание DQ2 / DQ8—7,1% (1 чел.). Положительный результат диагностики HLA-молекул DQ2/DQ8 не свидетельствует о наличии целиакии, а лишь о наличии генетической предрасположенности к ней. В виду отрицательного серологического теста на наличие антител к деамидированным пептидам глиадина (IgA), можно сказать, что целиакии не выявлено ни у одного пациента, а непереносимость глютена у детей с РАС носит характер чувствительности к нему. Полученные результаты резонируют с исследованием Cade R. с соавторами [8], подтверждая то, что среди детей с РАС непереносимость глютена выявляется чаще, чем в среднем в популяции.

ВЫВОДЫ

1. У детей с расстройствами аутистического спектра, не приверженных к соблюдению БГД, повышение уровня антител к глиадину (IgG) диагностировано у 17,1% пациентов, а значения антител к деамидированным пептидам глиадина (IgA) находятся в пределах референсного интервала у всех обследованных пациентов. Дефицит иммуноглобулина А выявляется у 9,1% детей с аутизмом.
2. У 40–50% обследованных пациентов с РАС диагностирована нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену.
3. Маркеры генетической предрасположенности к целиакии (гаплотипы HLA-системы DQ2/DQ8) диагностированы у 38,2% детей с РАС.
4. При постановке диагноза расстройства аутистического спектра целесообразно проводить обследование с целью уточнения наличия и характера непереносимости глютена для своевременного выбора оптимальной тактики комплексной терапии.

Источник финансирования: соавтор статьи (И.А. Бавыкина) является стипендиатом Президента Российской Федерации на 2019–2021 гг. для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Макушкин Е.В., Макаров И.В., Пашковский В.Э. Распространенность аутизма: подлинная и мнимая. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(2): 80–6.
- Autism spectrum disorders. Accessed June 6, 2018. <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/ru/>
- Бавыкина И.А., Звягин А.А., Настаушева Т.Л. Непереносимость глютена и расстройства аутистического спектра: патологический тандем? Вопросы детской диетологии. 2017; 15(2): 42–4.
- Звягин А.А., Бавыкина И.А. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройств аутистического спектра у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(6): 197–200.
- Сорвачева Т.Н., Пыр'ева Е.А., Усачева Е.Л. Альтернативные диетологические подходы в психоневрологической педиатрической практике. Мифы и реальность. Вопросы детской диетологии. 2013; 11(6): 45–50.
- Adams J.B., Audhya T., Geis E. at all. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. Nutrients. 2018; 10(3): 369.
- J. Józefczuk, E. Konopka, J.B. Biera, I. Trojanowska at all. The Occurrence of Antibodies Against Gluten in Children with Autism Spectrum Disorders Does Not Correlate with Serological Markers of Impaired Intestinal Permeability. J Med Food. 2018; 21(2):181–7.
- Cade R., Privette M., Fregly M. at all. Autism and Schizophrenia: Intestinal Disorders. Nutr Neurosci. 2000; 3(1): 57–72.
- Piwoarczyk A., Horvath A., Łukasik J., Pisula E. at all. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. Eur J Nutr. 2018; 57(2): 433–40.
- Lange K.W., Hauser J., Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015; 18(6): 572–5.
- Lau N.M., Green P.H., Taylor A.K., Hellberg D. at all. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. PLoS One. 2013; 8(6): e66155.
- Millward C., Ferriter M., Calver S.J., Connell-Jones G.G. Withdrawn: Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 4: CD003498.
- Звягин А.А., Бавыкина И.А., Губанова А.В. Нецелиактивная неаллергическая чувствительность к глютену. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97(6): 147–51.
- Catassi C., Elli L., Bonaz B., Bouma G. at all. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. Nutrients. 2015; 7: 4966–77.
- Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы. Вопросы детской диетологии. 2017; 15(1): 13–24.
- Бавыкина И.А., Звягин А.А. Распространенность гаплотипов HLA-системы у детей с непереносимостью глютена в Воронежской области. Прикладные информационные аспекты медицины. 2015; 18(3): 59–62.
- Кондратьева Е.И., Янкина Г.Н., Долбнева О.В. Распространенность полиморфных вариантов генов HLA DQ A1 и DQB1 у больных целиакией г. Томска и г. Краснодара. Вопросы детской диетологии. 2012; 2(2): 11–4.
- Ревнова М.О., Новикова В.П., Шаповалова Н.С., Калинина Е.Ю., Лапин С.В., Холопова И.В. Генетические варианты HLA II класса DQ локуса при высоких и низких уровнях антител к тканевой трансглутаминазе у детей с целиакией. Медицинская иммунология. 2015; 17(S): 140.
- Ревнова М.О., Шаповалова Н.С. Целиакия как аутоиммунное заболевание. Вопросы детской диетологии. 2015; 13 (3): 33–9.
- Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L. at all. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 54: 136–60.

REFERENCES

- Makushkin Ye.V., Makarov I.V., Pashkovskiy V.E. Rasprostranennost' autizma: podlinnaya i mnimaya. [The prevalence of autism: genuine and imaginary]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119(2): 80–6. (in Russian).
- Autism spectrum disorders. Accessed June 6, 2018. <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/autism-spectrum-disorders/ru/>
- Bavykina I.A., Zvyagin A.A., Nastaushcheva T.L. Neperenosimost' glyutena i rasstroystva autisticheskogo spektra: patologicheskii tandem? [Neperenosimost' glyutena i rasstroystva autisticheskogo spektra: patologicheskii tandem?] Voprosy detskoy diyetologii. 2017; 15(2): 42–4. (in Russian).
- Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Effektivnost' bezglyutenovoy diety v terapii rasstroystv autisticheskogo spektra u detey. [The efficacy of a gluten-free diet in the treatment of autism spectrum disorders in children]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2017; 96(6): 197–200. (in Russian).
- Sorvacheva T.N., Pyr'yeva Ye.A., Usacheva Ye.L. A l'ternativnyye diyetologicheskiye podkhody v psikhonevrologicheskoy pediatricheskoy praktike. [Alternative di-

- etic approaches in neuropsychiatric pediatric practice]. Mify i real'nost'. Voprosy detskoy diyetologii. 2013; 11(6): 45–50. (in Russian).
6. Adams J.B., Audhya T., Geis E. at all. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients*. 2018; 10(3): 369.
 7. J. Józefczuk, E. Konopka, J.B. Bierła, I. Trojanowska at all. The Occurrence of Antibodies Against Gluten in Children with Autism Spectrum Disorders Does Not Correlate with Serological Markers of Impaired Intestinal Permeability. *J Med Food*. 2018; 21(2):181–7.
 8. Cade R., Privette M., Fregly M. at all. Autism and Schizophrenia: Intestinal Disorders. *Nutr Neurosci*. 2000; 3(1): 57–72.
 9. Piwowarczyk A., Horvath A., Łukasik J., Pisula E. at all. Gluten- and casein-free diet and autism spectrum disorders in children: a systematic review. *Eur J Nutr*. 2018; 57(2): 433–40.
 10. Lange K.W., Hauser J., Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(6): 572–5.
 11. Lau N.M., Green P.H., Taylor A.K., Hellberg D. at all. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLoS One*. 2013; 8(6): e66155.
 12. Millward C., Ferriter M., Calver S.J., Connell-Jones G.G. Withdrawn: Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 4: CD003498.
 13. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Gubanova A.V. Netseliakiynaya neallergicheskaya chuvstvitel'nost' k glyutenu. [Non-celiac non-allergic gluten sensitivity]. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97(6): 147–51. (in Russian).
 14. Catassi C., Elli L., Bonaz B., Bouma G. at all. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015; 7: 4966–77.
 15. Yankina G.N., Kondrat'yeva Ye.I., Loshkova Ye.V., Terent'yeva A.A. Osobennosti diagnostiki i lecheniya razlichnykh form neperenosimosti belka psheinitisy. [Features of the diagnosis and treatment of various forms of intolerance to wheat protein]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2017; 15(1): 13–24. (in Russian).
 16. Bavykina I.A., Zvyagin A.A. Rasprostranennost' gaplotipov HLA-sistemy u detey s neperenosimost'yu glyutena v Voronezhskoy oblasti. [The prevalence of haplotypes of the HLA system in children with gluten intolerance in the Voronezh region]. *Prikladnyye informatsionnyye aspekty meditsiny*. 2015; 18(3): 59–62. (in Russian).
 17. Kondrat'yeva Ye.I., Yankina G.N., Dolbneva O.V. Rasprostranennost' polimorfnykh variantov genov HLA DQ A1 i DQB1 u bol'nykh tseliakiyey g. Tomska i g. Krasnodara. [The prevalence of polymorphic variants of the HLA genes DQ A1 and DQB1 in patients with celiac disease in Tomsk and Krasnodar]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2012; 2(2): 11–4. (in Russian).
 18. Revnova M.O., Novikova V.P., Shapovalova N.S., Kalinina Ye.YU., Lapin S.V., Kholopova I.V. Geneticheskiye varianty HLA II klassa DQ lokusa pri vysokikh i nizkikh urovnyakh antitel k tkanevoy transglutaminaze u detey s tseliakiyey. [Genetic variants of class II HLA DQ locus at high and low levels of antibodies to tissue transglutaminase in children with celiac disease]. *Meditsinskaya immunologiya*. 2015; 17(S): 140. (in Russian).
 19. Revnova M.O., Shapovalova N.S. Tseliakiya kak autoimmunnoye zabolevaniye. [Celiac disease as an autoimmune disease]. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2015; 13(3): 33–9. (in Russian).
 20. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L. at all. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136–60.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА С ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЕЙ – ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ ПЕДИАТРИИ

