

Федеральное государственное автономное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**На правах рукописи**

**Гордеева Ирина Григорьевна**

**АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА И ЛАКТАЗНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата  
медицинских наук

**Научный руководитель**  
доктор медицинских наук  
Макарова Светлана Геннадиевна

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	8
ВВЕДЕНИЕ .....	10
ГЛАВА 1. РОЛЬ ПИТАНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ И ЕГО ПОТЕНЦИАЛ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	23
1.1. Современное состояние проблемы воспалительных заболеваний кишечника у детей.....	23
1.2. Влияние современных факторов питания и образа жизни .....	24
1.3. Особенности влияния различных нутриентов с позиции нутригенетики.....	26
1.4. Пищевая непереносимость и воспалительные заболевания кишечника.....	31
1.4.1. Лактазная недостаточность.....	31
1.4.2. Непереносимость глютена.....	33
1.4.3. Система питания FODMAPs.....	34
1.5. Пищевая аллергия как коморбидная патология при ВЗК.....	37
1.5.1. Клинико-патогенетические параллели при пищевой аллергии и воспалительных заболеваниях кишечника.....	37
1.5.2. Гуморальный иммунный ответ на пищевые антигены .....	41
1.5.3. Тучные клетки кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника.....	43
1.5.4. Роль эозинофилов слизистой оболочки кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника.....	45
1.6. Ключевые проблемы и «белые пятна» в организации питания детей с воспалительными заболеваниями кишечника и персонализированный подход.....	47
1.7. Элиминационные диеты для поддержания ремиссии при воспалительных заболеваниях кишечника.....	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	54

2.1. Объем исследования.....	54
2.2. Характеристика пациентов и дизайн исследования.....	54
2.3. Методы исследования.....	59
2.3.1. Клинические методы исследования .....	59
2.3.1.1. Оценка нутритивного статуса .....	61
2.3.2. Анкетирование детей с ВЗК.....	62
2.3.3. Лабораторные методы исследования .....	62
2.3.4. Определение уровня антител к пищевым белкам .....	64
2.3.5. Генетические методы обследования.....	65
2.3.6. Эндоскопические методы исследования (эзофагогастродуоденоскопия и илеоколоноскопия) .....	67
2.3.7. Качественный экспресс-тест на определение активности лактазы Lactose Intolerance quick test.....	67
2.3.8. Морфологическое исследование биоптатов.....	70
2.3.9. Диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта под контролем уровня фекального кальпротектина.....	71
2.3.10. Назначение индивидуальной диеты.....	72
2.3.11. Методы статистической обработки полученных данных.....	72
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА.....	74
3.1 Общая клиническая характеристика обследованной группы детей.....	74
3.2. Анализ показателей физического развития детей с Болезнью Крона.....	77
3.3. Анализ показателей физического развития детей с Язвенным колитом.....	81
ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИКА ГИПОЛАКТАЗИИ И АНАЛИЗ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ <i>rs182549</i> , <i>rs145946881</i> и <i>rs41525747</i> ГЕНА <i>MCM6</i> У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА .....	88
4.1. Определение активности лактазы.....	88

4.2. Анализ генотипов полиморфных маркеров <b>rs182549</b> , <b>rs145946881</b> и <b>rs41525747</b> гена <i>MCM6</i> .....	90
ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С ВЗК .....	96
5.1. Исследование эффективности применения структурированной анкеты-опросника для выявления пищевой аллергии у детей с ВЗК.....	96
5.2. Анализ анамнестических данных больных с ВЗК и детей из групп сравнения (2 и 3 групп) на основании структурированного опросника.....	96
5.3. Анализ раннего диетологического анамнеза.....	99
5.4. Ранние симптомы, требующие дифференциального диагноза с АБКМ...	100
5.5. Результаты оценки чувствительности и специфичности анкеты.....	103
5.6. Определение уровня специфических антител к пищевым белкам у детей обследованной группы.....	106
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПТАТОВ КИШЕЧНИКА.....	111
ГЛАВА 7. ДИЕТОДИАГНОСТИКА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА И ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА.....	118
7.1. Элиминационная безмолочная диета у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и сопутствующей пищевой аллергией к белкам коровьего молока .....	118
7.1.1. Клинический пример.....	121
7.2. Диагностическое введение молочных продуктов детям с воспалительными заболеваниями кишечника, находящимся на безмолочной диете.....	128
7.2.1. Клинический пример.....	131

7.3. Рекомендации по расширению рациона детям с гиполактазией.....	146
ГЛАВА 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	149
ВЫВОДЫ.....	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	163
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	189

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБКМ – аллергия на белок коровьего молока

АСИТ – Аллерген специфическая иммунотерапия

БК - болезнь Крона

БКМ - Белок коровьего молока

БСА - Бычий сывороточный альбумин

БЭН - белково-энергетическая недостаточность

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ЖКТ- желудочно-кишечный тракт

ЛН – лактазная недостаточность

ПА - Пищевая аллергия

СРК – синдром раздраженного кишечника

УЗИ - ультразвуковое исследование органов брюшной полости

ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России- Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ЯК - язвенный колит

BAZ - z-score индекс массы тела/возраст

βЛГ - β-лактоглобулин

DRACMA - World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's

EAACI - The European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии)

ESPGHAN - The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (Европейское общество педиатров, гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов)

FODMAPs - Fermentable Oligo-, Di-, Mono- saccharides And Polyols (ферментируемые

олиго-, ди-и моносахариды и полиолы)

HAZ - z-score длина тела (рост)/возраст

IgE - Иммуноглобулин E

IgG - Иммуноглобулин G

PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) - педиатрический индекс активности болезни Крона

PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) - педиатрический индекс активности язвенного колита

rs - Коэффициент корреляции Спирмена

sIgE - Специфический иммуноглобулин E

sIgG4 - Специфический иммуноглобулин G4

WAZ - z-score масса тела/возраст

**Термины и определения:**

**Пищевые аллергены** – это любые вещества, чаще всего белковой природы, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ. **Элиминационная диета** – диета с исключением причинно-значимого аллергена. **Диагностическое введение продукта** – диагностическое мероприятие, заключающееся в пробном введении малых количеств ранее исключенного из рациона питания продукта/ов для оценки клинической реакции.

**Неиммунная реакция на пищу** – не связанная с иммунными механизмами гиперчувствительность к пищевым продуктам.

**Пищевая аллергия (ПА)** - это вызванная приемом пищевого продукта патологическая реакция, в основе которой лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не IgE-опосредованные) или их сочетание - реакции смешанного типа).

**Пищевая толерантность** – это способность переносить пищу в результате естественного процесса угасания иммунопатологической реакции на пищу или после периода времени, прошедшего с момента прекращения иммунотерапии

**Пищевая непереносимость** - это реакция организма на пищу без иммунного ответа, схожее по симптомам с пищевой аллергией

**Клиническая ремиссия БК** - отсутствие симптомов БК (соответствует значению Педиатрического Индекса активности БК (PCDAI)

**Клиническая ремиссия ЯК** – отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки;

Клиническая ремиссия – отсутствие клинических симптомов заболевания и воспалительной активности по результатам лабораторных исследований крови (PUCAI <10 баллов)

**Аллергия на белки коровьего молока** - это патологическая реакция, вызванная приемом продуктов, содержащих белки коровьего молока (БКМ), в основе которой



лежат иммунные механизмы (специфические IgE-опосредованные реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные) или их сочетание - реакции смешанного типа)

**Лактазная недостаточность** – это патологическое состояние, которое развивается из-за недостаточности выработки лактазы, фермента необходимого для расщепления молочного сахара (лактозы)

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) представляют собой важную проблему в современной гастроэнтерологии. К группе ВЗК относят болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), а также в последнее время выделяют недифференцируемый колит (НК) [211,29,188, 140].

Последние годы наблюдается рост числа пациентов с этими заболеваниями в мире и в нашей стране, особенно это касается БК [10]. Кроме того, отмечается снижение возраста манифестации этих заболеваний. Пик заболеваемости ВЗК приходится на 2-3 десятилетие жизни, однако 20-30% случаев диагностируют в детском или подростковом возрасте [159,78].

В раннем детском возрасте БК встречается редко, однако протекает очень тяжело, с большим количеством осложнений, основным из которых является синдром мальабсорбции с нарушением нутритивного статуса [211]. Недостаточность питания и задержка роста являются основными внекишечными проявлениями воспалительного заболевания кишечника в детском возрасте и особенно распространены среди пациентов с БК [177]. Изменения нутритивного статуса детей с ВЗК могут наблюдаться как в дебюте заболевания и обострении, так и в стадии ремиссии [9].

Нарушения нутритивного статуса при ВЗК обусловлены рядом причин. Основной является недостаточное поступление питательных веществ в организм ребенка, что происходит в результате снижения всасывательной способности слизистой оболочки из-за воспалительного процесса, или резекции части кишечника; ферментативной недостаточности; снижения аппетита или отказа от приема пищи ввиду возникающих после еды болей в животе, метеоризма, тошноты [60, 120].

Дополнительными факторами, приводящими к белково-энергетической недостаточности (БЭН), являются повышенные потери питательных веществ (хроническая кровопотеря, обусловленная выделением крови с калом, экссудация

кишечником белков плазмы крови), увеличение энергозатрат в связи с развитием системного воспалительного процесса (повышение температуры тела, увеличение частоты пульса и дыхания, синтез белков «острой фазы»)[43].

На этом фоне неоправданное ограничение диеты, неправильно составленный рацион при ВЗК может усугублять дефицит макро- и микронутриентов[175].

Вовлечение желудочно-кишечного тракта в патологический процесс стало основанием для большого количества исследований, изучающих взаимосвязи между питанием и ВЗК, как для профилактики ВЗК, так и для разработки стратегии лечения ВЗК. Выдвигались различные предположения о том, что, ряд симптомов заболевания может быть вызван особенностями диеты пациента. Обсуждался также аллергический механизм в возникновении БК, где триггерными факторами могут служить пищевые продукты (белки коровьего молока, и др.) [106].

Белок коровьего молока (БКМ) – ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста. Пик заболеваемости истинной аллергией к БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2-3% среди грудных детей. В дальнейшем – к 5 годам – примерно у 80% больных развивается толерантность: соответственно, к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1%. [125, 71, 166 ].

Практически любой белковый компонент молока способен вызвать сенсibilизацию, но наиболее часто это:  $\alpha$  - и  $\beta$ -казеины, а также белки альбуминовой фракции -  $\beta$ -лактоглобулин,  $\alpha$ -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и  $\gamma$ -глобулин. Сходство клинической картины ВЗК и гастроинтестинальных форм пищевой аллергии затрудняет ее диагностику у больных с данной патологией и в настоящее время частота аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) у детей с ВЗК не известна и не разработаны клинико-диагностические алгоритмы ее выявления.

Еще одним состоянием, которое вносит вклад в клиническую картину ВЗК и имеет важное значение для определения тактики диетотерапии детей с ВЗК является лактазная недостаточность (ЛН) - состояние, связанное с неполным

расщеплением лактозы (молочного сахара) в тонкой кишке ферментом лактазой, локализованным в мембране щеточной каймы кишечного эпителия [22,117]. Поскольку непереносимость лактозы сопровождается различными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта, включающими боли в животе, метеоризм и диарею, у больных с ВЗК это приводит к трудностям в дифференциальной диагностике и, соответственно, в выборе тактики ведения пациентов [206, 96].

Первичная ЛН обусловлена снижением активности лактазы при сохранной структуре энтероцита. К первичной форме можно отнести транзиторную ЛН недоношенных, врожденную ЛН, ЛН взрослого типа [25]. Врожденная ЛН – редкое заболевание, при котором выявлена мутация в гене LCT, кодирующем синтез лактазы [25]. Наиболее распространенная форма первичной ЛН – первичная гиполактазия взрослого типа. Генетически детерминированное снижение уровня лактазы с возрастом имеет около двух третей населения мира [62].

Вторичная ЛН представляет собой снижение активности лактазы, вследствие повреждения энтероцита на фоне воздействия патогенного фактора (изменяется состояние пристеночного слоя слизистой оболочки, скорость миграции энтероцитов, степень дифференцировки и созревания клеток, состояние гликокаликса).

Диагностика ЛН на современном этапе строится на основе оценки клинической симптоматики, результатов информативных лабораторных тестов, в том числе результатов молекулярно-генетического исследования. «Золотым стандартом» лабораторной диагностики ЛН является определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки [20, 119, 117]. Генетические тесты считаются также полезными для выявления гиполактазии в европейских популяциях, поскольку аллель T-13910, связанная с персистенцией лактазы, в европейских популяциях составляет ~ 86% - 98%, [27,186].

К настоящему моменту в литературе описано лишь единичные исследования по изучению распространенности ЛН среди пациентов с ВЗК, которые опираются

только лишь на клинические симптомы и данные функциональной диагностики [163]. При этом отсутствуют данные генетических исследований в отношении первичной ЛН у детей с ВЗК в Российской Федерации.

В существующих рекомендательных документах [146] подробно изложены принципы организации питания детей при высокой активности заболевания в острый период, когда речь идет о парентеральном, а потом и энтеральном питании.

В период ремиссии ставится вопрос о том, чтобы расширить рацион больному за счет индивидуальной диеты, которая не вызывала бы у него обострения заболевания и способствовала бы сохранению длительной ремиссии и при этом была достаточно разнообразна. Согласно современным представлениям, на этом этапе должен осуществляться персонализированный подход к составлению диетического рациона [127, 146]. Элиминация отдельных продуктов из питания детей должна быть обоснованной, поскольку необоснованное назначение ограничивающих диет влечет за собой неоправданные нутритивные риски. Поэтому актуальным является разработка клинико-диагностических алгоритмов, позволяющих определить наличие или отсутствие определенных форм пищевой гиперчувствительности у пациентов с ВЗК, в том числе ЛН и АБКМ, что позволит осуществить персонализацию диетологических подходов у детей с БК и ЯК в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания.

### **Степень разработанности темы исследования**

Согласно позиционному документу ESPGHAN от 2018 года [146], дети с ВЗК в периоде ремиссии не нуждаются в специальных ограничениях в диете. Однако, наличие у ребенка пищевой аллергии или пищевой непереносимости требует тщательной коррекции питания и составления рациона со специальным подбором продуктов для нутритивной поддержки. Клинико-диагностических алгоритмов для выявления данной патологии и формирования персонализированной диеты не разработано.

В этом же документе [146] была проанализирована доказательная база для различных элиминационных диет, используемых для индукции ремиссии ВЗК, поддержания ремиссии или купирования функциональных симптомов. Были рассмотрены: специальная углеводная диета, диета с частичным энтеральным питанием, «противовоспалительная», гипоаллергенная, полувегетарианская и средиземноморская диета. Эксперты пришли к выводу, что в этой области по-прежнему отсутствуют качественные исследования и требуются клинические исследования для разработки и оценки эффективности элиминационных диет для индукции и поддержания ремиссии при ВЗК. Помимо того, необходимы исследования по изучению статуса питания пациентов с ВЗК в контексте элиминационных диет.

Исследования в области нутригенетики также дают возможность делать заключения о непереносимости отдельных нутриентов и создавать долгосрочные рекомендации по построению рациона. Существует консенсус в отношении того, что на сегодня невозможно создание единой рекомендации и единого решения в отношении питания для пациентов с ВЗК [127, 146].

Таким образом, в настоящее время остается еще много вопросов, связанных с обоснованием индивидуальных элиминационных диет и ведением детей при коморбидности ВЗК и различных форм пищевой гиперчувствительности.

Принимая во внимание многолетний клинический опыт, накопленный в гастроэнтерологическом отделении с гепатологической группой в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по ведению пациентов с данной патологией, необходима разработка диагностических алгоритмов на современной методической основе для решения вопросов, связанных с персонализацией нутрициологической поддержки детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания.

## **Цель исследования**

Разработать клинико-лабораторные алгоритмы диагностики аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности для оптимизации диетотерапии.

## **Задачи исследования**

1. Изучить показатели физического развития детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности.
2. Изучить частоту мальабсорбции лактозы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности с использованием современных качественных экспресс-тестов и молекулярно-генетических методов исследования.
3. Разработать опросник для скрининга пищевой аллергии и оценить эффективность его применения для выявления скрытых форм аллергии к белкам коровьего молока у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности.
4. Изучить частоту и клиническое значение выявления повышенных уровней IgE к пищевым белкам в сыворотке крови, эозинофилов и тучных клеток в биоптатах толстой кишки у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности.
5. Разработать клинико-лабораторные диагностические алгоритмы, позволяющие персонализировать диетотерапию детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности и оценить их эффективность.

## **Научная новизна**

Впервые в России с применением качественного экспресс-теста активности лактазы в биоптатах тонкой кишки определена частота гиполактазии у детей с

воспалительными заболеваниями кишечника в стадии ремиссии или с низкой степенью активности.

Впервые на российской популяции пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени показана ассоциация аллеля С и генотипа СС варианта *c.-22018C>T* (rs182549) гена *MCM6* с лактазной недостаточностью у больных с воспалительными заболеваниями кишечника ( $p=0,004$ , ОШ=1,98 с 95% ДИ:1,24-3,16), а также показано отсутствие ассоциации вариантов *c.1917+329C>G* (rs41525747) и *c.1917+226G>A* (rs145946881) гена *MCM6* с лактазной недостаточностью.

Впервые для скрининга пищевой аллергии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания разработан и валидирован структурированный опросник, который показал статистически значимую взаимосвязь ( $p<0,001$ ) наличия аллергии к белкам коровьего молока с баллами опросника (площадь под ROC-кривой  $0,819\pm 0,022$  с 95% ДИ: 0,776-0,862).

Впервые изучена частота и диагностическая значимость выявления превышения референсных значений числа эозинофилов (10,3% случаев при БК и в 23,5% случаев при ЯК) и тучных клеток (37,9% больных с БК и 35,3% детей с ЯК) в биоптатах кишечника. Впервые показано, что превышение числа тучных клеток в слизистой оболочке кишки у детей с воспалительными заболеваниями кишечника ассоциируется с пищевой аллергией и/или другой коморбидной аллергической патологией.

Впервые разработаны клинико-диагностические алгоритмы для выявления коморбидной пищевой аллергии и лактазной недостаточности и формирования персонализированных диетологических рекомендаций у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания.



### Теоретическая и практическая значимость

В результате настоящего исследования установлено, что сочетание двух методов обследования (Lactose Intolerance quick test и определение генотипа полиморфного маркера rs182549 гена *MCM6*) позволяет улучшить диагностику гиполактазии и оптимизировать рекомендации по диетотерапии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Показано совпадение в 93,8% случаев результатов качественного экспресс-теста активности лактазы (LIQT) и водородного дыхательного теста с лактозой, который может быть проведен при неясных клинических данных для уточнения клинической переносимости лактозы.

Генетическое исследование позволяет не только выявить предрасположенность к гиполактазии у ребенка с ВЗК, но и прогнозировать формирование толерантности к лактозе и давать долгосрочные рекомендации по диете.

Сравнение результатов ПЦР в режиме реального времени и секвенирования по Сэнгеру, которое считается «золотым стандартом» для детектирования однонуклеотидных замен в геноме показало 100% специфичность обоих методов, а значит для экономии материальных и временных ресурсов для определения генотипа полимеразного маркера *c.-22018C>T* (rs182549) гена *MCM6* может быть выбран метод ПЦР в режиме реального времени.

Установлено, что разработанный опросник для скрининга пищевой аллергии у детей с ВЗК представляет собой эффективный и надежный инструмент выявления первых симптомов пищевой аллергии в условиях реальной клинической практики. Валидированный в ходе исследования опросник может быть использован также в практических целях.

Для оценки результатов диагностической безмолочной диеты и диагностического введения в рацион молочных продуктов помимо клинических данных эффективным является мониторинг уровня кальпротектина кала.

Установлено, что созданный алгоритм диагностики АБКМ у детей с ВЗК показал свою эффективность в клинической практике, позволяет

персонализировать диетологические рекомендации, оптимизировать нутритивный статус детей с воспалительными заболеваниями кишечника в стадии ремиссии и с низкой степенью активности заболевания и таким образом повысить качество оказания медицинской помощи этой категории пациентов.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», а также в педагогический процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

### **Методология и методы исследования**

В ходе выполнения работы был проведен тщательный анализ современных отечественных и зарубежных научных данных по вопросу влияния питания у детей при ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности для оптимизации диетотерапии.

В диссертационном исследовании были оценены данные 176 детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания, 100 детей с подтвержденной АБКМ и 100 детей без проявлений пищевой аллергии в анамнезе. Разработан опросник для скрининга пищевой аллергии и оценена

возможность его применения для выявления скрытых форм аллергии к белкам коровьего молока у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания. Оптимизирован алгоритм диагностики аллергии к белкам коровьего молока у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания с использованием структурированного опросника и оценена значимость таких показателей как уровни специфических IgE и число эозинофилов и тучных клеток в биоптате кишечника. Изучена частота мальабсорбции лактозы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания с использованием современного качественного экспресс-теста и генетических методов обследования, с помощью программы Antro Plus оценен показатель физического развития детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности в зависимости от коморбидной аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности. На основе разработанных клиничко-лабораторных диагностических алгоритмов персонализирована диетотерапия детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности и оценена их эффективность.

Анализ полученных данных осуществляли в соответствии с современными методиками, включающими описательные статистики, оценку статистической значимости, ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC), корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции, а также значения LR (likelihood ratio), отношение шансов (ОШ) и доверительные интервалы (ДИ)) рассчитаны с помощью логистической регрессии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Белково-энергетическая недостаточность имеется более чем у трети детей с воспалительными заболеваниями кишечника - у 33,7% пациентов с болезнью

Крона и 38,2% детей с язвенным колитом, при этом нутритивный статус значительно ниже у детей, находящихся на безмолочной диете.

2. По результатам качественного экспресс-теста активности лактазы в биоптатах тонкой кишки гиполактазия выявляется у 64,3% детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности.

3. Обследование российской группы детей с воспалительными заболеваниями кишечника позволило установить ассоциацию аллеля С и генотипа СС полиморфного маркера *c.-22018C>T* (rs182549) гена *MCM6* с лактазной недостаточностью ( $p=0,004$ , ОШ=1,98 с 95% ДИ:1,24-3,16). Ассоциации вариантов *c.1917+329C>G* (rs41525747) и *c.1917+226G>A* (rs145946881) гена *MCM6* с лактазной недостаточностью не обнаружено.

4. Структурированный опросник для скрининга пищевой аллергии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности валидирован в ходе исследования и показал статистически значимую взаимосвязь ( $p<0,001$ ) наличия аллергии к белкам коровьего молока с баллами опросника.

5. Превышение референсных значений числа тучных клеток в биоптатах кишечника отмечено только у детей с коморбидной пищевой аллергией и может считаться диагностическим критерием при наличии клинических данных. Высокие уровни специфических IgE к пищевым белкам не характерны для коморбидной пищевой аллергии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

6. Применение разработанных клиничко-диагностических алгоритмов выявления аллергии на белки коровьего молока и лактазной недостаточности позволяет персонализировать диетотерапию у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания и добиться улучшения нутритивного статуса пациентов.

## Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов диссертационной работы подтверждается выбором оптимального дизайна исследования, соответствующего поставленной цели и задачам на этапе планирования, наличием достаточного количества пациентов, использованием современных методов лабораторного и инструментального обследования. Для интерпретации полученных результатов использованы современные способы обработки информации и статистического анализа.

Результаты диссертационной работы были доложены и обсуждены на XI Российском форуме с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт -Петербург-2017» (20-21 апреля 2017 год, г. Санкт-Петербург); 8-м Европейском Конгрессе педиатров Europaediatrics (7-10 июня 2017г, г.Бухарест, Румыния); конкурсе молодых ученых XX Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (16-18 февраля 2018г., г. Москва, Россия), – European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) Congress (26-30 мая 2018 г., г. Мюнхен, Германия), 51<sup>st</sup> Annual European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition ( ESPGHAN) Congress (9-12 мая 2018 гг, г. Женева, Швейцария); Food Allergy and Anaphylaxis Meeting (FAAM)(18-20 октября 2018г., г. Копенгаген, Дания); XVII Всероссийский конгресс диетологов и нутрициологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Лечебное, профилактическое и спортивное питание» (29-31 октября 2018г., г. Москва, Россия), 52<sup>st</sup> Annual Meeting ESPGHAN (5-8 июня 2019 г, г. Глазго, Шотландия); 9<sup>th</sup> Europaediatrics (13-15 июня 2019г., г. Дублин, Ирландия); Pediatric Allergy and Asthma Meeting (РААМ )(17-19 октября 2019 г., г.Флоренция Италия); конкурсе молодых ученых XXI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (15-17 февраля 2019г., г. Москва, Россия); FAAM-Eurobat digital (16-17 октября 2020); EAACI Hybrid Congress (10-12 июля 2021 г., г. Мадрид-г.Краков, Испания-Польша); IV Всероссийской научно-практической

конференции «Осенние Филатовские чтения — важные вопросы детского здоровья» (8-9 сентября 2022 г., г. Смоленск).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных исследований – 5 (из них статей в журналах индексируемых в Scopus – 3); свидетельство о государственной регистрации базы данных – 1; публикаций (тезисов) в других изданиях - 11.

Присужден Диплом Лауреата конкурса молодых ученых III степени на XXI Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (15-17 февраля 2019г., г. Москва, Россия) за работу «Диагностика гиполактазии и оценка генотипа полиморфного маркера rs182549 гена MCM6 у детей с воспалительными заболеваниями кишечника».

### **Личный вклад автора**

Вклад автора состоит в непосредственном активном участии на всех этапах работы: подготовка обзора литературы по теме диссертации, формулирование цели и задач исследования, набор детей в исследование, клинический осмотр и обработка медицинской документации детей, анкетирование, выполнение специальных методов исследования (качественного экспресс-теста активности лактазы в биоптатах тонкой кишки, ПЦР в режиме реального времени, подсчет эозинофилов и тучных клеточек в биоптатах кишечника), формирование базы данных, статистический анализ полученных результатов, на основании которых были сформулированы основные положения диссертационного исследования, выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации по теме диссертации.

### **Объем и структура диссертации**

Общий объем работы составляет 191 страниц машинописного текста. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, заключения, основных выводов по работе, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 33 таблицами, 48 рисунками и 2 клиническими примерами. Библиографический указатель содержит 218 источников, включающих 28 отечественных и 190 зарубежных, 2 приложения.

## ГЛАВА 1.

# РОЛЬ ПИТАНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ И ЕГО ПОТЕНЦИАЛ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современное состояние проблемы воспалительных заболеваний кишечника у детей

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), в настоящее время распространены во всем развитом мире. Систематический обзор, проведенный в 2012 году, продемонстрировал диапазон распространенности ЯК от 0,6 до 505 на 100 000, а для БК оценки варьируются от 0,6 до 322 на 100 000 [150]. ВЗК диагностируют как у детей, так и у взрослых, при этом 15-20% пациентов выявляются в детском возрасте. Исследование, проведенное в Шотландии показало, что до 50% ВЗК дебютирует в детстве и подростковом возрасте [127].

Большинство эпидемиологических исследований показывают, что ВЗК диагностируется чаще у детей из стран Западной Европы [125], чем у детей из стран с низким уровнем дохода. Однако, их распространенность растет как в развитых, так и в развивающихся странах [203].

Исследования, проведенные в Финляндии, показали, что распространенность ВЗК увеличилась с 7 на 100 000 населения в 1987–1990 годах до 23 на 100 000 населения в 2011–2014 годах, то есть в среднем на 4% [203]. Хендерсон и соавт. также отметил, что ВЗК диагностируется в настоящее время в более молодом возрасте - в 1990–1995 гг. заболевания были диагностированы у детей в возрасте в среднем 12,7 лет, а в период с 2003 по 2008 г. - в возрасте в среднем в 11,9 лет [108]. Аналогичные результаты были получены в других странах [127, 196].

Вовлечение желудочно-кишечного тракта в патологический процесс стало основанием для большого количества исследований, изучающих взаимосвязи между питанием и ВЗК, как для профилактики ВЗК, так и для разработки стратегии лечения ВЗК.



## 1.2. Влияние современных факторов питания и образа жизни

Несмотря на то, что имеется определенная генетическая предрасположенность к ВЗК [194,152], рост заболеваемости ВЗК в западных странах, во многом объясняют «вестернизацией» нашего образа жизни [154], в том числе и изменением питания.

Под так называемой западной диетой («Western diet») [127], подразумевают изменения в производстве продуктов питания и технологии, маркетинг, который обеспечивает легкий доступ городского населения к дешевым ультрапереработанным продуктам и продуктам с высоким содержанием рафинированного зерна, масла и сахара. Так, быстрый рост заболеваемости и распространенности ВЗК в некоторых частях Азии и Африки, особенно в городских районах и в более высоких социально-экономических классах [149] связывают с «вестернизацией» рациона, которая привела к снижению потребления пищевых волокон, увеличению потребления насыщенных жиров и сахара. Многие из этих изменений ассоциируются с сокращением разнообразия кишечной микробиоты, что характерно для ВЗК [176, 50].

Влияние «западного» стиля жизни включает в себя также такие факторы, как кесарево сечение и использование искусственных детских смесей вместо грудного вскармливания, а также использование сахаросодержащих препаратов, пищевых добавок и антибиотиков. Многие из этих изменений сопровождаются уменьшением микробного разнообразия, а также дисбактериозом (то есть микробным дисбалансом) кишечника, что характерно для ВЗК [176, 50, 185]. В экспериментальных исследованиях показано, что так называемый западный тип питания вызывает изменения в составе кишечной микробиоты, изменяет гомеостаз и способствует неблагоприятной колонизации кишечника у генетически восприимчивых мышей [127].

Известно, что дети, вскармливаемые грудью и дети, получающие искусственное вскармливание, отличаются по показателям состава микробиоты. Так, число видов *Bacteroidetes*, которые являются важными представителями комменсальных бактерий, снижены в стуле детей на искусственном

вскармливании. Грудное молоко также содержит олигосахариды, которые стимулируют рост кишечной микробиоты, действуя как пребиотики для полезных бактерий [15, 127, 185,32].

Есть данные, что отсутствие грудного вскармливания связано с повышенным риском ЯК и БК. Так, систематические обзоры опубликованные в 2004 и 2009 году содержат однозначный вывод в пользу грудного вскармливания в отношении профилактики ВЗК [123,37]. Исследование, выполненное в Новой Зеландии показало, что грудное вскармливание служит защитным фактором от ВЗК и профилактический эффект зависит от его продолжительности [81]. Сопоставимые данные были получены в датском когортном исследовании, в котором грудное вскармливание в течение более 6 месяцев уменьшало степень риска ВЗК [127]. Недавно еще 2 исследования подтвердили эту связь [99, 155]. Таким образом, показана важность грудного вскармливания как защитного фактора в раннем детстве в отношении развития ВЗК.

В 2011 году Хоу и соавторы опубликовали первый систематический обзор под названием «Питание и риск развития ВЗК» [112]. Авторы использовали методологию, рекомендованную для оценки связи между потреблением пищевых веществ (жиры, углеводы, белки), использованием разных групп продуктов питания (фрукты, овощи, мясо) и риском развития ВЗК. В метаанализ было включено 19 исследований, охватывающих 2609 пациентов с ВЗК (1269 с БК и 1340 с ЯК) и более 4000 контрольных пациентов. Основные результаты этого систематического обзора показали, что существует повышенный риск развития ЯК у лиц с высоким потреблением общего жира, омега-6 жирных кислот и мяса. Вместе с тем отмечено снижение риска развития БК, (но не ЯК) на фоне высокого потребления пищевых волокон и фруктов. Показана достоверная связь между высоким содержанием клетчатки и снижением риска развития БК, при этом наблюдаемый защитный эффект был статистически значимым у лиц, потребляющих более 22,1 г/сут. клетчатки.

В 2016 году было проведено масштабное исследование с участием 366 351 человека в Европе, целью которого было выявить связь рациона питания с

развитием ВЗК. Исследование не позволило выявить определенные паттерны питания, способствующие ВЗК. Однако, была выявлена взаимосвязь между высоким потреблением сахара и сладких напитков и риска ЯК, в тех случаях, когда одновременно имело место низкое потребление овощей [167]. Это исследование показало, что определение наилучшего рациона питания каждого человека, по всей вероятности, невозможно без учета генетических различий, влияющих на взаимодействие со средовыми факторами, в том числе питанием [75].

### **1.3 Особенности влияния различных нутриентов с позиции нутригенетики**

В настоящее время развиваются такие направления медицины, как нутригенетика и нутригеномика. Со временем они должны лечь в основу персонализированного подхода к составлению рациона, в том числе и лечебного питания. Такой персонализированный диетический подход, основанный на знании генетических и фенотипических особенностей, связанных с пищевой непереносимостью будет также полезен в отношении пациентов с ВЗК по аналогии с тем, как фармакогенетические исследования (изучение вариабельности лекарственного ответа в зависимости от генотипа), используются в том числе и в ведении пациентов с ВЗК [101]. Предполагается, что в дальнейшем эта информация может быть использована для построения алгоритмов машинного прогнозирования, какие продукты уменьшают воспаление и абдоминальные симптомы и поддерживают здоровье у каждого конкретного пациента [127]. В настоящее время существует консенсус в отношении того, что не существует единой рекомендации и единого решения в отношении питания для людей с ВЗК [68, 127].

Потребление клетчатки, характерное для современного рациона городских жителей - «западной диеты», оцениваются примерно в 20 г/день, по сравнению с содержанием клетчатки до 70–120 г/день при потреблении рационов, богатых фруктами, овощами и зерном [127]. Для этого типа питания характерно низкое потребление фруктов, овощей и пищевых волокон и увеличение потребления животного жира и рафинированного сахара. То же наблюдается у пациентов с

ВЗК, при соблюдении ими различных элиминационных диет, которые в настоящее время широко распространены [127,86,42,200].

Клетчатка может быть растворимая и нерастворимая [164]. Исключение нерастворимой клетчатки, составляющей кожуру фруктов, овощей, цельного зерна и семян [127,42,200], является распространенной рекомендацией и позволяет при наличии активности болезни уменьшить метеоризм, боль, диарею. Однако при этом рекомендуется употреблять растворимую клетчатку с овощами (например, морковь, картофель, шпинат, тыква, кабачки) и фруктами (бананы, финики, дыня, виноград и др), а также с овсяными хлопьями. Растворимая клетчатка служит субстратом для бактериальной ферментации в толстой кишке [190] с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КцЖК). КцЖК играют важную роль в гомеостазе толстой кишки, поскольку они вовлечены в дифференцировку, регуляцию роста, иммунную регуляцию и апоптоз, увеличивают полезные популяции бифидобактерий и лактобацилл, которые оказывают противовоспалительное действие и иммунную функцию [127, 153].

Описаны определенные взаимодействия генов и питательных веществ, связанные с ролью клетчатки. Одним из примеров является ген рецептора свободных жирных кислот 2 (FFAR2; ранее известный как G-белок—связанный рецептор 43-GPR43). FFAR2 высоко экспрессируется нейтрофилами, а одним из патологических маркеров БК является миграция нейтрофильных гранулоцитов в слизистую оболочку кишечника. В толстом кишечнике рецепторы FFAR2 стимулируются короткоцепочечными жирными кислотами (КцЖК), которые вырабатываются бактериями, ферментирующими пищевые волокна. В исследовании Sivaprakasam и др. показана критическая роль FFAR2 в поддержании здоровой кишечной микробиоты, приводящая к подавлению кишечного канцерогенеза [181,127]. Взаимодействие КцЖК и FFAR2 значительно влияет на воспалительные процессы [127].

Таким образом, вполне оправдано предположение, что более низкое потребление пищевых волокон, связанное с современной западной диетой, является фактором роста заболеваемости воспалительными заболеваниями.

Считается, что «западная диета» является «провоспалительной» также в результате высокого потребления насыщенных жирных кислот и снижения потребления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), особенно длинноцепочечных ПНЖК [162,86,42].

В современном «западном» рационе соотношение ПНЖК омега-3:омега-6 составляет примерно 1:10-1:20-25. Увеличение потребления омега-6 произошло из-за увеличения потребления растительных масел. Гены и их вариации, связанные с различиями в усвоении ПНЖК, включают гены десатураз (FADS1, FADS2) и другие, связанные с метаболизмом ПНЖК. В ряде исследований обсуждалась роль, которую эти гены играют в сывороточных уровнях длинноцепочечных ПНЖК-омега-3 и омега-6, а также влияние различных вариантов на метаболические пути и то, как это влияет на воспаление [57, 127]. Эти исследования показывают, что влияние этих жирных кислот - особенно на воспаление - также зависит от генетических факторов.

При обследовании большой группы – почти 200 детей с впервые установленным диагнозом БК Costea с соавт. [59] пришли к выводу, что высокое соотношение омега-6: омега-3 в рационе изменяет соотношение шансов развития ВЗК (отношение шансов вырастает до 3), но это относится только к тем пациентам, у кого выявлены специфические полиморфизмы генов CYP4F3 и FADS2 [59].

Еще одним из хорошо описанных примеров нутриента, на всасывание которого влияет генотип, является бета-каротин. Геном, который влияет на его абсорбцию, является ген бета-каротина 15,150-монооксигеназы (BCMO1). Это ген кодирует белок, который является важным ферментом в превращении бета-каротина пищи в витамин А [86,42]. Он экспрессируется в ряде тканей (например, в печени, легких, коже, тонкой кишке). В энтероцитах фермент расщепляет бета-каротин на две молекулы. Показано, что один из двух полиморфизмов (R267S: rs12934922 или A379V: rs7501331) гена BCMO1 препятствует превращению бета-каротина в ретинол [127]. Таким образом, наличие одного из двух полиморфизмов гена BCMO1 в сочетании с IBD может иметь влияние на состояние здоровья человека.

В тоже время известно, что адекватное потребление витамина А необходимо для оптимальной активности врожденного и адаптивного иммунитета [26]. Витамин А также необходим для оптимального формирования Т и В-клеток в адаптивной иммунной системе и сбалансированного ответа цитокинов типа 1 и типа 2. Нарушение этих функций из-за дефицита витамина А приводит к дисфункции эпителиального барьера и воспалению.

Потребление фруктозы населением в последние десятилетия растет, что связано с добавлением в пищевые продукты недорогих фруктозо-содержащих подсластителей, как, например, кукурузного сиропа или тростникового сахара. Оба являются дешевыми и широко используемыми подсластителями, особенно в безалкогольных напитках и зерновых продуктах [49]. При этом в литературе почти на протяжении 20 лет обсуждаются возможные негативные последствия потребления фруктозы [89,63]: рост ожирения, диабета, метаболического синдрома, ВЗК, ишемической болезни сердца [47,89,63].

После приема внутрь фруктоза через стенку тонкого кишечника транспортируется в кровоток транспортными белками GLUT2 и GLUT5, в ограниченном количестве в печень. Печень удаляет часть фруктозы из кровообращения, чтобы поддерживать правильное соотношение глюкозы и фруктозы (10:1) [40,124], и преобразует фруктозу в другие метаболиты, включая триглицериды и мочевую кислоту. Считается, что именно эта последняя реакция способствует росту ожирения, метаболического синдрома и диабета [65,124]. Потребление фруктозы также стимулирует ген тиоредоксин-взаимодействующего белка (TXNIP), который связан с провоспалительными процессами в эндотелиальных клетках и печени [160,122]. Было показано, что TXNIP участвует в дифференцировке эпителиальных клеток в кишечнике, а РНК, которая отрицательно регулирует ген TXNIP, демонстрирует снижение экспрессии в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки у людей с ЖК [41].

Связь между потреблением фруктозы и геном TXNIP может объяснить, почему потребление фруктозы у пациентов с ВЗК часто бывает связано с

кишечными симптомами, такими как метеоризм, абдоминальная боль, диарея [124].

Влияние искусственных добавок, входящих в состав современных продуктов питания, на здоровье человека изучено недостаточно. Был проведен ряд исследований, посвященных влиянию искусственных подсластителей на кишечник. Изучалось влияние искусственных подсластителей на секрецию, всасывание, моторику кишечника, микробиом и желудочно-кишечные симптомы [184].

Показано, что рафинированный сахар и эмульгаторы могут повысить проницаемость кишечника, разрушая плотные контакты [130]. Растущее использование искусственных подсластителей также может способствовать развитию дисбактериоза [127].

В эксперименте показано, что эмульгаторы, которые используются в качестве пищевых добавок, оказывают влияние на микробиоту кишечника, что способствует снижению разнообразия микробиоты и развитию колита [218]. Эмульгатор полисорбат 80 повышает проницаемость кишечника и увеличивает бактериальную транслокацию через эпителий кишечника [173].

Диоксид серы и сульфиты (в концентрациях более 10 мг/кг или 10 мг/л) в настоящее время рассматриваются как частая причина пищевой непереносимости. Они содержатся в вине, безалкогольных напитках, сосисках и бургерах [58]. Есть данные, что они могут усугублять симптомы ВЗК [127].

Сульфиты при ЯК отрицательно влияют на симптомы, причем это влияние связано с их антагонистической активностью по отношению к тиамину, который играет важнейшую роль в энергетическом метаболизме клеток [127]. В то же время добавки сульфитов широко используются в пищевой промышленности - в качестве консервантов, антиоксидантов. Еще один неблагоприятный механизм действия сульфитов осуществляется через нарушение окисления бутирата - одной из короткоцепочечных жирных кислот, которая играет важную роль в гомеостазе толстой кишки, улучшая состояние кишечного барьера за счет усиления образования плотных контактов, что нарушается у людей с ВЗК [127].

В совокупности все эти факторы питания «западного» стиля жизни влияют на генетику микробиома и снижают разнообразие микробиоты. Индивидуализация диетического подхода для пациентов с ВЗК и выявление эффектов генов, связанных с этими изменениями, помогли бы уменьшить это неблагоприятное воздействие на гены микробиома. В будущем это должно лечь в основу подходов, способствующих поддержанию микробного разнообразия и позволить положительно модулировать активность болезни.

#### **1.4. Пищевая непереносимость и воспалительные заболевания кишечника**

ВЗК традиционно связывают с рядом пищевых непереносимостей, особенно с непереносимостью глютена, лактозы или фруктозы, а также с аллергией на БКМ. Многие из этих состояний также могут быть связаны с определенными генами или генотипами. Отдельного обсуждения требует подход FODMAP – комплекс рекомендаций, предложенных для пациентов с ВЗК.

##### **1.4.1 Лактазная недостаточность**

Некоторые исследования даже связывают рост заболеваемости ВЗК с увеличением потребления молочных продуктов. Гиперчувствительность к молочным продуктам у людей с ВЗК составляет около 10% -20% [69,127]. Nolan-Clark и соавторы показали, что активность заболевания при БК не связана с гиперчувствительностью к молочным продуктам [157]. В то же время есть данные, что пациенты с БК, находящиеся на длительной (в течение года) безмолочной диете имели меньше обострений заболевания [157, 127]. Такая чувствительность к молочным продуктам чаще связана со снижением активности фермента лактазы. Фермент может как снижать активность с возрастом, так и сохранять свою активность и во взрослом возрасте (персистенция лактазы), что обусловлено генетически. В Европе наиболее изучены полиморфизмы гена лактазы (LCT) [117].

Полногеномные исследования показали, что с развитием ЛН ассоциированы интронные варианты нуклеотидной последовательности гена MCM6



c.1917+226G>A (rs145946881) и c.-22018C>T (rs182549). При ВЗК симптомы, вызванные ЛН, могут быть замаскированы клиническими проявлениями хронического воспалительного процесса стенки кишки. В связи с этим генетическое тестирование на наличие предрасположенности к ЛН пациентов с ВЗК имеет диагностическую ценность, позволяя определить вклад генетической составляющей в развитие симптомов. Вместе с тем, вопрос о генетической предрасположенности к ЛН и ее связи с развитием ВЗК освещен недостаточно. В основном опубликованы работы, посвященные изучению связи вариантов гена MСМ6 с развитием других заболеваний ЖКТ [33, 126].

Есть данные, что, персистенция активности лактазы имеет ассоциации с БК. В исследовании, проведенном в Новой Зеландии [215] персистенция лактазы была связана с повышенным риском развития БК у лиц с геном лактазы (LCT), гомозиготных по аллелю T rs4988235, по сравнению с гомозиготными по аллелю C (OR = 1,61, 95% Ди: 1,03-2,51). Снижение персистенции лактазы в популяциях также было связано со снижением риска развития БК [148]. В исследовании, охватывающем популяции из 26 стран мира, частота БК снижалась по мере снижения персистенции лактазы ( $P < 0,01$ ) [148]. Результаты этих исследований привели в свое время к рекомендациям об исключении молочных продуктов из рациона пациентов с ВЗК. В то же время отказ от употребления молочных продуктов повышает риск недостаточного поступления кальция в рацион, особенно если потребляется мало других источников кальция. Низкое потребление кальция пациентами с болезнью Крона увеличивает риск деминерализации костей и остеопороза. Показано, что для пациентов с ВЗК общий относительный риск переломов на 40% выше, чем в общей популяции, и увеличивается с возрастом [157]. Остеопороз также может усугубляться применением стероидных препаратов, так как они оказывают отрицательное влияние на кальциевый и фосфатный обмен. Показано, что 79% подростков с ВЗК потребляли менее 80% рекомендованной суточной нормы потребления (РНП) кальция [105]. Поэтому, в тех случаях, когда лактоза действительно не переносится, большое внимание должно уделяться другим источникам кальция, обогащенным продуктам и добавкам.

Для диагностики ЛН наиболее часто в рутинной практике применяют анализ содержания сахаров в копрофильтратах, что позволяет косвенно подтвердить мальабсорбцию лактозы. Однако метод определяет одновременно весь пул сахаров и не является специфическим для определения именно ЛН. Анализ не информативен у детей старше 2 лет ввиду высокой вероятности ложноотрицательных результатов. При хроматографии и определении содержания в копрофильtrate отдельных сахаров получают более точные результаты для диагностики ЛН и мальабсорбции других сахаров [13].

В основе водородного теста на непереносимость лактозы лежит определение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе после приема стандартной дозы лактозы [171]. Однако, поскольку при дисбиозе кишечника возможен ложноотрицательный результат, для подтверждения отрицательного результата теста необходимо проводить контрольное тестирование с лактулозой [92, 204].