© Татьяна Ивановна Легонькова, Раиса Яковлевна Мешкова,
Анна Евгеньевна Очкурено, Ольга Николаевна Штыкова

Смоленский государственный медицинский университет. 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.

Контактная информация: Татьяна Ивановна Легонькова — д.м.н., профессор. E-mail: legonkova@yandex.ru

Резюме. Проведено анкетирование родителей 378 учеников первых классов в г. Смоленске. Симптомы пищевой аллергии выявили у 55 детей (14,6%), из них у 39 детей (70,9%) отмечались симптомы пищевой аллергии без эпизодов острой крапивницы; тогда как у 16 детей (29,1%) имели место эпизоды острой крапивницы, триггером которой являлись пищевые продукты. Клиническая манифестация пищевой аллергии чаще отмечалась у детей до 3 месяцев и старше 1 года жизни. У большинства детей с пищевой аллергией острая крапивница впервые возникла в возрасте до 1 года, либо с 3 до 5 лет. Почти у половины детей эпизоды острой крапивницы повторялись более 5 раз, тогда как у 1/4 детей имел место лишь один эпизод. На искусственном вскармливании находилось 33,3% детей с пищевой аллергией, у которых не было отмечено крапивницы, тогда как дети с атаками крапивницы в 43,8% случаев переводились на искусственное вскармливание. Наследственная предрасположенность по атопии выявлена у 3/4 детей в обеих группах.

Ключевые слова: пищевая аллергия, острая крапивница, дети, дошкольный и школьный возраст.

FOOD ALLERGY IN CHILDREN OF YOUNGER AGE WITH ACUTE URTICARIA

© Tatyana I. Legonkova, Raisa Y. Meshkova, Anna E. Ochkurenko, Olga N. Shtykova

Smolensk State Medical University. 214019, Smolensk, Krupskaya st., 28.

Contact Information: Tatyana I. Legonkova — doctor of Medical Sciences, Professor. E-mail: legonkova@yandex.ru

Summary. A survey of parents of 378 first-grade pupils in Smolensk was conducted. Symptoms of food allergies were detected in 55 children (14.6%), of which 39 children (70.9%) showed symptoms of food allergies without episodes of acute urticaria; whereas 16 children (29.1%) had episodes of acute urticaria. Clinical manifestation of food allergy was more often observed in children under 3 months of age and older than 1 year of life. In most children with food allergies, acute urticaria first occurred before the age of 1 year, or from 3 to 5 years. Almost half of the children, had episodes of acute urticaria more than 5 times, while 1/4 of the children had only one episode. 33.3% of children with food allergies but without urticaria were on artificial feeding, while children with attacks of urticaria were transferred to artificial feeding in 43.8% of cases. More full-term babies were born. Hereditary predisposition for atopy was detected in 3/4 of children in both groups.

Key words: food allergy, acute urticaria, children, preschool and school age.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Стремительный рост числа аллергических заболеваний в мире, особенно среди детей, делает эту проблему одной из важнейших в педиатрии. Распространенность аллергических за-

болеваний в настоящее время достигла эпидемического уровня, что вызывает серьезную озабоченность мирового сообщества [1]. Данные о частоте аллергических заболеваний значительно варьируют. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проявле-

ния пищевой аллергии встречаются в среднем у 2,5% населения. Проблема наиболее актуальна в младенческом и раннем детском возрасте. Симптомы пищевой аллергии в анамнезе отмечаются у 17,3% детей. По данным эпидемиологических исследований, распространенность аллергических заболеваний у детей и подростков составляет от 25 до 40% [1, 2, 3, 4].

Высокие цифры связывают со снижением толерантности взрослого и детского населения к чужеродным антигенным субстанциям вследствие взаимодействия генетических и меняющихся факторов окружающей среды с последующим развитием сенсибилизации организма. Среди средовых факторов большое влияние имеют нерациональное питание, экологическое неблагополучие и загрязнение окружающей среды химическими соединениями, стрессы, избыточная масса тела, активное и пассивное курение [2].

Выявление генных связей с клиническими вариантами аллергических заболеваний и установление взаимосвязи с семейной предрасположенностью является одним из приоритетных научных направлений исследований в настоящее время.

Наиболее распространенными аллергическими (атопическими) заболеваниями у детей являются аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма. Однако в последние годы отмечается тенденция к росту распространенности крапивницы, возникающей остро и быстро, приобретающей хроническое течение [2, 3, 4].

Крапивница— это заболевание, которое характеризуется появлением волдырей, или ангиоотечков, и включает несколько типов: острая и хроническая. Одним из вариантов крапивниц является острая спонтанная крапивница, длительность которой составляет менее 6 недель, чаще в пределах 2–3 недель [3]. При острой крапивнице у детей до 10-летнего возраста установлена достоверная ассоциация с аллергической сенсибилизацией к пищевым продуктам (коровье молоко, орехи, соя, пшеница и другие) [4]. Атаки острой крапивницы могут быть идиопатическими (спонтанными) в 30–50% случаев. Следует особо подчеркнуть, что в последние годы участились случаи крапивницы у детей младших возрастов, причем у детей до 6-ти месячного возраста крапивница в 100% случаев острая, а у детей от 6-ти месяцев до 2-х лет острая крапивница встречается в 85% случаев. У более старших детей на долю острой крапивницы приходится до 60% случаев [5]. Согласно литературным данным острая спонтанная крапивница в 20% случаев имеет аллергическую природу и возникает, как IgE опосредованная ре-

акция на пищевые и лекарственные аллергены [6]. В ряде случаев острая крапивница протекает тяжело и требует лечения в отделениях интенсивной терапии и реанимации, причем в 7,4% триггерами являются пищевые продукты [7].

Целью исследования явилось изучение характера пищевой аллергии и пищевой непереносимости в анамнезе у детей младшего школьного возраста и ее роли в индукции острой крапивницы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение пищевой аллергии у детей с крапивницей проведено по материалам анкетирования родителей детей младшего школьного возраста. Анкетирование родителей учащихся первых классов, проводилось в трех школах, расположенных в разных регионах г. Смоленска. Всего было изучено 378 анкет. По результатам анализа анкет симптомы пищевой аллергии встречались у 55 детей (14,6%). Дети были разделены на 2 группы: первая группа включала 16 детей (29,1%) с симптомами острой крапивницей, триггером которой являлась пища, 2 группа — 39 детей (70,9%) с пищевой аллергией без симптомов острой крапивницы. Средний возраст детей в 1 группе составил $7,5 \pm 0,39$ лет, а во 2 группе — $7,75 \pm 0,45$ лет. Достоверных различий по возрасту и полу среди обследованных детей не выявлено ($p > 0,05$). Дети обеих групп были сопоставимы социальному статусу и условиям проживания.

Проанализированы различные параметры, включая длительность грудного вскармливания, сроки введения прикормов, манифестацию пищевой аллергии, наследственную отягощенность по атопии. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением стандартного пакета статистических программ Statistica 6.0; SPSS21.0; Microsoft Excel 2013, с расчетом средней величины исследуемых показателей (M), их стандартного отклонения (σ), ошибки средней (m). Для статистической оценки уровня достоверности (p) различий значений параметров в группах использовался t — критерий Стьюдента и критерий Chi-square (X^2). Проводилось вычисление 95% доверительного интервала. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования нами установлено, что симптомы пищевой аллергии встречались у 55 детей (14,6%), острая крапивница — у 4,23% детей. Среди обследо-

ванных детей с пищевой аллергией у 16 детей (29,1%) имели место эпизоды острой крапивницы, у 39 детей (70,1%) пищевая аллергия не сопровождалась крапивницей.

В 1 группе детей манифестация острой крапивницы приходилась на различные возрастные периоды. Так, в возрасте до 1 года острая крапивница впервые возникла у 37,5% детей, с 3-х до 5 лет — у 43,7% детей, старше 5 лет — у 18,8% детей. Следует обратить внимание, что у детей в возрасте с 1 до 3 лет не выявлено случаев острой крапивницы, индуцированной пищей. В тоже время обращает на себя внимание, что до 1 года возникновение острой крапивницы довольно частая патология, спровоцированная пищевыми продуктами, прежде всего, коровьим молоком. Но наибольший процент острых крапивниц приходится на возраст от 3-х до 5 лет, что может быть связано с более широким спектром пищевых продуктов, употребляемых детьми в этом возрасте.

Нами выявлено, что острая крапивница, индуцируемая пищей, у детей носит эпизодический характер и довольно редко представлена одним эпизодом. В частности, только у 25% детей острая крапивница была выявлена единожды, тогда как, у 37,5% обследованных имело место от 2-х до 5 эпизодов и больше 5 эпизодов — у 43,8% детей.

Выявление причинно-значимых пищевых аллергенов у детей с крапивницей в реальной клинической практике не всегда проводилось с использованием кожного тестирования и лабораторных методов исследования. Косвенным подтверждением недостаточного аллергообследования у детей является тот факт, что верифицированный диагноз пищевой аллергии, установленный врачом аллергологом — имму-

нологом был зафиксирован только у 7 детей (43,8%), из которых в возрасте до 1 года диагноз пищевой аллергии подтвержден 3 детям (18,8%), от 1 года до 2 лет — одному ребенку (6,3%), с 2-х до 5 лет — 2 детям (12,5%), старше 5 лет — 1 ребенку (6,3%).

Во 2 группе верифицированный диагноз пищевой аллергии был установлен только у 18 детей (46,1%), из которых в возрасте до 1 года диагноз пищевой аллергии подтвержден 7 детям (17,9%), от 1 года до 2 лет — 3 детям (7,7%), с 2-х до 5 лет — 5 детям (12,8%), старше 5 лет — 3 (7,7%).

Комплексное аллергологическое обследование, включающее проведение кожных проб и определение аллергенспецифических IgE-антител к причинно-значимым аллергенам было проведено в 1 группе у 6 детей (37,5%), а у 1 ребенка (6,3%) — только исследование *in vitro*; во 2-й группе было проведено 13 детям (33,3%), 5 детям (12,8%) было проведено исследование *in vitro*. Во всех других случаях диагноз пищевой аллергии основывался на клинко-anamnestической оценке симптомов, имевших место при употреблении продуктов. Почти половина обследованных детей (7 детей — 43,8%) в 1-й группе находилось на гипоаллергенной диете, тогда как во 2-й группе — 12 детей (30,8%).

В патогенезе аллергических заболеваний одним из факторов возникновения является наследственная отягощенность по атопии. В 1-й группе у 12 детей (75%) с острой крапивницей была установлена аллергопатология либо у родителей, либо других родственников (бабушки, дедушки, тети, дяди, двоюродные братья и сестры), тогда как во 2-й группе соответственно у 27 детей (69,2%) (табл. 1).

Таблица 1

Процентное распределение детей с пищевой аллергией по отдельным параметрам на первом году жизни

Признак	Пищевая аллергия + острая крапивница				Пищевая аллергия			
	n	%	95% ДИ	p	n	%	95% ДИ	p
Наследственная отягощенность по атопии	12	75,0	53,8–96,2	<0,05	27	69,2	54,7–83,7	<0,05
Доношенные дети	14	87,5	71,3–103,7	<0,05	30	76,9	63,6–90,1	<0,05
Грудное вскармливание:	5	31,3	8,6–54,1	<0,05	9	23,1	9,9–36,3	<0,05
	До 1 мес.	4	25,1	3,9–46,3	13	33,3	18,5–48,1	<0,05
	От 2-х до 6 мес	5	31,3	8,6–54,1	14	35,9	20,8–50,9	<0,05
От 7 до 12 мес. и старше								
Введение прикормов:	11	68,82	46,1–91,5	<0,05	20	51,3	35,6–66,9	<0,05
	До 6 мес	5	31,3	8,6–54,1	15	38,5	22,5–54,5	<0,05
	После 6 мес.	-	-	-	4	10,3	0,8–19,8	<0,05
Неизвестный статус								
Искусственное вскармливание	7	43,8	19,5–68,1	<0,05	13	33,3	18,5–48,1	<0,05

Что касается вскармливания детей, имеющих острую крапивницу в анамнезе, то следует отметить, что на грудном вскармливании до 1 месяца находились 5 детей (31,3%), до 6 месяцев — 4 ребенка (25%), до 1 года — 5 детей (31,3%). На искусственное вскармливание было переведено 7 детей (43,8%), причем 5 из них (31,3%) в раннем возрасте, начиная с 1 месяца жизни. Прикормы были введены до 6 месяцев у 11 детей (68,8%), после 6 месяцев — у 5 детей (31,2%). Дети с симптомами пищевой аллергии без острой крапивницы находились на грудном вскармливании до 1 месяца — 9 детей (23,1%), до 6 месяцев — 13 детей (33,3%), до 1 года — 14 детей (35,9%). На искусственное вскармливание было переведено 13 детей (33,3%), причем 9 из них (23,07%) с 1 месяца жизни. Прикормы были введены до 6 месяцев у 20 детей (51,3%), после 6 месяцев — у 15 детей (38,5%), у 4 детей — неизвестный статус.

Клинические симптомы пищевой аллергии, а именно, кожные симптомы, такие как гиперемия щек, зудящая сыпь на туловище и конечностях, расчесы, корочки, мокнутие и другие возникли у детей до 3 месяцев в 1 группе у 9 детей (56,3%), во 2 группе у 13 детей (33,3%); с 4 до 6 месяцев — в 1 группе — у 3 детей (18,8%), во 2 — у 8 (25,0%); с 7 месяцев до 12 месяцев — в 1 группе у 1 ребенка (6,3%), во 2 — у 6 детей (15,4%); после 1 года в 1 группе — у 1 ребенка (6,3%), во 2–11 детей (28,2%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, распространенность пищевой аллергии среди обследованных детей младшего возраста составляет 14,6%, распространенность острой крапивницы — 4,23%. Манифестация острой крапивницы, триггером которой является пищевая аллергия или пищевая непереносимость, чаще встречается в возрасте до 1 года и в возрасте с 3 до 5 лет.

Наследственная предрасположенность по атопии выявлена чаще у детей, имеющих в анамнезе эпизоды острой крапивницы, вызванной пищевой аллергией, чем у детей, имеющих в анамнезе только пищевую аллергию. Дети с пищевой аллергией чаще находились на искусственном вскармливании.