В биопсийных образцах, которые получают во время эзофагогастродуоденоскопии, могут быть определены концентрации лактазы и других кишечных дисахаридаз (сахаразы, мальтазы, изомальтазы) [117]. При энтеропатии, индуцируемой коровьим молоком, или при целиакии с повреждением эпителия ворсин концентрации лактазы обычно пониженные, а сахаразы – в норме.

#### **1.4.2 Непереносимость глютена.**

Непереносимость продуктов, содержащих глютен, связана с аутоиммунным заболеванием целиакией и не-целиакией гиперчувствительностью к глютену. У этих двух состояний есть общие симптомы (например, вздутие живота, диарея, запор, боль в животе и потеря веса). В отличие от целиакии, гиперчувствительность к глютену не связана с образованием антител к эндомизиуму и повреждением эпителия кишечника. Целиакия связана с генными вариантами комплекса гистосовместимости - с HLA-генотипом DQA1 и DQB1. В метаанализе полногеномных ассоциативных исследований также была идентифицирована роль генов вспомогательного белка рецептора интерлейкина 18 (IL18RAP); фосфатазы, не являющейся рецептором типа 2 (PTPN2); белка

активации Т-клеток - RhoGTPase activating protein (TAGAP) и псевдоуридинсинтазы 10 (PUS10) как имеющие общие локусы риска развития БК и целиакии [69]. Ген RPTN2 участвует в регуляции барьерной функции эпителия и модулируется геном рецептора витамина D (VDR) [67,182]. Многие современные рекомендации по ведению пациентов с ВЗК включают в себя исключение целиакии или не-целиакийной гиперчувствительности к глютену. При обнаружении у пациентов с ВЗК антител к тканевой трансглутаминазе и/или антител к эндомизиуму, рекомендуется избегать глютеносодержащих продуктов [42,172].

### 1.4.3.FODMAPs

FODMAPs (Fermentable Oligo-, Di-, Mono- saccharides And Polyols) - это ферментируемые олиго-, ди-и моносахариды и полиолы, которые плохо и не полностью всасываются в тонком кишечнике человека и приводят к повышенному газообразованию. Показано, что, снижение их в рационе приводит к уменьшению абдоминальных симптомов, связанных с синдромом раздраженного кишечника. Этот подход также широко предлагается как полезный для пациентов с ВЗК [66]. Продукты питания, которые идентифицируются как FODMAPs, широко обсуждаются в литературе [36, 109, 183].

В таблице 1 приведены примеры пищевых источников FODMAPs и генов, связанных с ними [127,40].

Продукты с высоким содержанием FODMAPs были охарактеризованы в здоровой популяции как компоненты пищи, которые плохо усваиваются или не усваиваются в тонком кишечнике, имеют слабительный эффект, если их принимать в больших дозах и ферментируются бактериями [66]. Воспаление стенки кишечника, характерное для ВЗК, нарушает выработку ферментов клетками щеточной каймы, и это также способствует нарушению всасывания сахаров. Неабсорбированные сахара попадают в толстую кишку, где их метаболизируют бактерии, что вызывает газообразование, боль и диарею. Известно, что подобные симптомы обычно возникают в желудочно-кишечном тракте и без ВЗК (то есть у

здоровых людей), если принимать перорально дозы фруктозы или полиолов более 50 г [46].

**Таблица 1. Продукты с высоким содержанием ферментируемых олиго-, ди- и моносахаридов и полиолов (FODMAP)**

Ингредиент FODMAPs	Примеры продуктов питания	Примеры ассоциированных генов
Фруктоза	Мед, манго, арбуз, виноград, фруктовые соки, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы	Непереносимость фруктозы, которая связана с кишечными симптомами вздутия живота, боли в животе, диареи при ВЗК и TXNIP
Лактоза	Молочные продукты (например, молоко, мороженое, йогурт, мягкие сыры)	Непереносимость лактозы, связанная с вариантами гена LCT
Ферментируемые олигосахариды	Брюссельская капуста, брокколи, капуста, горох, свекла, чеснок, лук-порей, лук-порей, пшеничный или ржаной хлеб, макароны, кускус, нут, чечевица	Варианты GSTT1 и GSTM1, а также DIO1, связанные с толерантностью к овощам brassica Варианты HLA-DQB1 и HLA-DQA1, связанные с непереносимостью глютена
Полиолы	Косточковые фрукты, яблоки, груши, чернослив, авокадо, грибы; подсластители: маннит, сорбит, ксилит, эритрит и изомальт.	Варианты OCTN1, связанные с непереносимостью грибов

Эта физиологическая реакция стала основанием для использования диетического режима FODMAP при желудочно-кишечных заболеваниях, таких как ВЗК - считается, что исключение из питания этой группы соединений может иметь терапевтический эффект у пациентов с ВЗК, особенно при наличии симптомов синдрома раздраженного кишечника. Недавние исследования также показали, что следование строгой диете FODMAP также может оказывать влияние на микробиом и стимулировать рост «нездоровой» кишечной микробиоты [183]. Поскольку пациенты с ВЗК имеют обедненную микробиоту, меньшее количество

дивергентных видов с меньшим количеством фирмикутов и увеличенное количество видов протеобактерий по сравнению со здоровыми людьми [88, 54], есть предположение, что строгое соблюдение диеты с низким содержанием FODMAP будет способствовать этому дисбиозу [127].

Кроме того, у людей с ВЗК может наблюдаться потеря функции гена фукозилтрансферазы 2 (FUT2). Ген FUT2 был ранее идентифицирован как повышающий восприимчивость к БК [74]. Это позволяет предположить, что люди с ВЗК, которые не являются «секреторами», имеют повышенный риск иметь менее эффективную защиту от ряда патогенов и, следовательно, более уязвимы к воспалению кишечника. А следование диете с низким содержанием FODMAP может усугубить это.

В исследовании Marlow et al. [141], толерантность к горчице, васаби, сырым и вареным помидорам [73] и сладкому картофелю зависела от G-варианта SNP rs12212067 в гене FOXO3. Сладкий картофель имел самую высокую зарегистрированную частоту полезных эффектов, а горчица, васаби, сырые и вареные помидоры были вредны для более чем 25% исследуемой популяции с аллелем G (SNP rs12212067), связанным с геном FOXO3. Рекомендации FODMAP предполагают, что томатные продукты, такие как консервированные помидоры, не подходят для диеты с низким содержанием FODMAP. Это руководство можно было бы индивидуализировать, если бы были идентифицированы их варианты генов в гене FOXO3 [127].

Изучены также гены, задействованные при плохой переносимости растений семейства brassica (брокколи, капуста, брюссельская капуста и цветная капуста). Было обнаружено, что реакция на рукколу у людей с БК зависит от варианта однонуклеотидного полиморфизма (SNP) rs9469220 гена HLA [30]. Другой вариант SNP rs7515322 в гене йодтирониндеиодиназы 1 (DIO1) также был связан с неблагоприятным ответом на брокколи. DIO1 является частью семейства селеноферментов, которые важны в качестве сигнальных молекул для гормонов щитовидной железы и играют ключевую роль в метаболизме щитовидной железы.

Это влияние микроэлементов может также объяснить межстрановые различия в реакциях на брокколи [30].

## **1.5. Пищевая аллергия как коморбидная патология при ВЗК**

### **1.5.1. Клинико-патогенетические параллели при пищевой аллергии и ВЗК**

Аллергические заболевания, как и ВЗК, поражают миллионы людей во всем мире, могут дебютировать уже в грудном возрасте и характеризуются периодами ремиссии и обострения. Кроме того, их распространенность растет как в развитых, так и в развивающихся странах [147,213, 83]. Как и в случае с ВЗК, аллергические заболевания могут проявляться симптомами со стороны ЖКТ. Более того, одни и те же ранние средовые факторы могут увеличивать предрасположенность и к ВЗК, и к аллергии [81, 64, 174, 205].

К настоящему времени роль пищевой аллергии, классифицируемой как IgE-опосредованные и не IgE-опосредованные реакции, у пациентов с ВЗК остается очень спорным предметом. В отличие от IgE-опосредованных форм пищевой аллергии, при которых диагностическое значение имеют повышенные уровни специфических IgE, общепризнанно, что для верификации причинно-значимого аллергена при не-IgE-опосредованных формах ПА лабораторных методов не существует [8, 14,151,158].

Первые данные, опубликованные в 1972 году [118] были посвящены реактивной гиперчувствительности к белкам коровьего молока при ЯК. Была изучена также частота атопической астмы, сенной лихорадки и экземы. Хотя частота аллергических заболеваний в целом у больных с ЯК (в 15,7%) и БК (в 13,3%) была более высокой по сравнению с данными в контрольной группе (в 1,2%), частота выявления диагностических уровней IgE к молочным белкам и положительных кожных проб не отличалась. На основании этого авторами был сделан вывод о том, что если аллергия на молочные белки и является фактором патогенеза ЯК, то она не опосредуется реактивными антителами. Еще одно раннее исследование принадлежит Glassman MS и соавт. которые ретроспективно исследовали симптомы, типичные для АБКМ в младенческом

возрасте, в выборке из 78 детей с ВЗК и 36 здоровых детей. Авторы обнаружили симптомы АБКМ в 20,9% случаев ЯК и 8,5% случаев БК, по сравнению с 2,8% в контрольной группе [91].

Авторы более позднего иранского исследования обнаружили значительно более высокую частоту АБКМ в анамнезе у пациентов с ЯК, чем у пациентов с БК (31,6% против 14,3%), и при обоих заболеваниях. В целом анамнез АБКМ у пациентов с ВЗК встречался чаще, чем в общей популяции (2,8–4%) [113]. В исследовании также оценили результаты кожных проб с БКМ и обнаружили высокую частоту реакций на молочные белки у пациентов с ЯК (около 37%), при этом АБКМ на момент обследования не была диагностирована ни в одном из случаев БК. Частота аллергии по крайней мере на один из оцениваемых продуктов была относительно выше при ЯК, чем у пациентов с БК, но частота множественных пищевых аллергий была практически одинаковой у пациентов с ЯК и БК.

В исследовании Wasielewska, Z. и соавторов, по крайней мере одно аллергическое заболевание было обнаружено у 43% детей с ВЗК, что встречалось чаще, чем в контрольной группе ( $p = 0,04$ ). Отмечались также статистические различия в частоте положительных кожных проб ( $p = 0,02$ ). Пищевая аллергия была наиболее распространенным состоянием и отмечалась у 32% детей с ВЗК, АБКМ - у 20%. атопический дерматит - у 22%, аллергический ринит - у 10 (17%) Не было корреляции между возрастом детей с ВЗК и наличием аллергического заболевания ( $p > 0,05$ ) [207].

Наличие связи пищевой аллергии с патогенезом ВЗК отмечают многие исследователи [51, 121,83,42]. Показано, что пищевые антигены провоцируют колит на экспериментальной модели БК [121]. При этом определяются высокие уровни специфичных к пище IgG против зерновых и овощей у пациентов с CD и сои, кукурузы и пшеницы у мышей с дефицитом IL-10 при колите [121].

Обследование когорты из 595 финских детей с ВЗК, родившихся в 1994–2008 годах показало, что диагноз АБКМ в младенчестве был связан с болезнью Крона (отношение шансов [OR] 1,92, доверительный интервал [CI] 1,09–3,36,  $P < 0,05$ ) и

язвенным колитом (OR 1,71, CI 1,04–2,83, P <0,05), но астма демонстрировала связь только при болезни Крона (ОШ 2,33, ДИ 1,41–3,86, p = 0,001). Авторы исследования пришли к заключению, что АБКМ у младенцев является фактором риска ВЗК у детей и, соответственно, астмы при болезни Крона [202]. Самая сильная связь была продемонстрирована между БК и гастроинтестинальной формой АБКМ, а не с кожными симптомами, связанными с атопией. Известно, что не-IgE-опосредованные формы АБКМ вызывают воспаление кишечника и могут спровоцировать кишечное кровотечение, особенно у детей [145, 72,14], но неясно, может ли это впоследствии вызвать хроническое воспаление в кишечнике. Интересно, что подгруппа Т-хелперов, Th17, участвует в качестве важного функционального игрока не только в хроническом кишечном воспалении при ВЗК, но и в аллергическом воспалении [107]. Считается, что эти Т-клетки связывают врожденный и адаптивный иммунитет, трансформируя фактор роста- $\beta$ , и являются одним из основных регуляторов, уравнивающих взаимную дифференцировку регуляторных Т-клеток и Th17 [107]. Кроме того, нарушения врожденного иммунитета и рецепторов распознавания антигенов (таких как Toll-подобные рецепторы или NOD-подобные рецепторы) могут быть связаны с составом микробиоты и отрицательно влиять на воспалительный ответ и риск заболевания ВЗК [32]. Процесс формирования кишечной микробиоты осуществляется в рамках сложного генетически-микробно-экологического взаимодействия и времени этих обменов в раннем возрасте [32]. Таким образом, кишечные симптомы, связанные с АБКМ, действительно могут предшествовать симптомам ВЗК, спровоцированным потреблением молока. В тоже время, это сочетание патогенетических механизмов и сходство симптоматики может привести к поздней диагностике ВЗК [202].

Механизмы, лежащие в основе наблюдаемой связи между ВЗК и пищевой аллергией, до конца не изучены. Боль в животе, тошнота / рвота и диарея являются общими симптомами гастроинтестинальной пищевой аллергии, возникающей в результате иммунного ответа на пищевые антигены и ВЗК [207]. Кроме того, эндоскопическая картина может имитировать признаки, которые наблюдаются у пациентов с ВЗК [207]. Соответственно, возможно, что у ряда пациентов с



пищевой аллергией эти проявления ошибочно диагностируются как случаи ВЗК. Действительно, диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии и до настоящего времени является проблемой для клиницистов. [207, 17, 19].

Помимо ошибочной диагностики, возможна и коморбидность между пищевой аллергией и ВЗК [207], что может быть связано с наличием общих факторов, способствующих предрасположенности к обеим группам заболеваний - генетических (например, вариантов аллелей, связанных с повышенным риском), а также факторов окружающей среды (например, дефицит витамина D, гигиеническая гипотеза и теория разнообразия микробиоты кишечника) [205].

Патомеханизмы, лежащие в основе одной и другой группы заболеваний, также имеют много общего. Несмотря на то, что механизм их развития до сих пор четко не объяснен, нарушенный баланс между иммунной системой и кишечной микробиотой у генетически предрасположенных лиц, по-видимому, является ключевым фактором в развитии как ВЗК так и состояний, связанных с нарушением пищевой толерантности [81, 64, 99,32]. Было подтверждено, что у детей с предрасположенными генотипами изменения в микробиоте кишечника могут приводить к развитию иммунных нарушений, включая атопические заболевания и ВЗК [82, 80, 134]. Известно, что микробиота кишечника является ключевым фактором, влияющим на формирование иммунного ответа. В настоящее время показано, что чем выше разнообразие кишечной микробиоты, тем ниже риск развития аллергии и ВЗК [165, 76, 144].

Помимо микробиоты, важная роль принадлежит состоянию кишечного барьера - комплексное взаимодействие тканей слизистой оболочки, клеток и эффекторных молекул иммунной системы, микробиоты и слизистого слоя обеспечивает эффективную защиту от патогенов и иммуногенных макромолекул. Несостоятельность барьера желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей ответственен за увеличение числа заболеваний пищеварительной системы (ВЗК, синдром раздраженного кишечника - СРК) и дыхательной системы (аллергический ринит - АР, астма, хроническая обструктивная болезнь легких) [191]. Известно, что пациенты с ВЗК, имеют дисфункцию слизистой оболочки, в результате чего

пищевые антигены могут и вызывать дальнейшие аллергические реакции также как и пациенты с ПА [16, 13]. Помимо этого, на фоне воспаления желудочно-кишечного тракта и последующего лечения у пациентов с ВЗК могут происходить изменения микробиоты кишечника, способствующие потере иммунологической толерантности к пищевым антигенам и развитию аллергической гиперчувствительности [207,32]. Те же самые процессы могут присутствовать у лиц с пищевой аллергией, что может увеличивать риск ВЗК у генетически восприимчивых людей.

Сложный патомеханизм, лежащий в основе как ВЗК, так и аллергических проявлений, может быть объяснен иммунными нарушениями, в которых задействованы эозинофилы, Т-хелперные клетки - Th-2 и Th-17 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [205,207]. Также было подтверждено, что фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) играет важную роль в патогенезе БК. Источниками цитокина являются моноциты, макрофаги и тучные клетки [115], обнаруживаемые в стенках кишечника пациентов с БК [207].

### **1.5.2. Гуморальный иммунный ответ на пищевые антигены.**

В настоящее время общепризнано, что определение уровня антител подкласса IgG4 к пищевым белкам не имеет диагностического значения при ПА [151, 8].

Однако изучается роль IgG4 при ВЗК. Так, показано, что сывороточные антитела IgG4 к пищевым белкам выше у пациентов с ВЗК по сравнению с контрольной группой [51, 187]. Высокие уровни сывороточного IgG4 встречались чаще у пациентов с БК, чем у пациентов с ЯК. По мнению авторов работы значительно более высокие уровни IgG4 для пищевых антигенов могут указывать на повышенное воздействие антигена на слизистую иммунную систему, вероятно, из-за повышенной проницаемости слизистой оболочки, что может быть связано с развитием или усилением ВЗК [187].

Хотя выработка специфических IgG на пищевые антигены в настоящее время рассматривается как естественная иммунная реакция на проникающие пищевые

антигены [93], предполагается, что избыточный IgG ответ может быть связан с нарушением проницаемости слизистой оболочки кишечника.

Основными антигенами, демонстрирующими более высокие уровни IgG4 у больных с ВЗК, были яйца, молочные продукты и красное мясо [51, 86,42,172, 168].

Однако, виды продуктов, демонстрирующих более высокие титры сывороточного IgG4 у пациентов с ВЗК, обычно различаются в разных исследованиях. Исследование из Китая показало более высокий уровень IgG в сыворотке яиц, креветок и молока у активных пациентов с ЯК [138]. В США яйца, молоко, говядина и свинина рекомендуется исключать из рациона у пациентов с БК на основании данных IgG4 [98].

Различия в видах пищевых антигенов, демонстрирующих повышенный уровень сывороточного пищевого специфического IgG4 в разных странах, могут быть связаны с различиями в рационе питания или генетическими факторами [187].

В исследовании Xiao N. et al. было показано, что пищевые специфические IgG против антигенов яйца, молока, пшеницы, кукурузы, риса, томатов, трески и сои были выше в сыворотке пациентов с БК по сравнению с пациентами с ЯК и здоровыми лицами ( $p < 0,01$ ) [216]. Уровни общего сывороточного IgG и IgE также были значительно выше у пациентов с БК, чем у здоровых ( $p < 0,01$ ). Средние уровни общего сывороточного IgE у субъектов с БК и ЯК и здоровым контролем составили  $110,72 \pm 224,23$ ,  $48,61 \pm 90,55$  и  $29,45 \pm 25,09$  кЕ / л соответственно. На фоне терапии ифлуксимабом значительно снижался специфический IgG-опосредованный иммунный ответ у пациентов с высокой степенью активности БК. Предыдущее исследование этих же авторов показало, что терапия ифлуксимабом сопровождается улучшением состояния кишечного барьера [135]. На основании всех своих данных авторы приходят к заключению, что терапия ифлуксимабом снижает уровни специфичных для пищи IgG, подавляя воспаление кишечника и способствуя снижению проницаемости слизистой оболочки [216].

Однако, в данном исследовании авторы не приводят информации о диете пациентов. Известно, что простое исключение из питания определенного продукта

довольно быстро приводит к снижению уровня в крови соответствующих антител класса IgG [39].

Высокие уровни специфических IgE, а также IL-4 и TNF- $\alpha$  у пациентов с ВЗК с пищевой аллергией снижались после аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), в то время как уровни антиген-специфического IgG4 повышались, что характерно для иммунного ответа на АСИТ [111]. Считается, что IgG4 может нейтрализовать IgE и блокировать активацию тучных клеток [142, 110].

### **1.5.3 Тучные клетки кишечника при ВЗК**

В ряде исследований сообщалось об увеличении количества тучных клеток в слизистой оболочке подвздошной и толстой кишки у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми добровольцами [217]. При этом повышенное количество ТК в воспаленных сегментах кишечника по сравнению с невоспаленными сегментами кишечника наблюдалось и у пациентов с ЯК и больных с БК [156, 170].

Результаты некоторых исследований косвенно свидетельствуют о роли тучных клеток в ВЗК. ТК могут участвовать в регуляции проницаемости кишечника, секреции, перистальтики, ноцицепции, врожденного и адаптивного иммунитета, ангиогенеза и, следовательно, участвовать как в функциональных, так и в органических расстройствах желудочно-кишечного тракта [53]. Они имеют тесные связи с нервными волокнами: 70% кишечных ТК находятся в непосредственном контакте с нервами, а еще 20% находятся очень близко к нервным волокнам [53].

Помимо повышенного количества ТК в слизистой оболочке пациентов как с БК, так и с ЯК, иммуногистохимические методы выявили высокие уровни гистамина и триптазы в слизистой оболочке этих пациентов [53]. Поскольку гормоны стресса активирует ТК, приводя к дисфункции эпителиального барьера, считается, что вызванные стрессом обострения ВЗК по крайней мере частично, могут быть объяснены опосредованными ТК изменениями барьерной функции [45]. После активации ТК может синтезировать и высвобождать большое количество провоспалительных цитокинов, медиаторов, таких как гистамин,

простагландин D2, лейкотриен C4, фактор активации тромбоцитов, гепарин и нейтральные протеазы, которые могут способствовать тяжести колита, усиливая приток нейтрофилов и таким образом продлевая продолжающееся воспаление [53].

Следует отметить, что среди всех клеток иммунной системы, которые населяют кишечник, ТК - это те, которые физиологически взаимодействуют как с комменсальной микробиотой, так и с нервной системой [61]. Есть также данные, что некоторые комменсальные бактерии могут ограничивать активацию ТК [60].

Несмотря на вышесказанное, точный механизм участия медиаторов ТК при ВЗК до сих пор остается неясным. Один из предложенных механизмов предполагает, что функция ТК в регуляции проницаемости эпителия может иметь важное значение в развитии заболевания [103].

Накопление ТК в очагах поражения кишечника является общей чертой СРК, целиакии, БК и ЯК [214,44]. Есть данные, что ТК активно участвуют в развитии эозинофильного эзофагита. Влияние продуктов медиатора ТК при эозинофильном эзофагите может усилить воспаление (через рекрутирование и активацию эозинофилов), изменить моторику пищевода и способствовать образованию стриктур. [208, 170]. Интересно, что, несмотря на то, что вызванный пищевыми белками энтероколитический синдром является не IgE-опосредованной формой пищевой аллергии, заметно повышенное содержание ТК было обнаружено в слизистой оболочке прямой кишки пациентов во время острой фазы заболевания. [115]. Также у этих больных были выявлены повышенные исходные уровни сывороточной триптазы, что предполагает, что активация ТК является частью патогенеза заболевания [55].

Увеличение количества тучных клеток слизистой оболочки (ТК) в слизистой оболочке кишечника может быть обнаружено с помощью иммуногистохимического окрашивания, специфичного для ТК [53].

Однако, согласно недавнему систематическому обзору в настоящее время нет общепринятых референсных значений количества ТК в слизистой оболочке кишечника у здоровых людей, но большинство исследований рассматривает

пороговое значение - 20 тучных клеток слизистой оболочки на поле высокой мощности (HPF) в пределах собственной пластинки, это значение составляет 2 стандартных отклонения выше, чем в общей популяции [53]. Для точного подсчета ТК требуются специальные процедуры окрашивания (окрашивание толуидиновым синим), обнаружение маркера CD117 [31], поскольку окрашивание гематоксилин-эозином не являются надежным методом обнаружения ТК в срезах тканей из-за плохой дифференциация ТК от фибробластов [53].

#### **1.5.4. Роль эозинофилов слизистой оболочки кишечника при ВЗК.**

Изучается возможная роль эозинофильного воспаления при ВЗК. Однако на сегодняшний день отсутствуют клинические рекомендации относительно диагностических критериев и пороговых значений эозинофилов для каждого сегмента толстой кишки и нет единого мнения об этих нормативах для детей и взрослых [7].

Пороговые значения числа эозинофилов в биоптате толстой кишки значительно разнятся по данным разных авторов и составляют от 6 до 30 и более в поле зрения [7,38]. По данным Turner КО и соавт., пороговое значение эозинофилов в правых отделах толстой кишки у взрослых составляет >50 в поле зрения, >35 - в поперечной ободочной кишке и >25 - в поле зрения в левых отделах [193], по другим данным - >65 в поле зрения в правых и левых отделах толстой кишки [56]. При эозинофильном колите у детей первого года жизни наличие более 20 эозинофилов в поле зрения предлагается считать признаком эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки толстой кишки [7,137].

В руководстве под редакцией С.В. Бельмера, А.Ю. Разумовского и А.И.Хавкина, 2018 года [1] представлены средние цифры в норме и ориентировочные референсные значения для диагностики эозинофилии толстой кишки (таблица 2).

Считается, что эозинофилы могут быть задействованы в патогенетических механизмах ВЗК, таких состояний как дисбиоз, дисфункция кишечного барьера и

нарушение регуляции иммунной системы слизистой оболочки кишечника [195, 197].

Есть данные, что количество эозинофилов коррелирует с тяжестью заболевания, что хорошо документировано в слизистой оболочке кишечника пациентов с ЯК и в некоторых случаях БК [77, 70, 161, 129, 143, 48].

Большинство исследователей заключают, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше изучить возможные механизмы, лежащие в основе пищевой аллергии и ВЗК у детей.

**Таблица 2. Количество эозинофилов, гистологические признаки и симптомы эозинофильного поражения ЖКТ [1]**

Орган	Среднее количество эозинофилов в норме (в поле зрения)	Минимальное количество эозинофилов для диагноза	Гистологические изменения
Пишeвод	Менее 5	15 и более в эпителиальном слое	Удлинение сосочков и гиперплазия базального слоя с эозинофильной инфильтрацией lamina propria и musc.mucosae
Желудок	1-2 в lamina propria, отсутствие межэпителиальных эозинофилов	>20	Скопления эозинофилов на поверхности, отек, дегрануляция эозинофилов
Двенадцатиперстная кишка	До 10 в lamina propria, единичные межэпителиальные эозинофилы	>20	Скопления эозинофилов на поверхности, отек, дегрануляция эозинофилов. криптит. Эозинофильная инфильтрация lamina propria, мышечного или серозного слоя. Гипертрофия мышечного слоя
Подвздошная кишка	До 15 в lamina propria, единичные межэпителиальные эозинофилы	>20-30	Скопления эозинофилов на поверхности, отек, дегрануляция эозинофилов, криптит. Эозинофильная инфильтрация lamina propria, мышечного или серозного слоя. Гипертрофия мышечного слоя
Толстая кишка	10-30	>20-50 в зависимости от локализации, в правых отделах выше, чем в левых	Эозинофильная и лимфоцитарная инфильтрация lamina propria, межэпителиальные эозинофилы, эозинофилы в криптах

### **1.6. Ключевые проблемы и «белые пятна» в организации питания детей с ВЗК и персонализированный подход**

Известно, что пациенты с активными формами ВЗК, особенно если течение заболевания плохо реагирует на медикаментозную терапию, имеют самый высокий риск БЭН. Было показано, что дефицит массы тела чаще встречается при БК, чем при ЯК и частота его составляет примерно 60% и 35% новых случаев,

соответственно [84]. Однако, более поздние исследования свидетельствуют о том, что в настоящее время меньше пациентов имеют недостаточный вес, что, скорее всего отражает более раннее выявление заболеваний [180,29,172]. Дефицит питания у пациентов с БК может возникать из-за поражения слизистой оболочки ротовой полости, которое выявляется у 8–29% пациентов с БК людей независимо от активности заболевания и приводит к проблемам с жеванием и глотанием, а также из-за нарушения всасывания. В то же время многие витамины и минеральные вещества считаются необходимыми для нормального состояния слизистых оболочек, а также для полноценного иммунного ответа [94,26,28,100,201,128].

Дефицит нутритивного статуса в детском возрасте при болезни Крона часто встречается при постановке диагноза и может сохраняться, несмотря на проводимое лечение заболевания [198]. Дети с ЯК также подвержены риску БЭН. Хотя существует множество инструментов для скрининга, эти инструменты плохо распознают различные уровни риска для питания детей с ВЗК [212]. Механизмы развития БЭН включают ограниченное потребление пищи, нарушение всасывания пищевых веществ и увеличение потерь пищевых веществ. Нарушение роста, которое является результатом сочетания воспаления и хронической недостаточности питания и наблюдается у 15-40% детей с ВЗК [86,172]. Высокая частота низкорослости сохраняется при БК и через 2 года после постановки диагноза, хотя частота дефицита массы тела снижается (с 35% до 2%, по данным Cameron FL и соавт) [52]. Считается, что до 25% пациентов с БК будут иметь дефицит роста, а часть не достигнет своего роста, прогнозируемого генетическим потенциалом [180].

Как дефицит роста, так и задержка полового созревания чаще встречаются при БК, чем при ЯК. Это может оказать неблагоприятное влияние на конечный рост этих пациентов, которые часто не достигают своего окончательного прогнозируемого роста: низкий рост (конечный рост ниже 5-го перцентиля) присутствует у 30% пациентов с болезнью Крона [179].



Существует мало исследований, посвященных расходу энергии у пациентов с ЯК, и все исследования касаются только небольшого числа пациентов. Выявлено увеличение метаболической активности во время острого тяжелого колита по сравнению с фазой ремиссии у взрослых [114], что понятно с учетом наличия (лихорадки и тахикардии), которые являются распространенными симптомами. Изменения расхода энергии в покое также, характерны для более легкой активности заболевания и для детей [35,188, 189,86, 140].

У пациентов с ВЗК наблюдаются особенности состава тела, наиболее часто - относительное снижение мышечной массы. Это происходит из-за хронически дефицитного рациона питания, увеличения скорости обмена белка и потери через кишечник пищевых веществ во время активной фазы заболевания или из-за влияния лечения самого заболевания. Известно, что кортикостероиды увеличивают чистую потерю белка у детей с БК. Однако, применение специализированных продуктов для элементной диеты или полимерного клинического питания для лечения БК или в качестве нутритивной поддержки приводит к снижению протеолиза и повышению объема мышечной ткани у детей и взрослых [150, 189].

Пациенты с ВЗК относятся к группе риска по дефициту микроэлементов из-за потери через кишечник вследствие диареи неадекватного рациона питания из-за снижения аппетита, сопровождающей активность болезни. В свете этого в ряде исследований изучили состояние микроэлементов у пациентов с клинической ремиссией заболевания и обнаружили дефицит различных микроэлементов [127, 90]. Анемия считается наиболее частым проявлением ВЗК вне ЖКТ, которое осложняет течение как при ЯК, так и при болезни Крона (БК). Показатели распространенности анемии при ВЗК варьируют в широких пределах от 6 до 74% [178]. Анемия чаще выявляется у госпитализированных пациентов с ВЗК и чаще встречается при БК, чем при ЯК [139]. В большинстве случаев ВЗК-ассоциированная анемия представляет собой сочетание хронического дефицита железа и анемии на фоне хронического заболевания [178]

Однако, известно, что на концентрацию различных микроэлементов в плазме (например, железа, цинка, селена, меди, витаминов А, С и Е) существенно влияют

изменения концентрации белка-носителя питательных веществ [85, 87], и поэтому они вряд ли отражают общие резервы организма и являются неподходящими для этой категории больных. Неправильная клиническая интерпретация результатов анализов может вызвать ненужные вмешательства [172,30]. Поэтому требуется разработка новых биомаркеров запасов микроэлементов в организме, а оценка рациона питания должна дополнять биохимические показатели у больных с ВЗК. Дефицит железа особенно часто встречается при ВЗК у детей, а другие дефицитные состояния затрагивают фолиевую кислоту, цинк, магний, кальций, витамины А, В12, D, Е и К [180, 87].

Соответственно, тщательный учет потребления пищи, антропометрические измерения, включая динамику роста с построением графиков предыдущих измерений веса и роста, а также оценка состава тела, своевременное выявление и лечение дефицита пищевых веществ также имеет важное значение в диетологическом сопровождении больных с ВЗК.

У пациентов с болезнью Крона часто встречаются остеопороз. Значимыми факторами риска для низкой минеральной плотности костной ткани, являются низкий уровень сывороточного витамина D, мужской пол, болезнь Крона, низкий ИМТ и использование кортикостероидов [201, 100, 182, 67]. У детей и подростков с ВЗК факторами риска, связанными с низкой минеральной плотностью костной ткани, также является кумулятивная доза кортикостероидов [116]. Не существует единого мнения о степени обеспеченности витамином D у детей и подростков с ВЗК. Так, в одном исследовании не выявлено разницы в средней концентрации 25 (ОН) D в сыворотке крови у детей и подростков с ВЗК и контрольной группой [199]. В исследовании, проведенном в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, нормальный уровень обеспеченности витамином D (более 30 нг/мл) выявлен лишь у 11,07% больных детей с ВЗК, из них у 11,54% с болезнью Крона и 10,53 % детей с язвенным колитом. Уровень обеспеченности витамином D 65,98 % детей с ВЗК соответствовал уровню дефицита, в том числе у 15,16 % - уровню глубокого дефицита (менее 10 нг/мл). При этом с увеличением возраста больных уровень обеспеченности витамином D снижался. Не выявлено статистически значимых различий в обеспеченности витамином D у детей с БК и ЯК. Также не было

статистически значимых различий у мальчиков и девочек. Сезонные колебания витамина D не достигали статистически значимых различий, однако отменено наименьшее значение в зимний период при язвенном колите [23]. Выявленная распространенность дефицита витамина D оказалась существенно выше, чем в недавно опубликованном отечественном исследовании, где дефицит витамина D отмечен у 38,1% пациентов с БК и 31,6% пациентов с ЯК [24].

Hartman и соавт. в 2016 году [105] исследовали состояние питания детей и подростков с ВЗК, которые наблюдались в гастроэнтерологической клинике. Фактическое питание оценивалось по результатам 3-дневного анкетирования. Оценивался процент медианного потребления питательных веществ по сравнению с рекомендованными суточными нормами потребления (РНП) и потребление считалось низким, если оно составляло менее 80% от RDA. Частота недостаточного потребления различных нутриентов колебалась от 10% до 79%. Наиболее часто встречалось дефицитное потребление кальция – у 79% пациентов, магния (у 69%), витамина E (у 65%) и A (57%). Недостаточное потребление других микронутриентов встречалось реже: B6 – в 10%, B12 – в 12%, фолаты – в 34%, витамин C – в 31%, витамин D – в 25%, железо в 22% и цинк в 28% случаев. При этом существенных различий в потреблении питательных веществ в зависимости от активности заболевания выявлено не было.

Интересные данные свидетельствуют о том, что диета, богатая витамином D и цинком, может также защищать от БК, но не от ЯК [34].

Эти наблюдения подчеркивают необходимость регулярного мониторинга (раз в полгода или ежегодно) для выявления дефицита микроэлементов. Ежедневный прием ВМК (витаминно-минеральных комплексов) помогает исправить большинство дефицитных состояний, но не является гарантией адекватности даже в долгосрочной перспективе. Показано, что железо, цинк и витамин D в первую очередь могут требовать специальных схем замещения [189,188,86,42, 140].

### **1.7. Элиминационные диеты для поддержания ремиссии при ВЗК**

Идея использования элиминационных диет при ВЗК основана на предположении, что исключение определенных продуктов может купировать симптомы и привести к заметному снижению воспаления кишечника у пациентов с БК [133].

Рабочая группа ECCO (European Crohn's & Colitis Organisation) [180], в своем тематическом обзоре, в котором была проанализирована доказательная база для различных элиминационных диет, используемых для индукции ремиссии ВЗК, поддержания ремиссии или улучшения функциональных симптомов, сделали заключение, что в этой области по-прежнему отсутствуют качественные исследования. В указанном обзоре были рассмотрены: специальная углеводная диета (SCD), диета с частичным энтеральным питанием, «противовоспалительная» диета, диета, составленная на основе результатов анализа уровней специфических IgG к пищевым белкам, полувегетарианская диета, диета FODMAP и средиземноморская диета. Авторы анализа заключили, что ни одна из диет не имеет достаточной доказательной базы и требуются клинические исследования для разработки и оценки эффективности элиминационных диет для индукции и поддержания ремиссии при ВЗК. Также необходимо определить или исключить пищевые ингредиенты, которые отвечают за клинические эффекты, и определить механизмы, лежащие в основе реакции. Помимо того, необходимы исследования по изучению статуса питания пациентов с ВЗК в контексте элиминационных диет.

Одним из предполагаемых механизмов влияния диеты помимо снижения иммунных реакций на пищевые антигены, является возможность снижения активности воспалительного процесса в кишечнике через изменения в микробиоме кишечника [32]. Значительную роль может играть также повышенная проницаемость слизистой оболочки, которая может привести к иммунным реакциям на пищевые антигены или микроорганизмы. Повышенная проницаемость слизистой оболочки может быть следствием дисбактериоза или первичного патофизиологического механизма ВЗК. И наоборот, иммунные реакции на пищевые антигены могут увеличивать проницаемость слизистой

оболочки для макромолекул в кишечнике. С другой стороны, пищевые продукты модулируют состав микробиоты кишечника, влияя на проницаемость слизистой оболочки кишечника [32,169]. Показано, что при использовании специально подобранных углеводов происходит общее увеличение микробного разнообразия кишечной микробиоты у больных с ВЗК. А, как известно, более разнообразный набор продуктов способствует разнообразию кишечной микробиоты, что, в свою очередь, улучшает состояние кишечника [32,66]. При строгом следовании диете FODMAP, напротив, показано снижение количества полезных бактерий [97, 102].

Таким образом, в настоящее время остается еще много вопросов, связанных с патомеханизмами действия диет и их эффективностью, а также проблем, связанных с нутритивным статусом больных ВЗК при соблюдении элиминационных диет, в том числе со статусом микронутриентов.

Согласно позиционному документу ESPGHAN от 2018 года, дети с ВЗК в периоде ремиссии не нуждаются в специальных ограничениях в диете [146], однако, как было показано выше, наличие у них лактазной недостаточности или аллергии к БКМ требует тщательной коррекции питания и составления рациона со специальным подбором продуктов для нутритивной поддержки [127].

## **Заключение**

Вариабельность генотипов может помочь объяснить вариабельность реакции на пищу, которая связана с ВЗК. Нам необходимо выявить варианты, связанные с побочными реакциями на пищу, как это делается в настоящее время в фармакогенетических исследованиях в отношении лекарственных средств. Идентификация вариантов генов позволила бы более точно адаптировать рацион питания, чтобы избежать с одной стороны обострения, а с другой – дефицита питательных веществ у больных с ВЗК. Использование индивидуального подхода к питанию также может более точно идентифицировать индивидуальные пищевые непереносимости, помочь улучшить абдоминальные симптомы и улучшить

качество жизни людей с ВЗК. Дальнейшие нутригеномные исследования помогут совершенствовать персонализированный подход к питанию при ВЗК. В будущем эта информация может быть объединена с данными о таких индивидуумах, как их кишечный микробиом, диетические показатели, физические нагрузки, показатели крови и антропометрические измерения. Эта информация может быть использована для построения алгоритмов машинного обучения, чтобы предсказать, какие продукты уменьшают воспаление и абдоминальные симптомы. Совершенствование алгоритмов дифференциальной диагностики различных форм пищевой гиперчувствительности при ВЗК, в том числе ЛН и АБКМ позволит осуществлять персонализированный подход к составлению рациона у детей с ВЗК. Эта комбинация данных может также помочь избежать неоправданных рекомендаций по элиминационным диетам, адаптировать питание и образ жизни, чтобы способствовать более длительным периодам ремиссии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

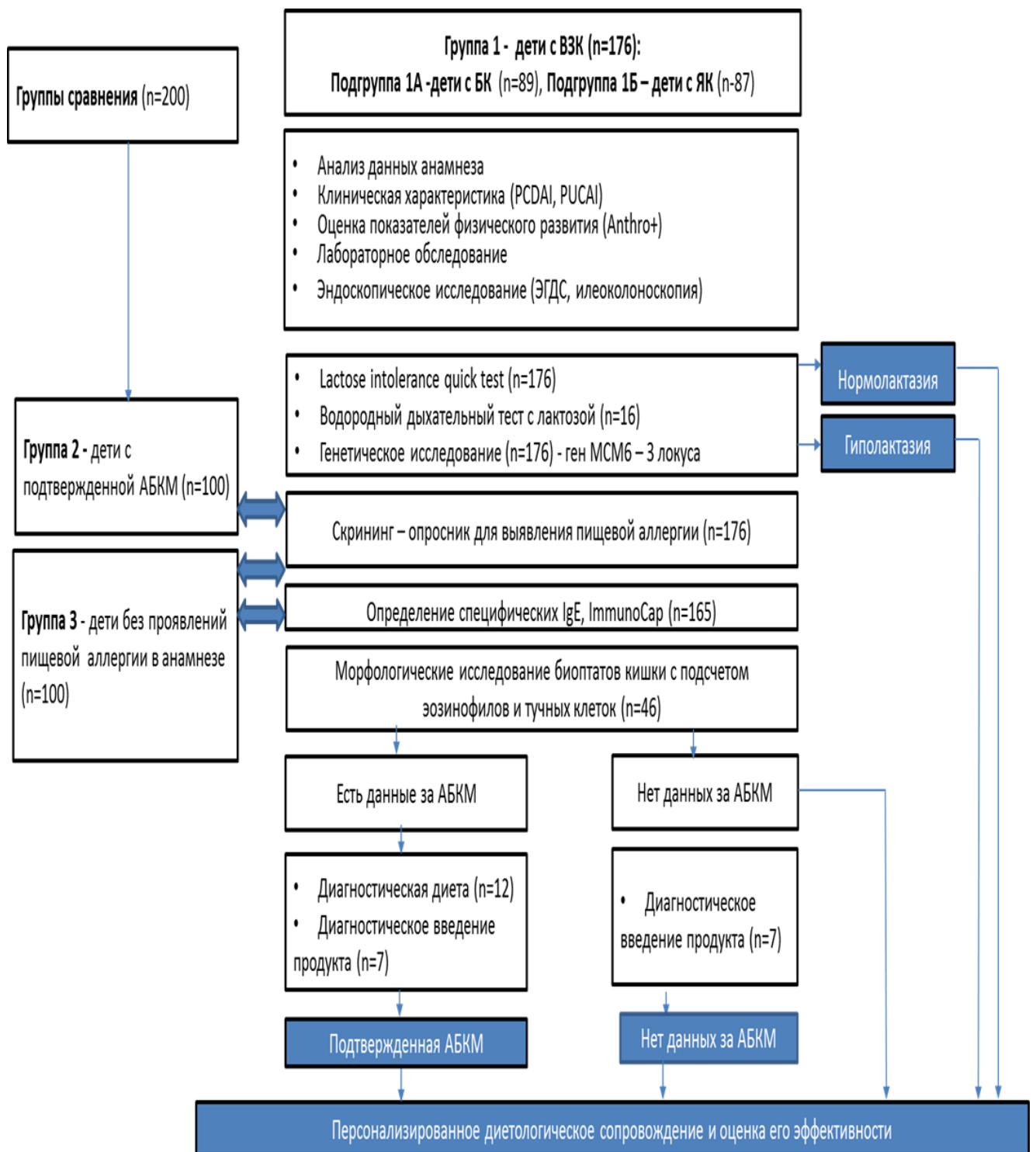
### 2.1. Объем исследования

Работа выполнена в период с 2015 по 2023 год на базе отдела профилактической педиатрии Центра профилактической педиатрии (руководитель центра - д.м.н. Макарова С.Г.). Обследование пациентов выполнялось в гастроэнтерологическом отделении Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей (заведующий отделением – д.м.н., профессор Потапов А.С.), консультативно-диагностическом центре (руководитель - к.м.н. Петрачкова М.С.), отделении восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области (заведующий отделением - к.м.н. Мещеряков К.Л.). Молекулярно-генетическая диагностика проводилась на базе Медико-генетического центра в лаборатории медицинской геномики (начальник центра, заведующий лабораторией - д.б.н. Савостьянов К.В). Лабораторные исследования были выполнены в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии лабораторного отдела (заведующая отделением – к.м.н. Алябьева Н.М.). Морфологические исследования были выполнены в патологоанатомическом отделении (заведующий отделением – Куликов К.А.) НИИ педиатрии им. Г.Н.Сперанского Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор Фисенко А.П.).

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (протокол № 9 от 18.12.2015 г.). Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

### 2.2. Характеристика пациентов и дизайн исследования

Согласно разработанному дизайну (Рисунок 1), в исследование включено 376 детей, из них **группа 1**: 176 детей с ВЗК: 89 детей с болезнью Крона (**подгруппа 1А**) и 87 детей с язвенным колитом (**подгруппа 1Б**).



**Рисунок 1. Дизайн исследования**



В группу сравнения для валидации опросника включено 100 детей с подтвержденной аллергией на белок коровьего молока (**группа 2**), наблюдавшихся амбулаторно в КДЦ и 100 детей без ВЗК и проявлений пищевой аллергии в анамнезе (**группа 3**), с хроническими заболеваниями ЛОР-органов (хронический синусит, аденоидит, хронический отит), наблюдавшихся амбулаторно в отделении восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-органов и челюстно-лицевой области.

### **Критерии включения детей с ВЗК (группа 1)**

- Пациенты в возрасте от 2-х до 17 лет 11 мес с ВЗК: БК и ЯК (таблица 3);
- ВЗК у пациентов в ремиссии или с низкой степенью активности:
  - **БК:** PCDAI < 10 баллов – стадия ремиссии,  $10 > PCDAI \leq 30$  – легкая форма
  - **ЯК:** PUCAI < 10 баллов – стадия ремиссии, минимальная активность (легкая атака) - 10-34 балла.
- информированное согласие пациентов, и/или законных представителей/опекунов пациента и/или самих пациентов старше 15 лет на анкетирование, проведение молекулярно-генетического исследования и обработку персональных данных.
- Назначение экспресс-теста на определение активности лактазы в биоптате кишки.