Для достижения контроля над течением аллергических заболеваний у детей важную роль имеет раннее выявление причинно значимой сенсibilизации, триггерных факторов и составление на этой основе индивидуальных терапевтических факторов и составление и профилактических программ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ранджит К.Ч. Пищевая аллергия и непереносимость пищевых продуктов, роль диеты в раннем возрасте. Актуальные проблемы аллергии в педиатрии. Педиатрия. Проблемы XXI века. Под редакцией Н.А. Геппе. Энциклопедия систем жизнеобеспечения. Издательство ЮНЕСКО. 2018; 2: 29–40.
2. Ревякина В.А. Актуальные проблемы аллергии в педиатрии. Педиатрия. Проблемы XXI века. Под редакцией Н.А. Геппе. Энциклопедия систем жизнеобеспечения. Издательство ЮНЕСКО. 2018; 2: 40–59.
3. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018; 73: 1393–1414.
4. Пампура А.Н., Варламов Е.Е. Клиническое значение пищевых аллергенов животного происхождения. Российский аллергологический журнал. 2019; 16(1): 29–35.
5. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(1): 41–58.
6. Sabroe R. Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014; 34: 11–21.
7. Losappio L., Heffler E., Bussolino C., et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(2): 147–50.

REFERENCES

1. Randzhit K.CH. Pishchevaya allergiya i neperenosimost' pishchevykh produktov, rol' diyeti v rannem vozraste. [Food allergies and food intolerances, the role of diet at an early age] Aktual'nyye problemy allergii v pediatrii. Peditriya. Problemy XXI veka. Pod redaktsiyey N.A. Geppe. Entsiklopediya system zhizneobespecheniya. Izdatel'stvo YUNESKO. 2018; 2: 29–40. (in Russian).
2. Revyakina V.A. Aktual'nyye problem allergii v pediatrii. [Actual problems of allergy in pediatrics]. Peditriya. Problemy XXI veka. Pod redaktsiyey N.A. Geppe. Entsiklopediya system zhizneobespecheniya. Izdatel'stvo YUNESKO. 2018; 2: 40–59. (in Russian).
3. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018; 73: 1393–1414.
4. Pampura A.N., Varlamov Ye.Ye. Klinicheskoye znachenie pishchevykh allergenov zhivotnogo proiskhozhdeniya. [The clinical significance of food allergens of animal origin]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal*. 2019; 16(1): 29–35. (in Russian).
5. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(1): 41–58.
6. Sabroe R. Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2014; 34: 11–21.
7. Losappio L., Heffler E., Bussolino C., et al. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(2): 147–50.

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

© Ирина Игоревна Иванова, Ольга Борисовна Федерякина,
Татьяна Александровна Расторгуева, Анна Андреевна Ильина

Тверской государственный медицинский университет. 170100, г. Тверь, Советская ул., 4

Контактная информация: Ирина Игоревна Иванова — к. м. н., доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета. E-mail: drabador@yandex.ru.

Резюме. В статье приводятся современные данные о редком наследственном заболевании Ниманна-Пика тип С, относящемся к лизосомным болезням накопления. Рассказывается об основных клинических проявлениях разных возрастных форм заболевания. Информация иллюстрируется клиническим примером возникновения болезни Ниманна-Пика в семье, где часть детей являются носителями патологического гена, часть больны.

Ключевые слова: болезни накопления, болезнь Ниманна-Пика тип С, гепатомегалия, желтуха, дети

FAMILY CASE OF HEREDITARY PATHOLOGY

© Irina I. Ivanova, Olga B. Federyakina, Tatyana A. Rastorgueva, Anna A. Ilyina

Tver State Medical University. 170100, Tver, Sovetskaya st., 4.

Contact information: Irina I. Ivanova — candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics. E-mail: drabador@yandex.ru.

Summary. The article provides up-to-date data on the rare hereditary Niemann-Pick disease type C, which is related to lysosomal accumulation diseases. It describes the main clinical manifestations of different age-related forms of the disease. The information is illustrated by a clinical example of the occurrence of Niemann-Pick disease in a family where some children are carriers of the pathological gene, some are sick.

Keywords: accumulation diseases, Niemann-Pick disease type C, hepatomegaly, jaundice, children.

В XXI веке педиатры все чаще сталкиваются с разными вариантами наследственной патологии. Тщательный анализ семейного анамнеза нередко помогает в установлении диагноза. В областную детскую клиническую больницу г. Твери обратилась семья с детьми разного возраста.

Родители находятся в близкородственном браке. В семье родилось 5 детей, двое из них в возрасте 5 и 16 лет здоровы. Первый мальчик умер в 2001 г. в 2 месяца от недиагностированного заболевания, проявлявшегося гепатоспленомегалией, желтухой, геморрагическим синдромом.

Девочка 6 лет в периоде новорожденности перенесла желтуху, расцененную как гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС с синдромом угнетения, парез лицевого нерва справа. С 2 месяцев диагностирована двухсторонняя сенсоневральная тугоухость 4 степени. С 3 месяцев на ЭКГ у этого же ребенка выявлен первичный синдром удлиненного интервала QT (синдром Джарвела-Ланге-Нильсона), по поводу которого в 5 лет проведена селективная левосторонняя симпатэктомия. Перенесла несколько раз пневмонию, судорож-

ный синдром. Госпитализирована в 6 лет по поводу тяжелой двусторонней пневмонии, потери сознания, тонико-клонических судорог неуточненного генеза. Находилась в РАО на ИВЛ 5 дней. Объективно глухота, задержка речевого развития, не говорит. Отстает в физическом развитии: вес 16,5 кг (2 коридор), рост 102 см (1 коридор). ЭхоКГ: недостаточность митрального клапана 2–3 степени, дилатация левого желудочка и левого предсердия. ЭКГ: удлинение интервала QT +0,18 сек, снижение процессов реполяризации в миокарде. После выздоровления постоянно получает конкорд, финлепсин. Предложена кохлеарная имплантация.

Девочка 5 месяцев от 5-х родов, в 36 недель произведена родостимуляция в связи с резким ростом антирезусных антител (группа крови мамы I (0) Rh-отрицательная, девочки I (0) Rh-положительная). Масса при рождении 2470 г, длина тела 47 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. С рождения желтуха, билирубин 128 мкмоль/л за счет непрямой фракции 98 мкмоль/л. Диагностирована гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, перинатальное поражение ЦНС, синдром мышечной гипотонии, ВПС (ДМЖП мышечный, щелевидный). Девочка на разных этапах находилась на стационарном лечении. За первые 3 месяца жизни желтуха наросла, уровень общего билирубина составил 350–406 мкмоль/л, прямой 118 мкмоль/л, повысились щелочная фосфатаза, АсТ, снизился общий белок до 46 г/л. Ребенок и мать обследованы на гепатиты, цитомегаловирусную инфекцию, герпес-вирусы, токсоплазмоз, ВИЧ, RW — результат отрицательный. Исключена хирургическая патология, болезни крови. В 3 мес. диагностированы синдром холестаза с низкой гамма-глутаминтрансферразой, цирроз печени, портальная гипертензия, асцит, синдром печеночно-клеточной недостаточности, вторичный синдром удлиненного интервала QT. В это время девочка весила 4050 г, состояние расценивалось как тяжелое, ЧДД 56 в мин, ЧСС 116 в мин, положительный симптом Грефе. Имелись выраженная иктеричность кожных покровов с зеленоватым оттенком, венозная сеть на животе, живот увеличен в объеме, печень +5 см, плотная, бугристая, селезенка пальпировалась в малом тазу. Заподозрено наследственное нарушение обмена веществ, в том числе митохондриальная патология и недостаточность карнитина, в связи с чем взяты анализы крови на дефицит альфа-1-антитрипсина, болезни Ниманна-Пика тип С, анализы мочи на желчные кислоты, проведено генети-

ческое исследование на соответствующие мутации. По результатам обследования диагностирована болезнь Ниманна-Пика тип С, перинатальная форма.