### **Критерии не включения:**

- Отказ законного представителя и/или самого пациента с 14 лет от подписания информированного согласия
- Любые неврологические и психические заболевания у ребенка
- Дети с ВЗК младше 2-х лет в ремиссии или низкой степени активности.
- Дети с ВЗК в средней и высокой активностью заболевания

**Критерии включения детей в группу с подтвержденной АБКМ (группа 2)**

- Амбулаторные пациенты в возрасте от 2-х до 17 лет 11 месяцев с подтвержденным диагнозом АБКМ.
- Согласие законных представителей/опекунов пациента и/или самих пациентов старше 15 лет на анкетирование и обработку персональных данных.

**Критерии не включения:**

- Наличие сопутствующей тяжелой соматической патологии
- Отказ законного представителя и/или самого пациента с 14 лет от подписания информированного согласия
- Любые неврологические и психические заболевания у ребенка
- Дети с подтвержденной АБКМ младше 2-х лет

**Критерии включения детей в группу без ВЗК и проявлений пищевой аллергии в анамнезе (группа 3):**

- Амбулаторные пациенты в возрасте от 2-х до 17 лет 11 месяцев без ВЗК и проявлений пищевой аллергии в анамнезе.
- Согласие законных представителей/опекунов пациента и/или самих пациентов старше 15 лет на анкетирование и обработку персональных данных.

**Критерии не включения:**

- Наличие сопутствующей тяжелой соматической патологии
- Отказ законного представителя и/или самого пациента с 14 лет от подписания информированного согласия
- Любые неврологические и психические заболевания у ребенка
- Дети без ВЗК и проявлений пищевой аллергии в анамнезе младше 2-х лет

**Таблица 3. Характеристика детей 1-3 групп.**

	<b>Группа 1</b> дети с ВЗК, n=176		<b>Группы сравнения</b> n=200	
	<b>Подгруппа 1А,</b> дети с БК n=89	<b>Подгруппа 1Б,</b> дети с ЯК n=87	<b>Группа 2</b> дети с подтвержденной АБКМ, n=100	<b>Группа 3</b> дети без ВЗК и ПА в анамнезе, n=100
Пол				
Девочки, абс (%)	45(51)	44(51)	65(65)	69(69)
Мальчики, абс (%)	44(49)	43(49)	35(35)	31(31)
Возраст, мес	161 [100;188]		43[23;70]	71 [47;113]

**1-я группа.** Из 89 (50,6%) детей с БК (подгруппа 1А), находившихся в клинической ремиссии, только у 26 (29,2%) человек отмечалась эндоскопическая ремиссия и у 63 (70,7%) пациентов была низкая активность заболевания. Из 87(49,4%) пациентов с ЯК (подгруппа 1Б) у 42 (48,2%) детей наблюдалась эндоскопическая ремиссия и 45 (51,7%) детей имело клинико-лабораторную и эндоскопическую ремиссию заболевания.

**2-я группа.** В группу вошли 100 детей с подтвержденной АБКМ. Из них 34 (34,0%) ребенка с кожной, 14 (14,0%) - с гастроинтестинальной и 52 (52,0%) ребенка - с сочетанной кожно-гастроинтестинальной формой заболевания. Все дети находились в стадии полной или частичной клинической ремиссии. Все дети получили комплексное лечение, включая безмолочную диету продолжительностью не менее 6 мес. При этом 61 (61,0%) ребенок получал безмолочную диету на момент исследования. 24 (24,0%) детям молочные продукты были введены в возрастном объеме после отрицательного результата диагностического введения молочного продукта, 15 (15,0%) детей получали молочные продукты в ограниченном объеме в соответствии с переносимой дозой или из-за избирательного аппетита ребенка.

**3-я группа.** В группу включили 100 детей с хроническими заболеваниями (хронический синусит, аденоидит, хронический отит), наблюдавшихся амбулаторно в отделении восстановительного лечения детей с болезнями ЛОР-

органов и челюстно-лицевой области, на основании углубленного аллергологического анамнеза не было выявлено данных за ВЗК и ПА.

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1. Клинические методы исследования**

#### *Изучение анамнеза*

Диагноз БК и ЯК устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза и результатов клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических, эндоскопических и морфологических, инструментальных методов обследования, в соответствии с клиническими рекомендациями БК у детей [9,10].

При сборе анамнеза учитывали характер жалоб, динамику антропометрических данных, консистенцию и характер стула, наличие или отсутствие лихорадки, поражение суставов, кожи, слизистых оболочек и печени, перианальной области, а также наличие стадии ремиссии или низкой активности болезни.

В 2008 году была разработана и широко внедрена в повседневную практику Монреальская классификация БК и ЯК. Критериями данной классификации при БК являются: возраст дебюта заболевания, локализация поражения (выделяют терминальный илеит, колит, илеоколит, поражение верхних отделов ЖКТ), фенотип заболевания (выделяют терминальный илеит, колит, илеоколит, поражение верхних отделов ЖКТ) [95].

Для классификации ЯК по локализации поражения и фенотипическим вариантам течения заболевания рекомендуется использовать международную классификацию, принятую в 2010 г. в Париже (таблица 4 [131] и обновленные Порто-критерии ESPGHAN [132].

**Таблица 4. Парижская классификация язвенного колита [131].**

Критерий	Градации
Протяженность поражения (по данным колоноскопии)	E1 – язвенный проктит E2 – левосторонний ЯК (ниже селезеночного изгиба) E3 – распространенный ЯК (ниже печеночного изгиба) E4 – панколит (выше печеночного изгиба)
Тяжесть	S0 – Отсутствие тяжелой атаки в анамнезе S1 – Наличие тяжелой атаки в анамнезе (PUCAI 65)

Для определения клинической активности БК использовался педиатрический индекс активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI) [136]. Педиатрический индекс оценивает интенсивность болей в животе, частоту и консистенцию стула, выраженность гемоколита, самочувствие пациента, отставание в физическом развитии, болезненность при пальпации живота, наличие или отсутствие параректальных проявлений (фистула, абсцесс), наличие внекишечных проявлений, а также данные лабораторных обследований – гематокрит, СОЭ, уровень альбумина в крови.

Клиническую ремиссию расценивали при сумме баллов не более 10; низкую активность - 11-30 баллов [192].

Клиническую активность ЯК определяли по педиатрическому индексу активности (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index - PUCAI). Данный педиатрический индекс также оценивает интенсивность боли в животе, наличие или отсутствие гемоколита, консистенцию и частоту стула в сутки стула, ночные дефекации (любой эпизод вызывающий пробуждение), уровень активности ребенка.

В исследование включали пациентов с оценкой по шкале PUCAI: клиническая ремиссия – менее 10 баллов, минимальная активность (легкая атака) - 10-34 балла [9].

### 2.3.1.1. Оценка нутритивного статуса

#### *Антропометрия и оценка показателей физического развития*

Клинический осмотр проводился с применением общепринятых в педиатрии детских болезней методов пальпации, перкуссии и аускультации. Обращали внимание при осмотре на общее состояние ребенка, телосложение и состояние питания, цвет, температуру и наличие изменений кожных покровов, форму и размер живота.

Измерение массы тела и роста детей проводилось с использованием откалиброванных весов и ростомера. Оценка физического развития детей проводилась по «Нормам роста детей, разработанным ВОЗ» (2006 г). Они включали следующие индексы: масса тела к возрасту, рост/длина тела к возрасту, масса тела для роста/длины тела, индекс массы тела (ИМТ). Данные показатели представлены в перцентилях и Z-score, для расчета которых использовали компьютерную программу WHO Anthro (для детей до 5 лет) или WHO AnthroPlus (для детей от 5 до 19 лет) [209, 210].

Дефицит массы тела (WAZ- z-score масса тела/возраст) или недостаточная длина (HAZ - z-score длина тела (рост)/возраст) тела ребенка устанавливались при величине соответствующей Z-score < -2. Высокорослость рост/длина тела характеризовался величиной HAZ > +2. Индекс массы тела для возраста считался избыточным при BAZ (z-score индекс массы тела/возраст) > + 2 для детей в возрасте до 5 лет и BAZ > 1 для детей старше 5 лет. Ожирение диагностировалось у детей в возрасте до 5 лет при BAZ выше +3, у детей старше 5 лет – при BAZ выше +2. Показатели BAZ у детей в диапазоне от -1 до -2, согласно общепринятым рекомендациям, рассматривались как легкая степень недостаточности питания, что соответствует критериям легкой белково-энергетической недостаточности (код по МКБ-10 - E 44.1) [2]. BAZ от -2 до -3 соответствовал недостаточности питания средней степени, ниже -3 – соответствовал тяжелой недостаточности питания.

### 2.3.2. Анкетирование детей с ВЗК

Для скрининговой оценки наличия или отсутствия ПА у детей с ВЗК (группа 1) была разработана анкета опросник «Пищевая аллергия» (получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620864, дата государственной регистрации в реестре баз данных от 27.05.2020). Набор вопросов и количество баллов за каждый положительный ответ были сформированы на основании значимости отдельных анамнестических данных по результатам ранее проведенных исследований у детей с АБКМ [13,14]. Опросник включал несколько вопросов, направленных на структурированный сбор анамнеза, разделенных на 3 блока, которые характеризовали семейный аллергологический анамнез, особенности раннего анамнеза ребенка, характер питания на момент исследования. Каждый ответ оценивали определенным количеством баллов (см. Приложение). Анкета заполнялась родителями в присутствии исследователя, он же проводил подсчет баллов.

Для валидации опросника были набраны группы сравнения: группа 2 (n=100) дети с подтвержденной аллергией на белки коровьего молока. Диагноз устанавливался в соответствии с протоколом ведения детей с аллергией к БКМ. В группу 3 (n=100) включались дети, у которых на основании углубленного аллергологического анамнеза не было выявлено данных за пищевую аллергию.

### 2.3.3. Лабораторные методы исследования

**Клинический анализ крови** с определением стандартных показателей, биохимическое исследование крови, оценку состояния гуморального звена иммунитета и коагуляционного гемостаза.

**Уровень фекального кальпротектина** определяли в образцах кала иммунохроматографическим методом BUHLMANN Calprotectin ELISA с использованием экспресс-анализатора BUHLMANN Quantum Blue®. Высокоспецифичные моноклональные «захватывающие» антитела (mAb) к кальпротектину сорбированы на тестовой мембране. Вторые моноклональные «выявляющие» антитела, конъюгированные коллоидным золотом, депонированы

в специальной области (область конъюгата), откуда они высвобождаются в реакционную систему после внесения разведенного экстракта образца кала. Кальпротектин/антикальпротектин конъюгат с золотом связывается с антителами к кальпротектину, сорбированными на тестовой мембране (тестовая полоса), и оставшиеся свободные антитела к кальпротектину, конъюгированные с золотом, связываются с козьими антителами к антигенам мыши, сорбированными на тестовой мембране (контрольная полоса). Интенсивность окрашивания тестовой и контрольной полос количественно измеряется с помощью BUNLMANN экспресс-анализатора Quantum Blue<sup>®</sup>.

**Водородный дыхательный тест с лактозой** – проводился для определения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе с помощью портативного монитора Gastrolyzer с применением нагрузки – тестового вещества (лактозы). За 12 ч до исследования детям запрещали прием пищи для минимизации базовой экскреции водорода. Исследование проводилось утром натощак. Вначале получали исходный образец выдыхаемого воздуха, для этого пациент делал глубокий вдох и максимальный выдох в Gastrolyzer-2, производства Bedfont scientific LTD (Великобритания). Затем пациент принимал внутрь 1 г/кг лактозы, не более 20 г) в 100 мл воды. В течение 3-х часов каждые 15 мин описанным способом собирали образцы выдыхаемого воздуха. Все полученные образцы анализировали на водородном анализаторе. Продолжительность теста от 120 - 180 минут. Концентрацию водорода измеряли в показателях ppm. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР): увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (>15 ppm) в течение первых 30–60 мин исследования и дальнейшее нарастание его показателей. При повышении концентрации водорода как минимум на 10 ppm даже при отсутствии клинических проявлений также расценивалось как положительное [12]. Ровная кривая на протяжении 3 ч исследования с возможными отклонениями не более чем на 5 ppm считалась нормой.



### 2.3.4. Определение уровня антител к пищевым белкам

Аллергологическое обследование включало в себя определение sIgE сыворотки крови к пищевым аллергенам коровьего молока, пшеницы, а также к фракциям белка коровьего молока (казеин,  $\alpha$ -лактальбумин, бета-лактоглобулин ( $\beta$ ЛГ), бычий сывороточный альбумин (БСА).

Определение концентрации sIgE в сыворотке крови проводилось с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, ThermoFisherScientific, ранее Phadia AB). Порог чувствительности анализатора ImmunoCAP250, согласно инструкции производителя тест-системы, составляет 0,01 кЕ/л, референсное значение для специфических IgE-антител является равным 0,35 кЕ/л, Анализ полученных результатов проводился с использованием разделения на классы сенсibilизации полученных значений концентраций sIgE (таблица 5) [79].

**Таблица 5. Оценка уровня sIgE методом автоматического анализатора ImmunoCAP250 (UniCAP System, ThermoFisherScientific, ранее Phadia AB).**

Класс сенсibilизации	Концентрация sIgE, кUA/l	Оценка сенсibilизации
0	0-0,34	Недетектируемый
I	0,35-0,7	Низкий
II	0,7-3,5	Средний
III	3,5-17,5	Умеренно высокий
IV	17,5-50	Высокий
V	50-100	Очень высокий
VI	>100	Предельно высокий

**Определение уровня специфических IgG4** к пищевым белкам проводилось с помощью ИФА с использованием наборов «ИФА-Лактест» [Регистрационное удостоверение ФСР 2008/03083 от 30 июля 2008 г.], полуколичественным методом с оценкой класса концентрации: 1- 0-5 мкг/мл; 2 - 5-25 мкг/мл; 3 - 25-100 мкг/мл; 4 - >100 мкг/мл.

### 2.3.5. Генетические методы обследования

Всем 176 детям с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности, проводилось молекулярно-генетическое исследование (анализировали распределение аллелей и генотипов нуклеотидных вариантов *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549) и *c.1917+329C>G* (rs41525747)) для изучения ассоциации функционально значимых полиморфизмов гена *MCM6* у детей с ВЗК. По результатам экспресс-теста активности лактазы (Lactose Intolerance quick test, ВЮНИТ HealthCare, Финляндия) пациенты были разделены на две группы: больные с ЛН (гиполактазия умеренной и тяжелой степени; «случаи») и без ЛН («контроли»).

Биологический материал для проведения исследования представлял собой соскоб с внутренней поверхности щеки. Соскоб осуществлялся одноразовым стерильным зондом (СОРАN, Италия). До проведения генетического исследования зонды хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$ . ДНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции. Концентрацию и чистоту ДНК оценивали на спектрофотометре Implen (Германия), снимая спектр поглощения ДНК. Для генотипирования использовали образцы ДНК с концентрацией  $\geq 10$  нг/мкл и соотношением поглощений на длинах волн 230, 260 и 280 нм (260/280 и 260/230) в диапазоне 1,8-2,0.

У всех пациентов определяли генотипы полиморфных вариантов *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549) и *c.1917+329C>G* (rs41525747) гена *MCM6*. Анализ генотипов проводили с использованием метода ПЦР в режиме реального времени на приборе StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, США), согласно ранее разработанной методике. В качестве смеси для ПЦР использовали Ampli Taq Gold 360 (Thermo Fisher Scientific, США). Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов, использованные в работе, представлены в таблице 6. На начальном этапе исследования генотипы были валидированы альтернативным методом с помощью секвенирования по Сэнгеру. Для этого все необходимые области, были предварительно амплифицированы на термоциклере Bio-Rad T100 (США) в 20 мкл реакционной смеси AmpliTag Gold R

360 Master Mix (ThermoFisher Scientific, США). Секвенирование проводили с использованием набора BigDye Terminator Cycle Sequencing v3.1 (ThermoFisher Scientific, США) на автоматическом биологическом анализаторе ДНК ABI 3500 (ThermoFisher Scientific, США). Анализ данных проводили в программе Geneious Prime (Biomatters, Новая Зеландия). Последовательности олигонуклеотидов приведены в таблице 7.

**Таблица 6. Нуклеотидные последовательности праймеров и зондов для проведения ПЦР в режиме реального времени**

Вариант гена	Последовательности праймеров и зондов
rs145946881	rs145946881-F, GCTACATTATCTTATCTGTATTG rs145946881-R, CATGGAATTCTTCCCTTTA rs145946881-FAM, FAM-atggtaacTtaCgtCttatgc -BHQ1 rs145946881-VIC, VIC-atggtaacTtaGgtCttatgc -BHQ2
rs182549	rs182549-FJ, CCTCGGCTTCCCAAAGTA rs182549-RJ, GCTGTTGTGAGAGATGAAGAATC rs182549-FAM, FAM- agccaCcgCgcca -BHQ1 rs182549-VIC, VIC- agccaCcgTgcca -BHQ2
rs41525747	rs41525747-FJ, CTGGCAATACAGATAAGATA rs41525747-RJ, GGCTCAAAGAACAATCTA rs41525747-FAM, FAM-tagCccCtgGcct -BHQ1 rs41525747-VIC, VIC- tagCccGtgGcct -BHQ2

**Таблица 7. Нуклеотидные последовательности праймеров для проведения секвенирования по Сэнгеру**

Генетический вариант	Последовательности праймеров и зондов
rs145946881	MCM6_rs145946881_forward: GTAAAACGACGGCCAGTgagttccttgaggccaggg MCM6_rs145946881_reverse: CAGGAAACAGCTATGACccgccagagatggttctg
rs182549	MCM6_rs182549_forward: GTAAAACGACGGCCAGTaacagcaaacacacgtgctc MCM6_rs182549_reverse: CAGGAAACAGCTATGACccagtggtaaagcgtccagt
rs41525747	MCM6_rs41525747_forward: GTAAAACGACGGCCAGTtgaatgcccttcgtactactcc MCM6_rs41525747_reverse: CAGGAAACAGCTATGACatgggacataactagaattcactgca

### **2.3.6. Эндоскопические методы исследования (эзофагогастродуоденоюноскопия и илеоколоноскопия)**

Эзофагогастродуоденоюноскопия проводилась у всех 176 детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности при рутинном обследовании с использованием гибких эндоскопов (видеогастродуоденоскопа OLYMPUS ESG-100).




Илеоколоноскопия также проводилась у всех детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности при рутинном обследовании под общим обезболиванием с помощью видеоэндоскопического оборудования: видеоколоноскопов Fujinon EVE E400 PROCESSOR. Всем детям проводилась биопсия слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки, слепой кишки, восходящего, поперечного и восходящего отделов ободочной кишки, сигмовидной и прямой кишки для гистологического исследования. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином.

### **2.3.7. Качественный экспресс-тест на определение активности лактазы**

#### **Lactose Intolerance quick test (BIONIT HealthCare, Finland).**

Проводилась биопсия слизистой верхней части тонкой кишки с последующим проведением экспресс-теста на непереносимость лактозы, основанном на биохимических реакциях, которые позволяют качественно определить гиполактазию или алактазию непосредственно в биоптатах. Тест основан на определении активности фермента лактазы в биоптате. Цветовая реакция развивается в течение 20 мин вследствие расщепления лактазой биоптата молочного сахара, добавленного к буферу теста (рисунок 2,3,4). Результаты теста указывают на наличие или отсутствие фермента лактазы в биоптате и, соответственно, на наличие или отсутствие лактазной недостаточности (ЛН) (таблица 8).

Таблица 8. Определение степени гипولاктазии

Цвет теста	Гиполактазия	Выраженность
	Тяжелая гиполактазия	Выраженная лактазная недостаточность (активность лактазы меньше 2 U/г протеина).
	Умеренная гиполактазия	Гиполактазия средней степени тяжести (активность лактазы 2-10 U/г протеина).
	Норма	Лактазная недостаточность может быть исключена (активность лактазы >10 U/г протеина).

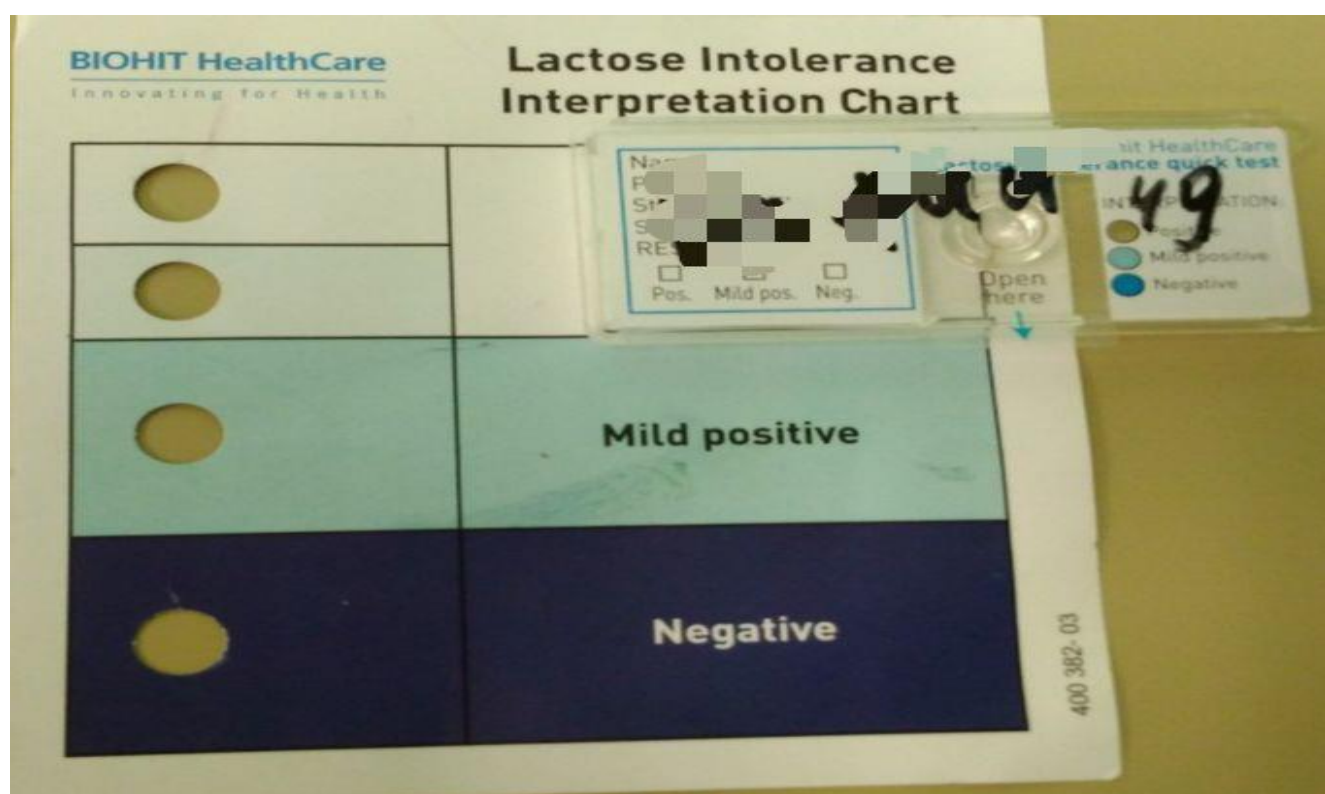


Рисунок 2. Интерпретация результатов Lactose Intolerance quick test - тяжелая гиполактазия

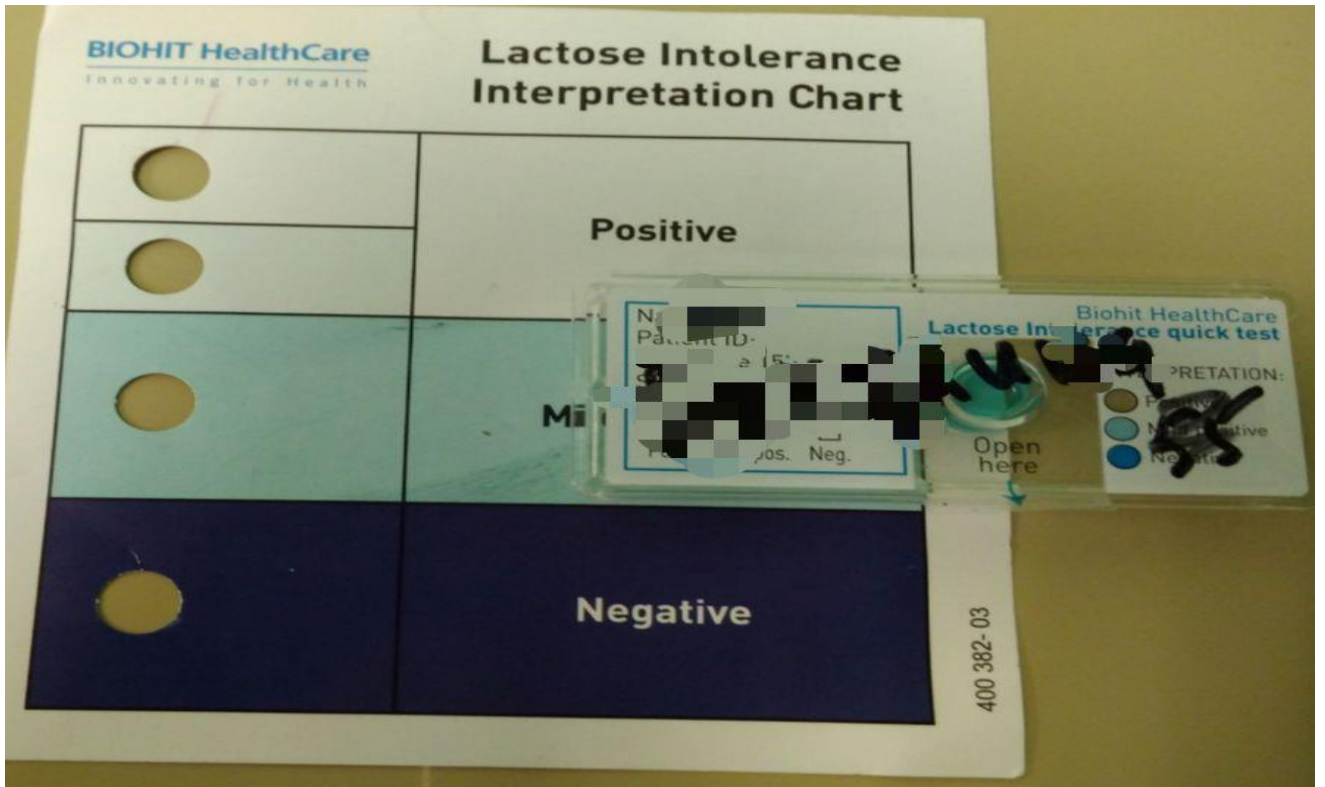


Рисунок 3. Интерпретация результатов Lactose Intolerance quick test – умеренная гиполактазия

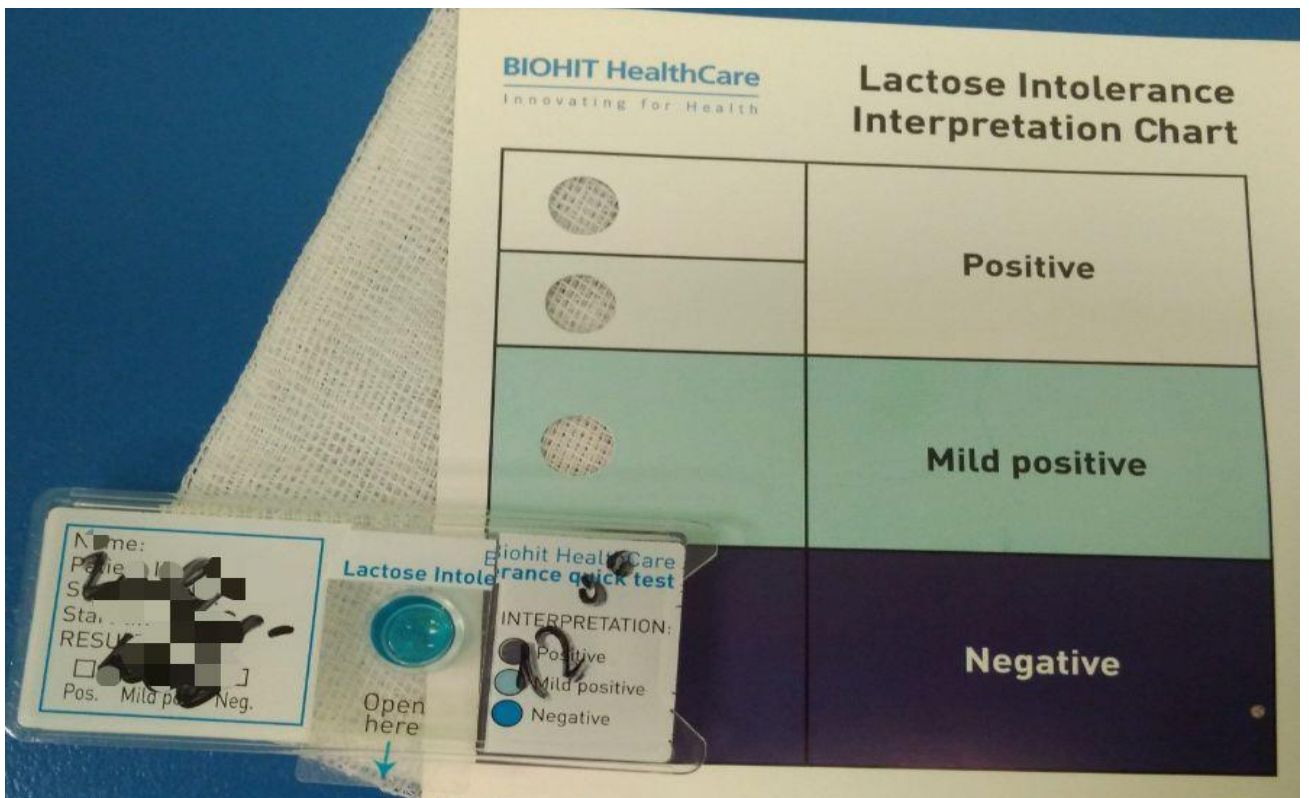
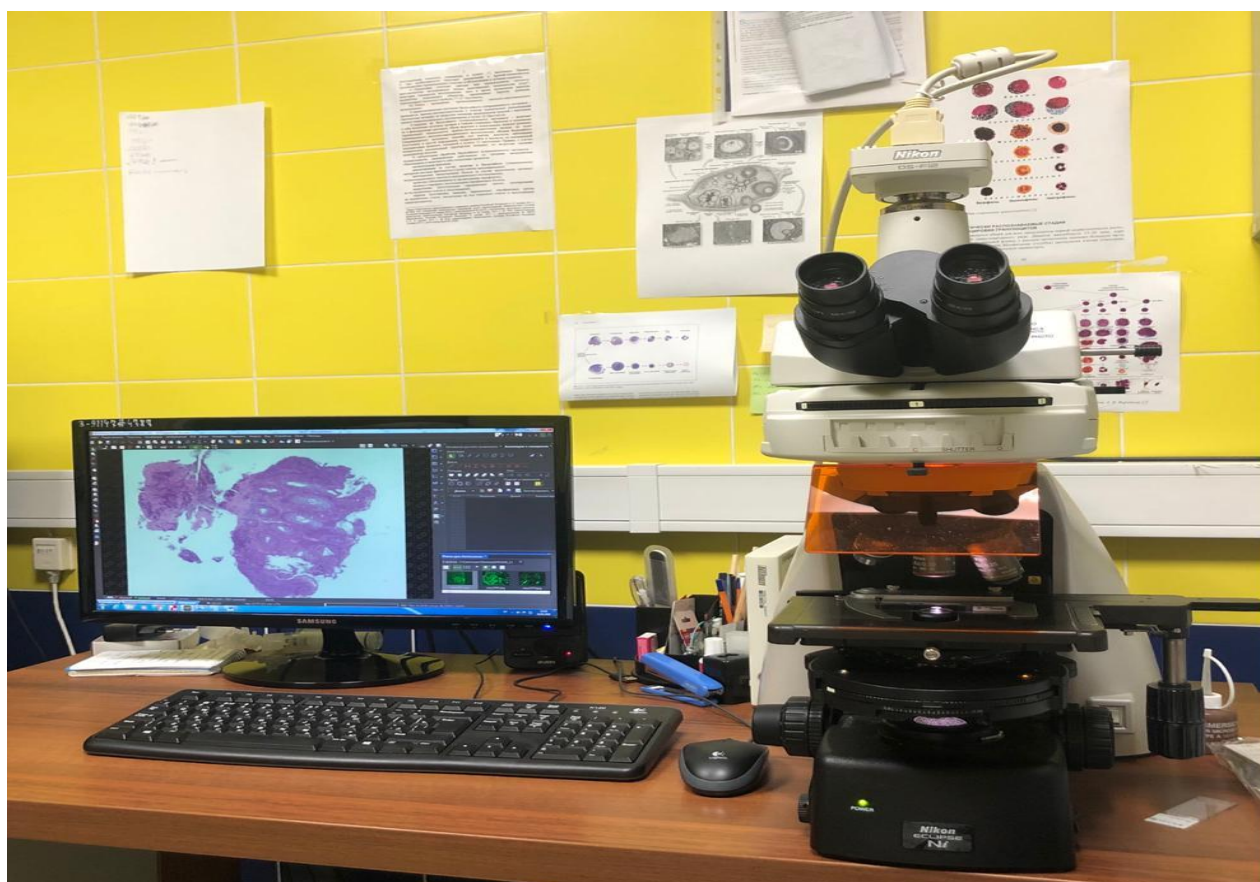


Рисунок 4. Интерпретация результатов Lactose Intolerance quick test – Норма

### 2.3.8. Морфогистологическое исследование биоптатов

Всем детям в процессе илеоколоноскопии проводился забор биопсийного материала слизистой оболочки терминального отдела подвздошной и анатомических отделов толстой кишки (лестничная биопсия), который фиксировали в 10 % нейтральном формалине с последующим осуществлением проводки материала и изготовлением парафиновых блоков. Из блоков изготавливали срезы толщиной от 3-5 мкм, гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим. Гистологические препараты изучали с использованием микроскопа Nikon ECLIPSE Ni, фирмы Nikon. Проводился подсчет эозинофилов и тучных клеток в программе NIS-Elements BR (рисунок 5). Фотодокументация была представлена биоптатами из 7 разных отделов толстого кишечника, с 5 полями зрения из каждого биоптата.



**Рисунок 5. Внешний вид микроскопа Nikon, цифровой камеры DS-Ri2 и программы NIS-Elements BR**

### **2.3.9. Диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта под контролем уровня фекального кальпротектина.**

С целью верификации наличия пищевой аллергии у ребенка или исключения этого диагноза проводилась диетодиагностика в соответствии с клиническими рекомендациями [8]:

- **диагностическая элиминационная диета** [8] является универсальным методом диагностики как IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных форм ПА. Диагностическая диета назначается при наличии клинически значимых симптомов и высокой вероятности аллергии к определенному белку. Продолжительность диагностической диеты зависит от клинической картины может колебаться от 7-10 дней у детей с реакциями немедленного типа (например, ангионевротический отек, рвота, возникновение кожных проявлений в течение 2 часов) до 4 недель у детей с отсроченными и хроническими реакциями на пищу;
- **диагностическое введение продукта** (или открытая провокационная проба) заключается заключающееся в пробном введении малых количеств ранее исключенного из рациона питания продукта/ов для оценки клинической реакции [8]. Количество продукта, содержащего подозреваемый причинно-значимый аллерген, для первого пробного введения определяется исходя из анамнеза, при этом для первого введения выбирают с дозу, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию ранее. В тех случаях, когда на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечается, продукт вводится в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов, в том числе гастроинтестинальных и респираторных.

В настоящем исследовании по результатам диагностической элиминационной диеты и диагностического введения продукта в группе детей с



ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности и подтвержденной АБКМ и вторичной ЛН у детей на фоне АБКМ проводилась индивидуализация диетотерапии под контролем динамики уровня фекального кальпротектина.

### **2.3.10. Назначение индивидуальной диеты.**

На основании проведенного обследования, в том числе аллергологического, детям с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности проводилась коррекция рациона с учетом возраста, антропометрических показателей, нутритивного статуса, выявленных реакций гиперчувствительности на пищу (лактазной недостаточности, пищевой аллергии).

### **2.3.11. Методы статистической обработки полученных данных**

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., США) версия 26.0. Применялись стандартные методы описательной и аналитической статистики: расчет средних и относительных величин, стандартных отклонений, стандартных ошибок, минимума, максимума, 95% доверительных интервалов. В связи с тем, что значения большинства исследованных показателей не подчинялись нормальному распределению, для описания данных использовались непараметрические методы статистического анализа: медиана (Me), а также 25-й и 75-й процентиля.

Сравнение двух независимых групп по количественным признакам осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Множественные сравнения независимых групп по количественным признакам осуществляли непараметрическим методом Краскела-Уоллиса, затем при выявлении достоверных различий применяли попарный post-hoc анализ. Различия при  $p < 0,05$  расценивались как значимые,  $p < 0,01$  – очень значимые и  $p < 0,001$  – максимально значимые.

Для вычисления чувствительности и специфичности использовалась бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ, с вычислением площади под кривой

(AUC), где показатель 0,9 – 1,0 показывает, что модель работает отлично; 0,8 – 0,9 – очень хорошо; 0,7 – 0,8 – хорошо; 0,6 – 0,7 – средне; 0,5 – 0,6 – неудовлетворительно.

Для выявления зависимости между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила коэффициента корреляции по шкале Чеддока 0,3-0,5 расценивалась как слабая; 0,5-0,7 – средняя, более 0,7 – сильной.

Для сравнения качественных данных применяли критерий хи-квадрат Пирсона с помощью on-line калькулятора [11]. Значения LR (likelihood ratio), отношение шансов (ОШ) и доверительные интервалы (ДИ) рассчитаны с помощью логистической регрессии с использованием пакета R версии 3.5.1. Ассоциацию вариантов гена с развитием ЛН у больных с ВЗК определяли по значению ОШ, рассчитанного для каждого генотипа в общей (аддитивной) модели наследования или каждого аллеля в мультипликативной модели наследования. Значения LR рассчитаны относительно генотипа с наибольшей популяционной частотой.

### ГЛАВА 3.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

### 3.1 Общая клиническая характеристика обследованной группы детей с ВЗК.

Под нашим наблюдением находились 176 детей с ВЗК в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев в ремиссии или с низкой степенью активности (таблица 9). Диагноз устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями болезни Крона и язвенного колита [9,10].

**Таблица 9. Характеристика детей с ВЗК**

Характеристика пациентов	дети с ВЗК (n=176)	
	дети с БК, Подгруппа 1А (n=89)	дети с ЯК Подгруппа 1Б (n=87)
Пол		
• Девочки, абс, (%)	45(50,5)	44(50,5)
• Мальчики, абс (%)	44(49,4)	43(49,4)
Педиатрические индексы активности болезни	PCDAI 12,2 [8;24]	PUCAI 10,8 [7;19]
Возраст, мес	161 [100; 188]	

Средний возраст наблюдаемых детей с БК составил  $14,3 \pm 3,8$  лет, а с ЯК  $12,9 \pm 4,3$  лет. Период наблюдения за больными составил от 6 месяцев до 4 лет. В процессе проведения научного исследования у одного ребенка произошла смена диагноза с язвенного колита на болезнь Крона.

Анализ анамнестических данных показал, что в целом по группе манифестация ВЗК наблюдалась в различном возрасте от 1 месяца до 18 лет. Однако наиболее часто начало болезни встречалось в младшем школьном возрасте (7 до 12 лет) – у 67(38,0%) детей. Сопутствующие аллергологические заболевания у детей с БК и ЯК представлены в таблице 10.

**Таблица 10. Сопутствующая аллергическая патология в группе детей с ВЗК**

	дети с БК (n=89)	дети с ЯК (n=87)	всего детей с ВЗК (n=176)
• Бронхиальная астма, абс.,(%)	8 (9,0)	6(6,9)	14 (8,0)
• Атопический дерматит, абс.,(%)	11(12,4)	9(10,3)	20 (11,3)
• Пищевая аллергия (АБКМ),абс.,(%)	21(23,6)	22 (25,3)	43 (24,4)
• Аллергический ринит, абс.,(%)	8(9,0)	4(4,6)	12 (6,8)
• Поллиноз, абс.,(%)	5(5,6)	12(13,8)	17 (9,6)
• Лекарственная аллергия, абс.,(%)	-	1 (1,1)	1 (0,6)
<b>Всего</b>	<b>53(59,5)</b>	<b>54(62,1)</b>	<b>107(60,8)</b>

В раннем и дошкольном возрасте (от 1 года до 7 лет) начало ВЗК наблюдалось у 45 (25,5%) детей. Из них у 8 (4,5%) детей дебют заболевания отмечался в возрасте от 2 до 3 лет. В возрасте от 13 до 17 лет 11мес ВЗК дебютировали у 64 детей (36,6%). Детей с дебютом ВЗК в грудном возрасте в обследованной группе не было.

Абдоминальная боль наиболее часто отмечалась в дебюте заболевания - у 87 (49,4%) из 176 обследованных детей. У половины детей имел место выраженный астенический синдром – 89 (50,5%) детей. Задержка физического развития в дебюте заболевания отмечалась у 45(25,5%) детей. Такие жалобы как изменение частоты и характера стула предъявляли 78 (44,3%) детей. Из них у 42 (53,8%) отмечалась диарея, а у 36 (46,1%) детей - запоры. Анализ диспепсических явлений в дебюте ВЗК показал, что вздутие живота было отмечено у 42 (23,8%) детей, рвота и/или тошнота у 18 (10,2%) детей. Повышение температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр в дебюте ВЗК отмечен у более чем половины детей 89 (50,5%) детей. У 22 (12,5%) детей в анамнезе причиной обращения к врачу послужили явления парапроктита в виде трещин перианальной области и/или параректальных свищей.

Основные жалобы пациентов в анамнезе при первичном обращении к врачу по месту жительства: быстрая и прогрессирующая потеря веса у 84 (47,7 %) детей; слабость, быстрая утомляемость, субфебрилитет у 37(21,0%) детей; боли в

животе у 69 (39,2%), учащение стула с примесью крови и слизи у 79 (44,8%) детей. Внекишечные проявления диагностировались у 38 детей (21,5%). Самыми частыми из них были артриты у 18 детей (10,2%), увеит/ирит/конъюнктивит у 16 (9,0%) детей и рецидивирующие афтозные стоматиты у 8 детей (4,5%). Крайне редко встречался первичный склерозирующий холангит – 4 детей (2,2%).

У 3 (1,7%) детей отмечались иммунодефицитное состояние: селективный дефицит IgA. Сопутствующие заболевания аутоиммунного характера - псориаз отмечался у 3 (1,7%) детей, у 10 (5,6%) детей первичный склерозирующий холангит с формированием цирроза печени, у 6 (3,4%) детей цирроз печени без формирования портальной гипертензии, у 2 (1,1%) детей аутоиммунная холангиопатия, у 7 (3,9%) детей фиброз печени. У ревматолога наблюдались 3 (1,7%) ребенка по поводу: юношеского полиартрита серонегативного, пауциартикулярного юношеского артрита, волчаночноподобного синдрома. У эндокринолога наблюдались 2 (1,1%) ребенка с аутоиммунным тиреоидитом. Иные заболевания: латентный дефицит железа у 28(15,9%) детей, у 125 (71%) детей хронический гастродуоденит, у 45 (25,5%) детей гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, у 2 (1,1%) детей неалкогольная жировая болезнь печени, у 1 (0,5%) ребенка розацея, у 3 (1,7%) детей Acne Vulgaris, у 4 (2,2%) детей синдром вегетативной дисфункции. Патология зрения отмечалась у 6 (3,4%) детей: частичная атрофия зрительных нервов, миопия, катаракта, у 1 (0,5%) ребенка мочекаменная болезнь, у 4 (2,2%) детей недостаточность витамина Д, у 1 (0,5%) ребенка генетически установленная тромбофилия, у 1 (0,5%) ребенка эозинофильный колит.

На момент включения в исследование 161 (91,4%) детей с ВЗК получали противовоспалительное лечение препаратами 5-АСК: 76 (85,3%) детей с БК и 85 (97,7%) детей с ЯК. Цитотоксические иммунодепрессанты (азатиоприн) получали 62 (69,6%) ребенка с БК и 46 (52,8%) детей с ЯК, генно-инженерные биологические препараты (Инфликсимаб, Адалimumаб) получали 35 (39,3%) детей с БК и 20 (22,9%) детей с ЯК. Системные глюкокортикостероиды

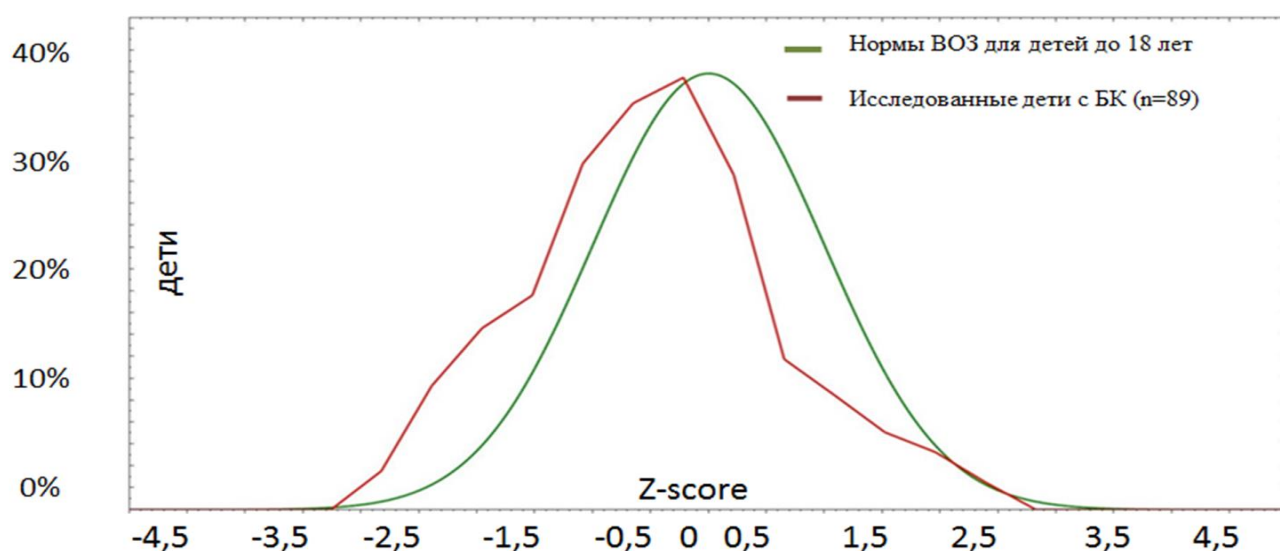
длительностью не менее 6 месяцев получали 16 (17,9%) детей с БК и 13 (14,9%) детей с ЯК.