В настоящее время ребенку 5 месяцев, у нее цирроз печени с выраженной биохимической активностью, декомпенсированный, коагулопатия, асцит, портальная гипертензия, печеночная недостаточность, гипераммониемия, синдром гиперспленизма, тромбоцитопения, анемия 2 степени, белково-энергетическая недостаточность 3 степени, задержка психомоторного развития. Получает лечение преднизолон, лазикс, верошпирон, аспаркам, урсофальк, инфузионную терапию, включающую цитофлавин, гордокс, гепарин, аминовен, электролиты, другие средства. Рекомендовано продолжить стационарное лечение, от которого мать отказалась.

Болезнь Ниманна-Пика (англ. Niemann-Pick disease) — это наследственное заболевание, вызванное нарушением обмена жиров, относится к лизосомным болезням накопления. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Различают три варианта заболевания: типы А, В и С. При типе С имеет место мутация в гене NPC1 (в 95% случаев, размещен в хромосоме 18) или в гене NPC2 (около 5% случаев, размещен в хромосоме 14), что ведет к нарушению регуляции внутриклеточного транспорта (trafficking) липидов, накоплению холестерина и гликофинголипидов в разных тканях организма. Патологическое накопление сфингомиелина происходит в лизосомах клеток печени, селезенки, лёгких, костного и головного мозга [1, 2, 3].

Клинически заболевание проявляется системными, неврологическими и психическими симптомами. Указанные симптомы могут возникать в разном возрасте, но чаще всего в детском. В зависимости от сроков появления первых жалоб выделяют формы заболевания: перинатальную, раннюю и позднюю младенческие, юношескую и взрослую. Системные проявления включают гепатоспленомегалию, цирроз печени и связанные с этим симптомы, реже поражение легких.

Прогрессирующие нейродегенеративные изменения проявляются мышечной гипотонией, эпилептическими судорожными приступами, отставанием в нервно-психическом развитии, окуломоторными нарушениями, пр. Нарушение движений глазных яблок в вертикальном направлении — патогномичный признак болезни Ниманна-Пика тип С [4, 5, 6]. Распространённым симптомом, поражающим конечности и мимическую мускулатуру, является

дистония, довольно часто сочетающаяся с атаксией и характеризующаяся постепенным прогрессированием. Присоединение атаксических нарушений, как правило, происходит после появления дистонии. Атаксия является следствием повреждения нейронов мозжечка и сопровождается замедленностью движений. Сенсоневральная тугоухость часто встречается на практике, но опубликованные сообщения о связи данного поражения с болезнью Ниманна-Пика немногочисленны.

Когнитивные нарушения манифестируют у детей задержкой нормального умственного развития или умственной ретардацией. Как правило, достигая определённой стадии, развитие ребёнка останавливается и начинается прогрессирующая деградация. К замедлению когнитивной деятельности может приводить изменение белого вещества, вызывающее нарушение лобно-подкорковых связей. Психозы представлены бредом, дезориентированностью, галлюцинациями, расстройствами мышления. Психические проявления обычно возникают у подростков или взрослых, часто остаются резистентны к терапии [7].

Учитывая данные о проявлениях болезни Ниманна-Пика тип С, можно проанализировать ситуацию в обследованной семье. Следует отметить, что всем sibсам было сделано генетическое исследование. Оказалось, что все они являются носителями мутации в гене NPC1.

Первый ребенок, по всей видимости, имел перинатальную форму болезни Ниманна-Пика тип С, от которой и умер. Имевшиеся у него симптомы были проявлением сформировавшегося цирроза печени, печеночной недостаточности. Мама не упоминала признаки поражения ЦНС, но, скорее всего, они тоже имелись.

Девочка 6 лет — носитель мутации в гене NPC1, считается здоровой по болезни Ниманна-Пика. Тем не менее, мы видим у нее потенциальные симптомы данного заболевания: рецидивирующий судорожный синдром, сенсоневральную тугоухость 4 степени, отставание в физическом и нервно-психическом развитии, поражение периферической нервной системы и резко выраженные нарушения проводимости сердца. Возможно, не все люди, имеющие патологический ген, являются бессимптомными носителями, и данные клинические симптомы являются проявлением каких-то частичных или малых форм заболевания.

Девочка 5 месяцев имеет классическую форму болезни Ниманна-Пика тип С с ранним возникновением желтухи, поражением печени, селезенки, нервной системы. Заболевание под-

тверждено генетически наличием мутации в гене NPC1. К сожалению, в данном случае прогноз развития заболевания неблагоприятный. Проводится патогенетическое и симптоматическое лечение. Показаний для назначения субстрат-редуцирующей терапии в настоящее время нет, т.к. на первом плане у ребенка висцеральные симптомы, на которые данная терапия не действует. Препарат Миглустат (N-butyldeoxynojirimycin), выпускаемый под коммерческим названием «Завеска» (Actelion Pharmaceuticals Ltd., Швейцария), является N-алкилированным иминосакхаром, конкурентно ингибирующим глюкозилцерамидсинтазу, катализирующую первый этап синтеза большинства гликосфинголипидов, уменьшая их аккумуляцию в клетке. Приём миглустата оказывает положительное влияние на глазодвигательные нарушения, улучшает функцию глотания, ведёт к регрессу двигательных нарушений, увеличивая качество и продолжительность жизни пациентов.

Критерии постановки диагноза болезни Ниманна-Пика тип С были сформулированы в 1997 г. М.Т. Vanier. Признаки, настораживающие в отношении данной лизосомальной болезни накопления, представлены сочетанием неврологических, психических, а также висцеральных расстройств, а именно неонатальное поражение печени, водянка плода, лёгочные инфильтраты; гипотония мышц у новорождённых; комбинация вертикального надъядерного паралича взора с дизартрией, дистонией, атаксией, эпилептическими приступами, геластической катаплексией и психическими расстройствами. При выявлении хотя бы части из этих симптомов, при отягощенном семейном анамнезе педиатры, неврологи и другие специалисты должны обязательно провести дифференциальную диагностику с болезнью Ниманна-Пика тип С, организовав генетическое исследование, консультации узких специалистов с привлечением по возможности сотрудников Федеральных центров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куцев С.И., Захарова Е.Ю., Новиков П.В., Семячкина А.Н., Воинова В.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика, тип С. М.: 2015.
2. Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К., Подклетнова Т.В., Мамедъяров А.М. Рекомендации по диагностике и тактике ведения болезни Ниманна-Пика тип С. Педиатрическая фармакология. 2012; 9(6): 61–71.

3. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M., Widner H., Wijburg F., Patterson M. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Ниманна-Пика тип С. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (1): 16–24.
4. Намазова-Баранова Л.С., Высоцкая Л.С., Мамедъяров А.М., Маргиева Т.В., Вашакмадзе Н.Д., Геворкян А.К. Болезнь Ниманна-Пика тип С — путь к эффективной терапии через своевременную диагностику. Педиатрическая фармакология. 2011; 8 (6): 114–8.
5. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M.T., Widner H., Wijburg F.A., Patterson M.C. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Нимана-Пика тип С. Молекулярная генетика и метаболизм. 2009; 98: 152–65.
6. Новикова Е.С., Котов А.С. Болезнь Ниманна-Пика, тип С. Неврологический журнал. 2017; 5: 237–43.
7. Patterson M.C., Hendriksz C.J., Walterfang M., Sedel F., Vanier M.T., Wijburg F. et al. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Нимана-пика типа С: обновление. Молекулярная генетика и метаболизм. 2012; 106(3): 330–44.
- komendacii po diagnostike i taktike vedeniya bolezni Nimanna-Pika tip C. [Recommendations for the diagnosis and management of Nimann — Peak type C disease]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (6): 61–71. (in Russian).
3. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M., Widner H., Wijburg F., Patterson M. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna-Pika tip C. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2010; 7 (1): 16–24.
4. Namazova-Baranova L.S., Vysockaya L.S., Mamedyarov A.M., Margieva T.V., Vashakmadze N.D., Gevorkyan A.K. Bolezn' Nimanna-Pika tip C — put' k effektivnoj terapii cherez svoevremennuyu diagnostiku. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011; 8 (6): 114–118.
5. Wraith J.E., Baumgartner M.R., Bembi B., Covanis A., Levade T., Mengel E., Pineda M., Sedel F., Topcu M., Vanier M.T., Widner H., Wijburg F.A., Patterson M.C. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimana-Pika tip C. [Nimann-Peak Type C Disease — A Way to Effective Therapy Through Timely Diagnosis]. *Molekulyarnaya genetika i metabolizm*. 2009; 98: 152–165. (in Russian).
6. Novikova E.S., Kotov A.S. Bolezn' Nimanna-Pika, tip C. [Nimann — Peak disease, type C]. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2017; 5: 237–243. (in Russian).
7. Patterson M.C., Hendriksz C.J., Walterfang M., Sedel F., Vanier M.T., Wijburg F. et al. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimana-pika tipa S: obnovenie. [Recommendations for the diagnosis and treatment of Nyman-peak type C disease: update]. *Molekulyarnaya genetika i metabolizm*. 2012; 106(3): 330–344. (in Russian).

REFERENCES

1. Kucev S.I., Zaharova E.YU., Novikov P.V., Semyachkina A.N., Voinova V.YU., dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu bolezni Nimanna-Pika, tip C. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Nimann-Peak disease, type C]. M.: 2015. (in Russian).
2. Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L.S., Gevorkyan A.K., Podkletnova T.V., Mamedyarov A.M. Re-

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВ (IL-10 И IL-13) ПУПОВИННОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

© Елена Александровна Бойцова¹, Тамара Васильевна Косенкова¹,
Ирина Евгеньевна Зазерская¹, Валерия Павловна Новикова², Ольга Петровна Гурина²,
Ольга Николаевна Варламова², Александр Евгеньевич Блинов²,
Наталья Михайловна Богданова², Ольга Вольдемаровна Лаврова³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Тамара Васильевна Косенкова — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. E-mail: ilya236@yandex.ru

Резюме. В последние годы отмечается значительный рост распространенности аллергопатологии у детей. При этом атопические заболевания, дебютируя в раннем возрасте, отличаются более тяжелым течением и ростом коморбидности. В настоящее время известно, что тип иммунного ответа связан с вариантом активации и дифференцировки нативных CD4 Т-клеток в эффекторные и зависит от цитокинов, индукция которых регулируется главным образом антигеном. В норме внутриутробно дифференцировка Т-лимфоцитов смещена в сторону Th2-иммунного ответа для обеспечения нормального протекания беременности. В постнатальном периоде при активном участии микробиоты Th2-иммунный ответ в условиях антигенной стимуляции должен переключаться на Th-1. Активация Th1 лимфоцитов, секретирующих IL-2 и IFN- γ , ведет к развитию клеточного типа ответа и у лиц, не имеющих наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям, на воздействие аллергенов происходит пролиферация Т-хелперов типа 1 с продукцией специфических для каждого аллергена IgG-антител. У детей с наследственной предрасположенностью к атопическим реакциям продолжает нарастать количество Th2-клеток, которые во время беременности могли встречаться с материнскими аллергенами вследствие их прохождения через плаценту. Иммунный ответ Th2-типа контролируется в основном IL-4 и IL-13, которые аутокринно стимулируют дифференцировку наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в Th2-клетки, синтезирующие IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 и IL-25 и опосредующие стимуляцию преимущественно гуморального звена иммунитета через усиление продукции IgE, IgG4 и IgA антител. Клетками партнёрами для Th2-типа иммунного ответа являются тучные клетки, базофилы и эозинофилы, активация которых приводит к развитию воспалительного процесса с выраженным вазоактивным компонентом и экссудацией. Лица, генетически предрасположенные к атопии, реагируют на аллергены быстрой пролиферацией Th2 лимфоцитов, которые секретируют цитокины, ускоряющие синтез IgE-антител.

Ключевые слова: цитокины, пуповинная кровь, бронхиальная астма, аллергия, иммунный ответ, атопия.

FEATURES OF CYTOKINES (IL-10 AND IL-13) OF CAMBRID BLOOD IN CHILDREN BORN FROM MOTORS WITH BRONCHIAL ASTHMA

© Elena A. Boytsova¹, Tamara V. Kosenkova¹, Irina E. Zazerskaya¹, Valeria P. Novikova², Olga P. Gurina², Olga N. Varlamova², Alexander E. Blinov², Natalya M. Bogdanova², Olga V. Lavrova³

¹ V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, St. Petersburg, ul. Akkuratova, 2

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

³ First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact Information: Tamara V. Kosenkova — doctor of medical Sciences, Professor of the Department of children's diseases of the National medical research center. V.A. Almazov. E-mail: ilya236@yandex.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Образцы пуповинной крови брали у 22 доношенных детей, рожденных от матерей, страдающих БА. Группу сравнения составили 66 детей, рожденных от матерей без аллергии. Соотношение мальчиков и девочек в изучаемых группах было одинаковым. Средний возраст матерей в группах не отличался ($31,26 \pm 2,32$ лет и $32,87 \pm 2,03$ лет; $p > 0,05$). Уровень цитокинов (TNF- α , TGF- β 1, IL-18, IL-13, IL-10 и IFN- γ) определяли количественно методом IFA. Статистическая обработка данных производилась с использованием лицензионных компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 12. При анализе распределений количественных данных определяли t-критерий Стьюдента. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей, рожденных от матерей, страдающих БА, отмечались более низкие значения IFN- γ в пуповинной крови, однако достоверных отличий нами получено не было. При этом установлено значительное снижение содержания IL-13 ($6,67 \pm 1,6$ пг/мл против $2,0 \pm 0,23$ пг/мл в группе сравнения, соответственно, $p < 0,05$), который продуцируется Т-хелперами, ответственными за индукцию выработки IgE, а также активированными базофилами, тучными, NK- и дендритными клетками и ассоциируется с респираторной аллергией. Так как IL-13 оказывает ингибирующий эффект на продукцию других ЦК, стимулирующих начало воспалительного процесса, его снижение

может расцениваться как фактор длительной персистенции (внутриутробной) воспалительного процесса у ребенка.

Кроме того, было установлено повышение IL-10 ($66,69 \pm 14,5$ пг/мл против $25,52 \pm 3,1$ пг/мл в группе сравнения соответственно, $p < 0,05$), который синтезируется Т- и В-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, снижает активность Th-1 иммунного ответа в большей степени, чем Th-2. Противовоспалительная активность IL-10 проявляется способностью снижать продукцию провоспалительных цитокинов, усиливать продукцию антагониста рецептора IL-1 и уменьшать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, активированным IL-1.

ВЫВОДЫ

Следовательно, у детей, рожденных от матерей с БА, в пуповинной крови отмечается дисбаланс основных противовоспалительных цитокинов: снижение IL-13 и повышение IL-10, что может быть отражением системной реакции организма на локальные повреждения органов и может служить одним из показателей интенсивности и длительности воспалительного процесса, а также прогрессирования заболевания. Учитывая возможный дуализм действия IL-13, его ассоциацию с респираторной аллергией, снижение (потребление) данного цитокина в пуповинной крови можно расценивать как предиктор внутриутробной реализации атопии, в том числе и респираторной. Кроме того, дисбаланс основных противовоспалительных цитокинов может поддерживать активность Th2-иммунного ответа у ребенка в постнатальном периоде.

ИННОВАЦИОННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ. ЕААСИ 2019

© Зоя Васильевна Нестеренко

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Зоя Васильевна Нестеренко — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: zovas@mail.ru

INNOVATIVE DIRECTIONS IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN. EAACI 2019

© Zoya V. Nesterenko

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Zoya V. Nesterenko — MD, professor of the Department of Propaedeutics of childhood diseases with a course of general child care. E-mail: zovas@mail.ru

Актуальность проблемы: 21 век назван ВОЗ «веком аллергии», а саму болезнь — «эпидемией», согласно данным Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), в Европе 150 млн. (20% населения) страдает аллергическими заболеваниями и значимое место среди аллергических заболеваний занимает пищевая аллергия (ПА).