### 3.2. Анализ показателей физического развития детей с Болезнью Крона

Оценка показателей физического развития детей с ВЗК проводилась с использованием программы WHO «AntroPlus».

Показатель Z-score массы тела для возраста (WAZ) у 10-ти детей (11,2%) показатели были снижены, а у 1-ого ребенка 10 лет жизни показатель был повышен, что говорило об избыточной массе тела (рисунок 6).

В связи с тем, что трудно дифференцировать увеличение массы тела и увеличение массы тела высокорослого ребенка, показатель WAZ не предусмотрен к расчету для возрастных групп с 11-15 и 16-17 лет.



**Рисунок 6. Кривая распределения индекса WAZ у детей с БК по сравнению с референсной кривой**

Для детей до 5 лет WAZ (Weight-for-Age Z-score) — масса тела для возраста нормой считается от  $-2SD$  до  $+2SD$ . В наших группах детей (2-5 лет) сниженных или повышенных показателей не наблюдалось. Показатель WAZ у детей 6–10 лет оценивался по следующим критериям: дефицит массы тела — при  $< -2 SDS$ , норма — от  $-2$  до  $+2 SDS$ .

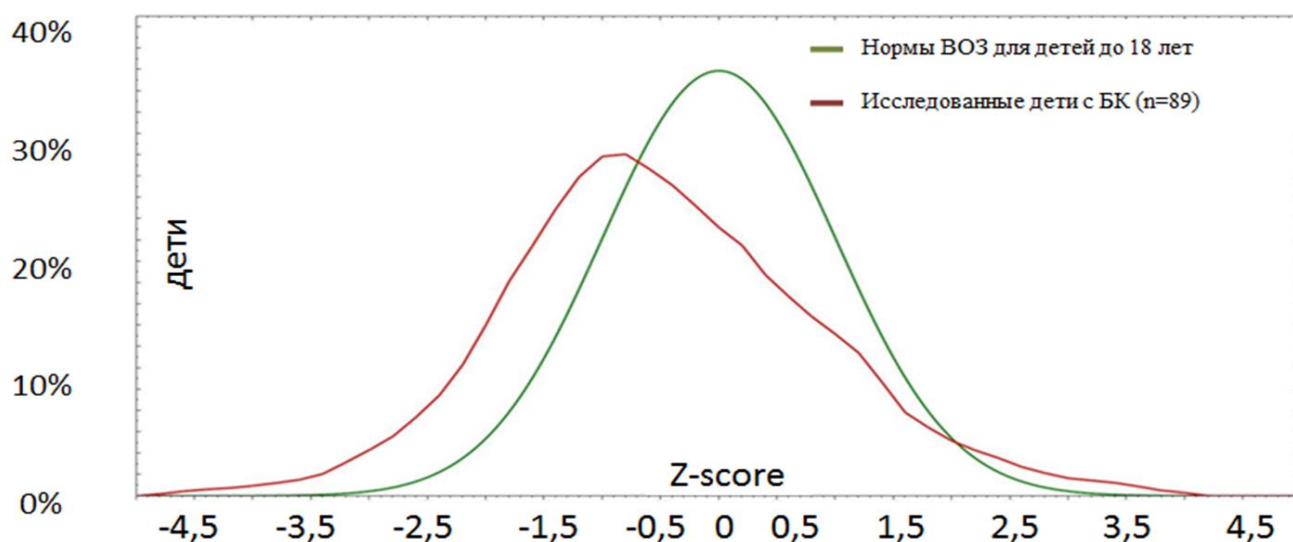
Сниженные показатели Z-score WAZ от - 3 до - 2 выявлены - у 8 (9,0%) детей, повышенные  $> +2$  – ни у одного ребенка не отмечено.

Показатель Z-score длина тела (рост) для возраста (HAZ) считался нормальными в диапазоне от -2 до + 2.

Отклонения расценивались следующим образом:

- низкорослость — при  $< -2$  SDS
- высокорослость — при  $> +2$  SDS

В целом по группе кривая распределения демонстрирует более низкий диапазон HAZ, чем в референсной группе (рисунок 7).



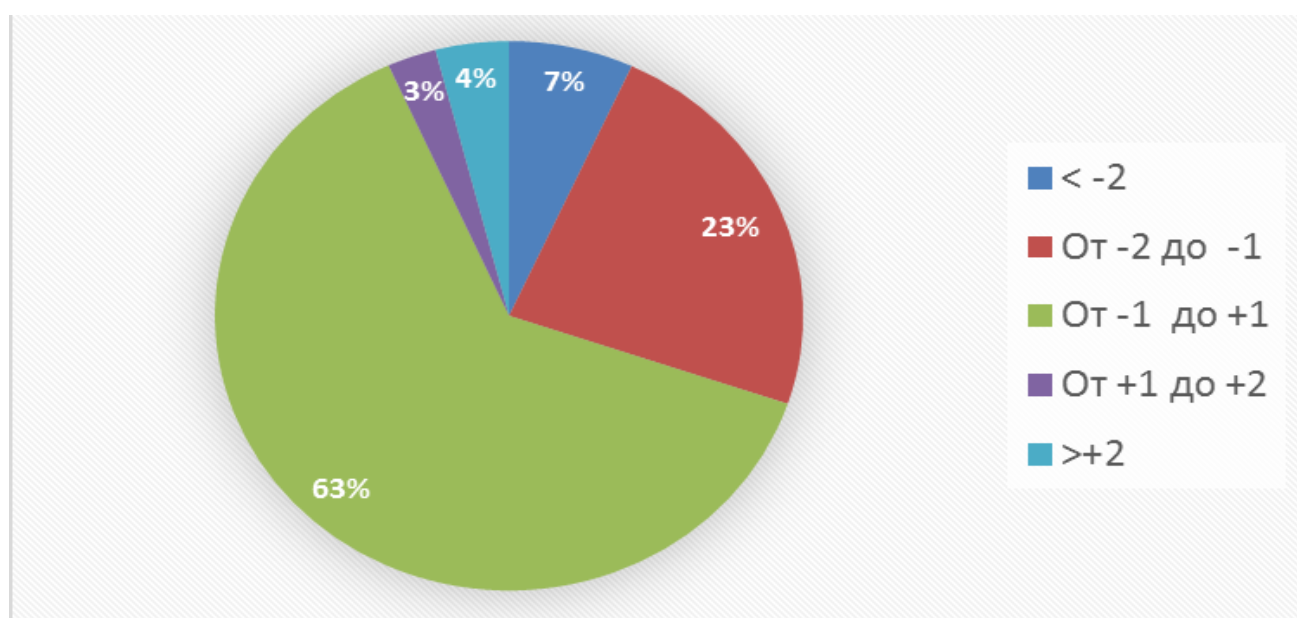
**Рисунок 7. Кривая распределения индекса HAZ у детей с БК по сравнению с референсной кривой**

У 14 (15,7%) детей показатель HAZ был снижен в пределах от -3 до -2, ниже  $< -3$  – у 1 (1,1%) ребенка, у 3 (3,3%) детей z-score HAZ находился в пределах от  $+2 < +3$  (таблица 11).

Таким образом у 3 (3,3%) детей с болезнью Крона отмечалась высокорослость. У 15 (16,8%) детей z-score HAZ соответствовал низкорослости, все эти дети до достижения ремиссии получали длительные курсы кортикостероидов для системного применения (рисунок 8).

**Таблица 11. Распределение показателей индекса HAZ в разных возрастных группах у детей с БК**

Возраст детей	HAZ < -3	HAZ -3 < -2	HAZ -2 < -1	HAZ -1<+1	HAZ +1<+2	HAZ +2<+3	HAZ <+3
2-5 лет	0	4	1	6	3	0	0
6-10 лет	0	10	2	14	3	1	0
11-15 лет	1	0	2	14	8	1	0
16-17 лет	0	0	3	11	4	1	0
<b>Всего</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>45</b>	<b>18</b>	<b>3</b>	<b>0</b>

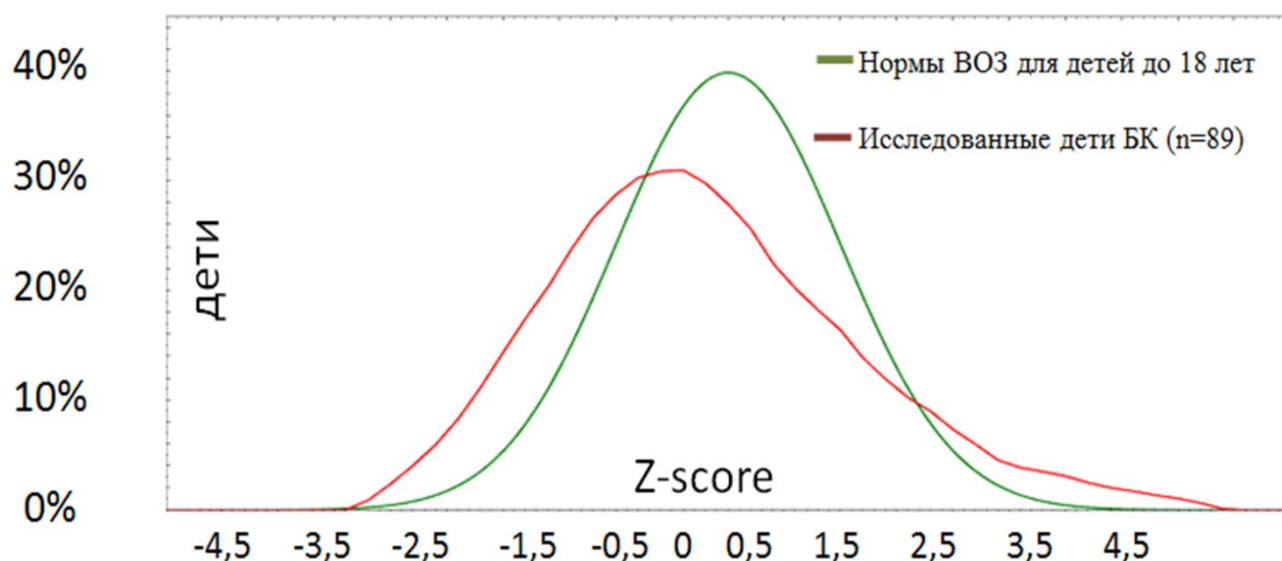


**Рисунок 8. Рост для возраста**

Нормальным значением для BAZ является диапазон от -1 до +1 [2]. В диапазоне от  $-2 < -1$  диагностировалась легкая белково-энергетическая недостаточность согласно отечественным рекомендациям [2], что соответствует риску белково - энергетической недостаточности согласно критерию ВОЗ. В диапазоне  $-2$  и ниже констатировалась умеренная и тяжелая недостаточность питания. Избыточная масса тела диагностировалась в соответствии с критериями ВОЗ у детей старше 5 лет при z-score BAZ  $+1 < +2$ , у детей до 5 лет – выше  $+2$ .

Показатель Z-score индекса массы тела для возраста (BAZ) у 47 (52,8%) детей были в пределах от -1 до 1. (рисунок 9).





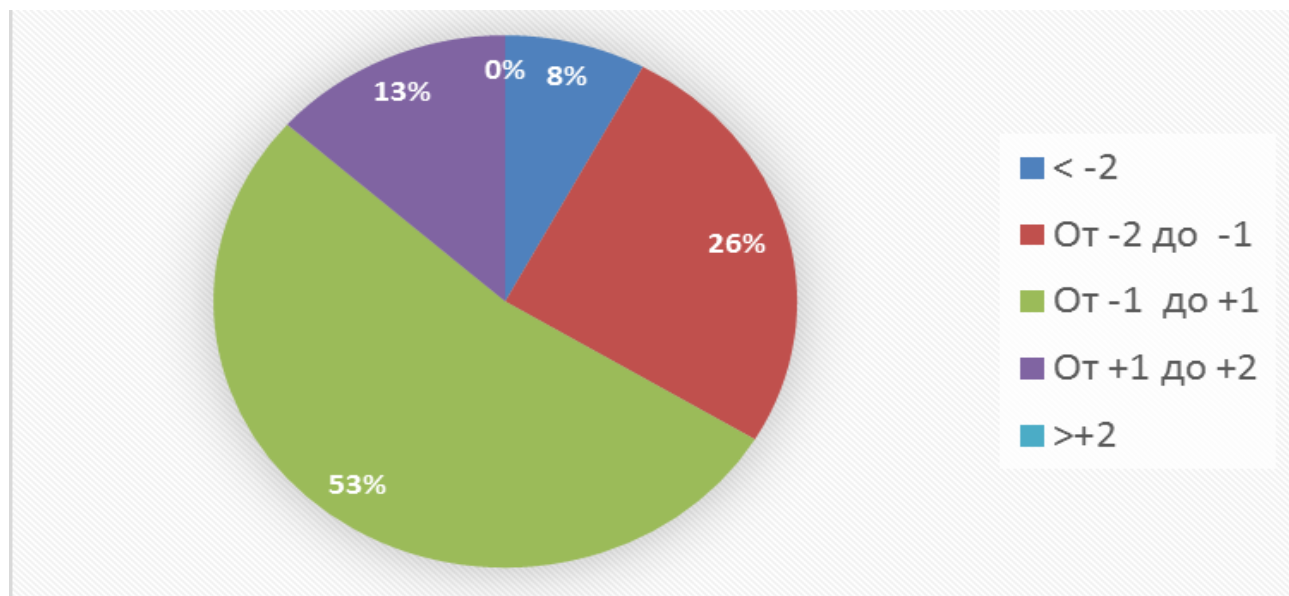
**Рисунок 9. Кривая распределения индекса ВАЗ у детей с БК по сравнению с референсной кривой**

У 3 (3,4%) детей показатель ВАЗ соответствовал критериям тяжелой недостаточности питания  $< -3$ , у 4 (4,5%) детей – недостаточности питания умеренной степени  $-3 < -2$ , у 23 (25,8%) детей – недостаточности питания легкой степени. У 10 (11,2%) детей выявлена избыточная масса тела. Ожирения у обследованных детей не было (таблица 12).

Таким образом, у 23 (25,8%) детей отмечалась легкая белково-энергетическая недостаточность, у 4 (4,5%) детей отмечена умеренная белково-энергетическая недостаточность и у 3 (3,4%) детей отмечена тяжелая нутритивная недостаточность (рисунок 10).

**Таблица 12. Распределение показателей индекса ВАЗ в разных возрастных группах у детей с БК**

Возраст детей	ВАЗ $< -3$	ВАЗ $-3 < -2$	ВАЗ $-2 < -1$	ВАЗ $-1 < +1$	ВАЗ $+1 < +2$	ВАЗ $+2 < +3$	ВАЗ $< +3$
2-5 лет	0	0	2	10	2	0	0
6-11 лет	1	3	6	17	3	0	0
12-15 лет	2	0	7	12	4	0	0
16-17 лет	0	1	8	8	3	0	0
<b>Всего</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>23</b>	<b>47</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0</b>



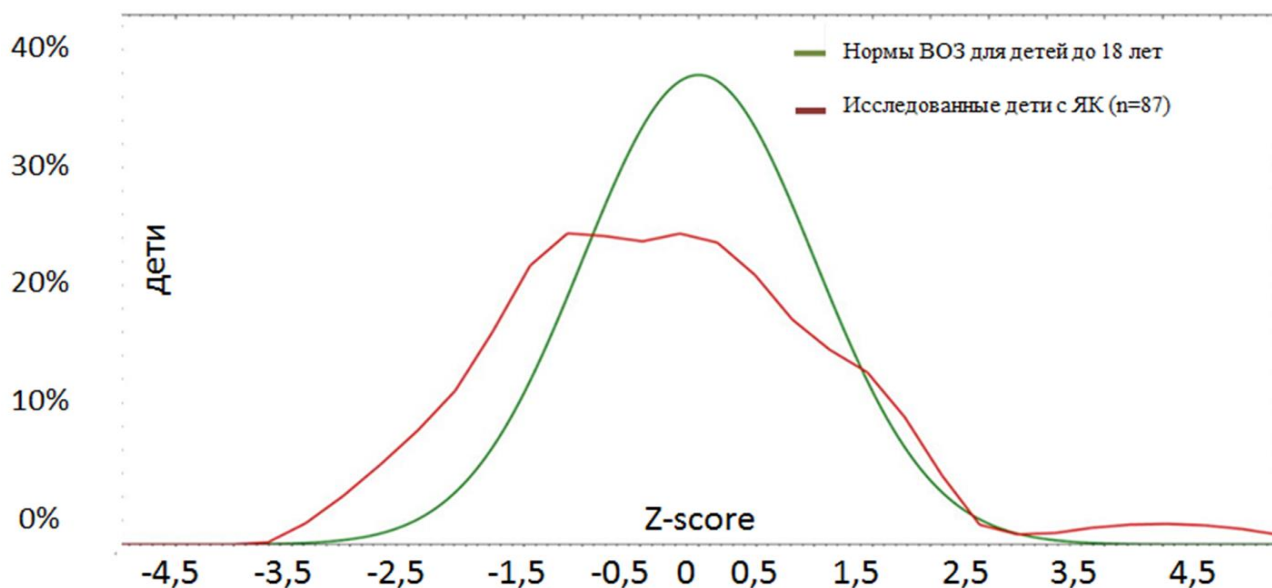
**Рисунок 10. ИМТ для возраста**

### **3.3. Анализ показателей физического развития детей с язвенным колитом**

WAZ (Weight-for-Age Z-score) — масса тела для возраста для детей до 5 лет нормой считается от  $-2SD$  до  $+2SD$ . В наших группах детей (2-5 лет) сниженный показатель отмечен у 1 ребенка (1,1%), повышенных показателей не наблюдалось (рисунок 11). Показатель WAZ у детей 6–10 лет оценивался по следующим критериям: дефицит массы тела — при  $< -2 SDS$ , норма — от  $-2$  до  $+2 SDS$ . Дефицит массы тела для возраста отмечен у 4(4,6%) детей, избыточной массы тела или ожирения не отмечалось.

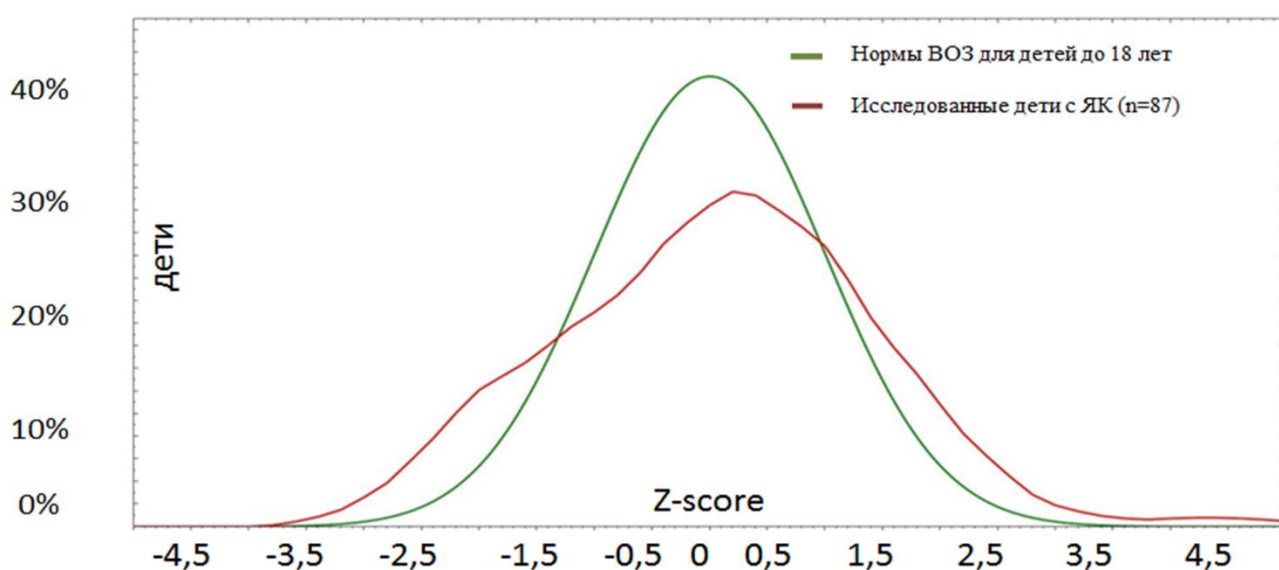
У детей в возрастных группах с 11-15 и 16-17 лет показатель WAZ не предусмотрен к расчету, т.к. трудно дифференцировать увеличение массы тела и увеличение массы тела высокорослого для данных возрастов детей.

Таким образом дефицит массы тела отмечен у 5 (5,7%) детей с язвенным колитом.



**Рисунок 11. Кривая распределения индекса WAZ у детей с ЯК по сравнению с референсной кривой.**

Показатель Z-score длина (рост) тела для возраста (HAZ) считался нормальным в диапазоне от -2 до +2 SDS для детей, низкорослость — при < -2 SDS, высокорослость — при > +2 SDS У 6 (6,9%) детей показатель HAZ был снижен в пределах от -3 до -2, ниже < -3 – у 4-х (4,6%) детей (таблица 13), высокорослость отмечена у 9 (10,3%) детей (рисунок 12).

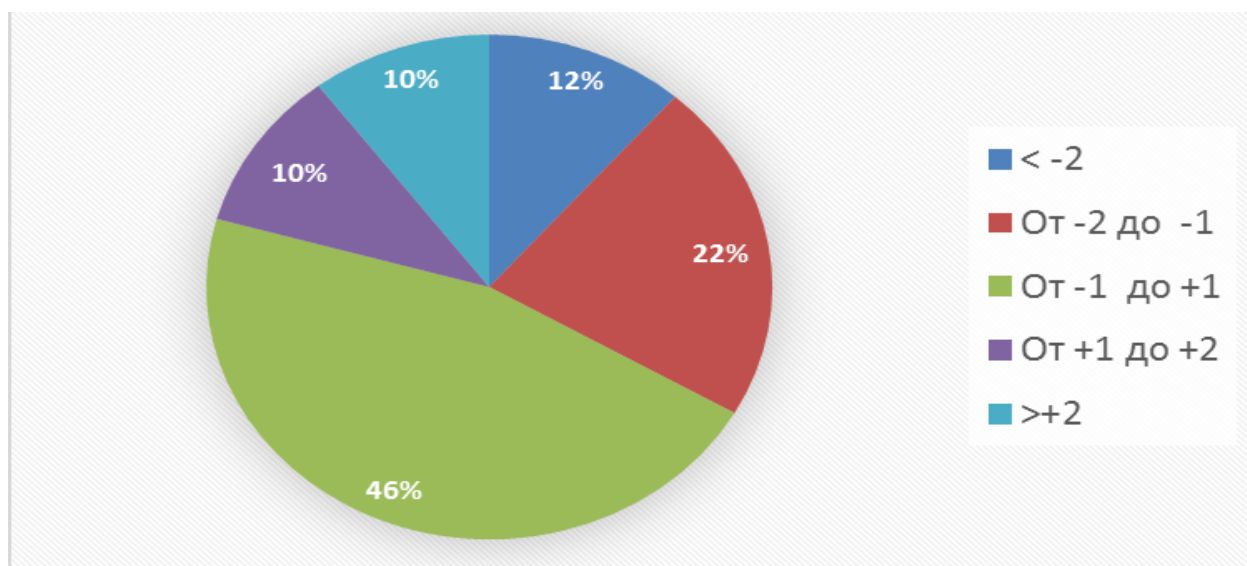


**Рисунок 12. Кривая распределения индекса HAZ у детей с ЯК по сравнению с референсной кривой.**

**Таблица 13. Распределение показателей индекса HAZ в разных возрастных группах у детей с ЯК**

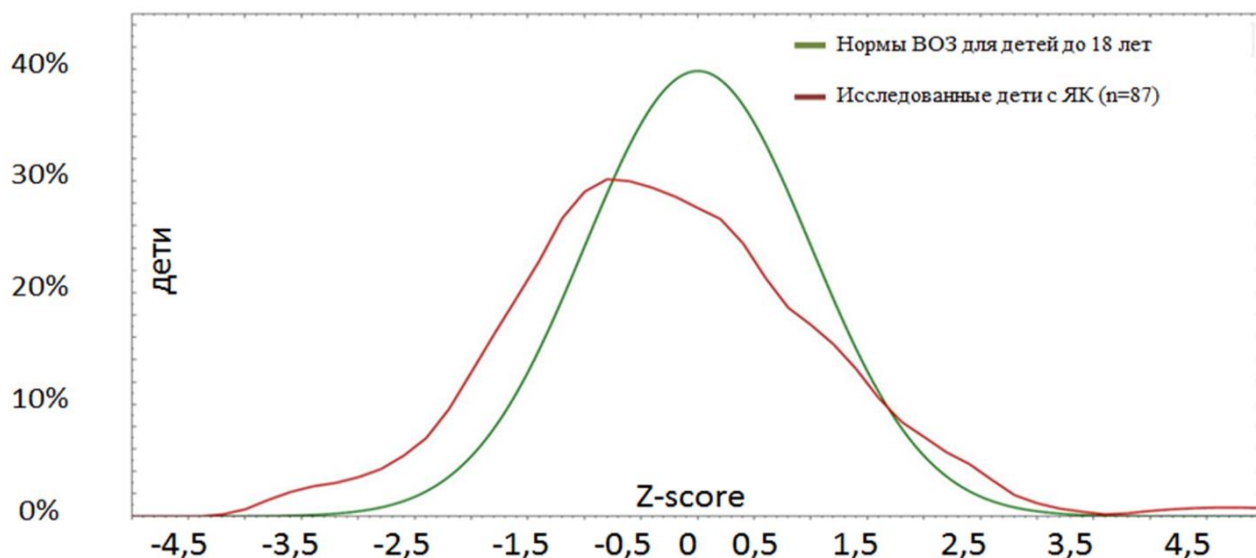
Возраст детей	HAZ < -3	HAZ -3 < -2	HAZ -2 < -1	HAZ -1 < +1	HAZ +1 < +2	HAZ +2 < +3	HAZ < +3
2-5 лет	0	2	3	4	1	1	1
6-11 лет	0	0	6	7	1	1	0
12-15 лет	3	2	8	13	2	3	2
16-17 лет	1	2	2	16	5	0	1
<b>Всего</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>40</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>4</b>

Из анамнеза 6 (6,9%) детей с ЯК отмечено, что данные дети так же как и дети в группе с БК в период обострения получали глюкокортикостероидную терапию системного применения, что также спровоцировало замедление роста (рисунок 13).



**Рисунок 13. Рост для возраста**

Показатель Z-score индекса массы тела для возраста (BAZ) у 45 (51,7%) детей были в пределах от -1 до +1. У 34 (39,1%) детей этот показатель был снижен и повышен у 8 (9,2%) детей (рисунок 14).

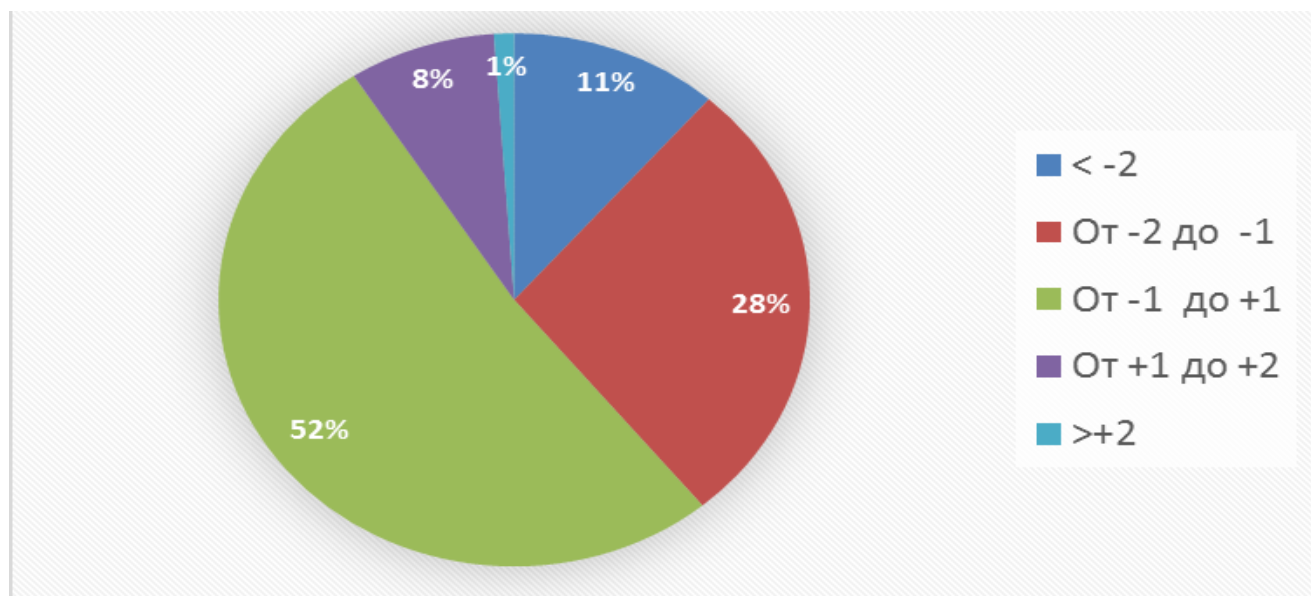


**Рисунок 14. Кривая распределения индекса ВАЗ у детей с ЯК по сравнению с референсной кривой.**

Показатель ВАЗ у 4 (4,6%) детей соответствовал критериям тяжелой недостаточности питания  $<-3$ , у 6 (6,9%) детей — недостаточности питания умеренной степени  $-3 < -2$ , у 24 (27,6%) детей — недостаточности питания легкой степени. У 7 (8,0%) детей выявлена избыточная масса тела. Ожирение отмечалось у 1 (1,1%) ребенка (таблица 14, рисунок 15). Из анамнеза у ребенка с ожирением известно, что ранее ребенок получал гормональную терапию, в связи с чем ребенок был консультирован врачами эндокринологом и диетологом, проведена коррекция рациона питания.

**Таблица 14. Распределение показателей ВАЗ в разных возрастных группах у детей с ЯК.**

Возраст детей	ВАЗ $< -3$	ВАЗ $-3 < -2$	ВАЗ $-2 < -1$	ВАЗ $-1 < +1$	ВАЗ $+1 < +2$	ВАЗ $+2 < +3$	ВАЗ $< +3$
2-5 лет	0	0	4	8	0	0	0
6-11 лет	1	2	3	9	1	0	0
12-15 лет	1	1	7	14	2	0	1
16-17 лет	2	3	10	13	4	0	0
<b>Всего</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>24</b>	<b>45</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

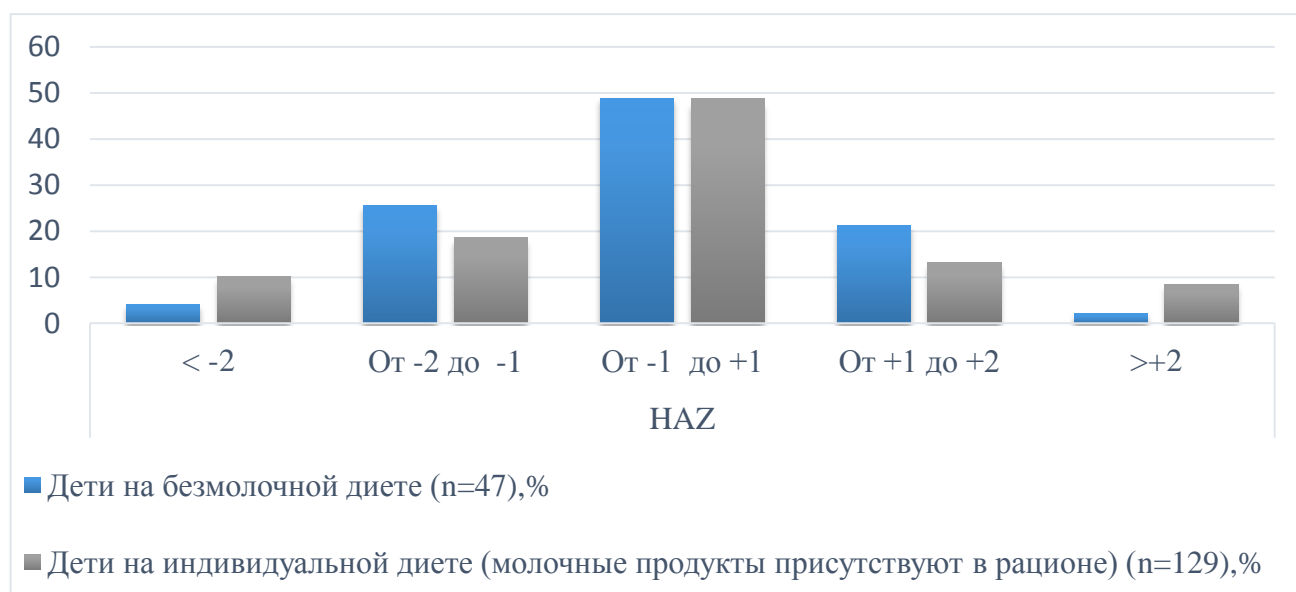


**Рисунок 15. ИМТ для возраста**

**Таблица 15. Сравнение выявленных отклонений в показателях физического развития у детей с болезнью Крона и детей с язвенным колитом**

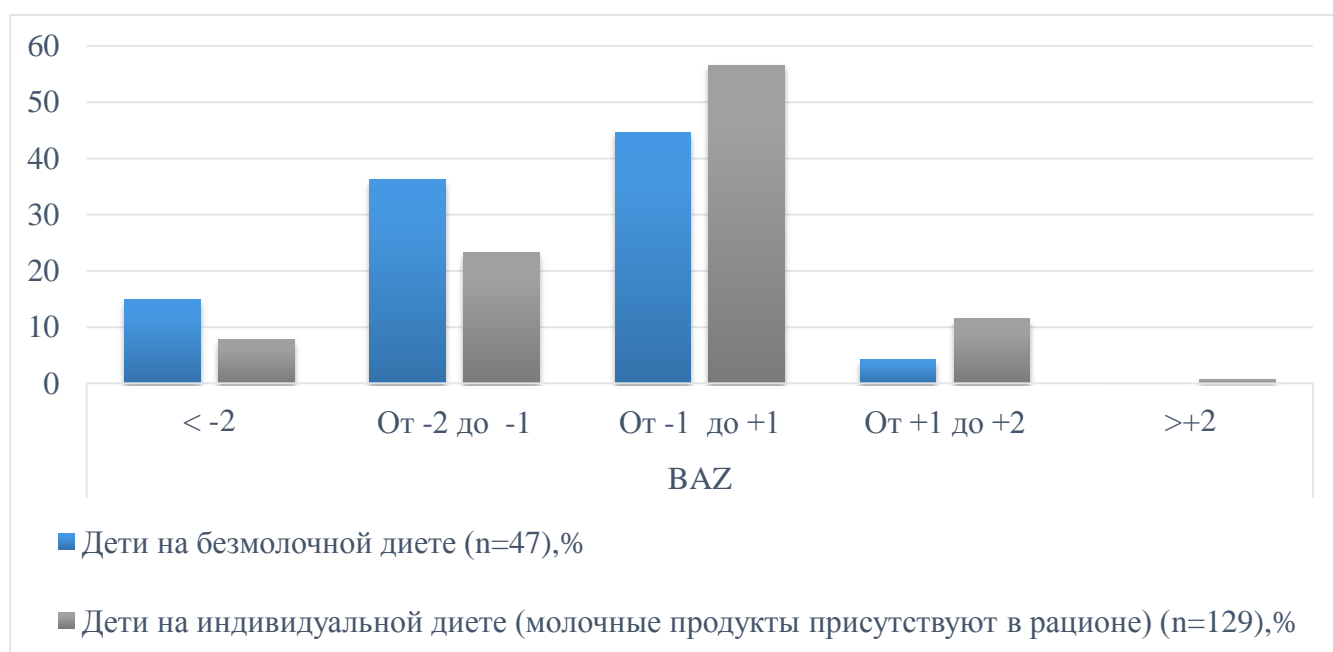
Z-score		ВЗК (n=176), %	БК (n=89), %	ЯК (n=87), %	P
<b>HAZ</b>	< -2	15 (8,5%)	5 (5,6%)	10 (11,4%)	0,17
	-2 - -1	36 (20,4%)	17 (19,1%)	19 (21,8%)	0,66
	-1 - +1	86 (48,8%)	46 (51,6%)	40 (45,9%)	0,45
	+1 - +2	27 (15,3%)	18 (20,2%)	9 (10,3%)	0,07
	>+2	12 (6,8%)	3 (3,3%)	9 (10,3%)	0,07
<b>BAZ</b>	< -2	17 (9,6%)	7 (7,8%)	10 (11,4%)	0,43
	-2 - -1	47 (26,7%)	23 (25,8%)	24 (27,5%)	0,79
	-1 - +1	92 (52,5%)	47 (52,8%)	45 (51,7%)	0,88
	+1 - +2	19 (10,7%)	12 (13,4%)	7 (8,0%)	0,26
	>+2	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,1%)	0,17

Сравнение антропометрических показателей детей на различных рационах показало, что полное исключение молочных продуктов сопровождалось статистически значимо более высокой частотой выявления БЭН от легкой до тяжелой степени ( $p=0,03$ ) (рисунок 16,17).



**Рисунок 16. Анализ антропометрических показателей в зависимости от особенностей рационов детей.**

Анализ рационов детей показал, что содержащие лактозу продукты (цельное молоко) были исключены из питания у 144 (81,8%) детей с ВЗК: 68 (76,4%) детей с БК и 76 (87,3%) детей с ЯК. На полностью безмолочной диете с исключением всех молочных продуктов, находилось 47 (26,7%) детей: 19 (21,3%) детей с БК и 28 (32,1%) детей с ЯК.



**Рисунок 17. Анализ антропометрических показателей в зависимости от особенностей рационов детей.**

Таким образом, при сравнении антропометрических показателей детей с БК и ЯК статистически значимых различий между показателями больных с БК и ЯК в нашем наблюдении выявлено не было (таблица 15), хотя в целом белково-энергетическая недостаточность у больных с ЯК встречалась чаще (38,8%), чем у больных с БК (33,6%). При этом, статистически значимо более высокая частота БЭН была выявлена у детей, получавших безмолочные рационы.



## ГЛАВА 4.

### ДИАГНОСТИКА ГИПОЛАКТАЗИИ И АНАЛИЗ ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ RS182549, RS145946881 И RS41525747 ГЕНА *MCM6* У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

Материалы данной главы были опубликованы в статье Гордеева И.Г., Макарова С.Г., Фисенко А.П., с соавт. [3] и в сборнике тезисов [6]

Вклад в клиническую картину при ВЗК могут вносить различные сопутствующие состояния, в том числе и генетически обусловленные. Одним из таких состояний является лактазная недостаточность (ЛН), причиной которой могут быть различные варианты нуклеотидной последовательности гена *MCM6*. Выявление генетической предрасположенности к развитию ЛН у пациентов с ВЗК может оптимизировать диетотерапию таких больных в стадии ремиссии и/или с низкой активностью заболевания. В рамках настоящего исследования была проведена оценка частоты гиполактазии и определение генотипов полиморфных маркеров rs182549, rs145946881 и rs41525747 гена *MCM6* у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

#### 4.1. Определение активности лактазы

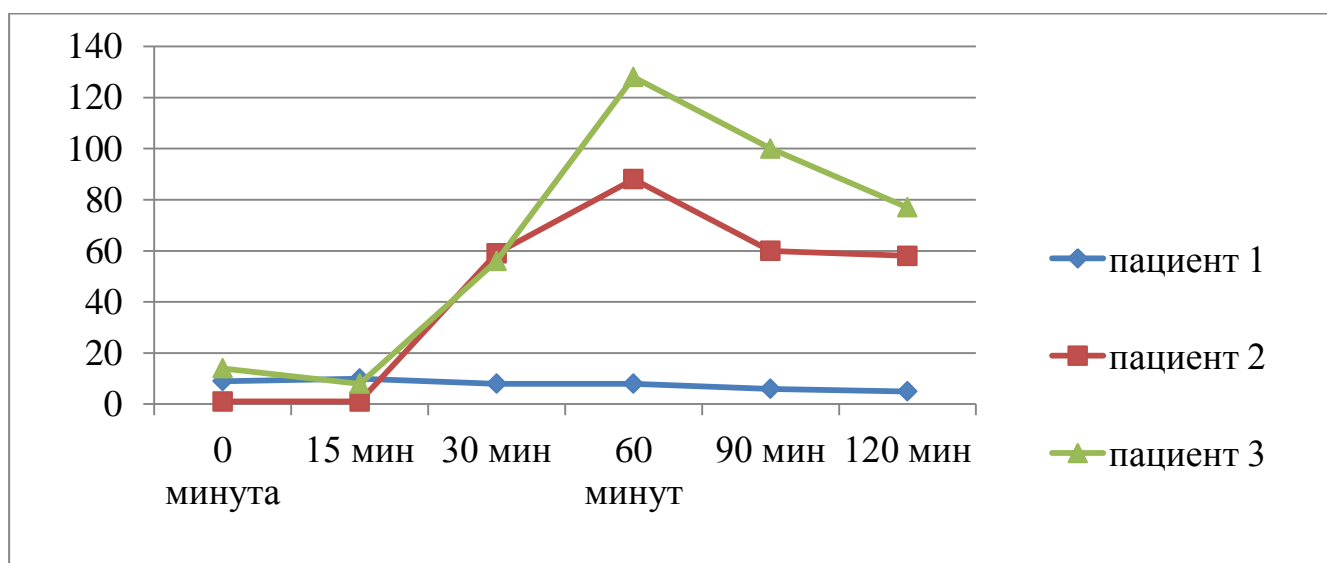
Активность лактазы определяли в биоптатах, полученных со слизистой верхней части тонкого кишечника во время гастроскопии с использованием качественного экспресс-теста активности лактазы (LIQT - Lactose Intolerance quick test, ВЮНІТ HealthCare, Финляндия). Цветовая реакция развивается в течение 20 мин вследствие расщепления лактазой биоптата молочного сахара, добавленного к буферу теста. Данный метод (LIQT) является «золотым стандартом» лабораторной диагностики ЛН [21].

Результаты теста указывают на наличие или отсутствие фермента лактазы в биоптате и, соответственно, на наличие или отсутствие лактазной недостаточности.

Исследование было проведено всем 176 детям. По результатам LIQT у детей с БК - нормолактазия отмечалась в 29 (32,6 %) случаях, умеренная - 34 (38,2%) и тяжелая гиполактазия - 25 (28,1%) детей. У детей с ЯК – нормолактазия отмечалась в 34 (39,1 %) случаях, умеренная - 31 (35,6%) и тяжелая - 23 (26,4%) пациентов. В целом в группе детей с ВЗК нормолактазия выявлена у 63 (35,7%), умеренная ГЛ у 65 (36,9%) и тяжелая ГЛ – у 48 (27,2%).

Проанализирована клиническая переносимость лактозы в обследованных группах детей. Данные в анамнезе на клиническую непереносимость лактозы присутствовали у 8 детей с умеренной гиполактазией и у 10 детей с тяжелой гиполактазией. Детям с отсутствием клинических данных за непереносимость лактозы и нормолактазией по данным качественного экспресс-теста активности лактазы (LIQT) были даны рекомендации по введению в рацион лактозо-содержащих продуктов. По данным динамического наблюдения ухудшения клинической симптоматики не наблюдалось.

При неясных клинических данных в отношении переносимости лактозы для уточнения клинической переносимости лактозы был проведен водородный дыхательный тест с лактозой [12]. Водородный дыхательный тест был проведен 16 детям (6 детям с нормолактазией, 6 детям с умеренной степенью гиполактазии и 4 детям с тяжелой степенью гиполактазии по результатам качественного экспресс-теста активности лактазы) (рисунок 18).



**Рисунок 18. Водородный дыхательный тест с лактозой**

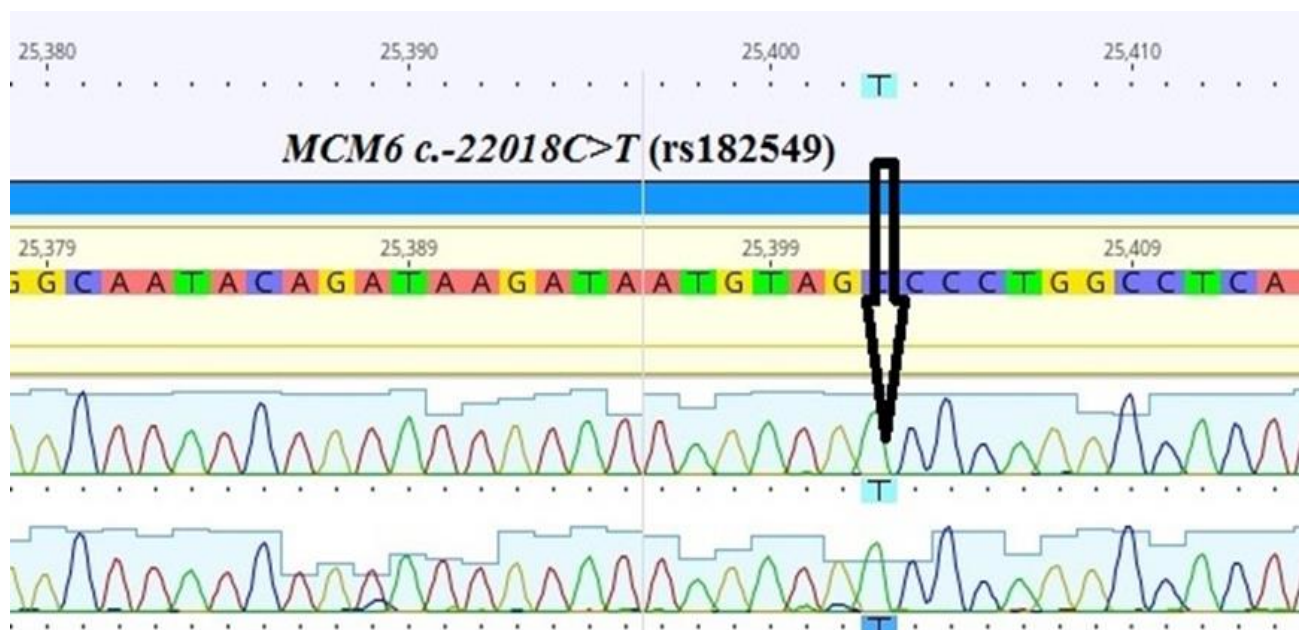
Совпадение результатов качественного экспресс-теста активности лактазы (LIQT) и нагрузочного теста с фиксацией уровня водорода в выдыхаемом воздухе отмечено у 15 из 16 больных (в 93,8% случаев).

В результате дообследования был расширен рацион за счет введения продуктов из цельного молока 29 (32,6%) детям с БК и 34(39,1%) ребенку с ЯК. При наличии лактазной недостаточности в отсутствии данных за АБКМ детям были рекомендованы продукты на основе безлактозного или низколактозного молока.

Таким образом, комплексное обследование в сочетании с тщательным сбором анамнестических данных позволило персонализировать рекомендации по питанию детям с ВЗК в ремиссии или с низкой активностью. Следует отметить, что несмотря на то, что «золотым стандартом» диагностики ЛН является определение активности лактазы в биоптатах слизистой оболочки тонкой кишки, ограничением применения этого метода в повседневной практике является инвазивность процедуры.

#### **4.2. Анализ генотипов полиморфных маркеров rs182549, rs145946881 и rs41525747 гена *MCM6***

В группе пациентов, госпитализированных в стационар с установленными диагнозами БК или ЯК, в возрасте до 17 лет 11 мес, в ремиссии или с низкой степенью активности методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени определяли полиморфные варианты *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549) и *c.1917+329C>G* (rs41525747) гена *MCM6*. Для валидации генотипы были выборочно проверены методом секвенирования по Сэнгеру (рисунок 19).



**Рисунок 19. Анализ генотипов полиморфного маркера rs182549 методом секвенирования по Сэнгеру**

Для анализа полученных данных по результатам качественного экспресс-теста активности лактазы пациенты были разделены на две группы: больные с ЛН (гиполактазия умеренной и тяжелой степени) и без ЛН.

В обследованную группу детей с ЛН по результатам экспресс-теста активности лактазы включала 113 (64,2%) детей, а группа больных без ЛН включала 63 больных. Группы больных детей с диагнозами БК и ЯК были сопоставимы по соотношению пола и возраста на момент госпитализации (таблица 16).

**Таблица 16. Характеристика пациентов с ВЗК в сравниваемых группах**

Характеристика	Больные без ЛН n=63 (35,7%)	Больные с ЛН n=113 (64,2%)	P*	ВЗК n=176
• БК/ЯК, абс. (%)	32 (50,7)/31(49,2)	57 (50,4)/56(49,5)	0,980	89(50,5)/87(49,4)
Пол:				
• девочки, абс. (%)	31 (49,2)	58 (51)	0,877	89(50,5)
• мальчики, абс.(%)	32(50,7)	55(48,6)	0,850	87(49,4)
Возраст, годы	11,85±4,67	12,68 ±3,87	0,425	-

\*различия между БК и ЯК

Частота выявления ЛН у детей с ВЗК представлена в таблице 17.

**Таблица 17. Частота выявления ЛН у детей с БК и ЯК**

Нозология	Число больных, абс.(%)	Больные с ЛН, абс.(%)
• БК, абс. (%)	89(50,6)	57 (50,4)
• ЯК, абс. (%)	87(49,4%)	56 (49,6)
<b>Всего, абс(%)</b>	<b>176 (100%)</b>	<b>113 (64,2%)</b>

В группе больных с ВЗК и ЛН отмечена более высокая частота аллеля *C* и генотипа *CC* нуклеотидного варианта *c.-22018C>T* (rs182549) гена *MCM6* чем у больных с ВЗК без ЛН (таблица 18).

**Таблица 18. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs182549C>T гена MCM6 в группах больных с ВЗК**

Аллели	Дети без ЛН, n=63	Дети с ЛН, n=113	$\chi^2$	<i>p</i>	ОШ	95% CI	LR
<b>Мультипликативная модель наследования</b>							
Аллель <i>T</i>	0,389	0,243	8,23	0,004	0,51	0,32 – 0,81	-
Аллель <i>C</i>	0,611	0,757			1,98	1,24 – 3,16	-
<b>Общая модель наследования</b>							
Генотип <i>TT</i>	12 (19)	9 (8)	7,2	0,03	0,48	0,26 – 0,90	0,37
Генотип <i>CT</i>	25 (40)	37 (32)			1,35	0,71 – 2,56	0,74
Генотип <i>CC</i>	26 (41)	67 (60)			2,72	1,08 – 6,87	2,07

Ассоциации вариантов *c.1917+329C>G* (rs41525747) и *c.1917+226G>A* (rs145946881) гена *MCM6* с ЛН у больных с ВЗК не обнаружено (таблица 19). При этом вариант rs145946881 в исследованной нами выборке был представлен только одним аллелем *G*. Для двух остальных маркеров rs182549 и rs41525747

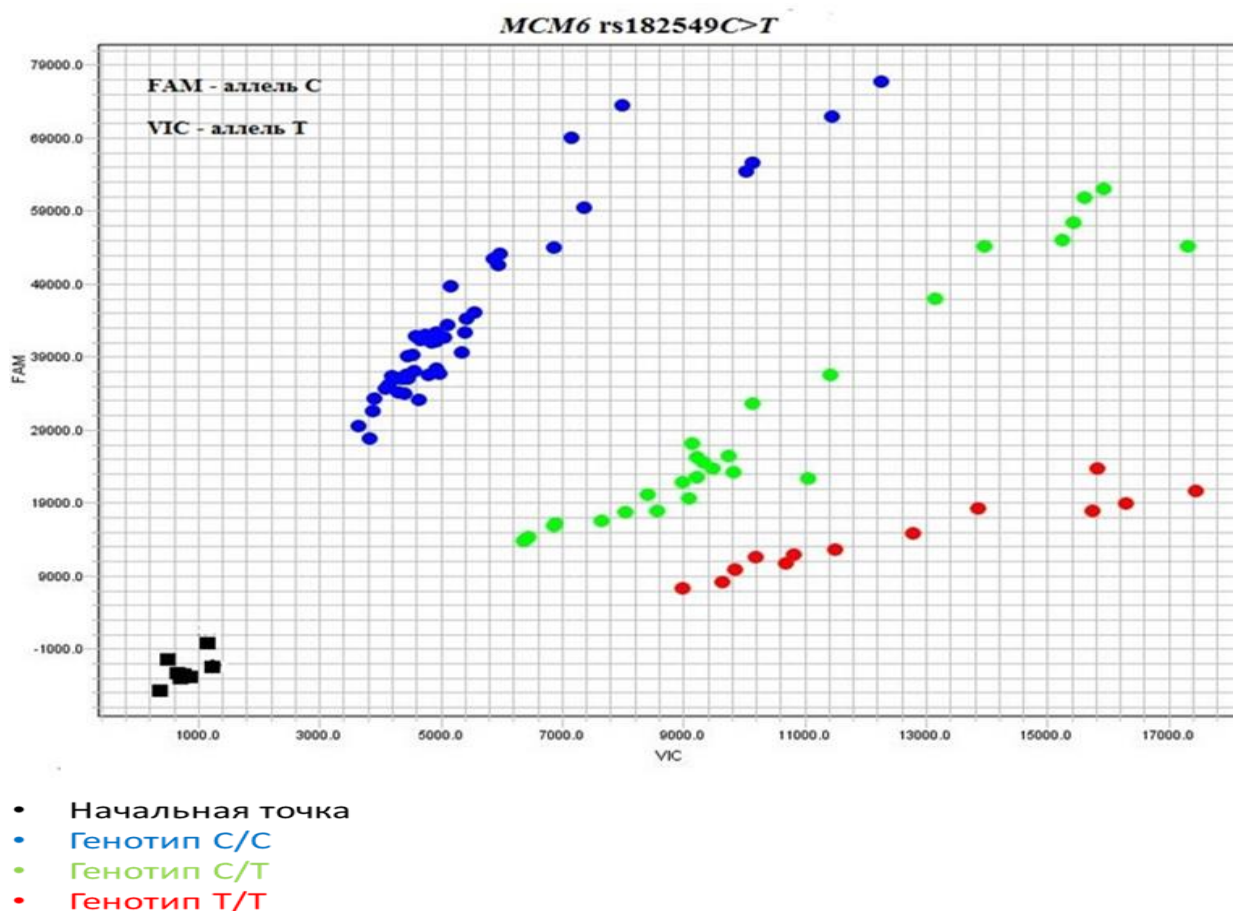
распределение частот генотипов гена *MCM6* в группах детей с ЛН и без ЛН соответствовало равновесию Харди-Вайндберга (таблица 20), что позволяет использовать мультипликативную модель наследования для анализа ассоциаций. Пример анализа генотипов полиморфного маркера rs182549 приведен на рисунке 20.

**Таблица 19. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs41525747 и rs145946881 гена *MCM6* в группах больных с ВЗК**

Полиморфный маркер	Аллели	Доля детей без ЛН (абс.), n=63	Доля детей с ЛН (абс.), n=113	$\chi^2$	<i>P</i>
<i>c.1917+329C&gt;G</i> (rs41525747)	Аллель <i>C</i>	0,73 (46)	0,635	3,46	0,05
	Аллель <i>G</i>	0,27	0,365		
	Генотип <i>C/C</i>	0.429 (27)	0,575 (65)	3,57	0,17
	Генотип <i>C/G</i>	0.413 (26)	0.319 (36)		
	Генотип <i>G/G</i>	0.159 (10)	0.106 (12)		
<i>c.1917+226G&gt;A</i> (rs145946881)	Аллель <i>G</i>	1,0	1,0	0	1,00
	Аллель <i>A</i>	0,0	0,0		
	Генотип <i>G/G</i>	1 (63)	1 (113)	0	1,00
	Генотип <i>G/A</i>	0.000	0.000		
	Генотип <i>A/A</i>	0.000	0.000		

**Таблица 20. Результаты равновесия Харди-Вайндберга по распределению генотипов исследуемых геномных вариантов у детей с ВЗК в зависимости от наличия лактазной недостаточности**

Геномный вариант	Больные без ЛН (n=63), $\chi^2$ (p)	Больные с ЛН, n=113 $\chi^2$ (p)
<i>c.-22018C&gt;T</i> (rs182549)	1,72 (0,19)	1,39 (0,24)
<i>c.1917+329C&gt;G</i> (rs41525747)	0,76 (0,38)	3,79 (0,05)



**Рисунок 20. Анализ генотипов полиморфного маркера rs182549 методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени**

Таким образом, в настоящем исследовании определены частоты аллелей и генотипов нуклеотидных вариантов *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549) и *c.1917+329C>G* (rs41525747) гена *MCM6* у детей с ВЗК. Показано, что аллель *C* и генотип *CC* нуклеотидного варианта *c.-22018C>T* гена *MCM6* ассоциированы с развитием ЛН. Ассоциация нуклеотидных вариантов *c.1917+329C>G* и *c.1917+226G>A* гена *MCM6* с развитием ЛН у больных с ВЗК не установлена. Вариант *c.1917+226G>A* (rs145946881) был не полиморфным в исследуемых группах.

Полиморфизм rs182549 (*c.-22018C>T*) гена *MCM6* может являться информативным диагностическим маркером для верификации ЛН у российских больных с ВЗК. Полученные нами результаты, помимо научного, имеют важное практическое значение, поскольку определение генотипов данного полиморфного

маркера поможет выявлять генетическую предрасположенность к ЛН, что позволяет давать долгосрочный прогноз в отношении переносимости лактозы и осуществлять планирование персонафицированной диетотерапии детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности.



## ГЛАВА 5

### ДИАГНОСТИКА ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ И ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ У ДЕТЕЙ С ВЗК.

Раздел написан в соответствии с материалам, опубликованными в собственной статье: Гордеева И.Г., Макарова С.Г., Черников В.В., с соавт. [5]

#### **5.1. Исследование эффективности применения структурированной анкеты-опросника для выявления пищевой аллергии у детей с ВЗК.**

В рамках работы для скрининговой оценки наличия или отсутствия ПА у детей была разработана анкета – опросник «Пищевая аллергия» (приложение 1), получено свидетельство о государственной регистрации базы данных [18].

Опросник включал ряд вопросов, направленных на структурированный сбор анамнеза, разделенных на три блока, которые характеризовали: семейный аллергологический анамнез, особенности раннего анамнеза ребенка, характер питания на момент исследования. Набор вопросов и количество баллов за каждый положительный ответ были сформированы на основании значимости отдельных анамнестических данных по результатам ранее проведенных исследований у детей с АБКМ. Анкета заполнялась родителями в присутствии исследователя, он же проводил подсчет баллов.

Характеристика обследованных групп детей представлена в таблице 9 (глава 3).

#### **5.2. Анализ анамнестических данных больных с ВЗК и детей из групп сравнения (2 и 3 групп) на основании структурированного опросника**

При анализе анамнестических данных отягощенный семейный анамнез по аллергической патологии (бронхиальная астма, атопический дерматит, ПА, аллергический ринит, поллиноз, острая аллергическая крапивница, ангионевротический отек) отмечался у 90 (51,1%) детей с ВЗК, из них по линии матери – у 64 (36,3%) детей. В подгруппах детей с БК и ЯК отягощенный наследственный анамнез по линии матери отмечался у 32 (35,9%) и 32 (36,7%) детей соответственно.

Во 2 и 3 группах отягощенный семейный анамнез по аллергической патологии отмечался в 61% и 41 % соответственно. Частота отягощенного аллергологического анамнеза по линии матери статистически значимо не отличалась во всех трех группах, тогда как отягощенный анамнез по отцовской линии у детей с ВЗК встречался статистически значимо чаще, чем у детей 3-й группы и статистически значимо реже, чем у детей 2-й группы с АБКМ (таблица 2).

Наличие в семье реакций на пищевые продукты отмечалось всего у 78 (44,3%) детей. По материнской линии отмечено у 49 (27,8%) детей: у 22 (24,7%) ребенка с БК и 27 (31,0%) детей с ЯК; по линии отца - у 28 детей (15,9%), а именно у детей с БК - у 11 (12,3%) и с ЯК - у 17 (19,5%) детей. У одного ребенка отмечалась сочетанная (линия матери и отца) реакция на пищевые продукты. Для сравнения частота реакций на пищевые продукты в семейном анамнезе составляла 35% в группе детей с подтвержденной АБКМ и 13% в группе детей без аллергических заболеваний в анамнезе.

Аллергия на молочные продукты в семейном анамнезе отмечена у 23 (13%) детей: у 11 (12,3%) пациентов с БК и 12 (13,7%) с ЯК; на глютен у 5 (2,8%) детей: у 2 (2,2%) с БК и 3 (3,4%) с ЯК. Аллергия на куриное яйцо в семейном анамнезе упоминалась у 4 (2,2%) детей: у 3 (3,3%) с БК и 1 (1,1%) с ЯК (таблица 21). Как видно из таблицы 21 – частота отягощенного семейного анамнеза по аллергической патологии, также как частота пищевой аллергии, у пациентов с ВЗК была статистически значимо выше, чем у детей группы сравнения 3 (без аллергических заболеваний).

Частота ПА в семейном анамнезе детей с ВЗК встречалась статистически значимо выше, чем частота ПА в группе детей с АБКМ. Поскольку в 3-ю группу были включены дети без ПА, в том числе и в анамнезе, ожидаемо имели место отличия с 3-й группой.

Таблица 21. Семейный аллергологический анамнез

Анамнестические данные	Дети с ВЗК (1 группа)			2-я группа  дети с АБКМ (n=100)	3-я группа  дети без ПА в анамнезе (n=100)	$p^*$ Chi - квадрат Пирсона
	Всего (n=176)	подгруппа 1А БК (n=89)	подгруппа 1Б ЯК (n=87)			
Наличие аллергических заболеваний в семейном анамнезе						
по линии матери, абс(%)	64 (36,3)	32 (35,9)	32 (36,7)	39 (39)	29 (29)	
по линии отца, абс(%)	41 (23,2)	18 (20,2)	23 (26,4)	35 (35)	13 (13)	$p_{1-2}=0,03$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{1А-2}=0,02$ $p_{1Б-3}=0,02$
братья и/или сестры, абс(%)	28 (15,9)	18 (20,2)	10 (11,4)	11 (11)	10 (10)	$p_{1А-3}=0,05$
Наличие в семье реакций на пищевые продукты						
по линии матери, абс(%)	49 (27,8)	22 (24,7)	27 (31,0)	14 (14)	8 (8)	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1Б-2}=0,005$ $p_{1А-3}=0,001$ $p_{1Б-3} < 0,0001$
по линии отца, абс(%)	28 (15,9)	11 (12,3)	17 (19,5)	18 (18)	6 (6)	$p_{1-3}=0,014$ $p_{1Б-3}=0,005$
братья и/или сестры, абс(%)	25 (14,2)	16 (17,9)	9 (10,3)	7 (7)	0	$p_{1А-2}=0,02$
• реакции на молочные продукты, абс(%)	23 (13,0)	11 (12,3)	12 (13,7)	6 (6)	0	
• реакции на глютен, абс(%)	5 (2,8)	2 (2,2)	3 (3,4)	0	0	
• реакции на яйцо, абс(%)	4 (2,2)	3 (3,3)	1 (1,1)	1 (1)	0	

\*представлены только статистически значимые различия ( $p_{1Б-3} < 0,05$ )

\* Примечание: Здесь и далее в таблицах 3-4:

$p_{1-2}$  – значимость различий между 1-й и 2-й группой;  $p_{1-3}$  - значимость различий между 1-й и 3-й группой;  $p_{1А-1Б}$  - значимость различий между подгруппой 1А и 1Б;  $p_{1А-2}$  - значимость различий между подгруппой 1А и 2-й группой;  $p_{1Б-2}$  - значимость различий между подгруппой 1Б и 2-й группой;  $p_{1А-3}$  - значимость различий между подгруппой 1А и 3-й группой;  $p_{1Б-3}$  - значимость различий между подгруппой 1Б и 3-й группой.

Аллергические заболевания в анамнезе и на момент обследования (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит, поллиноз, аллергические конъюнктивиты, острая аллергическая крапивница, отек Квинке) отмечены у 107 (60,7%) детей с ВЗК - при БК – в 53(59,5%) и при ЯК в 54(62,0%) случаев. АБКМ встречалась в анамнезе у детей с ВЗК у 43 (24,4%) детей - у 21 (23,5%) ребенка с БК и у 22 (25,2%) ребенка с ЯК; на глютен у 22 (12,5%) ребенка - у 10 (11,2%) детей с БК и у 12 (13,7%) с ЯК; на куриное яйцо у 10 (5,6%) – у 8 (8,9%) детей БК и 2 (2,2%) детей с ЯК. Реакции на другие пищевые продукты имели место у 87 (49,4%) детей: при БК - 44 (49,4%) и ЯК 43 (49,4%) соответственно.

### **5.3. Анализ раннего диетологического анамнеза.**

Грудное вскармливание (ГВ) на первом году жизни получали 173 (98,2%) детей с ВЗК, из них у 77 (43,7%) детей его продолжительность составляла до 4-х месяцев и у 96 – более 4-х месяцев (таблица 22). Непродолжительное (менее 4-х месяцев) ГВ у детей с ВЗК отмечалось статистически значимо реже, чем у детей с АБКМ и встречалось чаще у детей с БК, чем с ЯК. Частота введения в питание молочных смесей в возрасте до 1 мес не отличалось во всех трех группах, а использование в питании молочного докорма в возрасте от 1 до 3 мес у детей с ВЗК отмечалось статистически значимо реже, чем у детей с АБКМ и чаще, чем у детей 3-й группы, а также встречалось чаще при БК, чем при ЯК.

Введение молочных продуктов прикорма до возраста 6 мес у больных с ВЗК отмечалось статистически значимо чаще, чем у детей с АБКМ и детей 3-й группы. При этом наиболее значительная разница отмечалась у детей с БК.

Таким образом, интересными находками по результатам анкетирования являются более часто встречающееся непродолжительное грудное вскармливание у детей с ВЗК, а также раннее введение молочных продуктов прикорма. Все выявленные закономерности были более характерны для детей с БК, чем для детей с ЯК.

Таблица 22. Характер питания детей исследуемых групп на 1-м году жизни

Характер питания	Дети с ВЗК (1 группа)			2-я группа дети с АБКМ (n=100)	3-я группа дети без ПА в анамнезе (n=100)	p* Chi - квадрат Пирсона
	Всего дети с ВЗК (n=176)	подгруппа 1А БК (n=89)	подгруппа 1Б ЯК (n=87)			
Грудное вскармливание, абс(%)						
до 4-х месяцев	77 (43,7)	51 (57,3)	26 (29,8)	33 (33)	36 (36)	$p_{1A-1B}=0,0002$ $p_{1A-2}=0,0008$ $p_{1A-3}=0,003$
более 4-х месяцев	96 (54,5)	36 (40,4)	60 (68,9)	6 7(67)	56 (56)	$p_{1-2}=0,043$ $p_{1A-1B}=0,0001$ $p_{1A-2}=0,0002$ $p_{1A-3}=0,03$
Введение молочных смесей, абс(%)						
до 1 мес	17(9,6)	9(10,1)	8(9,1)	16(16)	14(14)	
1-3 мес	49 (27,8)	32 (35,9)	17 (19,5)	43 (43)	14 (14)	$p_{1-2}=0,011$ $p_{1-3}=0,007$ $p_{1A-1B}=0,01$ $p_{1B-2}=0,0006$ $p_{1A-3}=0,0005$
3-6 мес	52 (29,5)	24 (26,9)	28 (32,1)	26 (26)	33 (33)	-
старше 6 мес	16 (9,0)	8 (8,9)	8 (9,1)	5 (5)	15 (15)	-
Введение молочных продуктов прикорма, абс(%)						
Ранее 6 мес	69 (39,2)	37 (41,5)	32 (36,7)	28 (28)	18 (18)	$p_{1-2}=0,007$ $p_{1-3}=0,0002$ $p_{1A-2}=0,05$ $p_{1A-3}=0,0004$ $p_{1B-3}=0,004$
6-10 мес	89 (50,5)	44 (49,4)	45 (51,7)	26 (26)	78 (78)	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{1A-2}=0,0009$ $p_{1B-2}=0,0003$ $p_{1A-3}<0,0001$ $p_{1B-3}=0,0002$
старше 10 мес	18 (10,2)	8 (8,9)	10 (11,4)	6 (6)	4 (4)	$p_{1B-3}=0,05$

\*представлены только статистически значимые различия ( $p_{1B-3}<0,05$ )

#### 5.4. Ранние симптомы, требующие дифференциального диагноза с АБКМ

При изучении раннего анамнеза детей с ВЗК в целом по группе высыпания на коже имели 83 (47,1%) ребенка, срыгивания отмечались у 121 (68,7%) ребенка, колики у 138 (78,4%) детей, запор у 68 (38,6%) детей, кровь в стуле у 53 (30,1%)

детей, слизь (в значительном количестве) в стуле у 70 (39,7%) детей, жидкий стул у 77 (43,7%) детей, задержка прибавки массы тела у 25 (14,2%) детей (таблица 23). Несмотря на довольно высокую частоту такого симптома как высыпания на коже у детей с ВЗК, эти проявления выявились статистически значимо реже, чем у детей с подтвержденной АБКМ.

Напротив, такие проявления, как срыгивания и колики у детей с ВЗК на первом году жизни отмечались статистически значимо чаще, чем у детей с АБКМ. Появление крови в стуле на первом году жизни статистически значимо не отличалось у детей с ВЗК и в группе детей с АБКМ, но встречалось значимо чаще, чем в 3-й группе. То же относится и к таким симптомам, как появление слизи в стуле, диарея и задержка прибавки массы тела – все они у детей с ВЗК по частоте были сопоставимы с детьми с АБКМ, но статистически значимо отличались от 3-й группы детей без ПА.

Данные анкетирования в отношении наличия молочных продуктов в питании детей на момент исследования показали, что в рационе детей с ВЗК цельное молоко в возрастном объеме получали 5 (2,8%) детей: 2 (2,2%) детей с БК и 3 (3,4%) детей с ЯК; получали в ограниченном объеме 27 (15,3%) детей, а именно 19 (21,3%) детей с БК и 8 (9,1%) детей с ЯК. Цельное молоко было полностью исключено из рациона 144 (81,8%) детей с ВЗК: 68 (76,4%) детей с БК и 76 (87,3%) детей с ЯК. На период анкетирования на безмолочной диете с исключением всех молочных продуктов находилось 47 (26,7%) детей: 19 (21,3%) детей с БК и 28 (32,1%) детей с ЯК. 166 (94,3%) детей с ВЗК – 83 (93,2%) с БК и 83 (95,4%) с ЯК – указали на соблюдение безмолочной диеты в анамнезе.

В отношении глютен-содержащих продуктов (пшеница, рожь, овес, ячмень) в питании детей с ВЗК родители указали, что они присутствуют в обычном количестве у 26(29,2%) детей с БК и 29(33,3%) детей с ЯК; присутствуют в небольшом количестве – у 39(43,8%) детей с БК и 29(33,3%) – с ЯК; исключены – у 24(27%) пациентов БК и 29(33,3%) с БК.

**Таблица 23. Ранние симптомы, требующие дифференциального диагноза с АБКМ**

Симптомы	Дети с ВЗК (1 группа)			2-я Группа Дети с АБКМ (n=100)	3-я группа Дети без ПА в анамнезе (n=100)	<i>p</i> * Chi - квадрат Пирсона
	Дети с ВЗК (n=176)	подгруппа 1А БК (n=89)	подгруппа 1Б ЯК (n=87)			
Наличие симптомов у ребенка в грудном и раннем возрасте, абс(%)						
• высыпания на коже	83 (47,1)	34 (38,2)	49 (56,3)	87 (87)	0	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1A-1B} = 0,017$ $p_{1A2} < 0,0001$ $p_{1B-2} < 0,0001$
• срыгивания	121 (68,7)	66 (74,1)	55 (63,2)	52 (52)	70 (70)	$p_{1-2} = 0,006$ $p_{1A-2} = 0,001$
• колики	138 (78,4)	67(75,2)	71(81,6)	55(55)	78(78)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1A-2} = 0,003$ $p_{1B-2} = 0,0001$
• запор	68 (38,6)	32 (35,9)	36 (41,3)	29 (29)	29 (29)	-
• кровь в стуле	53 (30,1)	22 (24,7)	31 (35,6)	29 (29)	2 (2)	$p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1A-3} < 0,0001$ $p_{1B-3} < 0,0001$
• слизь в стуле (в значительном кол-ве)	70 (39,7)	35 (39,3)	35 (40,2)	34 (34)	17 (17)	$p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1A-3} = 0,0006$ $p_{1B-3} = 0,0004$
• диарея	77 (43,7)	36 (40,4)	41 (47,1)	35 (35)	23 (23)	$p_{1-3} = 0,0005$ $p_{1A-3} = 0,01$ $p_{1B-3} = 0,0006$
• задержка прибавки массы тела	25 (14,2)	9 (10,1)	16 (18,3)	10 (10)	5 (5)	$p_{1-3} = 0,015$ $p_{1B-3} = 0,004$

\*представлены только статистически значимые различия ( $p_{1B-3} < 0,05$ )

У детей 2 группы - АБКМ присутствовала соответственно в 100%; на глютен – 24(24%) и на яйцо 27(27%) случаев. Глютен-содержащие продукты были исключены у 67(67%), присутствовали в небольшом количестве у 25(25%), не ограничивались у 8(8%). Избирательный аппетит (в том числе отказ от молочных продуктов) был отмечен у 42(42%) детей. Большая часть детей из 2 группы на момент исследования находились на полностью безмолочной диете, 24(24%) детям молочные продукты были постепенно введены в питание и доведены до

полного возрастного объема. 15(15%) детей имели частично сформированную толерантность к молочным белкам и получали молочные продукты в ограниченном объеме в соответствии с индивидуальной переносимостью. Глютен-содержащие продукты присутствовали в рационе в ограниченном объеме у 36(36%) детей, и у 48(48%) детей они были исключены.

9 (9%) детей **3 группы** имели сниженный и избирательный аппетит. Цельное молоко присутствовало в возрастном объеме у 59(59%) детей, ограничено у 41(41%) ребенка.

Анализ результатов анкетирования в каждом конкретном случае включал вычисление общего балла.

Медианный балл по анкете у детей с БК составил - 57 [52; 62]; с ЯК – 54 [50; 57]. Во 2-й группе средний балл по анкете составил 61 [58; 64], в 3-й группе – 10 [8; 14] баллов. Значение суммы баллов выше 55 баллов имели: 68 детей с ВЗК (38,6%); из них 47 детей с БК (52,8%) и 21 ребенок с ЯК (24,1%).

### 5.5. Результаты оценки чувствительности и специфичности анкеты

С помощью бинарной логистической регрессии была определена характеристика диагностической ценности модели (таблица 24), где чувствительность составила 82,7%, а специфичность 68%. Диагностическая эффективность (точность) модели 74,7%. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 24. Характеристика диагностической ценности модели.**

Наблюдавшееся		Предсказанное		
		Группа		Процент корректных
		Здоров	Болен	
Группа	Здоров	138	65	68,0
	Болен	30	143	82,7
Общий процент				74,7

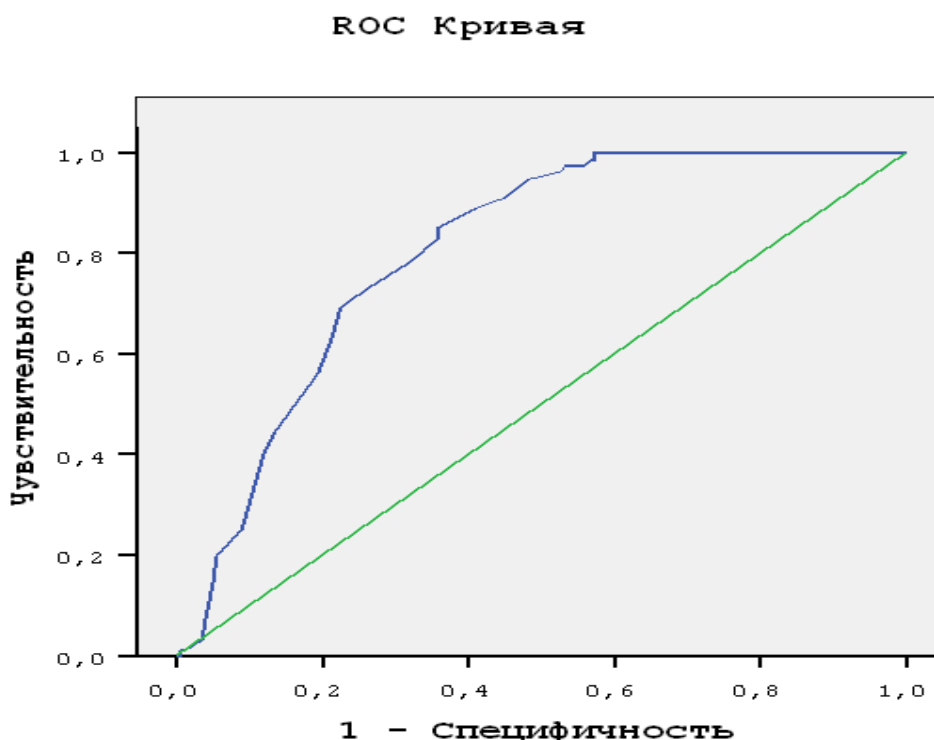
С целью поиска оптимального разделяющего значения суммы баллов по опроснику, позволяющего классифицировать пациентов по степени риска



субклинической формы аллергии, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности, применялся метод ROC-кривых.

Площадь под ROC-кривой (рисунок 21), соответствующей взаимосвязи наличия субклинической формы аллергии с баллами опросника, составила  $0,819 \pm 0,022$  с 95% ДИ: 0,776-0,862. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение баллов анкеты, разделяющего пациентов на 2 группы (точка cut-off) составило 55 баллов. При сумме баллов равной или превышающей данное значение прогнозировался высокий риск наличия скрытой формы аллергии. Чувствительность и специфичность метода составили 79% и 74%, соответственно.



**Рисунок 21.** Диагностические характеристики разработанной анкеты, оцененные с помощью метода ROC-кривых с оценкой площади (AUC)

При сравнении баллов с помощью непараметрического критерия Краскела-Уоллеса были выявлены статистически значимые различия между всеми изучаемыми группами ( $p < 0,001$ ). При последующем попарном сравнении

максимально низкие баллы по анкете были выявлены в группе детей без наличия ПА, что отличалось от всех остальных детей ( $p < 0,001$ ). Наивысший средний балл – 61 [58; 64] – установлен в группе детей с верифицированной АБКМ и отличался от такового у детей с ВЗК ( $p < 0,05$ ). При сравнении среднего балла по анкетам детей с БК и ЯК не было установлено статистических отличий ( $p = 0,057$ ), однако у первых имела место тенденция к более высоким его показателям. Полученные результаты представлены в таблице 25.

**Таблица 25. Баллы по анкете у детей исследованных групп**

Группы	N	Баллы по опроснику		<i>p</i> , критерий Краскела- Уоллиса	<i>p</i> , парные сравнения (post-hoc анализ)
		Me [Q1; Q3]	Min-Max		
1А - Болезнь Крона	89	57 [52; 62]	47-71	<0,001	$p_{1A-2}=0,01$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1B-2}<0,001$ $p_{1B-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
1Б - Язвенный колит	87	54 [50; 57]	35-69		
2 - АБКМ	100	61 [58; 64]	36-70		
3 - Дети без ПА	100	10 [8; 14]	4-26		

Таким образом, в результате проведенного анкетирования детей с ВЗК с использованием структурированного опросника, направленного на выявление скрытых форм ПА, удалось выявить особенности семейного и раннего анамнеза детей с ВЗК, в том числе то, что некоторые показатели не отличаются от детей с подтвержденной АБКМ. При этом частота ПА в семейном анамнезе детей с ВЗК встречалась статистически значимо выше, чем частота ПА в группе детей с АБКМ. На практике для выявления АБКМ следует ориентироваться на такие критерии, как отягощенность наследственного анамнеза по аллергической патологии, ранние симптомы со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта и связь их с питанием. В ходе исследования рассчитанные показатели

чувствительности и специфичности разработанной анкеты позволяют рекомендовать её к использованию в клинической практике в качестве дополнительного скринингового метода для улучшения выявления скрытых форм АБКМ, что в целом позволит персонализировать диетологический подход при ВЗК у детей.

По результатам анкетирования 55 и более баллов имели 68 (38,6%) детей с ВЗК, в том числе 47 (52,85) детей с БК и 21 (24,1%) детей с ЯК, при этом превышение баллов анкеты у детей с БК встречалось статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ).

В дальнейшем 12 детям с учетом данных клинико-лабораторного обследования для подтверждения или исключения диагноза АБКМ согласно протоколам ведения детей с АБКМ [8] была назначена диагностическая безмолочная диета и/или диагностическое введение молочных продуктов. Подробно результаты диетодиагностики приведены в 7 главе диссертации.

#### **5.6. Определение уровня специфических антител к пищевым белкам у детей обследованной группы.**

Аллергологическое обследование 1 группы (детей с ВЗК) включало в себя определение специфических IgE (sIgE) сыворотки крови к аллергенам коровьего молока, пшеницы, а также к фракциям белка коровьего молока (казеин,  $\alpha$ -лактальбумин, бета-лактоглобулин ( $\beta$ ЛГ), бычий сывороточный альбумин. Данные аллергологического обследования детей с ВЗК представлено в таблице 26. В группе сравнения 3 определялась сенсibilизация к двум аллергенам – белкам коровьего молока и пшеницы.

Определение уровня специфических IgE к пищевым белкам было проведено 165(93,7%) детям с ВЗК: 80(89,8%) с БК и 85(97,7%) - с ЯК. В качестве группы сравнения был обследован 81(81%) ребенок без воспалительных заболеваний кишечника и пищевой аллергии, в том числе в анамнезе (таблица 26).

Как видно из представленных данных в обследованных группах детей выявленные повышенные уровни антител к молочным белкам не превышали 2

класс сенсibilизации, к пшенице - 3 класс сенсibilизации. Частота выявления повышенных уровней специфических IgE к белкам коровьего молока у детей с БК была статистически значимо выше, чем у детей группы с ЯК ( $p=0,009$ ). Однако статистических различий с частотой сенсibilизации в группе сравнения детей без аллергии и ВЗК не отмечалось. Частота IgE сенсibilизации к аллергенам пшеницы в обследованной группе детей с ВЗК находилась на низком уровне и не отличалась от частоты сенсibilизации, выявленной у детей группы сравнения без пищевой аллергии и аллергических заболеваний в анамнезе.

**Таблица 26. Уровень специфические IgE к пищевым белкам**

Класс сенсibilизации	молоко, абс(%)	казеин, абс(%)	$\alpha$ -лакт альбумин, абс(%)	бета-лакто-глобулин, абс(%)	бычий сыворогочный альбумин (БСА), абс(%)	Пшеница, абс(%)
<b>Дети с БК (n=80)</b>						
I	4(5,0)	3(3,8)	4(5,0)	5(6,3)	0	0
II	10(12,5)	3(3,8)	4(5,0)	3(3,8)	2(2,5)	2(2,5)
III	0	0	0	0	0	2(2,5)
<b>Всего</b>	<b>14(17,5)*</b>	<b>6(7,5)</b>	<b>8(10,0)</b>	<b>8(10,0)</b>	<b>2(2,5)</b>	<b>4(5,0)</b>
<b>Дети с ЯК (n=85)</b>						
I	3(3,5)	0	0	0	0	1(1,1)
II	1(1,1)	0	0	0	1(1,1)	1(1,1)
III	0	0	0	0	0	1(1,1)
<b>Всего</b>	<b>4(4,7)*</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1(1,1)</b>	<b>3(3,5)</b>
<b>Дети из группы сравнения (n=81)</b>						
I	5(6,1)	-	-	-	-	3(3,7)
II	5(6,1)	-	-	-	-	1(1,2)
III	0	-	-	-	-	0
<b>Всего</b>	<b>10(12,3)**</b>	-	-	-	-	<b>4(4,9)</b>

\* различие между частотой сенсibilизации к БКМ у пациентов с БК и с ЯК значимо -  $p=0,009$

\*\* различие между частотой сенсibilизации к БКМ у пациентов с БК и детей группы сравнения незначимо -  $p=0,37$

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции  $r_s$  Спирмена не было выявлено связи суммы баллов по

анкете с уровнями IgE к белкам коровьего молока по результатам Immunosar, что может свидетельствовать о том, что наличие АБКМ у детей с ВЗК в основном может быть опосредовано не-IgE-зависимыми механизмами.

**Определение уровня специфических IgG4** к пищевым белкам было проведено у 53 детей с ВЗК в возрасте от 1 года 7 мес до 16 лет 5 мес (в среднем - 5,5 (4,0; 7,0) лет. В среднем возраст детей с БК (n=22) составил 6,4 (4,3; 7,4) года, возраст детей с НЯК (n=31) – 5,3 (3,5; 7,0) года.

Антитела субкласса G4 к основным пищевым аллергенам кроме сои выявлялись у подавляющего большинства детей (таблица 27). В целом среди всех пациентов с ВЗК sIgG4 к БКМ выявлены у 47 детей (88,7%) - у детей с БК в 86,4% случаев, у детей с ЯК – в 90,3% случаев. SIgG4 к казеину выявлены у 31 ребенка (58,5%) с ВЗК (у детей с БК в 54,5% случаев, у детей с ЯК – в 61,3% случаев). Специфические антитела субкласса G4 к козьему молоку выявлены у 38 детей (71,7%) с ВЗК (при БК в 72,7% случаев, при ЯК – в 71%).

Обнаружение антител к козьему молоку полностью коррелировало с наличием антител к коровьему молоку и отмечалось в том числе у детей, не употреблявших в питании продукты на основе коровьего молока. Также с высокой частотой выявлялись антитела к овальбумину и пшенице, в отличие от антител к сое, которые выявлялись достаточно редко - у 10 детей (18,9%) с ВЗК (у детей с БК в 18,2% случаев, у детей с ЯК – в 19,3% случаев), что полностью отражало более редкое использование соевых продуктов в составе рациона.

Анализ распределения уровней антител показал, что в целом обнаружение антител субкласса G4 отражало наличие тех или иных продуктов в рационе ребенка. Не выявлено взаимосвязи частоты выявления 3 и 4 уровней концентрации с возрастом пациентов ( $p=0,19$ ).

**Таблица 27. Частота выявления специфических IgG4 к пищевым белкам у детей с ВЗК**

Пищевые аллергены	Классы концентрации sIgG4, частота выявления (%)			
	1	2	3	4
<b>Дети с БК (n=22)</b>				
Коровье молоко	18,2%	13,6%	45,4%	9,1%
Казеин	9,1%	13,6%	22,7%	9,1%
Козье молоко	4,5%	40,9%	18,2%	9,1%
Овальбумин	4,5%	27,3%	36,4%	13,6%
Соя	9,1%	4,5%	4,5%	0
Пшеница	18,2%	22,7%	27,3%	4,5%
Яблоко	9,1%	18,2%	9,1%	4,5%
<b>Дети с НЯК (n=31)</b>				
Коровье молоко	22,6%	41,9%	19,3%	6,4%
Казеин	16,1%	22,6%	12,9%	9,7%
Козье молоко	22,6%	29%	19,3%	0
Овальбумин	9,7%	19,3%	16,1%	22,6%
Соя	6,4%	6,4%	3,2%	3,2%
Пшеница	22,6%	25,8%	25,8%	0
Яблоко	12,9%	9,7%	9,7%	3,2%
<b>Все дети с ВЗК (n=53)</b>				
Коровье молоко	20,7%	30,2%	30,2%	7,5%
Казеин	13,2%	18,9%	17%	9,4%
Козье молоко	15,1%	34%	18,9%	3,8%
Овальбумин	7,5%	22,6%	24,5%	18,9%
Соя	7,5%	5,7%	3,8%	1,9%
Пшеница	20,7%	24,5%	26,4%	1,9%
Яблоко	11,3%	13,2%	9,4%	3,8%

Не выявлено связи классов антител субкласса G4 с наличием клинических реакций на определенные продукты и с уровнем IgE к соответствующим аллергенам.

Также не обнаружено различий в частоте высоких уровней sIgG4 к белкам коровьего молока у детей с результатами анкетирования выше и ниже 55 баллов, что при валидации опросника соответствовало предиктивному уровню для скрининга на АБКМ. У детей, которым проводилось мофологическое исследование биоптатов кишечника не выявлено взаимосвязи уровней концентрации sIgG4 к пищевым белкам и числа ТК и Эо в биоптатах.

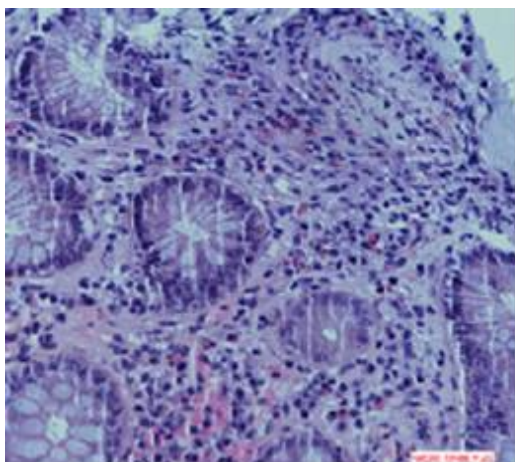
Таким образом, в настоящем исследовании обнаружена высокая частота определения антител субкласса G4, в том числе в высоких концентрациях ко всем использованным пищевым белкам кроме белка сои. По результатам углубленного анализа sIgG4 к пищевым белкам не продемонстрировали своей диагностической значимости.

## ГЛАВА 6.

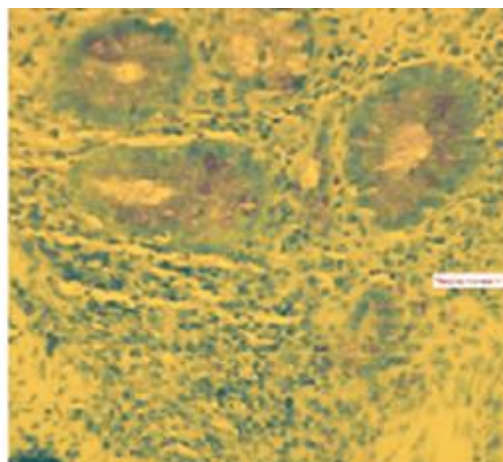
### АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПТАТОВ КИШЕЧНИКА

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственной статье: Гордеева И.Г., Макарова С.Г., Фисенко А.П с соавт.[4]

Всем 176 детям с ВЗК в плановом порядке проводилась колоноскопия и лестничная биопсия. Срезы толщиной от 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим. Гистологические препараты изучали с использованием микроскопа Nikon ECLIPSE Ni, подсчет эозинофилов и тучных клеток осуществлялся в программе NIS-Elements BR. (рисунок 22,23,24,25). Эозинофилы и тучные клетки были подсчитаны в биоптатах кишечника у 46 (26,1%) пациентов с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности – 29 (32,5%) детей с БК и у 17 (19,5%) детей с ЯК.