Цель: анализ материалов ведущих специалистов, представленных на конгрессе ЕААСИ 2019 по проблеме ПА.

Материалы: использованы публикации выступлений ведущих специалистов в области алергологии и клинической иммунологии по проблеме ПА.

Результаты: определены наиболее значимые продукты, вызывающие возникновение ПА, однако, выявление и других веществ с высокой алергенной активностью, — продолжается. L. Jongejan (Netherlands) представила сообщение о важной роли профилина и олеозина, входящих в состав фруктов, в арахис при развитии тяжелых аллергических реакций. О значении окружающей среды в изменении характера кишечной микробиоты, снижении пищевой толерантности, эпигенетических механизмах возникновения ПА сообщила в своем докладе K.J. Allen (Australia); а R.B. Canani (Italy) указал на уроки изменяющегося паттерна ПА в связи с

негативным влиянием окружающей среды на эпигенетические механизмы с последующим нарушением толерантности иммунной системы, что приводит к увеличению распространенности, стойкости и тяжести клинических проявлений ПА. M. Fernandez-Rivas (Madrid) в своей презентации показала возможности современной диагностики синдрома FPIES, с тяжелым течением не-IgE-опосредованного варианта ПА, указав при этом на многочисленные невыясненные звенья в развитии этого синдрома. Значению иммуномодуляции в лечении ПА посвящен доклад A. Novak-Wergzyn (New-York, USA). Этапности процесса иммуномодуляции и результатам такой терапевтической тактики при ПА посвятила свое сообщение N. Epstein-Rigbi (Israel). О роли биотерапии, вакцинации в коррекции изменений, возникающих при ПА, задачах, стоящих перед исследователями для решения этой проблемы — доложила K. Nadeau (Stanford, USA).

Выводы: Современные концепции, представленные на ЕААСИ 2019, в изучении иммунологических механизмов ПА, ее клинических проявлений, диагностических и терапевтических подходов с определением фенотипа заболевания, проведение направленной персонализированной терапии, позволяют приблизиться к решению актуальной проблемы человечества.

ДЕФИЦИТ α 1-АНТИТРИПСИНА У ДЕТЕЙ

© Ирина Игоревна Иванова, Ольга Борисовна Федерякина, Анна Андреевна Ильина, Александр Викторович Янковский

Тверской государственный медицинский университет. 170100, г. Тверь, Советская ул., 4

Контактная информация: Ирина Игоревна Иванова — к. м. н., доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета. E-mail: drabador@yandex.ru

α 1-ANTITRIPSIN DEFICIENCY IN CHILDREN

© Irina I. Ivanova, Olga B. Federyakina, Anna A. Ilyina, Alexander V. Yankovsky

Tver State Medical University. 170100, Tver, Sovetskaya St., 4

Contact information: Irina I. Ivanova — candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics. E-mail: drabador@yandex.ru

Дефицит альфа1-антитрипсина — это наследственное заболевание, возникающее в результате нехватки фермента, предотвращающего разрушительное действие протеаз на ткани, в первую очередь, легких и печени. Причиной является мутация гена, расположенного на 14 хромосоме. Она наследуется по аутосомно-рецессивному или кодоминантному типу. Заболеваемость среди жителей Европы составляет 1 на 1500–5000 человек.

Альфа1-антитрипсин относится к белкам острой фазы воспаления, вырабатывается клетками печени. В норме именно за счет него на 90% обеспечивается антипротеазная активность плазмы крови. Альфа1-антитрипсин подавляет активность таких ферментов, как химотрипсин, трипсин, плазмин, тромбин, эластаза, калликреин и коллагеназа. Основной физиологической функцией альфа1-антитрипсина является ингибирование нейтрофильной протеазы, эластазы, гидролизующих структурные протеины. У больного человека фермент не попадает в кровеносное русло, а вместо этого в большом количестве накапливается в месте его синтеза — гепатоцитах. Его избыток повреждает клетки печени и становится причиной возникновения цирроза и гепатоцеллюлярного рака. У детей чаще всего возникает печеночная форма заболевания с появлением симптомов холестаза в первые 4 месяца жизни. Для взрослых типична легочная форма, при которой происходит разрушение межальвеолярных перегородок, возникает хронический obstructивный синдром и эмфизема.

Под нашим наблюдением находился мальчик от 2 срочных родов, масса при рождении

3750 г, длина 54 см. Со 2 суток жизни у него появилась и стала нарастать желтуха, на 2-й неделе стул стал ахоличным, жирным, моча темной. В крови резко увеличился билирубин до 250–300 мкмоль/л за счет прямой фракции, повысились щелочная фосфатаза, трансаминазы. По данным УЗИ и КТ исключены аномалии развития желчевыводящих путей, по лабораторным данным — инфекционные причины. Несмотря на все предпринятые терапевтические меры, желтуха не купировалась. Диагноз установлен после определения в крови уровня альфа-1-антитрипсина. На протяжении 8 месяцев ребенок не температурил, аппетит не нарушался, сохранялась выраженная желтуха. Диагностирован цирроз печени, портальная гипертензия, печеночная недостаточность. Постоянно получал урсодезоксихолевую кислоту, симптоматическую терапию. Предложена консультация в Москве для подбора донора для пересадки печени, но семья отложила поездку.

Вскоре появились полиорганная недостаточность, одышка, асцит. Ребенок в возрасте 9 месяцев госпитализирован в тяжелом состоянии. При осмотре живот резко увеличен в объеме, выражена венозная сеть на передней брюшной стенке, печень +5 см, селезенка +5 см. В 10 месяцев переведен в РАО с признаками цирроза печени, печеночной и почечной недостаточности, двухсторонней пневмонией. В анализах крови прогрессировали анемия до 54 г/л, тромбоцитопения до 22×10^9 , лейкоцитоз до $30\text{--}50 \times 10^9$ с выраженным сдвигом в сторону молодых форм, гипопроотеинемия до 46 г/л. Общий билирубин достиг 582 мкмоль/л,

прямая фракция составила 320 мкголь/л. Мальчик получал питание через зонд по 40 мл. Проводилась инфузионная терапия с коррекцией электролитов, антибактериальная, посиндромная терапия, переливание Эр-массы, ребенок получал увлажненный кислород через лицевую маску. При пункции брюшной полости удалена асцитическая жидкость в объеме 150 мл. Несмотря на все проводимые мероприятия на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома произошли остановка дыхания и кровообращения, ребенок умер в возрасте 10,5 месяцев.

У новорожденных и детей первых месяцев жизни желтуха является частым симптомом. Наряду с врожденными аномалиями развития, инфекционными причинами, заболеваниями крови все чаще встречаются редкие генетические заболевания. Упорный прогрессирующий холестаз с быстрым формированием цирроза печени может быть проявлением дефицита альфа1-антитрипсина, что требует определения уровня данного фермента в крови. Своевременная диагностика данного заболевания, в том числе генетическая повышает шансы на выживание таких пациентов особенно при выполнении трансплантации печени.