**Рисунок 22. Подсчет эозинофилов при БК в программе NIS- Elements BR на поле высокой мощности (x400 HPF)**

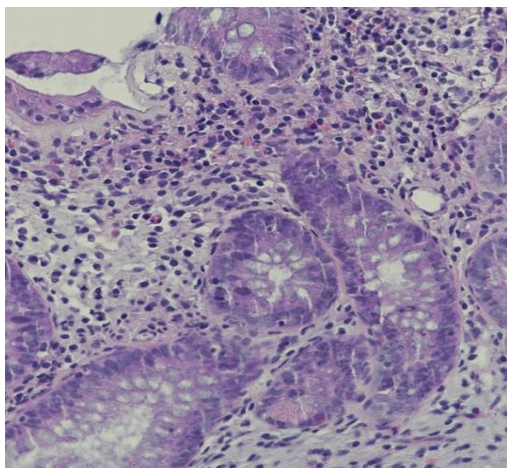


**Рисунок 23. Подсчет тучных клеток при ЯК в программе NIS-Elements BR на поле высокой мощности (x400 HPF)**

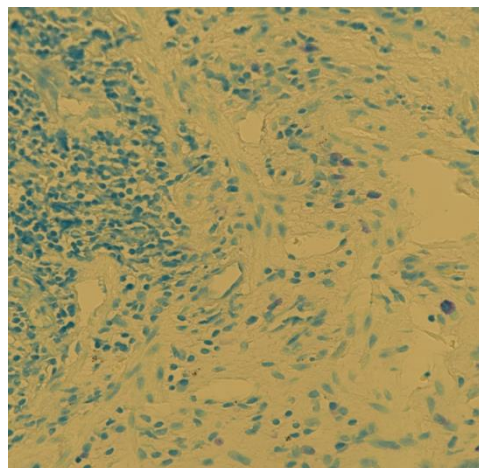
В целом по общей выборке данных биоптатов детей с воспалительным заболеваниями кишечника выявлена только прямая статистически значимая



корреляция средней силы между средним количеством тучных клеток в биоптате и суммой баллов по опроснику «Пищевая аллергия» (таблица 27).



**Рисунок 24. Подсчет эозинофилов при ЯК в программе NIS- Elements BR на поле высокой мощности (x400 HPF)**



**Рисунок 25. Подсчет тучных клеток при ЯК в программе NIS-Elements BR на поле высокой мощности (x400 HPF)**

При этом анализ по группам в зависимости от нозологии ВЗК показал, что при язвенном колите прямые статистически значимые корреляции средней силы выявлены как между средним количеством эозинофилов в биоптате и суммой баллов опросника, так и между средним количеством тучных клеток в биоптате и суммой баллов опросника «Пищевая аллергия» (таблица 28).

При болезни Крона выявлена прямая статистически значимая корреляция высокой силы между средним количеством тучных клеток в биоптате и суммой баллов (таблица 28).

Средние количества эозинофилов и тучных клеток в биоптатах различных отделов кишечника при БК и ЯК представлены в таблице 29. В группе детей с БК с помощью парного сравнения (критерий Уилкоксона) установлены статистически значимые различия между различными отделами кишечника.

**Таблица 28. Уровень и значимость корреляции между средним количеством разных типов клеток в биоптате с суммой баллов опросника**

Корреляция	Болезнь Крона (n=29)		Язвенный колит (n=17)		ВЗК (n=46)	
	r	P	r	p	r	p
Эозинофилы - Сумма баллов	0,21	0,27	<b>0,54</b>	<b>0,024</b>	0,22	0,14
Тучные клетки - Сумма баллов	<b>0,76</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,63</b>	<b>0,009</b>	<b>0,66</b>	<b>&lt;0,001</b>

Для детей с ЯК оказалась более характерна эозинофильная инфильтрация нижних отделов толстой кишки, чем для детей с БК. При БК большее число эозинофилов определялось в проксимальных отделах толстой кишки, тучных клеток – в подвздошной и в проксимальных отделах толстой кишки. Число эозинофилов в биоптатах сигмовидной и слепой кишки у детей с ЯК было значимо выше, чем у детей с БК (таблица 29).

Полученные данные сопоставили с клинической картиной, особенностями течения ВЗК и наличием или отсутствием данных за АБКМ (таблица 30).

Проведенный статистический анализ выявил различия на уровне тенденции между средними показателями ТК в биоптатах кишечника у детей с ВЗК с ПА и без ПА ( $p=0,087$ ). Тенденция сохранялась у пациентов с ЯК и отсутствовала в подгруппе детей с БК.

Проанализированы клинические данные детей, имевших показатели числа количества тучных клеток (таблица 31) и эозинофилов выше принятых референсных значений [53, 1] (таблица 29).

**Таблица 29. Среднее количество эозинофилов и тучных клеток в биоптатах различных отделов кишечника при БК и ЯК**

	Подвздошная (1)	Слепая (2)	восходящая ободочная (3)	Поперечноободочная (4)	Нисходящая ободочная (5)	Сигмовидная (6)	прямая (7)	Р Фридмана*	Р Уилкоксона*
Эозинофилы									
Болезнь Крона	11,2 [7,4; 15,6]	17,4 [12,0; 21,6]	12,6 [6,2; 16,4]	8,4 [7,0; 15,6]	11,4 [9,0; 16,4]	10,0 [5,6; 15,2]	7,0 [2,6; 10,6]	<b>0,001*</b>	<b>p<sub>1-2</sub>=0,03</b> <b>p<sub>2-3</sub>=0,007</b> <b>p<sub>2-4</sub>=0,014</b> <b>p<sub>2-6</sub>=0,001</b> <b>p<sub>2-7</sub>&lt;0,001</b> <b>p<sub>3-7</sub>=0,044</b> <b>p<sub>5-6</sub>=0,023</b> <b>p<sub>5-7</sub>=0,035</b>
ЯК	11,0 [6,8; 18,1]	16,0 [8,6; 19,2]	13,8 [9,6; 19,6]	13,2 [11,4; 19,4]	17,4 [12,8; 22,6]	20,3 [10,1; 21,75]	10,6 [8,4; 12,0]	0,093	-
р Манна-Уитни	p>0,05					<b>0,026*</b>	<b>0,03*</b>	-	-
Тучные клетки									
Болезнь Крона	23,5 [15; 26,2]	19,3 [15,0; 21,8]	19,7 [14,2; 21,7]	19,4 [16,2; 21,8]	17,7 [16,2; 20,3]	18,1 [14,7; 20,1]	17,2 [15,2; 20,5]	0,257	-
ЯК	19,2 [16,8; 25,7]	18,2 [12,9; 25,9]	19,6 [16,25; 26,2]	19,45 [15,4; 23,95]	21,1 [16,4; 27,9]	18,35 [15,6; 25,0]	22,4 [15,2; 26,4]	0,472	-
р Манна-Уитни	p>0,05								-

\*Примечание – в таблицу внесены только значения  $p < 0,05$

Эозинофилия кишечника (более 20 в поле зрения слизистой оболочки (x400 HPF) отмечена у 3 (10,3%) пациентов с БК и у 4 детей (23,5%) детей с ЯК. Так же эти 3 ребенка имели повышенное число тучных клеток в биоптате и сопутствующие аллергические заболевания. Одному из этих детей с учетом клинических данных была проведена диетодиагностика и назначена элиминационная безмолочная диета, результаты которых подробно представлены

в главе 7. В целом по группе детей с ВЗК эозинофилия кишечника отмечена у 7 (15,2%) детей.

**Таблица 30. Сравнение показателей биоптатов у детей с пищевой аллергией и без ПА**

Заболевание	Параметр	Дети с ПА			Дети без ПА			p
		Min-max	M±SD	Me (25;75)	Min-max	M±SD	Me (25;75)	
Болезнь Крона (n=29)	п, %	14 (48,3%)			15 (51,7%)			-
	Эозинофилы	7,5-16,9	11,9±2,8	11,0 (10,0;13,5)	7,5-22,0	13,7±5,7	10,8 (8,9;18,6)	0,81
	Тучные клетки	11,8 - 22,8	19,0±3,6	20,3 (17,6;21,2)	11,0 - 38,8	19,7±7,3	18,1 (14,9; 22,7)	0,52
	Сумма баллов	42,0 - 68,0	56,6±6,9	57,0 (53,5;60,5)	50,0 - 66,0	56,4±5,8	54,0 (51,0; 61,0)	0,78
Язвенный колит (n=17)	п, %	11 (64,7%)			6 (35,3%)			-
	Эозинофилы	7,3-24,9	16,6±5,6	16,9 (13,0;20,6)	9,5-17,7	12,6±3,1	11,9 (10,5; 14,1)	0,15
	Тучные клетки	10,3 - 36,0	23,2±8,9	20,4 (18,8;31,7)	12,6 - 19,9	16,5±3,6	18,1 (12,6; 19,3)	0,09
	Сумма баллов	52,0 - 62,0	55,9±2,8	55,0 (54,5;57,0)	35,0 - 54,0	48,5±6,8	50,0 (50,0; 51,5)	<b>0,001</b>
ВЗК (n=46)	п, %	25 (54,3%)			21 (45,6%)			-
	Эозинофилы	7,3-24,9	14,0±4,8	12,5 (10,7;16,9)	7,5-22,0	13,4±5,1	11,9 (9,5; 16,0)	0,58
	Тучные клетки	10,3 - 36,0	20,9±6,8	20,3 (17,9;21,8)	11,0 - 38,8	18,9±6,6	18,1 (14,2; 19,5)	0,087
	Сумма баллов	42,0 - 68,0	56,3±5,4	55,0 (54,0;59,0)	35,0 - 66,0	54,1±7,0	52,0 (50,0; 59,0)	0,11

По данным морфологического исследования повышенное количество тучных клеток (более 20 в поле зрения слизистой оболочки (x400 HPF)) имели 11 (37,9%) из 29 детей с БК и 6 (35,3%) из 17 детей с ЯК, что составило 17 (37%) из 46 детей с ВЗК. Как видно из представленных в таблице 31 данных пациентов, подавляющее число пациентов (9 из 11) имели высокий суммарный балл скрининг-опросника (выше 55 баллов).

**Таблица 31. Индивидуальные данные детей с повышенным числом тучных клеток в биоптатах кишечника.**

	Возраст	Диагноз	Число тучных клеток слизистой оболочки кишечника		Сумма баллов опросника	Класс сенсibilизации, ImmunoCap		Аллергические заболевания
			В разных отделах кишечника	Среднее		к БКМ	к пшенице	
1	4 года 2 мес	БК	20,7- 25,2	22,8	66	2	3	Множественная пищевая аллергия, гастроинтестинальная форма.
2	9 лет 8 мес	БК	17,1- 28,1	21,2	59	2	0	Аллергический рино-конъюнктивит, сезонный, вне обострения
3	15 лет 8 мес	БК	15,0- 26,2	20,3	58	2	0	Атопический дерматит. Множественная пищевая аллергия (гастроинтестинальная форма). Аллергический рино-конъюнктивит. Лекарственная аллергия
4	14 лет 0 мес	БК	20,7- 25,2	22,8	66	2	0	Бронхиальная астма, атопическая форма, легкое течение
5	13 лет 8 мес	БК	20,5- 23,5	20,8	58	2	0	Атопический дерматит. Пищевая аллергия
6	7 лет	БК	18,2- 26,2	20,7	62	1	0	Атопический дерматит. Множественная пищевая аллергия, в том числе на БКМ. Отек Квинке
7	17 лет 9 мес	БК	15,2- 29,5	25,9	58	0	0	Атопический дерматит и пищевая аллергия в анамнезе
8	16 лет 0 мес	БК	15,2- 29,5	25,9	50	1	3	Пищевая аллергия, гастроинтестинальная форма в анамнезе
9	14 лет 3 мес	БК	20,5- 23,5	20,8	55	0	0	Атопический дерматит и пищевая аллергия в анамнезе
10	14 лет 5 мес	БК	19,1- 21,8	21,5	62	0	0	Атопический дерматит и пищевая аллергия в анамнезе
11	4 года 0 мес	ЯК	19-23,7	21	55	1	0	Атопический дерматит. Пищевая аллергия

Все дети имели сопутствующие аллергические заболевания, в том числе пищевую аллергию, а также анамнестические данные о пищевой аллергии в грудном и раннем детском возрасте.

Таким образом, инфильтрация кишечника тучными клетками оказалась более характерной для детей с БК и во всех случаях сочеталась с наличием сопутствующей аллергической патологией или симптомами пищевой аллергии в анамнезе. Средний балл опросника у детей с высоким числом тучных клеток в 91% наблюдений превышал «cut-off» 55 баллов.

Выявленная статистически значимая корреляция между средним количеством ТК и эозинофилов в биоптатах кишечника и суммой баллов по результатам опросника «Пищевая аллергия» говорит нам о том, что повышенные уровни ТК и эозинофилов могут считаться диагностическим критерием пищевой аллергии у больных с ВЗК при наличии клинических данных. Наличие аллергии выявленной с помощью анкеты опросника «Пищевая аллергия» у детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности подтверждается статистически значимой корреляцией между средним количеством ТК и Эо в биоптатах кишечника и суммой баллов по результатам анкетирования.

## ГЛАВА 7.

### **ДИЕТОДИАГНОСТИКА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА И ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

Диагностика пищевой аллергии (ПА) к белкам коровьего молока (БКМ) у детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности проводилась согласно общепринятым диагностическим принципам и включала сбор жалоб и данных анамнеза, направленных на выявление причинно-значимого аллергена, физикальное обследование, а также определение уровня специфических IgE методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP 250 (Швеция). Для скрининга скрытых форм аллергии к БКМ у детей с ВЗК применялась специально разработанная анкета-опросник «Пищевая аллергия» (свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020620864, дата государственной регистрации в реестре баз данных от 27.05.2020), включающая структурированный сбор анамнеза, разделенный на три блока: семейный аллергологический анамнез, особенности раннего анамнеза ребенка, характер питания на момент исследования.

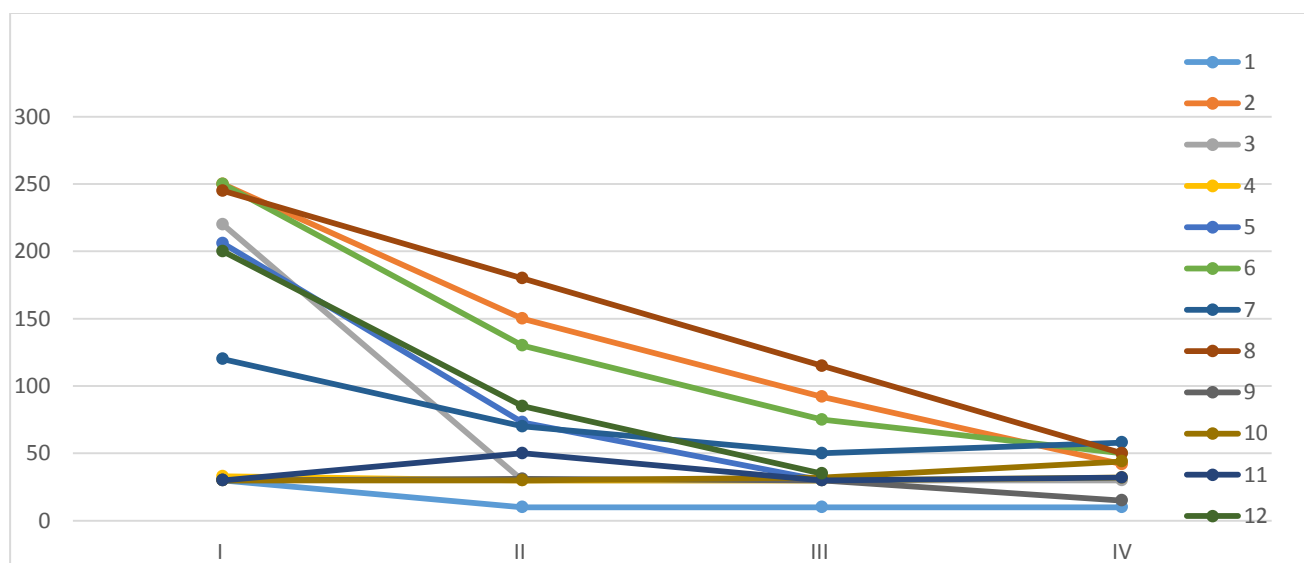
Анализ данных осуществлялся исходя из суммы полученных баллов. Детям с подозрением на АБКМ назначалась элиминационная диета с исключением из рациона продуктов, содержащих БКМ, являющихся причинно-значимыми в развитии симптомов аллергического воспаления.

#### **7.1 Элиминационная безмолочная диета у детей с ВЗК и сопутствующей пищевой аллергией к белкам коровьего молока**

Из 176 пациентов с ВЗК: 89 - с БК и 87 - с ЯК по результатам анкетирования с применением опросника «Пищевая аллергия» было отобрано 12 детей с подозрением на аллергию к БКМ, имеющих в сумме 55 и более баллов. Индексы активности PUCAI и PCDAI составляли от 10 до 32 баллов. У всех детей отсутствовали специфические IgE к пищевым аллергенам по данным

проведенного аллергообследования. У всех детей в питании использовались кисломолочные продукты в ограниченном объеме. Всем пациентам была назначена диагностическая безмолочная диета сроком на 1 месяц, в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению детей с ПА[8].

С целью исключения или подтверждения аллергии к БКМ на фоне элиминационной диеты отобранным по результатам анкетирования детям проводилась динамическая оценка индивидуальных уровней фекального кальпротектина. Анализ полученных данных выявил уменьшение кишечного воспаления в виде снижения активности фекального кальпротектина у всех пациентов уже через 1 месяц соблюдения безмолочной диеты. В последующем при проведении динамической оценки на фоне лечебной элиминационной диеты в 3 и 6 месяцев тенденция к снижению уровней показателя сохранялась (рисунок 26).



**Рисунок 26. Оценка уровней фекального кальпротектина в динамике на фоне безмолочной диеты у пациентов с ВЗК и АБКМ\***

\*Примечание:

I – Исходный уровень фекального кальпротектина

II, III, IV – Уровень фекального кальпротектина на фоне диеты через 1 -, 3- и 6 месяцев



Клиническая характеристика и динамика показателей в выделенной для проведения диетодиагностики группе детей представлены в таблице 1. Среднее число эозинофилов в биоптатах кишечника по группе составило от 10 до 22 в поле зрения, тучных клеток - от 12,7 до 25,96 в поле зрения. У одного ребенка количество эозинофилов и тучных клеток превышало установленные пороговые значения (22 и 25,96 соответственно).

У двух пациентов за пределы референсных интервалов выходило только количество тучных клеток (21 и 20,8 соответственно), при этом в обоих случаях также наблюдалась положительная динамика в виде нормализации стула, отсутствия болей в животе и тенезмов. У остальных пациентов чьи показатели находились в пределах нормальных значений, наблюдалось стойкое клиническое улучшение (таблица 32).

На фоне соблюдения элиминационной безмолочной диеты клинически была отмечена положительная динамика в виде увеличения массо-ростовых показателей.

Также в плановом порядке детям проводилась плановая колоноскопия по основному заболеванию с забором биопсийного материала (лестничная биопсия) слизистой оболочки терминального отдела подвздошной и анатомических отделов толстой кишки (через 3-6 месяцев) с последующей фиксацией в 10% нейтральном формалине и изготовлением парафиновых блоков.

Для оценки эффективности элиминационной диеты пациентам с подозрением на не-IgE-опосредованную форму аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) проводился посчет эозинофилов и тучных клеток.

У всех детей с исходно повышенными уровнями тучных клеток и эозинофилов отмечалось их снижение до нормальных показателей.

**Таблица 32. Клиническая характеристика пациентов с ВЗК и АБКМ до назначения элиминационной безмолочной диеты и через 1 мес диетотерапии.**

№	Возраст	Диагноз	Эозинофилы (исходно)	Тучные клетки (исходно)	Исходный уровень кальпротек-тина	Кальпротектин на фоне диеты через 1 месяц	Динамика клинических симптомов на фоне диеты
1	7 лет 3 мес	ЯК	14,8	19,9	30	10	Отсутствие боли в животе, прибавка массы тела
2	10 лет	ЯК	17,7	19,3	250	150	Увеличение масса-ростовых показателей
3	16 лет 8 мес	ЯК	12,5	21	220	30	Нормализация стула и отсутствие патологических примесей
4	14 лет 5 мес	БК	10,75	18,5	33	30	Отсутствие боли в животе, нормализация стула и отсутствие патологических примесей
5	16 лет 5 мес	БК	15,3	19,4	206	73	Отсутствие боли в животе и тенезмов
6	7 лет	БК	10	12,7	250	130	Увеличение масса-ростовых показателей
7	15 лет 9 мес	БК	10,9	15	120	70	Отсутствие боли в животе, нормализация стула и отсутствие патологических примесей
8	16 лет	БК	12,5	19,7	245	180	Прибавка массы тела
9	13 лет 11мес	БК	16,1	20,8	30	31	Отсутствие боли в животе и тенезмов
10	13 лет 9 мес	БК	16,9	12,8	30	30	Нормализация стула и отсутствие патологических примесей
11	12 лет 11мес	БК	16,9	12,8	30	50	Нормализация стула и отсутствие патологических примесей
12	9 лет 8 мес	БК	22	25,96	200	85	Увеличение массо-ростовых показателей

*В качестве клинического примера приводим следующее наблюдение.*

Девочка В., 8 лет 10 месяцев в ноябре 2018 года была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для катamnестического наблюдения и

коррекции терапии язвенного колита.

*Анамнез жизни.* Ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне гестоза первой половины, железодефицитной анемии средней степени тяжести, 1 физиологических родов в срок. При рождении масса тела 3920 г., длина тела 54 см. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов.

Вакцинирована в соответствии с календарем профилактических прививок.

Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена – у матери atopический дерматит, пищевая аллергия.

Клинические реакции – эпизоды гиперемии и высыпаний на щеках после употребления молочных продуктов (кефир, ряженка и домашняя сметана) в 10 мес, а затем - в 2 и 4 года.

Из *анамнеза болезни* известно, что первые симптомы (кашицеобразный стул до 4-6 раз в сутки, рвота, повышение температуры тела до субфебрильных значений) появились в 5 лет 10 месяцев. Педиатром по месту жительства состояние было расценено, как острая кишечная инфекция и назначена симптоматическая терапия, на фоне которой общее самочувствие улучшилось, однако сохранялся кашицеобразный учащённый стул до 3-5 раз в сутки.

При проведении клинико-лабораторного обследования в стационаре по месту жительства были выявлены отклонения в общем и биохимическом анализах крови: лейкоцитоз до  $19,6 \cdot 10^9/\text{л}$ , снижение гемоглобина до 109 г/л, повышение СОЭ до 28 мм/ч, а также повышения - АЛТ- 284 Ед/л (норма менее 40 Ед/л), АСТ- 118 Ед/л (норма менее 42 Ед/л), снижение фибриногена до 1,29 г/л (норма 2-4 г/л); положительный анализ кала на скрытую кровь. Глистная инвазия исключена. По данным колоноскопии - просвет сохранён на протяжении всей кишки, складки сглажены, перистальтика вялая; слизистая гиперемирована, рыхлая, матовая. Был выставлен предварительный диагноз: Язвенный колит неуточнённый и рекомендована противовоспалительная терапия преднизолоном 1 мг/кг/сутки и месалазином из расчета 20 мг/кг/сутки, а также назначен иммунодепрессант азатиоприн из расчета 1,0 мг/кг/сутки. На фоне проведения назначенной терапии симптомы заболевания сохранялись.

В 6 лет 6 месяцев девочка впервые поступила в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. По данным обследования лабораторной активности язвенного колита обнаружено не было, однако выявлены антитела к гладкой мускулатуре (ASMA - 1:40 слабоположительные), по данным колоноскопии - умеренно выраженные признаки колита, сигмоидита, проктита. При проведении лапароскопической чрескожной биопсии печени выявлены морфологические изменения характерные для перенесенного склерозирующего холангита (ПСХ) с минимально выраженными воспалительными изменениями. На основании данных анамнеза и результатов проведенного обследования был установлен диагноз: Язвенный колит низкая степень активности, неполная эндоскопическая ремиссия. Первичный склерозирующий холангит, ремиссия. Рекомендовано продолжение противовоспалительной, цитотаксической и гепатопротективной терапии с постепенным снижением дозировки преднизолона.

В последующем на фоне проведения терапии и регулярных обследований в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России состояние ребенка оставалось относительно стабильным, без отрицательной динамики по основному заболеванию.

При поступлении (ноябрь 2018г.) беспокоили жалобы на периодические боли в эпигастральной области.

Состояние средней степени тяжести по основному заболеванию. Общее самочувствие не страдает. Температура 36,6 С. Положение активное. Масса тела 21,5 кг. Рост 125,8 см (WAZ (-1,63), NAZ (-0,95), BAZ (-1,59)) (легкая белково-энергетическая недостаточность) (рисунок 27,28,29). Кожные покровы бледно-розовые, умеренно сухие, чистые от сыпи. На губах сухие пленки. Слизистые оболочки чистые. Зев розовый, без наложений. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание свободное. Аускультативно дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы легких, хрипы не выслушиваются. ЧДД 20 в минуту. Область сердца визуально не изменена. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 80 ударов в минуту. Аппетит снижен, избирательный. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1,5 см из-

под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, 1-2 раза в день, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Дизурии нет.

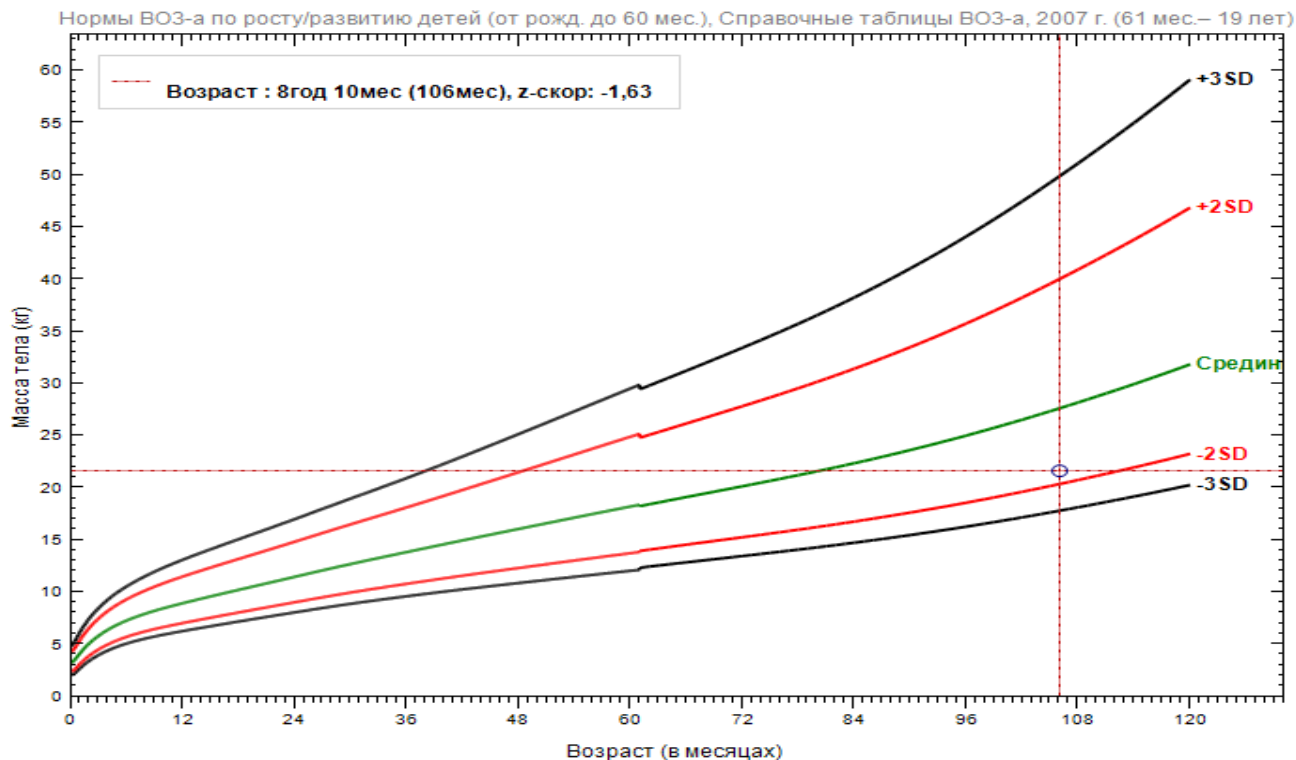


Рисунок 27. Показатель массы тела к возрасту (WAZ)

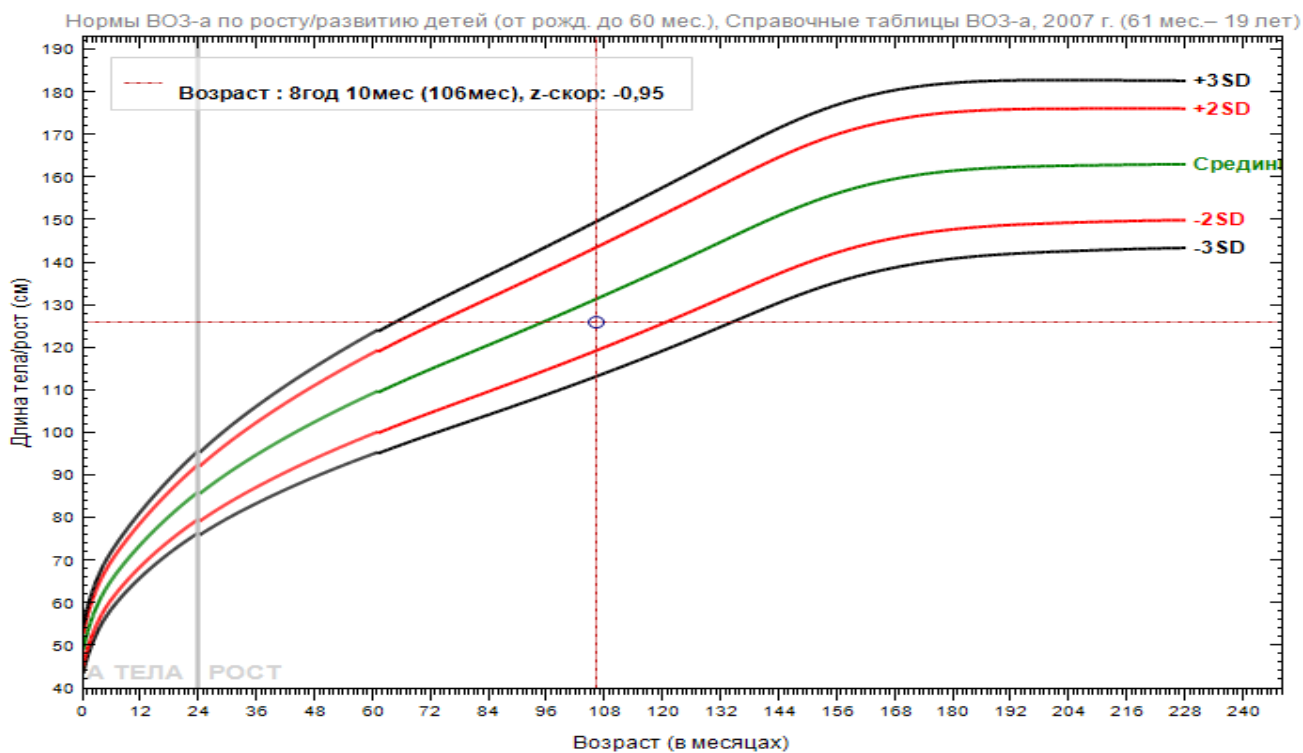
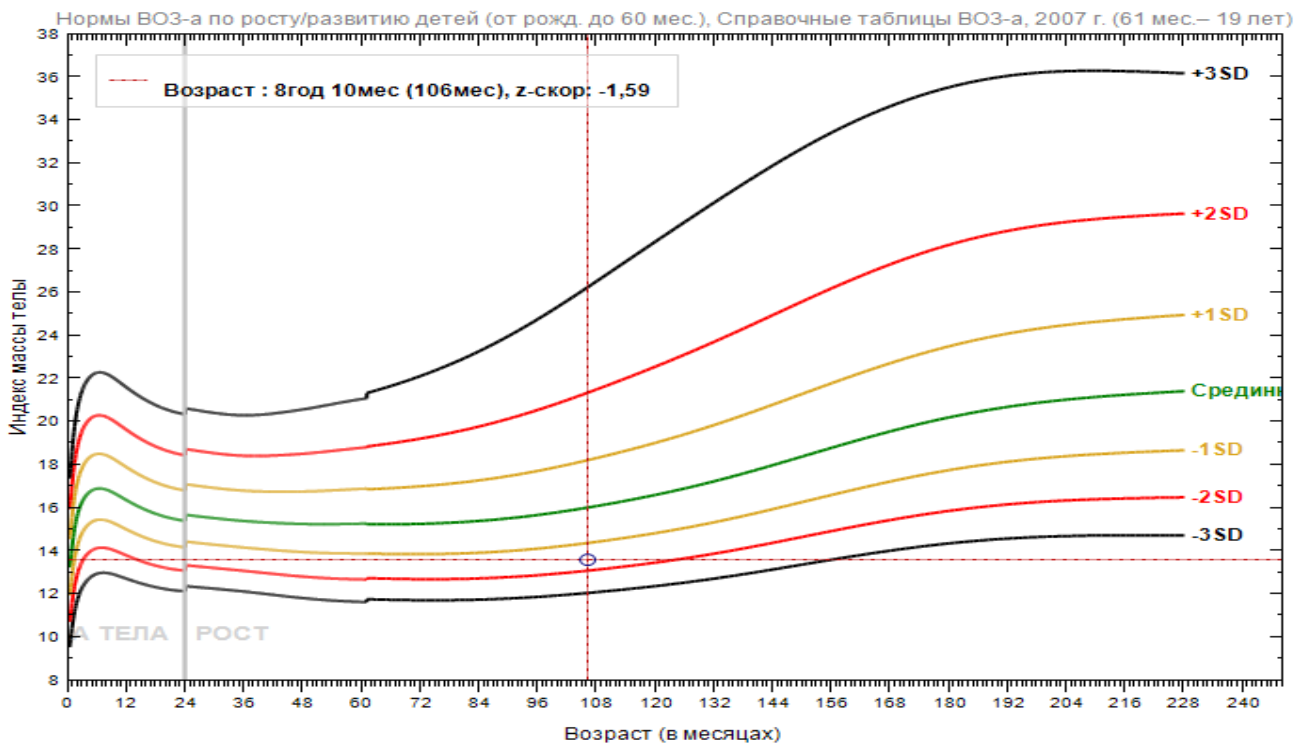


Рисунок 28. Показатель роста к возрасту (HAZ)



**Рисунок 29. Показатель индекса массы тела к возрасту (BAZ)**

По результатам лабораторного обследования выявлено умеренное повышение кальпротектина - 193 мкг/г (норма – 50 мкг/г).

При аллергологическом обследовании методом ImmunoCAP – сенсibilизации к аллергенам коровьего молока,  $\alpha$ -лактальбумину,  $\beta$ -лактоглобулину ( $\beta$ ЛГ), казеину, бычьему сывороточному альбумину и пшенице не выявлено.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ) – признаки диффузных изменений паренхимы печени, периваскулярной реакции в печени, вторичные изменения поджелудочной железы и желчного пузыря.

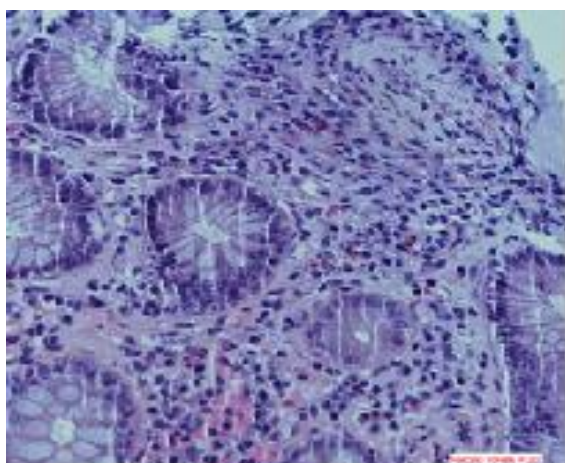
При проведении эзофагогастродуоденоюноскопии выявлен умеренно выраженный распространенный гастрит, уреазный тест на *Helicobacter pylori* отрицательный. По данным экспресс-теста выявлена тяжелая степень лактазной недостаточности.

По данным плановой колоноскопии - ограниченный катаральный проктит.

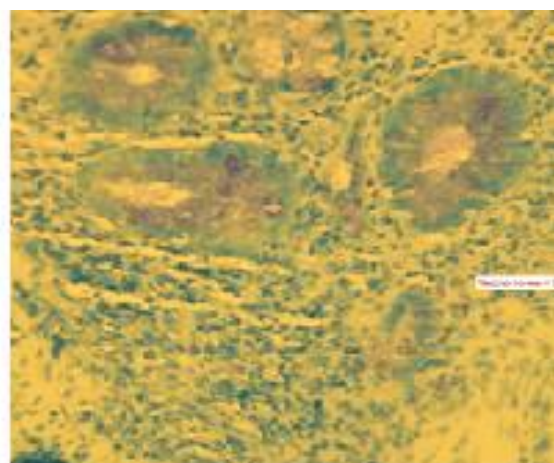
Проведение морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки выявило отек, фрагменты ткани слизистой оболочки толстой

кишки с неглубокими, нерегулярными криптами, в их расширенных просветах присутствовала базофильная слизь. Покровный эпителий цилиндрический, отмечалось уменьшение его высоты, без нарушения целостности покровного эпителия. В собственной пластинке слизистой оболочки умеренно увеличено количество лимфоцитов, гистиоцитов, плазматических клеток, эозинофильных гранулоцитов. Гистологическая картина свидетельствовала о течении слабо выраженного хронического неактивного колита.

При проведении микроскопии биоптата толстой кишки (разрешение 400 нм) количество эозинофилов составило – 20 в поле зрения, тучных клеток – 9 в поле зрения (рисунок 30-А-Б).



**А. Подсчет эозинофилов  
(20-х400)**



**Б. Подсчет тучных клеток  
(9-х400)**

### **Рисунок 30А-Б. Микроскопия биоптата толстой кишки пациента с ВЗК и АБКМ**

По данным фиброэластографии печени - фиброза печени не обнаружено (F0 по шкале METAVIR).

Общая сумма баллов по анкете-опроснику «Пищевая аллергия» составила – 56.

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов проведенного клинико-лабораторного обследования диагноз был уточнен: Язвенный колит, проктит, медикаментозная ремиссия. Первичный склерозирующий холангит, ремиссия. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря.

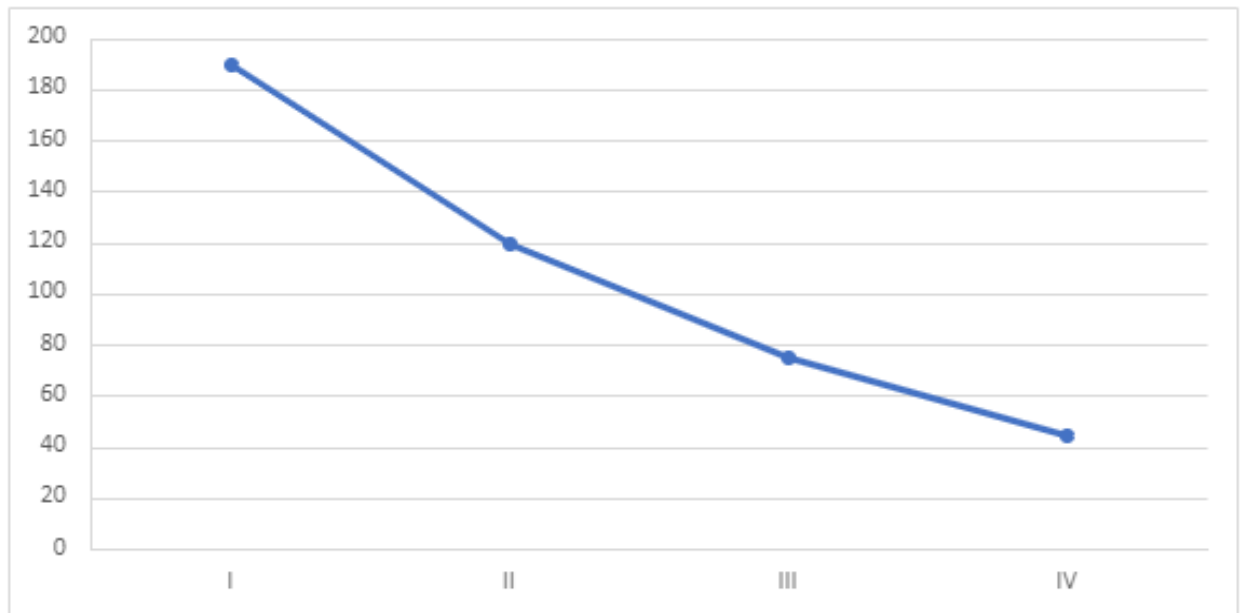
Хронический распространенный поверхностный гастродуоденит, *Helicobacter pylori* неассоциированный, неполная клинико-эндоскопическая ремиссия. Хейлит. Недостаточность питания легкой степени. Эозинофильный колит.

Учитывая отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям, наличие аллергических реакций на молочные продукты в анамнезе, выявленную лактазную недостаточность тяжелой степени заподозрено течение не-IgE-опосредованной пищевой аллергии к белкам коровьего молока. При выписке даны рекомендации: соблюдение элиминационной безмолочной диеты, в том числе с исключением продуктов перекрестных с БКМ (говядина, телятина) сроком 1 месяц; дробное питание (прием пищи 4-6 раз в день небольшими порциями); проведение противовоспалительной, цитостатической, гепатопротективной и симптоматической терапии; контроль уровня фекального кальпротектина через месяц.

На фоне соблюдения элиминационной безмолочной диеты уже через 1 месяц активность лабораторных показателей и фекального кальпротектина снизилась (рисунок 31). Девочке был подтвержден сопутствующий диагноз: Пищевая аллергия к белку коровьего молока (не-IgE – опосредованная форма) и рекомендовано продолжить соблюдение гипоаллергенной безмолочной диеты до 6 месяцев. При проведении контрольного лабораторного исследования через 3 и 6 месяцев соблюдения диеты было отмечено выраженное снижение уровня фекального кальпротектина (рисунок 31), а также отмечена эндоскопическая ремиссия основного заболевания.

Представленный клинический случай демонстрирует отрицательное влияние молочных продуктов на течение язвенного колита у ребенка с сопутствующей не-IgE-опосредованной формой пищевой аллергии к белкам коровьего молока.





**Рисунок 31. Оценка уровня фекального кальпротектина в динамике на фоне безмолочной диеты у пациента с ВЗК и АБКМ\***

\*Примечание:

I – Исходный уровень фекального кальпротектина

II, III, IV – Уровень фекального кальпротектина на фоне диеты через 1 -, 3- и 6 месяцев

Таким образом, тщательный сбор аллергоанамнеза и назначение элиминационной диеты позволяют своевременно выявить АБКМ и предупредить развитие обострений основного заболевания. Последующее соблюдение гипоаллергенной безмолочной диеты сроком не менее 6 месяцев уменьшает аллергическое воспаление кишки.

## **7.2 Диагностическое введение молочных продуктов детям с ВЗК, находящимся на безмолочной диете.**

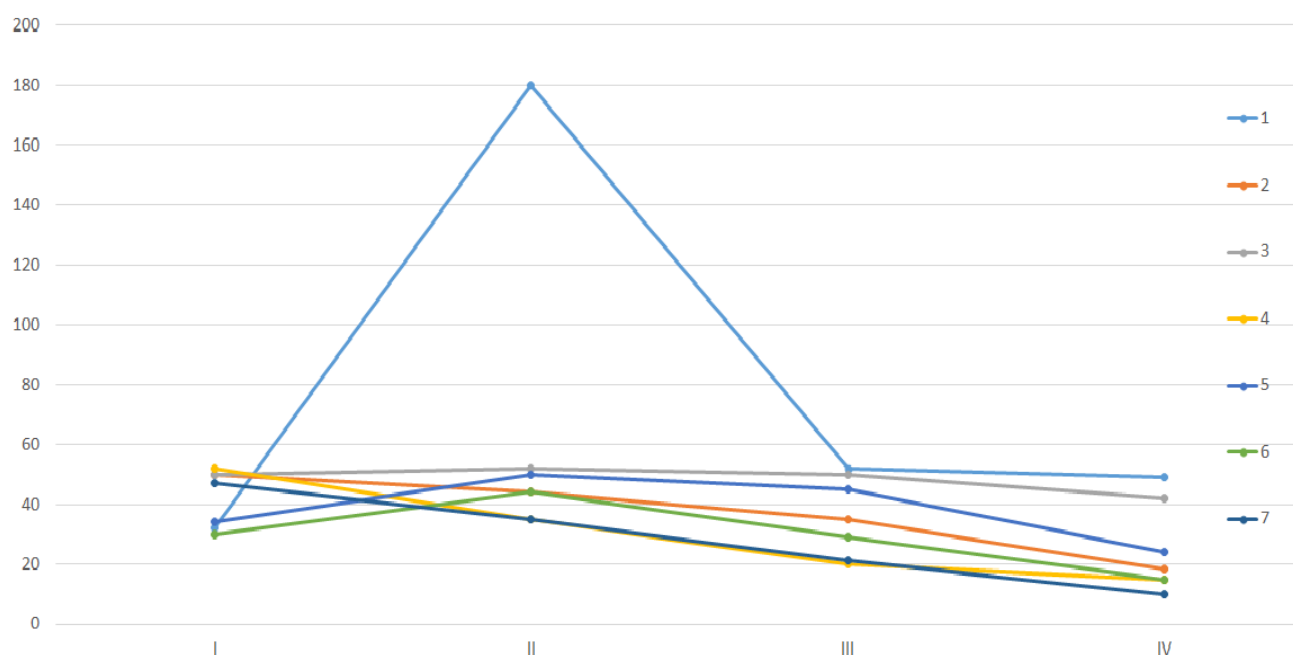
С целью решения вопроса о расширении рациона питания было отобрано 7 пациентов с ВЗК и сопутствующей аллергией к БКМ в анамнезе находящихся более 12 месяцев на элиминационной безмолочной диете, без клинических симптомов ПА и обострений основного заболевания. Длительность соблюдения безмолочной диеты в этой группе пациентов составляла от 1 до 12 лет. Индексы активности PUCAI и PCDAI составляли от 10 до 32 баллов.