СЛУЧАЙ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЛИКОГЕНОВОЙ БОЛЕЗНИ

© Ирина Игоревна Иванова, Татьяна Александровна Расторгуева,
Валентина Васильевна Шкворова, Анна Андреевна Ильина

Тверской государственный медицинский университет. 170100, г. Тверь, Советская ул., 4

Контактная информация: Ирина Игоревна Иванова — к.м.н., доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета. E-mail: drabador@yandex.ru

CASE OF LATE DIAGNOSTICS OF GLYCOGEN DISEASE

© Irina I. Ivanova, Tatyana A. Rastorgueva, Valentina V. Shkvorova, Anna A. Ilyina

Tver State Medical University. 170100, Tver, Sovetskaya St., 4

Contact information: Irina I. Ivanova — candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatrics, Faculty of Pediatrics. E-mail: drabador@yandex.ru

Представляем для ознакомления случай поздней диагностики гликогеновой болезни у ребенка 4 лет. Мальчик родился в срок с весом 3050 г, длиной 50 см. Анамнез жизни не отягощен. Регулярно осматривались педиатром. В 1 год мама заметила у ребенка увеличение живота в объеме, нарушения стула, появились периодические боли в животе. Педиатр предположил, что причиной проблем является пупочная грыжа, рекомендовал ждать до 3 лет для решения вопроса об оперативном лечении. В 3,5 года после возникновения приступа сильных болей в животе обратились к хирургу. При обследовании в стационаре выявлен очаговый атрофический дуоденит, умеренная гепатоспленомегалия, кашицеобразный стул, ИФА крови сомнительный. Исключены болезни крови, инфекционные причины. Диагностирована целиакия, в связи с чем назначена безглютеновая диета, урсофальк. На фоне лечения нарушения стула сохранялись, живот увеличился в объеме. В 4 года печень +5 см, диффузные изменения печени, селезенки, поджелудочной железы. Новый диагностический поиск включал наследственные нарушения обмена белков, жиров, углеводов. Генетическое исследование выявило мутацию в гене PNKA2, ассоциированную с гликогенозом 9а типа. При обследовании в 4,5 года на центральной базе в г. Москва данный диагноз был подтвержден. Объективно физическое развитие по возрасту, рост 101 см, вес 18 кг. Живот увеличен в объеме, печень +6 см, пальпируется край селезенки. По другим органам без патологии. Стул не нарушен. Клинический, биохимический анализы крови, общий анализ мочи — без патологии. Коагулограмма: фибринолитическая активность и ретракция кровяного сгустка повышены. Эла-

стография печени — без патологии. Дуплексное сканирование сосудов портальной системы выявило незначительные изменения паренхимы печени без гемодинамических нарушений, на УЗИ — увеличение размеров желчного пузыря, уплотнение стенок желчных протоков. Ребенку рекомендовано соблюдение диеты с исключением сахара, преобладанием животного белка и дробным питанием, длительный прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты, стационарное обследование не менее 2 раз в году.

Гликогенозы — наследственные болезни, в основе которых лежит генетический дефект производства ферментов, принимающих участие в метаболизме углеводов. Причиной возникновения варианта IXа типа является мутация гена PNKA2, кодирующего $\alpha 2$ -субъединицу печеночной киназы фосфорилазы, что приводит к ее недостаточности в печени. Тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Характерный симптом — гепатомегалия, обусловленная чрезмерным отложением гликогена в гепатоцитах. При других вариантах гликогенозов поражается мышечная ткань, эритроциты, появляется гипогликемия, мышечная слабость, недостаточность различных органов, задерживается моторное развитие и рост. IX типу гликогеноза свойственно относительно мягкое течение, с возрастом симптомы могут редуцироваться.

Таким образом, у ребенка раннего возраста с увеличением печени, отставанием в физическом развитии, гипогликемией и другими возможными симптомами необходимо проводить дифференциальную диагностику с наследственными нарушениями обмена углеводов, в частности гликогенозами.

IFN- γ И ЕГО РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

© Мария Ивановна Ленко, Тамара Васильевна Косенкова

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Контактная информация: Тамара Васильевна Косенкова — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова. E-mail: ilya236@yandex.ru

IFN- γ AND ITS ROLE IN THE FORMATION OF ALLERGIC INFLAMMATION IN CHILDREN

© Maria I. Lenko, Tamara V. Kosenkova

V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, St. Petersburg, ul. Akkuratova, 2

Contact information: Tamara V. Kosenkova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Children's Diseases of the National Medical Research Center named after V.A. Almazova. E-mail: ilya236@yandex.ru

В настоящее время рост аллергических заболеваний среди детей продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем педиатрии, что связано с ранней манифестацией клинических симптомов, утяжелением течения и коморбидным характером патологии. Иммунной системе принадлежит главенствующая роль в развитии различных по тяжести реакций на аллергены через систему цитокинов (ЦК), которые обладают широким спектром биологической активности (регулируют процессы роста, пролиферации, дифференцировки клеток, метаболизм, воспаление, иммунный ответ) и реализуют свой биологический эффект посредством связи с рецепторами, локализующимися на мембранах клеток-мишеней (иммунокомпетентных, эндотелиальных, эпителиальных, гладкомышечных и др.). Вне клетки ЦК могут связываться с циркулирующими рецепторами, которые транспортируют их в очаг поражения. ЦК многофункциональны, универсальны, плеiotропны: одни и те же ЦК могут взаимодействовать с рецепторами разных клеток, а ЦК со сходным строением — оказывать различное биологическое действие; при этом разные в структурном отношении ЦК могут вызывать одинаковый эффект. По механизму действия ЦК делятся на провоспалительные (участвуют в формировании воспалительного ответа — IL2, IL6, IL8, TNF α , IFN- γ и др.); противовоспалительные (уменьшают развитие воспаления — IL4, IL10, TGF β и др.). Соотношение между провоспалительными

и провоспалительными цитокинами является важнейшим в регуляции не только развития воспалительного процесса, но и характера его течения и исхода.

Одним из основных провоспалительных ЦК является IFN- γ , который продуцируется активированными Th1-лимфоцитами и ЕК (CD8⁺). Его синтез регулируется многими цитокинами, в том числе, IL2 и IL12 (стимуляторы синтеза) и IL10 (ингибитор). Одной из важнейших функций IFN- γ является активация эффекторных функций макрофагов (микробицидности и цитотоксичности, продукции цитокинов, супероксидных и нитроксидных радикалов, простагландинов). Кроме того, IFN- γ повышает эффективность презентации антигенов и способствует их распознаванию Т-лимфоцитами, участвует в обеспечении прочной адгезии лимфоцитов к эндотелиальным клеткам в посткапиллярных венах перед их выходом из сосудов (повышает на эндотелиальных клетках экспрессию адгезионных молекул ICAM-1), тем самым повышает проницаемость эндотелия для макромолекул, а также может супрессировать активирующее действие IL2 и IL4 на пролиферацию Th2. В сочетании с TNF- α IFN- γ индуцирует продукцию хемокинов. Описана индукция апоптоза Т- и В-лимфоцитов под влиянием IFN- γ . IFN- γ способен тормозить IL4-индуцируемый эффект на В-лимфоциты, что, в свою очередь, приводит к торможению секреции IgE и экспрессии Fc ϵ RII (рецептор к IgE низкого сродства).

Атопические заболевания (БА, АД) характеризуются преобладанием Th2- иммунного ответа с высоким уровнем продукции IgE и снижением синтеза IFN- γ . При этом ключевую роль в переключении синтеза классов иммуноглобулинов на синтез IgE играют продуцируемые Th2-клетками цитокины — IL-4, IL-13, IL-5 и IL-9, которые кроме усиления синтеза IgE стимулируют также дифференцировку и пролиферацию эозинофилов. Для уменьшения выраженности симптомов атопических заболеваний и снижения IgE антител необходимо

увеличение популяции ЕК, снижение CD23 с увеличением продукции IL-2, IL-12 и особенно IFN- γ . Однако уровень продукции IFN- γ определяется доминированием Th1-иммунного ответа, поэтому при атопических заболеваниях оказывается сниженным, следствием чего является ингибирование тормозящего влияния IFN- γ на клетки, секретирующие противовоспалительные ЦК. Это приводит к интенсивному образованию IgE с последующей их фиксацией на тучных клетках и базофилах и развитию выраженного аллергического воспаления.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Medicine: theory and practice/ Медицина: теория и практика» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР) свидетельство ПИ № ФС77-74239 от 02 ноября 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства

массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес annashapovalova@yandex.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить annashapovalova@yandex.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настояще-

му Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Medicine: theory and practice/ Медицина: теория и практика» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях.
2. Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Medicine: theory and practice/ Медицина: теория и практика» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной,

интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура аннотации: введение (Background), цели и задачи (Purposes and tasks), методы (Materials and methods), результаты (Results), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

3. Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
4. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в приставном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга: Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги: Автор (ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор (ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор (ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кириющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worring A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С. М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013)

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.transliter.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим на сайт, вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т.д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka)

Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mesto izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конф.

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих

условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: annashapovalova@yandex.ru.