Диагностическое введение продукта заключалось в постепенном введении в питание малых количеств ранее исключенного из рациона детей молочного продукта для решения вопроса о целесообразности последующего соблюдения безмолочной диеты и выработки дальнейшей тактики ведения пациента.

Молочный продукт вводился в питание в постепенно возрастающих количествах, начиная с дозы, значительно меньшей той, что вызывала реакцию, исходя из данных анамнеза. После диагностического введения продукта осуществлялась динамическая оценка клинических симптомов ПА, индивидуальных уровней фекального кальпротектина, а также проводилась плановая колоноскопия в рамках протокола ведения основного заболевания с забором биопсийного материала слизистой оболочки терминального отдела подвздошной и всех отделов толстой кишки (таблица 33).

При оценке клинических симптомов ПА на фоне диагностического введения молочных продуктов у 1 ребенка через 5 дней стали отмечаться эпизодические боли в животе. Спустя 2 недели появилось разжижение стула без примесей слизи и крови. При оценке уровня фекального кальпротектина через 1 месяц после введения молочного продукта отмечено выраженное увеличение показателя (180 мкг/г.). Симптомы были расценены как положительный результат провокационной пробы и пациент был вновь переведен на элиминационную безмолочную диету, на фоне соблюдения которой состояние стабилизировалось. При проведении контрольной оценки уровня фекального кальпротектина в динамике (каждые 3 месяца) показатель имел тенденцию к стойкому снижению (52 и 49 мкг/г соответственно).

У 6 пациентов на фоне введения в рацион молочных продуктов проявлений ПА и обострений основного заболевания не отмечалось. Уровни фекального кальпротектина находились в пределах референсных значений (рисунок 32).



**Рисунок 32. Оценка уровней фекального кальпротектина в динамике на фоне диагностического введения продукта у пациентов с ВЗК и АБКМ\***

\*Примечание:

I – Исходный уровень фекального кальпротектина на фоне безмолочной диеты  
 II, III, IV – Уровень фекального кальпротектина на фоне введения молочного продукта через 1 -, 3- и 6 месяцев

При анализе данных биопсии на фоне диагностического введения молочных продуктов среднее количество эозинофилов составило от 7,28 до 13,4 в поле зрения; тучных клеток - от 10,3 до 21,5 в поле зрения. Только у одного пациента количество тучных клеток превышало референсные значения (21,5 в поле зрения). У всех пациентов клинически было отмечено улучшение течения основного заболевания в виде отсутствия болей в животе и тенезмов, а также увеличения массо-ростовых показателей (таблица 33).

**Таблица 33. Клиническая характеристика пациентов с ВЗК и АБКМ в анамнезе на фоне диагностического введения продукта**

№	Возраст	Диагноз	Эозинофилы	Тучные клетки	Исходный уровень кальпротектина	Кальпротектин на фоне употребления молочных продуктов через 1 мес	Динамика клинических симптомов на фоне введения молочных продуктов
1	13 лет 6 мес	ЯК	11,9	12,6	32	180	Появление умеренной боли в животе, разжижение стула
2	7 лет	БК	10,8	21,5	50	44	Увеличение массо-ростовых показателей
3	4 года 11 мес	ЯК	9,5	18,1	50	52	Нормализация стула и отсутствие патологических примесей
4	7 лет	ЯК	13,4	10,3	52	35	Отсутствие боли в животе, нормализация стула и отсутствие патологических примесей
5	9 лет 9 мес	ЯК	7,28	19,5	34	50	Отсутствие боли в животе
6	15 лет 2 мес	ЯК	10	16,1	30	44	Нормализация стула и отсутствие патологических примесей
7	4 года 2 мес	БК	9,1	17,6	47	35	Увеличение массо-ростовых показателей

*Клинический пример.*

Мальчик О., 13 лет 6 месяцев, наблюдается в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 2005 года.

*Анамнез жизни.* Ребенок от 7-й беременности, протекавшей без особенностей, 2-х физиологических родов в срок. При рождении масса тела 3180 г., длина тела 50 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. До 2 лет находился на грудном вскармливании, далее в питание была введена соевая смесь. Прикорм введен с 6 месяцев. Вакцинирован по индивидуальному графику.

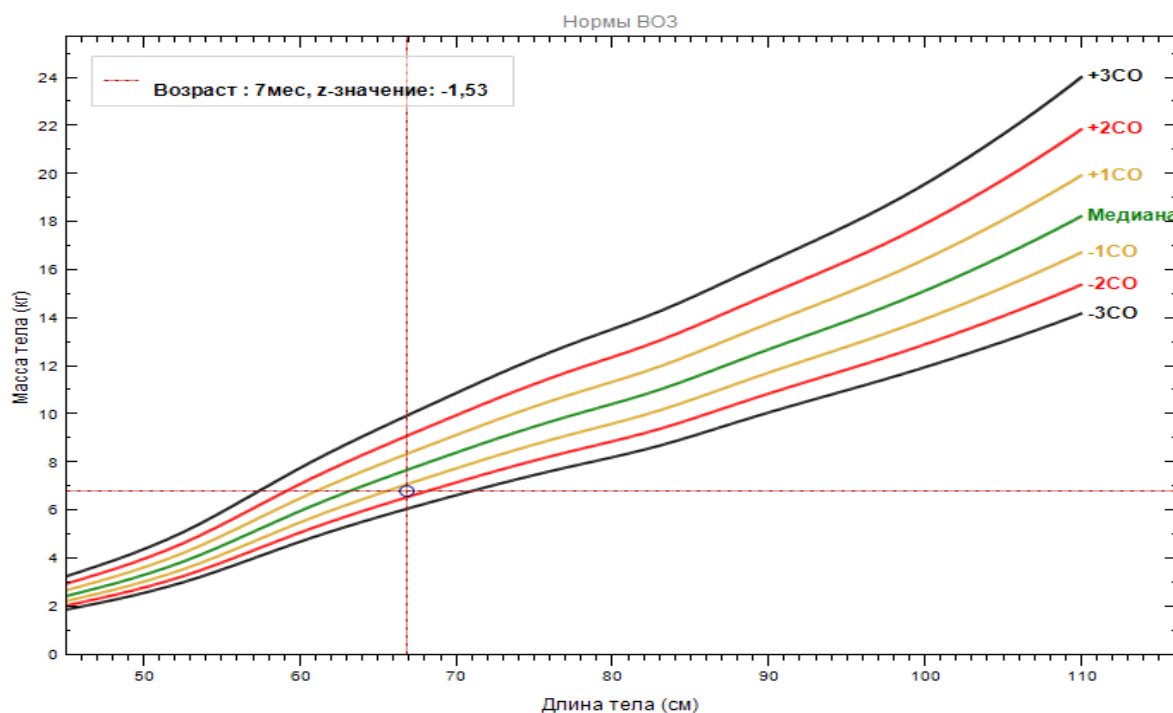
Наследственность по аллергическим заболеваниям - неотягощена.

*Анамнез болезни.* С первых месяцев жизни отмечался многократный жидкий стул с зеленоватым оттенком до 7–9 раз в сутки. В 3 месяца в анализе кала был обнаружен золотистый стафилококк. Педиатром по месту жительства рекомендована терапия стафилококковым бактериофагом. На второй день приема

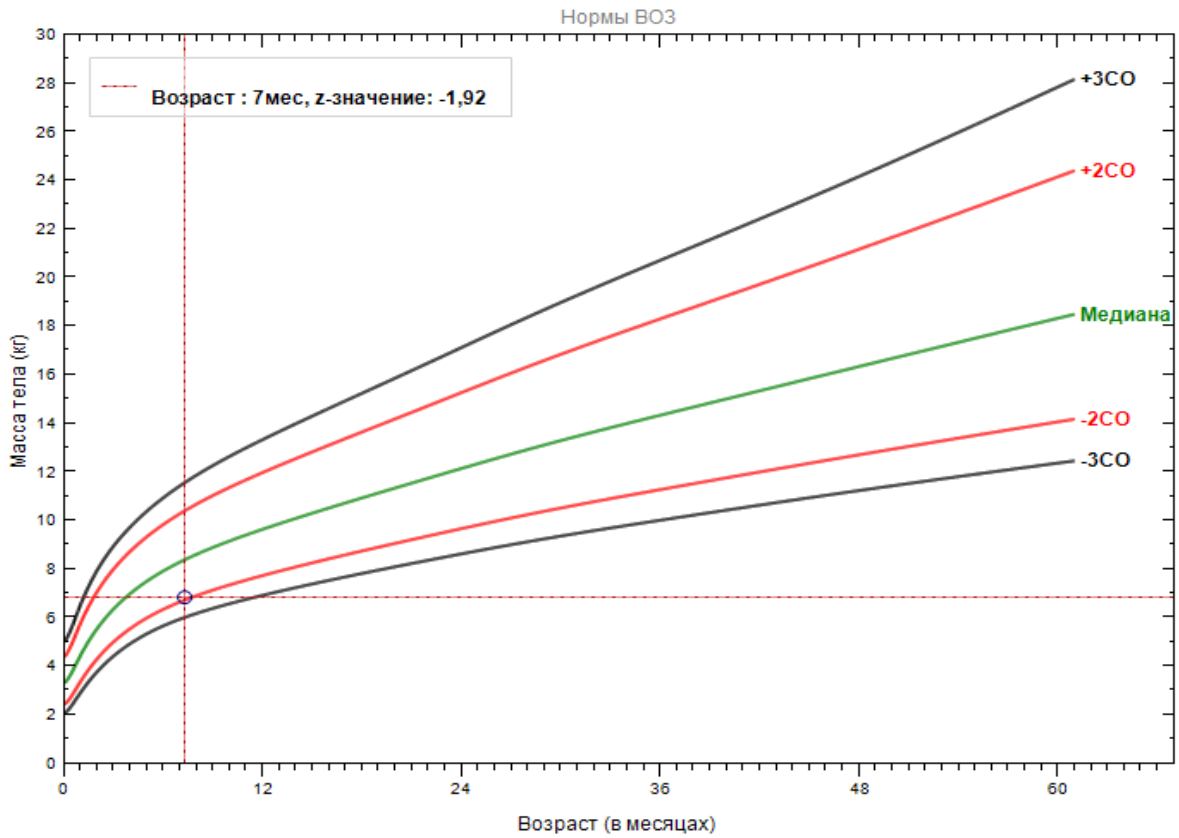
препарата появились прожилки крови в стуле. Ребенок неоднократно находился на госпитализации по месту жительства с гемоколитом. Получал антибактериальную терапию, лечение поливалентным бактериофагом, пробиотики. На фоне терапии эпизоды прожилок крови в стуле сохранялись.

В 7 месяцев после введения в рацион творога состояние ухудшилось – эпизоды гемоколита стали более продолжительными (3–5 дней), количество слизи и крови в стуле увеличилось. Ребенок впервые был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

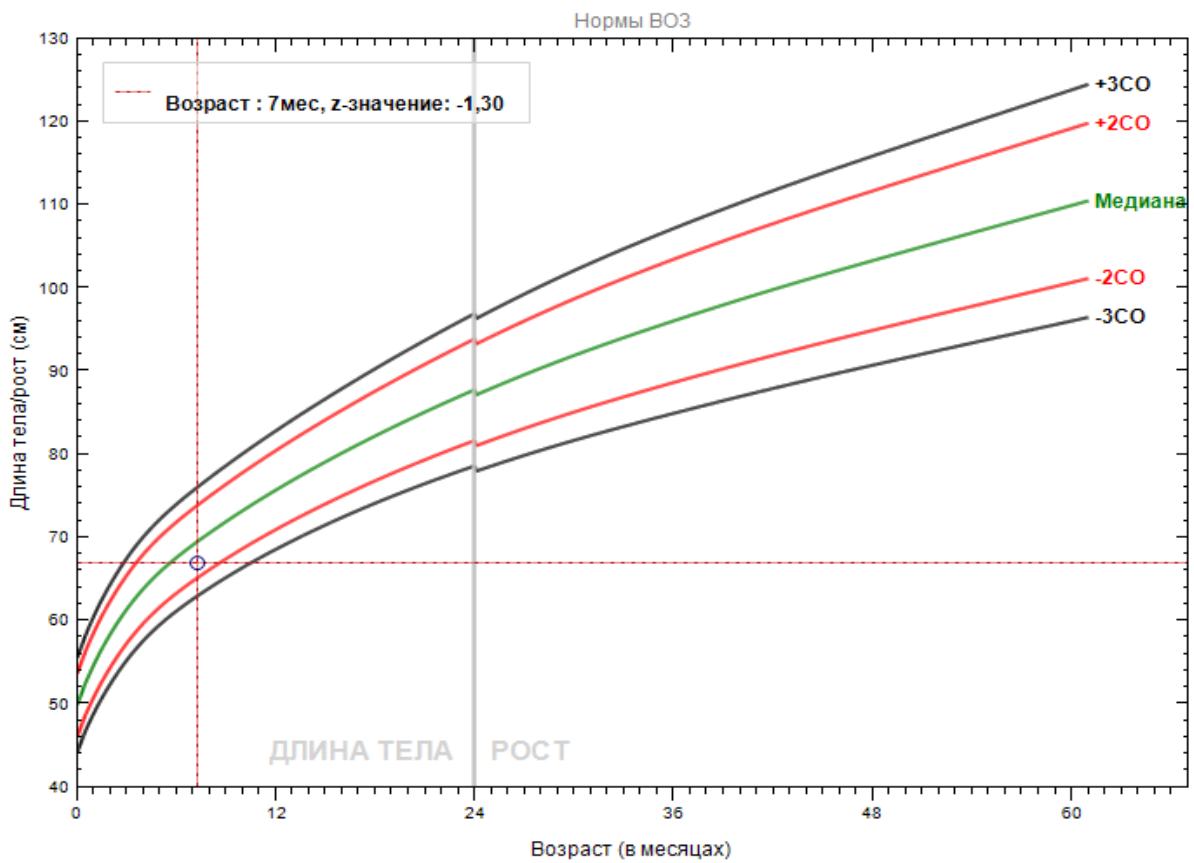
Показатели физического развития: масса тела 6800г.; рост 66,1 см (WAZ (-1,92), NAZ (-1,30) BAZ (-1,59), вес к длине (-1,59)) - легкая белково–энергетическая недостаточность (рисунок 33,34,35,36).



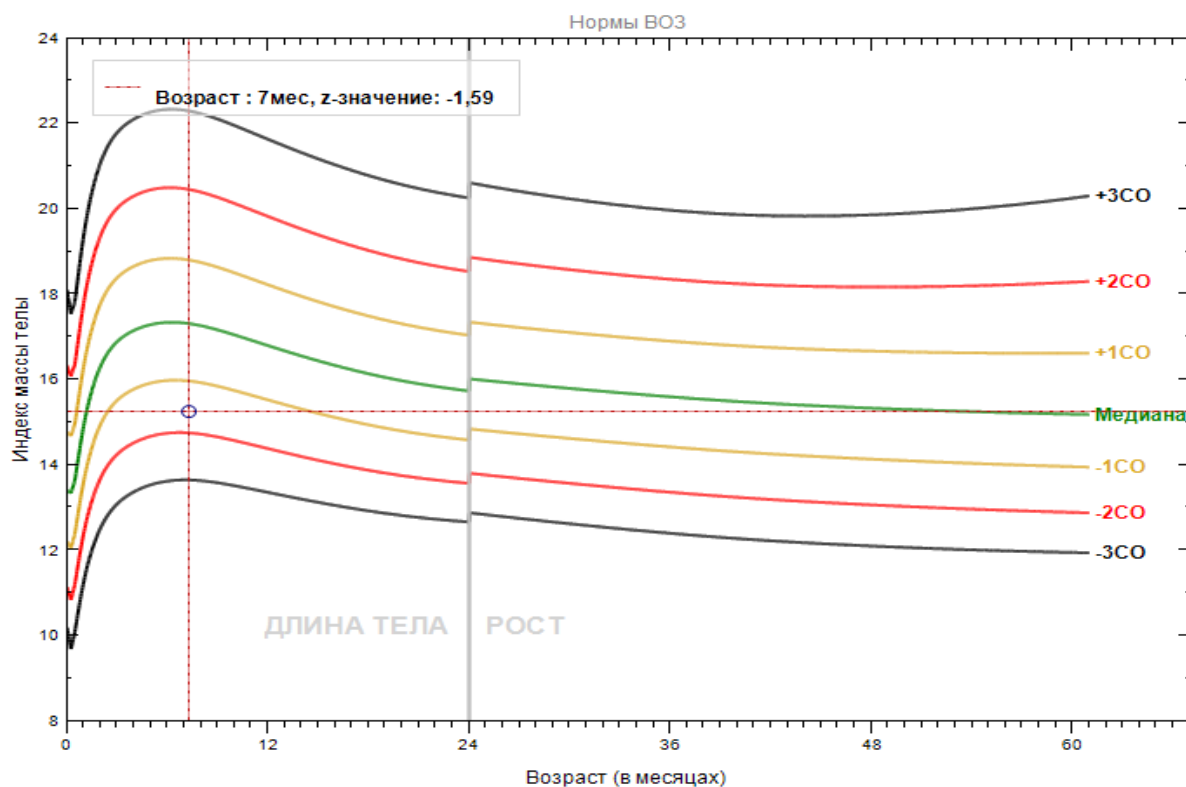
**Рисунок 33. Показатель веса к длине**



**Рисунок 34. Показатель массы тела к возрасту (WAZ)**



**Рисунок 35. Показатель роста к возрасту (HAZ)**



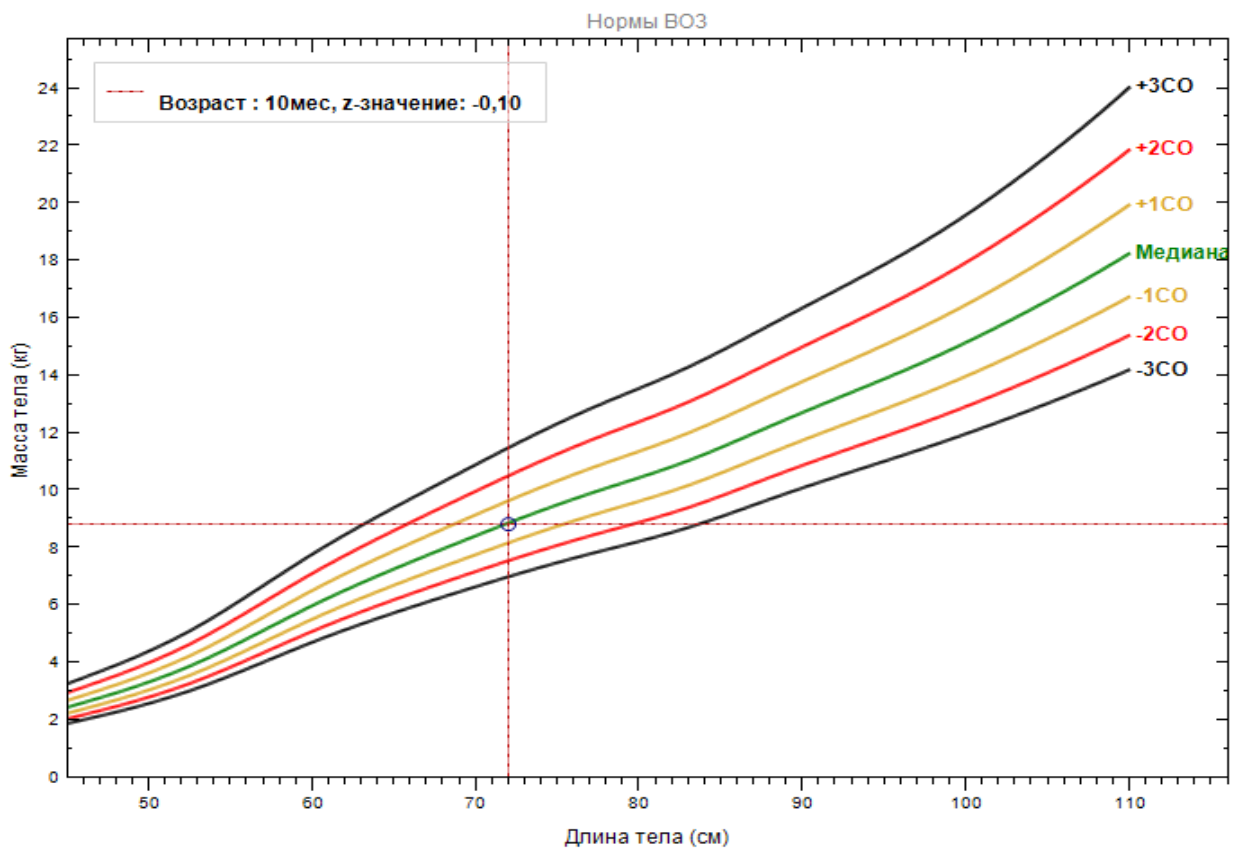
**Рисунок 36. Показатель индекса массы тела к возрасту (BAZ)**

В клиническом анализе крови было выявлено снижение гемоглобина до 108 г/л (N - 120 г/л). В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи отклонений обнаружено не было. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлены эхографические признаки деформации желчного пузыря. По данным колоноскопии, диагностирован эрозивный геморрагический распространенный колит. При проведении морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки (лестничная биопсия) выявлена картина хронического неспецифического воспаления, более выраженного в проксимальных отделах ободочной кишки.

На основании жалоб, данных анамнеза и результатов проведенного обследования был установлен диагноз: Язвенный колит, умеренная степень активности, неполная клиничко-лабораторная ремиссия. Дискинезия желчевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря. Пищевая аллергия к белку коровьего молока. Назначено лечение: смесь на основе высокогидролизованного сывороточного белка с добавлением среднецепочечных триглицеридов, 5-аминосалициловая кислота (5-АСК - месалазин) 125 мг/сут,

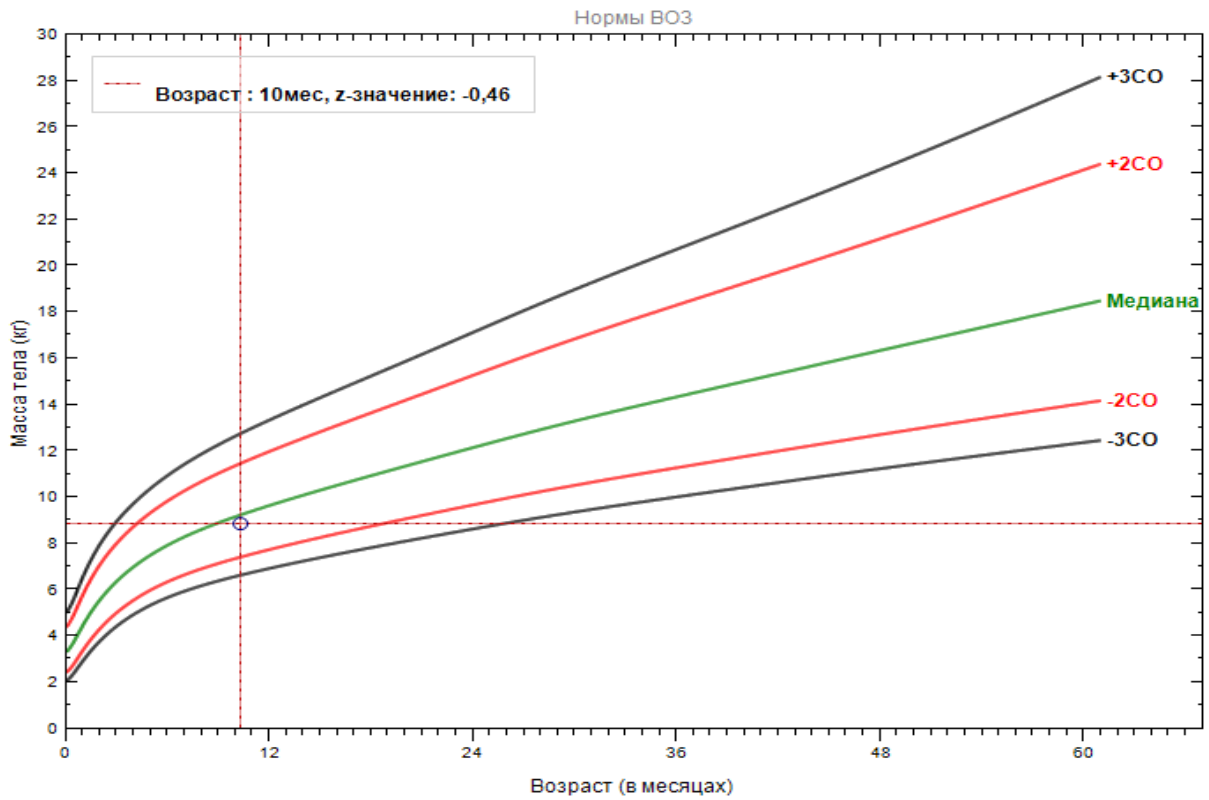
клизмы с гидрокортизоном, ферментативная и желчегонная терапия, курс пробиотиков без содержания лактозы и белка коровьего молока.

На фоне соблюдения диеты и проведения терапии через 3 месяца (возраст 10 месяцев) состояние улучшилось, отмечалась хорошая прибавка массы тела, показатель роста и веса достиг возрастных значений: вес 8800 кг, рост 71,3 см (WAZ (-0,46), HAZ (-0,75) BAZ (-0,02), вес к длине (-0,10)) (рис. 37,38,39,40), уровень гемоглобина восстановился до референсных интервалов; стул стал оформленным 1-2 раза в день со скудным количеством слизи и единичными прожилками крови

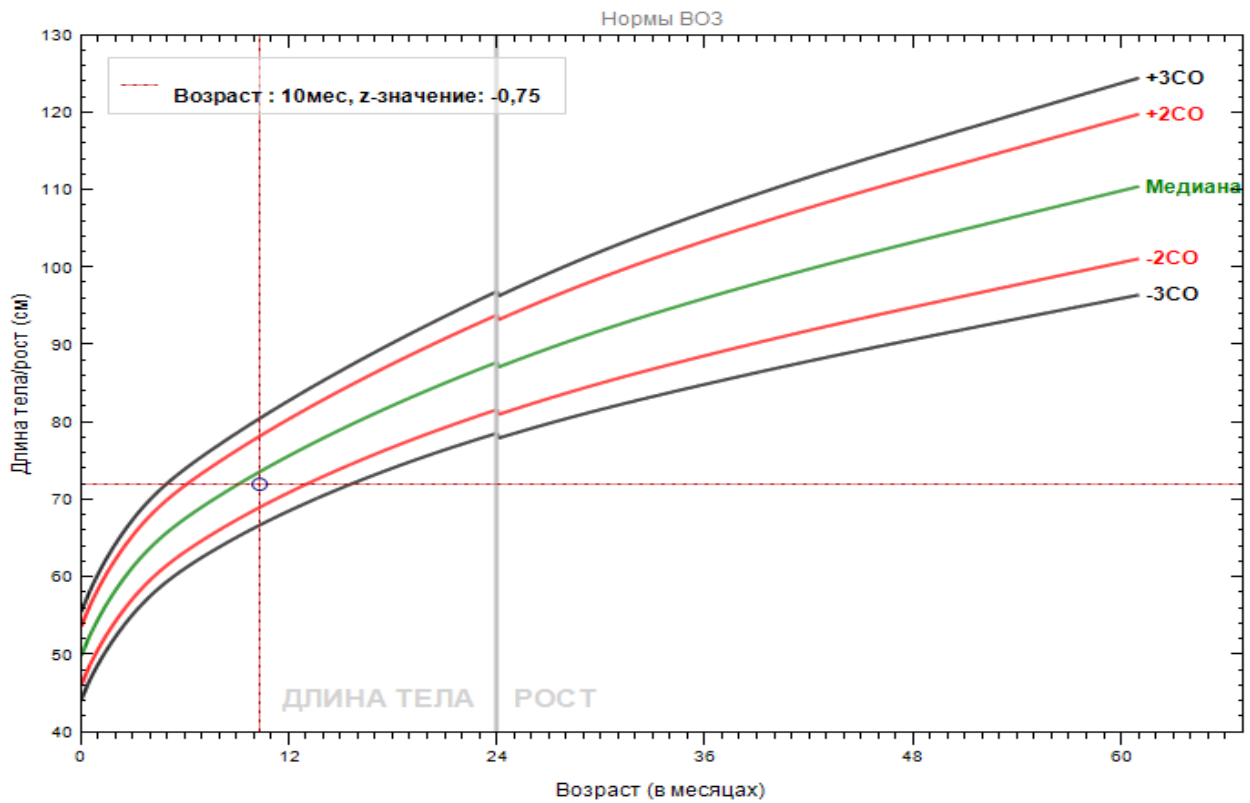


**Рисунок 37. Показатель веса к длине**

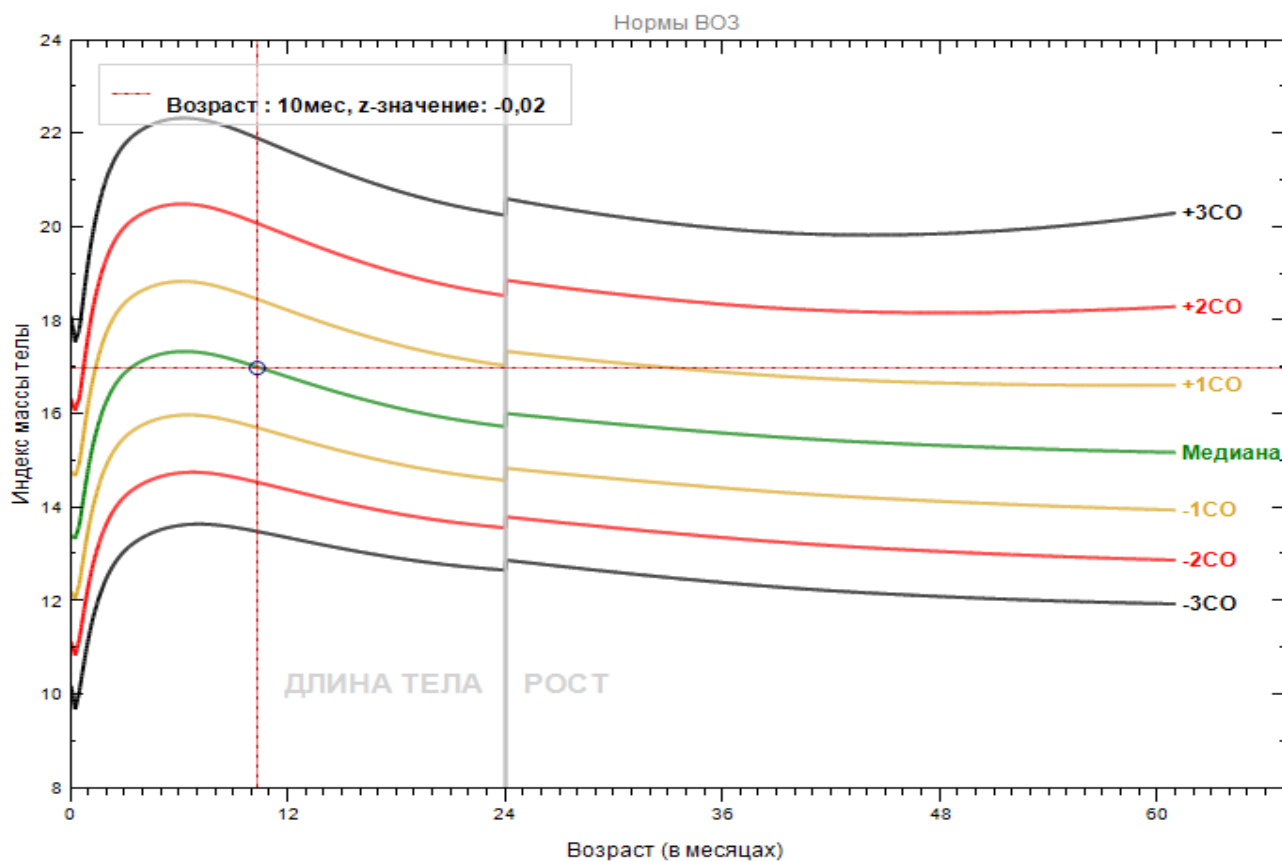




**Рисунок 38. Показатель массы тела к возрасту (WAZ)**



**Рисунок 39. Показатель роста к возрасту (HAZ)**



**Рисунок 40. Показатель индекса массы тела к возрасту (BAZ)**

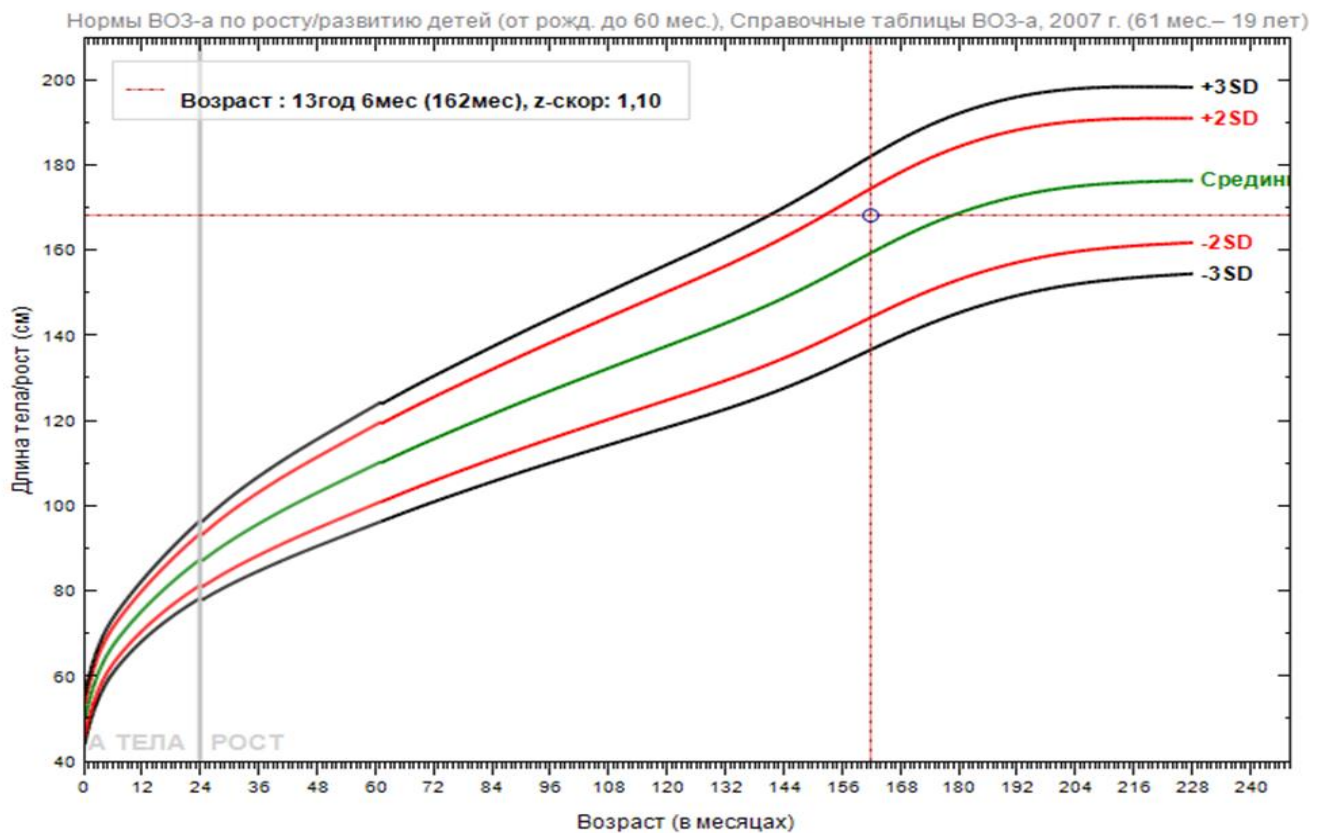
В 1 год 5 месяцев после присоединения острой респираторной инфекции отмечалось обострение основного заболевания – увеличилось количество слизи и крови в стуле. На фоне соблюдения гипоаллергенной безмолочной диеты, терапии препаратом 5-аминосалициловой кислоты и гидрокортизоном per rectum состояние стабилизировалось.

В 2 года под контролем переносимости в рацион была введена соевая смесь, обострений основного заболевания не отмечалось.

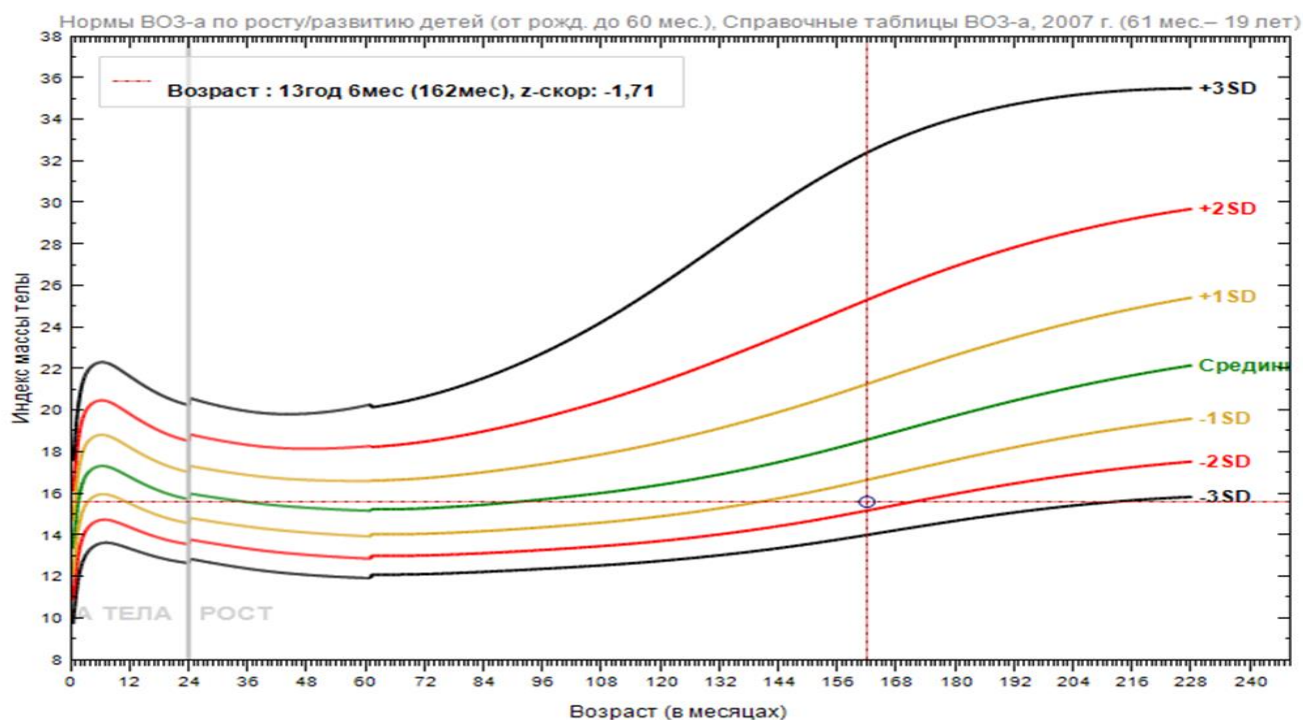
На фоне лечения была достигнута длительная клиническая, лабораторная и эндоскопическая ремиссия. Однако коррекция питания не проводилась, в связи с чем длительное время ребенок находился на строгой безмолочной диете с исключением продуктов перекрестных с белками коровьего молока (говядина, телятина).

При очередной госпитализации в стационар в возрасте 13 лет 6 месяцев активных жалоб не было.

Общее состояние было удовлетворительным. Температура тела 36,6 С. Положение активное. Масса тела 36,7 кг, рост 148,5 см (HAZ (1,10), BAZ (-1,71) (легкая белково-энергетическая недостаточность) (рисунок 41,42). Кожные покровы умеренно влажные, чистые. Слизистые оболочки чистые. Зев розовый, миндалины без наложений. Подкожная клетчатка развита слабо, распределена равномерно. Лимфатические узлы без системного увеличения. Костно-мышечная система без особенностей. ЧДД 18 в минуту. Перкуторный звук ясный легочный. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. ЧСС 78 ударов в минуту. Область сердца не изменена. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные. Язык обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень у края реберной дуги, край ровный, эластичный, безболезненный. Стул регулярный, оформленный, 1-2 раза в день без патологических примесей.



**Рисунок 41. Рост к возрасту**



**Рисунок 42. Индекс массы тела к возрасту**

Результаты структурированного опросника – 45 баллов

Показатели клинического и биохимического анализов крови, а также общего анализа мочи в пределах возрастных значений.

Уровень фекального кальпротектина соответствовал низкой лабораторной активности основного заболевания - 32 мкг/г.

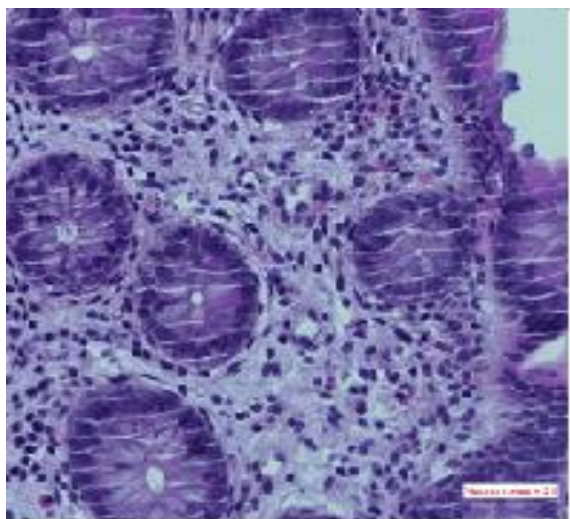
При проведении остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника показатель минеральной плотности костей находился на нижней границе нормальных значений ( $z\text{-score} = -1,9$ ).

По данным эзофагогастродуоденоюноскопии был выявлен антральный очаговый гастрит, бульбит, нормолактазия (результат экспресс-теста). Уреазный тест на *Helicobacter pylori* отрицательный. По данным морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки тонкой кишки признаков гиперплазии крипт не выявлено. Структура щеточной каймы была сохранна, единичные межэпителиальные лимфоциты. В собственной пластинке отмечался небольшой отек, гистиоциты, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофильные гранулоциты, тучные клетки в нормальном количестве. Выраженность

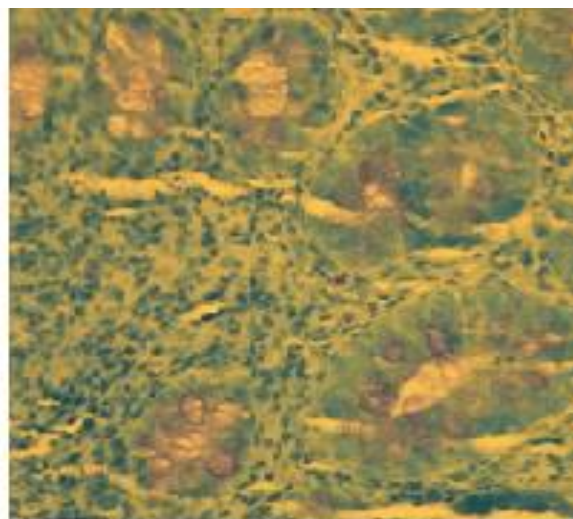
патологических изменений была минимальной.

Проведение плановой колоноскопии обнаружило катаральный умеренно выраженный проктит. По данным морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки - в собственной пластинке выявлен небольшой отек, гистиоциты, лимфоциты, плазматические клетки, эозинофильные гранулоциты, тучные клетки.

При проведении микроскопии в биоптате толстой кишки (разрешение 400 нм) количество эозинофилов составило – 21 в поле зрения, тучных клеток – 8 в поле зрения. Количество эозинофилов превышало среднее количество, принятое за cut off (20) (рисунок 43).



**А. Подсчет эозинофилов  
(21 x400)**



**Б. Подсчет тучных клеток  
(8-x400)**

**Рисунок 43. А-Б. Микроскопия биоптата толстой кишки пациента с ВЗК и АБКМ**

Аллергообследование методом ImmunoCAP (05.07.2018г.) не выявило сенсibilизации к аллергенам коровьего молока,  $\alpha$ -лактальбумину,  $\beta$ -лактоглобулину, бычьему сывороточному альбумину, пшенице.

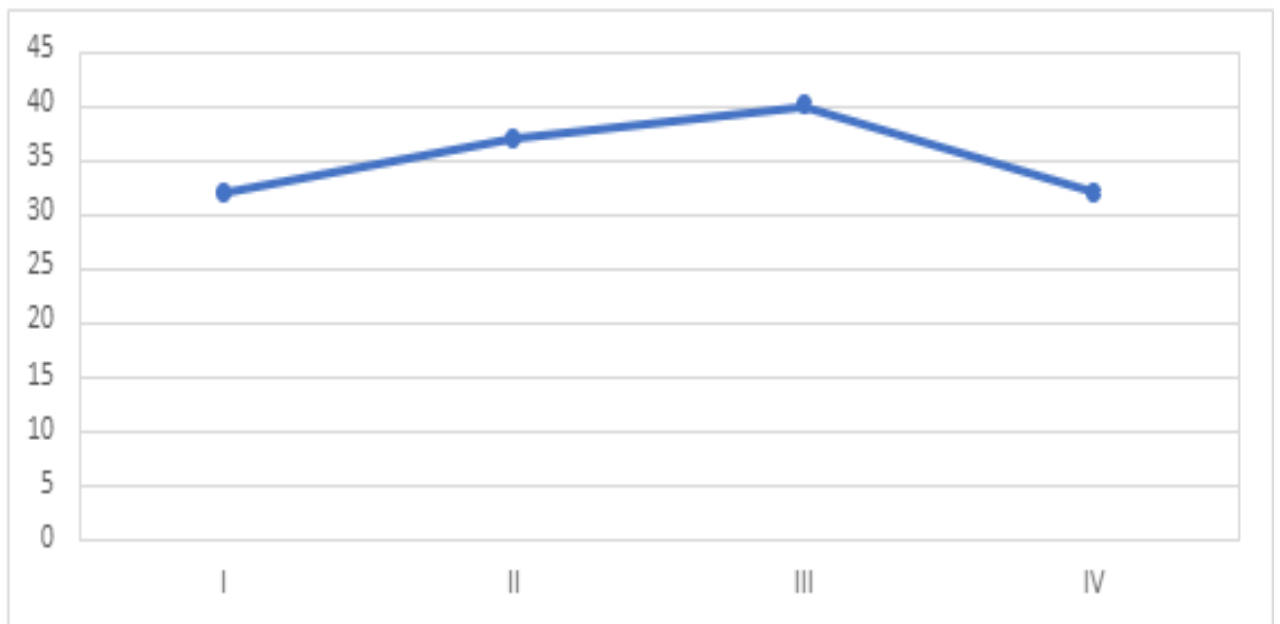
На основании данных анамнеза и проведенного обследования были установлены следующие диагнозы: Язвенный колит, дистальный колит, клиническая, лабораторная и эндоскопическая ремиссия. Хронический гастродуоденит, не ассоциированный с *Helicobacter pylori*, обострение.

Нормолактазия. Недостаточность питания легкой степени. Пищевая аллергия к белку коровьего молока (не IgE – опосредованная форма).

Рекомендовано дробное питание (прием пищи 4-6 раз в день небольшими порциями) и диагностическое введение молочного продукта (малые количества молока в выпечке под контролем переносимости). Продолжить прием препарата 5-аминосалициловой кислоты (месалазин из расчета 50 мг/кг 2 раза в день) и гастропротективную терапию.

На фоне диагностического введения молочного продукта реакций не отмечалось. В связи с чем было рекомендовано расширение рациона – постепенное введение йогурта без наполнителей, топленого масла, термически обработанного творога. В последующем новые патологические симптомы не беспокоили, состояние оставалось стабильным.

Оценка уровня фекального кальпротектина в динамике, проводимая на фоне соблюдения безмолочной диеты, диагностического введения молочных продуктов и постепенного увеличения их объема в питании не выявила отрицательных лабораторных сдвигов (рисунок 44).



**Рисунок 44. Оценка уровня фекального кальпротектина в динамике на фоне диагностического введения продукта у пациента с ВЗК и АБКМ\***

\*Примечание:

I – Исходный уровень фекального кальпротектина на фоне безмолочной диеты

II, III, IV – Уровень фекального кальпротектина на фоне введения молочного продукта через 1 -, 3- и 6 месяцев

В дальнейшем ребенок продолжил получать молочные продукты в возрастном объеме, переносил удовлетворительно.

Через 6 месяцев при последующей госпитализации ребенка в гастроэнтерологическое отделение с гепатологической группой ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России на фоне расширения диеты, постепенного введения молочных продуктов в возрастном объеме, с хорошей переносимостью, выявлена положительная динамика со стороны нутритивного статуса, отсутствия обострения по основному заболеванию (рисунок 45,46).

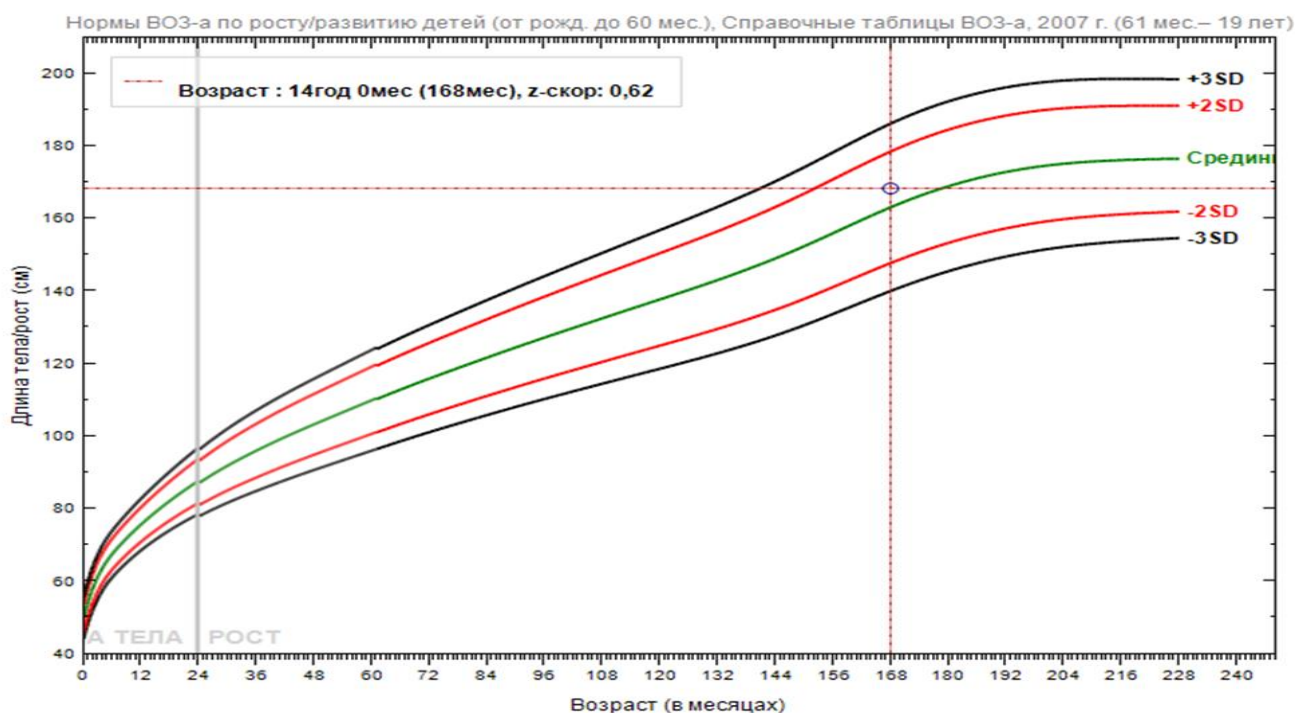
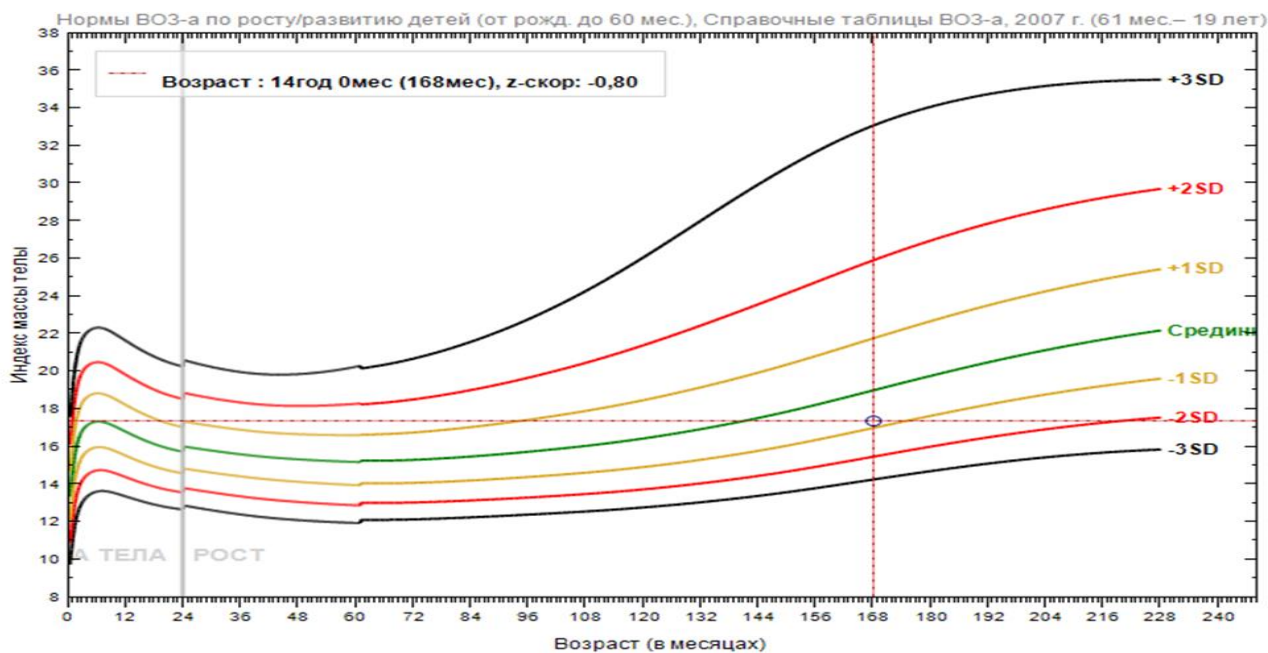


Рисунок 45. Рост к возрасту



**Рисунок 46 . Индекс массы тела к возрасту**

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость расширения рациона детям с ВЗК и сопутствующей не-IgE-опосредованной формой пищевой аллергии к БКМ в стадии ремиссии длительно находящемся на элиминационной диете.

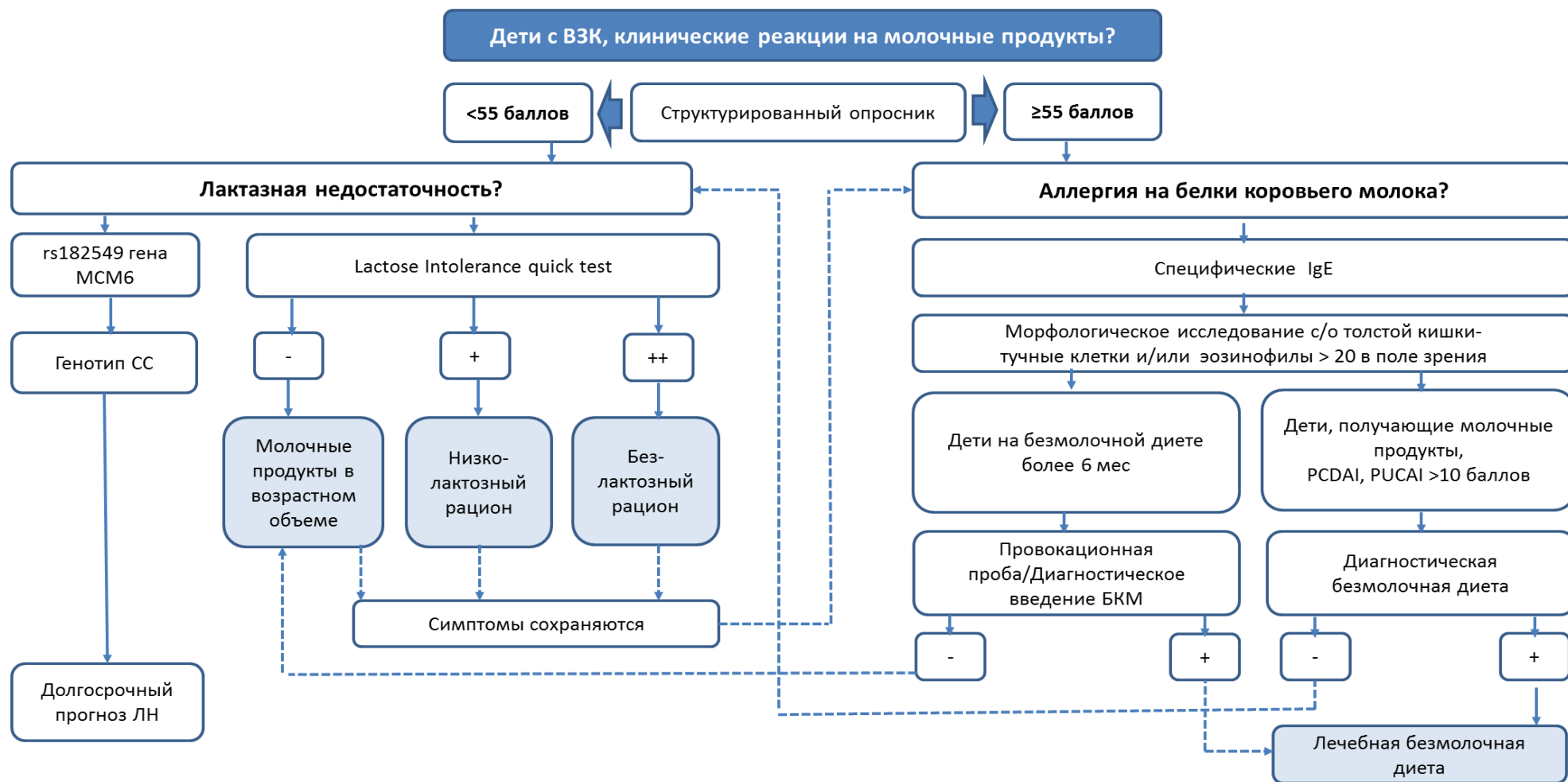
Таким образом, анкетирование детей с ВЗК с применением опросника «Пищевая аллергия» позволило выявить группу детей с подозрением на аллергию к БКМ, имеющих в сумме 55 и более баллов. А использование современных диагностических подходов для подтверждения диагноза при не-IgE-опосредованной форме АБКМ, позволило подтвердить у них наличие аллергии на молочные белки и провести коррекцию диеты.

Напротив, 7 детям, получавшим безмолочную диету на протяжении длительного периода времени, было проведено диагностическое введение молочных продуктов, по результатам которого 1 ребенку безмолочная диета была продолжена, а 6 детям были даны рекомендации по расширению рациона за счет молочных продуктов. Соответственно, диагностическое введение продукта, ранее вызывавшего аллергическую реакцию, с последующей оценкой клинических симптомов и контролем активности лабораторного маркера кишечного



воспаления – фекального кальпротектина может являться инструментом для решения вопроса о расширении рациона у этой категории пациентов с ВЗК.

На основании проведенных исследований был сформирован алгоритм диагностики аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности у детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности (рисунок 47).



**Рисунок 47. Алгоритм диагностики аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности у детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности**

На основании разработанного алгоритма удалось верифицировать наличие или отсутствие АБКМ и лактазной недостаточности у пациентов с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности и персонализировать рекомендации по диете.

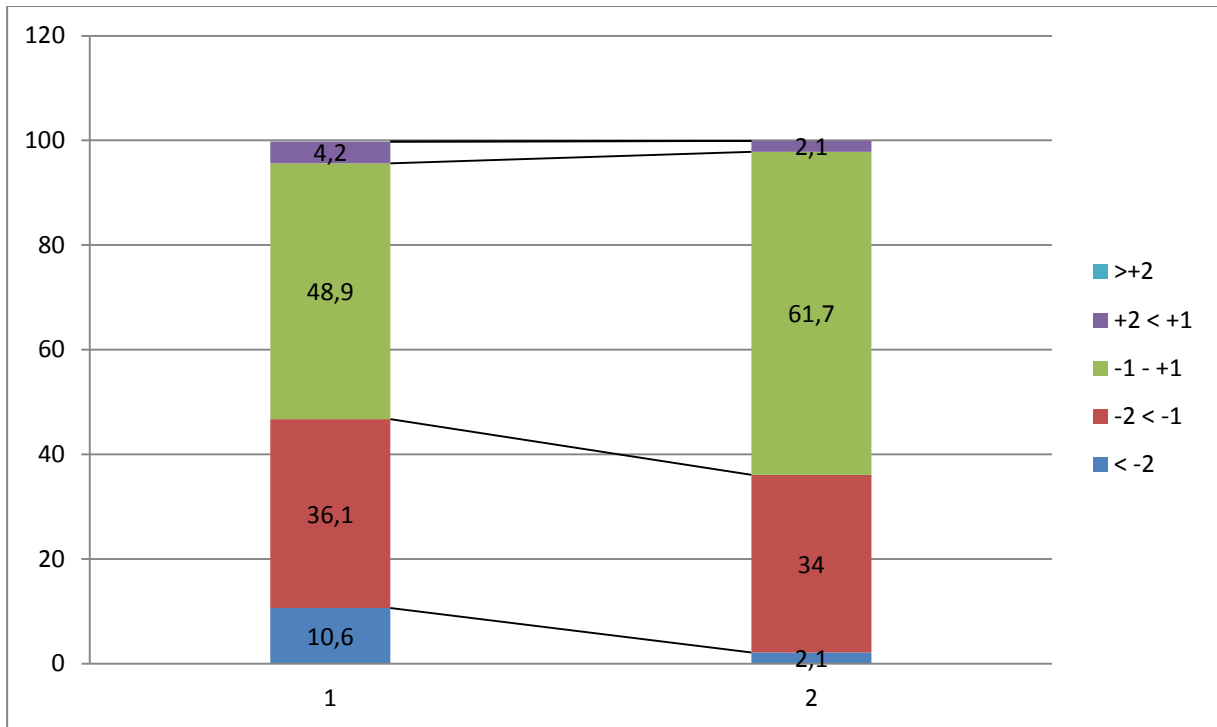
### **7.3 Рекомендации по расширению рациона детям с гиполактазией.**

Анализ питания детей с ВЗК показал, что цельное молоко в возрастном объеме получали 5 (2,8%) детей: 2 (2,2%) детей с БК и 3 (3,4%) детей с ЯК. Получали молоко в ограниченном объеме 27 (15,3%) детей, а именно 19 (21,3%) детей с БК и 8 (9,1%) детей с ЯК. Цельное молоко было полностью исключено из рациона 144 (81,8%) детей с ВЗК: 68 (76,4%) детей с БК и 76 (87,3%) детей с ЯК. На полностью безмолочной диете с исключением всех молочных продуктов, а также говядины и телятины находилось 47 (26,7%) детей: 19 (21,3%) детей с БК и 28 (32,1%) детей с ЯК.

Сопоставление данных об активности лактазы в биоптатах, результатов генетического исследования, результатов анкетирования и клинических данных в отношении реакций на молоко и молочные продукты позволило расширить рацион за счет молока, кисломолочных продуктов и безлактозного молока 79 детям (6 пациентам ранее соблюдавшим безмолочную диету) и 73 пациентам, из рациона которых было исключено цельное молоко. Молочные продукты были введены в питание в возрастающих объемах под контролем переносимости. В 47 случаях удалось довести объем молока и молочных продуктов до рекомендованных возрастных объемов. В качестве продуктов для нутритивной поддержки использовались лечебные смеси «Суппортан», «Нутриен стандарт», «Нутриен энерджи», «Пептамен Юниор».

В результате в этой группе детей отмечено улучшение показателей нутритивного статуса. На рисунке 48 представлена динамика z-score BAZ на фоне расширения рациона за счет включения достаточных объемов безлактозного молока и кисломолочных продуктов.

На фоне коррекции рациона и включения безлактозного молока и кисломолочных продуктов было отмечено увеличение процента детей нормальными показателями ВАЗ с 48,9% до 61,7% за счет снижения числа детей с недостаточностью питания.



**Рисунок 48.** Процент детей гиполактазией с различными показателями индекса массы тела для возраста (z-score ВАЗ) до расширения рациона и через 3 мес на фоне выполнения рекомендаций по расширению рациона за счет кисломолочных продуктов и безлактозного молока (47 детей).

Таким образом, применение разработанного алгоритма диагностики АБКМ и гиполактазии у детей с ВЗК позволило:

- У 12 детей, получавших до начала обследования молочные продукты в ограниченном объеме на основании результатов структурированного опросника и диагностической элиминационной диеты диагностировать АБКМ, что в дальнейшем было верифицировано открытой провокационной пробой. Назначение этой группе детей безмолочной диеты на 6 месяцев

позволило купировать гастроинтестинальные симптомы, что также подтверждалось снижением уровня фекального кальпротектина.

- У 7 пациентов с ВЗК и сопутствующей аллергией к БКМ в анамнезе, находящихся более 12 месяцев на элиминационной безмолочной диете, без клинических симптомов ПА и обострений основного заболевания (при этом длительность соблюдения безмолочной диеты в этой группе пациентов составляла от 1 до 12 лет) поставить вопрос о введении в рацион молочных продуктов. В результате диагностического введения молочного продукта в рацион под контролем симптомов и уровня фекального кальпротектина одному ребенку из этой группы было рекомендовано продолжить безмолочную диету с повторным диагностическим введением продукта через 6 месяцев, а 6 детям рацион был расширен. В качестве нутритивной поддержки была назначена смесь на основе аминокислот – «Неокейт Джуниор».
- 79 детям при отсутствии данных за АБКМ на основе результатов обследования были даны рекомендации по расширению рациона за счет введения в рацион молочных продуктов и/или безлактозного молока и кисломолочных продуктов (в зависимости от наличия или отсутствия лактазной недостаточности). В качестве продуктов для нутритивной поддержки использовались лечебные смеси «Суппортан», «Нутриен стандарт», «Нутриен энерджи». При этом 47 из них удалось ввести молочные продукты в возрастном объеме, на фоне чего отмечена хорошая переносимость и положительная динамика показателя индекса массы тела для возраста.

Таким образом, разработанные на основании полученных данных клинико-лабораторные диагностические алгоритмы выявления аллергии к молочным белкам и лактазной недостаточности позволили оптимизировать диетологическое сопровождение детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности.

## ГЛАВА 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост заболеваемости ВЗК во всем мире, в том числе и среди детей, а также вовлечение в патологический процесс желудочно-кишечного тракта вызвало увеличение числа исследований, изучающих взаимосвязь между питанием и ВЗК, как в отношении профилактики этой патологии, так и для разработки стратегии лечения ВЗК.

Современный стиль жизни рассматривается как один из факторов роста распространенности ВЗК [127], в том числе немаловажным фактором внешней среды стало и изменение питания населения.

Под так называемой «западной диетой» («western diet») подразумевают отход от традиционных национальных типов питания с использованием продуктов домашнего приготовления, переход на питание с использованием ультрапереработанных продуктов и продуктов с высоким содержанием рафинированного зерна, масла и сахара. Влияние «западного» стиля жизни включает в себя также такие факторы, как кесарево сечение и использование искусственных детских смесей вместо грудного вскармливания, а также использование сахаросодержащих препаратов, пищевых добавок и антибиотиков. Многие из этих изменений сопровождаются уменьшением микробного разнообразия, а также микробным дисбалансом кишечника, что характерно для ВЗК [176, 50, 185]. В нескольких крупных исследованиях и систематических обзорах показана важность грудного вскармливания как защитного фактора в раннем детстве в отношении развития ВЗК [123, 37, 81, 104, 99, 155].

Современные исследования показывают, что определение наилучшего индивидуального рациона питания по всей вероятности, невозможно без учета генетических различий, влияющих на взаимодействие со средовыми факторами, в том числе питанием [75], и в настоящее время развиваются такие направления медицины, как нутригенетика и нутригеномика. Со временем найденные закономерности должны лечь в основу персонализированного подхода к составлению рациона, в том числе и лечебного питания. Считается, что такой персонализированный диетический подход, основанный на знании генетических и

фенотипических особенностей, связанных с пищевой непереносимостью будет также целесообразен в отношении пациентов с ВЗК по аналогии с фармакогенетическими исследованиями [68]. В настоящее время специалистами достигнут консенсус в отношении того, что не существует единой рекомендации и единого решения в отношении питания для пациентов с ВЗК и очевидно, что будущее за формированием алгоритмов персонализированного составления диеты [127].

Целью настоящего исследования являлось разработать клиничко-лабораторные алгоритмы диагностики аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности, что в конечном итоге должно позволить оптимизировать диетотерапию.

Согласно разработанному дизайну, в исследование было включено 376 детей: 176 детей с ВЗК: 89 детей с болезнью Крона и 87 детей с язвенным колитом. В группу сравнения для валидации опросника включено 100 детей с подтвержденной аллергией на белок коровьего молока и 100 детей без ВЗК и проявлений пищевой аллергии в анамнезе.

Согласно данным литературы, гиперчувствительность к молочным продуктам (иммунная и неиммунная) у пациентов с ВЗК составляет около 10% - 20% [127]. Лактазная недостаточность относится к неиммунному типу пищевой гиперчувствительности (пищевой непереносимости). Вопрос о генетической предрасположенности к ЛН и ее связи с развитием ВЗК продолжает изучаться. Опубликованы работы, посвященные изучению связи вариантов гена MCM6 с развитием других заболеваний ЖКТ [33, 126].

Есть данные, что, персистенция активности лактазы имеет ассоциации с БК [148]. Результаты этих исследований привели к рекомендациям об исключении молочных продуктов из рациона пациентов с ВЗК. Однако, исключение молочных продуктов из питания ребенка приводит к недостаточному поступлению кальция, что увеличивает риск деминерализации костей и остеопороза.

В настоящем исследовании по результатам экспресс-теста на непереносимость лактозы в биоптатах кишечника (LIQT) у детей с болезнью Крона нормолактазия отмечалась в 33 % случаях, умеренная и тяжелая гиполактазия - у 39% и 28% детей. У детей с ЯК – нормолактазия отмечалась в 39 % случаях, умеренная и тяжелая гиполактазия - у 35% и 26% пациентов соответственно. В целом в группе детей с ВЗК нормолактазия выявлена у 35,7%, умеренная ЛН у 36,9% и тяжелая ЛН –27,2% детей.

Выявление генетической предрасположенности к развитию ЛН у пациентов с ВЗК может значительно оптимизировать диетотерапию таких больных в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания и рассмотреть долгосрочный прогноз переносимости лактозы.

В рамках настоящего исследования была проведена оценка частоты гиполактазии и ассоциации аллелей и генотипов полиморфных маркеров rs182549, rs145946881 и rs41525747 гена *MCM6* у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания, определены частоты аллелей и генотипов нуклеотидных вариантов *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549) и *c.1917+329C>G* (rs41525747) гена *MCM6* у детей с ВЗК. Показано, что аллель *C* и генотип *CC* нуклеотидного варианта *c.-22018C>T* гена *MCM6* ассоциированы с развитием ЛН. Ассоциация нуклеотидных вариантов *c.1917+329C>G* и *c.1917+226G>A* гена *MCM6* с развитием ЛН у больных с ВЗК не установлена. Нуклеотидный вариант *c.1917+226 G>A* (rs145946881) был не полиморфным в исследуемых группах.

Полученные данные говорят о том, что полиморфизм rs182549 (*c.-22018C>T*) гена *MCM6* может являться информативным диагностическим маркером для диагностики ЛН у больных с ВЗК в российской группе детей. Определение генотипов данного полиморфного маркера поможет выявлять генетическую предрасположенность к ЛН, что позволит персонализировать подходы к организации диетотерапии детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности.



Сравнение результатов ПЦР в режиме реального времени и секвенирования по Сэнгеру, которое считается «золотым стандартом» для определения однонуклеотидных замен в геноме показало 100% специфичность обоих методов и для экономии материальных и временных ресурсов для определения генотипов варианта *c.-22018C>T* (rs182549) гена *MCM6* может быть выбран метод ПЦР в режиме реального времени.

К настоящему времени роль пищевой аллергии, классифицируемой как IgE-опосредованные и не IgE-опосредованные реакции, у пациентов с ВЗК остается очень спорным предметом. В отличие от IgE-опосредованных форм пищевой аллергии, при которых диагностическое значение имеют повышенные уровни специфических IgE, для верификации причинно-значимого аллергена при не-IgE-опосредованных формах ПА лабораторных методов не существует [151, 158, 14].

Механизмы, лежащие в основе связи между ВЗК и пищевой аллергией, до конца не изучены. Боль в животе, тошнота или рвота, диарея, появление крови в стуле, являются общими симптомами гастроинтестинальной пищевой аллергии, возникающей в результате иммунного ответа на пищевые антигены и ВЗК [207]. Возможна и коморбидность этих двух состояний, которая объясняется наличием общих факторов, способствующих предрасположенности к обеим группам заболеваний - генетических (например, вариантов аллелей, связанных с повышенным риском), факторов окружающей среды [205], а также общностью патомеханизмов, лежащих в их основе [64, 99].

Высокая частота коморбидной аллергической патологии у больных с ВЗК показана в целом ряде исследований. Показано, что АБКМ у детей первого года жизни является фактором риска ВЗК у детей и, соответственно, астмы при болезни Крона [113, 207, 51, 121].

Кроме того, эндоскопическая картина при гастроинтестинальной пищевой аллергии может имитировать признаки, которые наблюдаются у пациентов с ВЗК [207]. Соответственно, помимо коморбидности двух состояний возможна и ошибочная диагностика.

В рамках проведенного исследования для скрининговой оценки наличия или отсутствия ПА у детей с ВЗК была разработана анкета опросник «Пищевая аллергия» (получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620864, дата государственной регистрации в реестре баз данных от 27.05.2020). Набор вопросов и количество баллов за каждый положительный ответ были сформированы на основании значимости отдельных анамнестических данных по результатам ранее проведенных исследований у детей с АБКМ [14, 23]. Опросник включал несколько вопросов, направленных на структурированный сбор анамнеза, разделенных на 3 блока, которые характеризовали семейный аллергологический анамнез, особенности раннего анамнеза ребенка, характер питания на момент исследования. При анализе анамнестических данных отягощенный семейный анамнез по аллергической патологии (бронхиальная астма, атопический дерматит, ПА, аллергический ринит, поллиноз, острая аллергическая крапивница, ангионевротический отек) отмечался у 51,1% детей с ВЗК. Аллергия на молочные продукты в семейном анамнезе отмечена у 13% детей с ВЗК: у 12,3% пациентов с БК и 13,7% с ЯК; на глютен у 2,8% детей: у 2,2% с БК и 3,4% с ЯК. Частота ПА в семейном анамнезе детей с ВЗК статистически значимо не отличалась от частоты ПА в группе детей с АБКМ и отличалась от частоты в группе сравнения детей без аллергии и ВЗК. Интересными находками по результатам анкетирования являются более часто продолжительное грудное вскармливание у детей с ВЗК по сравнению с обеими группами сравнения, с также раннее введение молочных продуктов прикорма.

Анализ раннего анамнеза детей с ВЗК показал, что в целом по группе высыпания на коже имели 47,1% ребенка, обильные срыгивания отмечались у 68,7%, колики у 78,4%, запор у 38,6%, кровь в стуле у 30,1%, слизь (в значительном количестве) - у 39,7%, задержка прибавки массы тела у 14,2% детей. Срыгивания и колики у детей с ВЗК на первом году жизни отмечались статистически значимо чаще, чем у детей с АБКМ. Появление крови в стуле на первом году жизни статистически значимо не отличалось у детей с ВЗК и в группе детей с АБКМ, но встречалось значимо чаще, чем в 3-й группе. То же

относится и к таким симптомам, как появление слизи в стуле, диарея и задержка прибавки массы тела – все они у детей с ВЗК по частоте были сопоставимы с детьми с АБКМ, но статистически значимо отличались от 3-й группы детей без ПА. В целом аллергические заболевания (в том числе в анамнезе) отмечены у 60,7% детей с ВЗК (при БК в 59,5% и при ЯК в 62,0% случаев), АБКМ - у 24,4% детей (у 23,5% детей с БК и у 25,2% - с ЯК). Полученные результаты дали более высокие цифры частоты аллергической патологии у детей с ВЗК, чем данные зарубежных исследований [207, 113, 91].

В результате проведенного анкетирования детей с ВЗК с использованием структурированного опросника, направленного на выявление скрытых форм ПА, удалось выявить особенности семейного и раннего анамнеза детей с ВЗК, в том числе то, что некоторые показатели не отличаются от детей с подтвержденной АБКМ. На практике для выявления АБКМ у детей с ВЗК следует ориентироваться на такие признаки, как отягощенность наследственного анамнеза по аллергической патологии, ранние симптомы со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта и связь их с питанием, а также отсутствие ремиссии ВЗК, несмотря на проводимую патогенетическую терапию. В ходе исследования рассчитанные показатели чувствительности и специфичности разработанной анкеты позволяют рекомендовать её к использованию в клинической практике в качестве дополнительного скринингового метода для улучшения выявления скрытых форм АБКМ, что в целом позволит персонализировать диетологический подход при ВЗК у детей.

В обследованных в рамках настоящей работы группах детей выявленные повышенные уровни антител к молочным белкам не превышали 2 класс сенсibilизации, к пшенице - 3 класс сенсibilизации. Частота выявления повышенных уровней специфических IgE к белкам коровьего молока у детей с БК была статистически значимо выше, чем у детей группы с ЯК ( $p=0,009$ ). Однако статистических различий с частотой сенсibilизации в группе сравнения детей без аллергии и ВЗК не отмечалось. Частота IgE сенсibilизации к аллергенам пшеницы в обследованной группе детей с ВЗК находилась на низком уровне и не

отличалась от частоты сенсibilизации, выявленной у детей группы сравнения без пищевой аллергии и аллергических заболеваний в анамнезе.

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции  $r_s$  Спирмена не было выявлено связи суммы баллов по анкете с уровнями IgE к белкам коровьего молока по результатам Immunoscan, что говорит о том, что наличие АБКМ у детей с ВЗК в основном опосредовано не-IgE-зависимыми механизмами. Полученные данные согласуются с данными большого числа исследований, в которых показано, что высокая частота аллергических заболеваний в целом у больных с ЯК и БК [51,113,118,121,207]. Однако данные о частоте выявления положительных кожных проб к молочным белкам у больных с ВЗК по разным исследованиям отличаются – одни исследования не выявили данных за реактивную аллергию на БКМ у детей с ВЗК, в других отмечается высокая частота положительных кожных проб [118, 113, 207]. Связь ВЗК с ранними симптомами АБКМ подтверждается в том числе и большим когортным исследованием [202], при этом сильная связь была продемонстрирована между БК с гастроинтестинальной формой АБКМ, а не с кожными симптомами атопии [202], что также показывает, что реактивный тип АБКМ менее характерен для детей с ВЗК.

Считается, что эозинофилы могут быть задействованы в патогенетических механизмах ВЗК, таких состояний как дисбиоз, дисфункция кишечного барьера и нарушение регуляции иммунной системы слизистой оболочки кишечника [195, 197]. Есть данные, что количество эозинофилов коррелирует с тяжестью заболевания при ВЗК, что хорошо продемонстрировано для пациентов с ЯК и в некоторых случаях при БК [77, 70, 161, 129, 143, 48].

Механизм участия медиаторов ТК при ВЗК так же до сих пор остается неясным, хотя предполагается, что влияние ТК на проницаемость эпителия может иметь важное значение в развитии заболевания [103]. Накопление ТК в очагах поражения кишечника является общей чертой СРК, целиакии, БК и ЯК [214] и большинство исследователей заключают, что необходимы дальнейшие

исследования, чтобы лучше изучить возможные механизмы, лежащие в основе пищевой аллергии и ВЗК у детей.

В настоящем исследовании подсчет числа эозинофилов и тучных клеток в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки проводился в программе NIS-Elements BR и показал, что в группе детей с БК имеются статистически значимые различия между различными отделами кишечника (критерий Уилкоксона). Для детей с ЯК более характерна эозинофильная инфильтрация нижних отделов толстой кишки, чем для детей с БК. Различий в среднем числе ТК у детей с БК и ЯК в отделах кишки не выявлено. Однако, превышение референсных значений числа тучных клеток в биоптатах кишечника отмечено только у детей с коморбидной пищевой аллергией и может считаться диагностическим критерием при наличии клинических данных.

Эозинофилия кишечника (более 20 в поле зрения (x400 HPF)) отмечена у 3 (10,3%) детей с БК и у 4 (23,5%) детей с ЯК, в целом по группе ВЗК эозинофилия кишечника отмечена у 7 (15,2%) детей. Повышенное количество тучных клеток (более 20 в поле зрения (x400 HPF)) имели 11 детей (37,9%) из 29 детей с БК и 6 (35,3%) из 17 детей с ЯК, что составило по группе с ВЗК 17 (37%) из 46 детей. Подавляющее число пациентов (9 из 11) имели высокий суммарный балл скрининг-опросника (выше 55) и большинство имели сопутствующие аллергические заболевания, в том числе пищевую аллергию, а также анамнестические данные о пищевой аллергии в грудном и раннем детском возрасте. Таким образом, проведенное анкетирование показало свою эффективность в качестве скрининг-метода выявления пищевой аллергии у детей с ВЗК и результаты анкетирования коррелировали с числом тучных клеток в биоптатах кишечника.

Комплексное обследование, включавшее анкетирование с применением опросника «Пищевая аллергия» позволило из 176 пациентов с ВЗК (89 - с болезнью Крона (БК) и 87 - с язвенным колитом (ЯК)) выявить 12 детей с подозрением на аллергию к БКМ, имеющих в сумме 55 и более баллов. У всех детей отсутствовали специфические IgE к пищевым аллергенам по данным

проведенного аллергообследования. У всех детей в питании использовались кисломолочные продукты в ограниченном объеме. Всем пациентам была назначена диагностическая безмолочная диета сроком на 1 месяц, в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению детей с ПА.

С целью исключения или подтверждения аллергии к БКМ на фоне элиминационной диеты отобранным по результатам анкетирования детям проводилась динамическая оценка индивидуальных уровней фекального кальпротектина. Анализ полученных данных выявил уменьшение кишечного воспаления в виде снижения активности фекального кальпротектина у всех пациентов уже через 1 месяц соблюдения безмолочной диеты. В последующем при проведении динамической оценки на фоне лечебной элиминационной диеты в 3 и 6 месяцев тенденция к снижению уровней показателя сохранялась.

Таким образом, анкетирование детей с ВЗК с применением опросника «Пищевая аллергия» позволило выявить группу детей с подозрением на аллергию к БКМ. А использование современных диагностических подходов для подтверждения диагноза при не-IgE-опосредованной форме АБКМ, позволило подтвердить у них наличие аллергии на молочные белки и провести коррекцию диеты.

Напротив, 7 детям, получавшим безмолочную диету на протяжении длительного периода времени, было проведено диагностическое введение молочных продуктов, по результатам которого 1 ребенку безмолочная диета была продолжена, а 6 детям были даны рекомендации по расширению рациона за счет молочных продуктов. Соответственно, диагностическое введение продукта, ранее вызывавшего аллергическую реакцию, с последующей оценкой клинических симптомов и контролем активности лабораторного маркера кишечного воспаления – фекального кальпротектина может являться инструментом для решения вопроса о расширении рациона у этой категории пациентов с ВЗК.

Сопоставление данных об активности лактазы в биоптатах, результатов генетического исследования, результатов анкетирования и клинических данных в отношении реакций на молоко и молочные продукты позволило расширить

рацион за счет кисломолочных продуктов и безлактозного молока 85 детям. Молочные продукты были введены в питание в возрастающих объемах под контролем переносимости. В 47 случаях удалось довести объем молока и молочных продуктов до рекомендованных возрастных объемов. В результате в этой группе детей отмечено улучшение показателей нутритивного статуса.

В настоящее время остается еще много вопросов, связанных с назначением диет детям с ВЗК и их эффективностью, а также проблем, связанных с нутритивным статусом больных ВЗК при соблюдении элиминационных диет. Согласно позиционному документу ESPGHAN от 2018 года, дети с ВЗК в периоде ремиссии не нуждаются в специальных ограничениях в диете, [146] однако, наличие у детей лактазной недостаточности или аллергии к БКМ требует тщательной коррекции питания и составления рациона со специальным подбором продуктов для нутритивной поддержки.

Использование индивидуального подхода к питанию также может более точно идентифицировать индивидуальные пищевые непереносимости, частично купировать абдоминальные симптомы и улучшить качество жизни пациентов с ВЗК. На основе дальнейших нутригеномных исследований можно продолжать совершенствовать персонализированный подход к питанию при ВЗК. Это важно как для формирования профилактического питания для тех, кто генетически восприимчив к этим заболеваниям, так и для персонализированного подхода к формированию рациона пациентам с ВЗК в ремиссии. А разработанные на основании полученных в настоящем исследовании данные клинико-лабораторные диагностические алгоритмы выявления аллергии к молочным белкам и лактазной недостаточности позволили оптимизировать диетологическое сопровождение детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Задержка роста отмечена у 16,8% детей с болезнью Крона и 11,5% детей с язвенным колитом. Белково-энергетическая недостаточность имеется у трети пациентов с болезнью Крона (33,7%): легкой степени – в 25,8%, умеренной – в 4,5%, тяжелой – в 3,4% случаев; и у 38,2% детей с язвенным колитом: легкой степени - в 27,6%, умеренной - в 6,9%, тяжелой – в 4,6% случаев. Статистически значимых различий показателей физического развития в зависимости от заболевания не выявлено, однако нутритивный статус оказался значимо ниже у детей, находящихся на безмолочной диете.
2. По результатам качественного экспресс-теста активности лактазы в биоптатах тонкой кишки нормолактазия выявлена у 35,7%, умеренная гиполактазия в 36,9%, тяжелая – у 27,2% детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активностью. Частота гиполактазии значимо не отличается у детей с болезнью Крона (38,2% умеренной и 28,1% тяжелой степени) и у больных с язвенным колитом (35,6% и 26,4% соответственно).
3. По результатам молекулярно-генетического исследования методом ПЦР в режиме реального времени выявлена ассоциация аллеля С и генотипа СС нуклеотидного варианта *c.-22018C>T* (rs182549) гена *MCM6* с лактазной недостаточностью у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания. Ассоциации нуклеотидных вариантов *c.1917+329C>G* (rs41525747) и *c.1917+226G>A* (rs145946881) гена *MCM6* с лактазной недостаточностью не обнаружено.
4. Разработанный структурированный опросник для скрининга пищевой аллергии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания показал статистически значимую взаимосвязь ( $p < 0,001$ ) наличия аллергии к белкам коровьего молока с суммой баллов опросника (площадь под ROC-кривой  $0,819 \pm 0,022$  с 95% ДИ: 0,776-0,862). При пороговом значении 55 баллов чувствительность и специфичность метода составили 79% и 74%, соответственно. Аллергия на белки коровьего молока



встречалась в анамнезе у 24,4% детей с воспалительными заболеваниями кишечника – в 23,5% случаев при болезни Крона и в 25,2% - при язвенном колите. На момент обследования аллергия на белки коровьего молока верифицирована у 11,4% пациентов.

5. Высокие уровни специфических IgE к пищевым белкам не характерны для коморбидной пищевой аллергии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Не выявлено корреляции связи суммы баллов анкеты с уровнями IgE к белкам коровьего молока по результатам ImmunoCap, что может свидетельствовать о преобладании не-IgE-опосредованных механизмов пищевой аллергии.

6. Превышение референсных значений числа эозинофилов в биоптатах кишечника выявлено в 10,3% случаев при болезни Крона и в 23,5% случаев при язвенном колите, превышение числа тучных клеток встречалось у 37,9% больных с болезнью Крона и 35,3% детей с язвенным колитом, определяется только у детей с пищевой аллергией и/или коморбидной аллергической патологией и может считаться диагностическим критерием пищевой аллергии при наличии клинических данных.

7. Использование разработанных клинико-лабораторных диагностических алгоритмов выявления аллергии на белки коровьего молока и лактазной недостаточности позволило корректировать рекомендации по использованию молочных продуктов в рационе и персонализировать диетотерапию у детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности, что привело к улучшению показателей нутритивного статуса и увеличению числа детей с нормальным индексом массы тела на фоне коррекции с 48,9% до 61,7%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полиморфный маркер rs182549 (*c.-22018C>T*) гена *MCM6* является информативным диагностическим маркером для выявления генетической предрасположенности к лактазной недостаточности у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания в российской популяции, что позволяет персонализировать диетотерапию, в том числе давать долгосрочный прогноз переносимости и непереносимости лактозы.
2. Для экономии материальных и временных ресурсов для определения генотипов полиморфного маркера *c.-22018C>T* (rs182549) гена *MCM6* может быть рекомендован метод ПЦР в режиме реального времени, поскольку он продемонстрировал одинаковую 100% специфичность с методом секвенирования по Сэнгеру.
3. При неясных клинических данных в отношении переносимости лактозы для уточнения клинической переносимости лактозы может быть проведен водородный дыхательный тест с лактозой. Совпадение результатов качественного экспресс-теста активности лактазы (LIQT) и водородного дыхательного теста с лактозой отмечено в 93,8% случаев.
4. Высокая частота гиполактазии на фоне основного заболевания диктует необходимость коррекции диеты детям с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания. При отсутствии данных за аллергию к белкам коровьего молока в рационе детей должны быть сохранены безлактозное или низколактозное молоко и кисломолочные продукты в переносимых объемах.
5. Дети с воспалительными заболеваниями кишечника имеют особенности семейного и раннего анамнеза, в том числе некоторые показатели не отличаются от детей с подтвержденной аллергией на белки коровьего молока. На практике для выявления аллергии на белки коровьего молока следует ориентироваться на такие признаки, какотягощенность наследственного анамнеза по аллергической патологии, ранние симптомы со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта и

связь их с питанием, а также отсутствие ремиссии на фоне адекватно подобранной терапии. Учитывая сходство клинической картины воспалительных заболеваний кишечника и гастроинтестинальных форм пищевой аллергии использование структурированного опросника позволяет оптимизировать выявление аллергии к белкам коровьего молока.

7. При диетодиагностике аллергии к белкам коровьего молока у детей с воспалительными заболеваниями кишечника для оценки результатов диагностической безмолочной диеты и диагностического введения в рацион молочных продуктов помимо оценки клинических симптомов, эффективным является мониторинг уровня кальпротектина кала как доступный неинвазивный диагностический метод.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. Болезни кишечника у детей. М., 2018; 2:274.
2. Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей. - 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2015: 720.
3. Гордеева И.Г., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Пушков А., Никитин А.Г., Сурков А.Н., Савостьянов К.В., Голубова Д.А. Диагностика гиполактазии и оценка генотипа полиморфных маркеров rs182549, rs145946881 и rs41525747 гена MCM6 у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и лактазной недостаточностью: исследование случай-контроль. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 98(4):143-148.
4. Гордеева И.Г., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Ясаков Д.С., Куликов К.А., Потапов А.С. Тучные клетки и эозинофилы слизистой оболочки кишечника в сопоставлении с данными о пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Медицинский алфавит. 2022; (16): 70-75.
5. Гордеева И.Г., Макарова С.Г., Черников В.В., Сурков А.Н. Применение опросника для скрининга скрытых форм аллергии на белки коровьего молока у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(1):179-189.
6. Гордеева И.Г., Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Комарова Е.В., Лохматов М.М., Сурков А.Н. Мальабсорбция лактозы у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. В книге: актуальные проблемы педиатрии. Сборник тезисов XX Конгресса педиатров России с международным участием. 2018: 78.
7. Камалова А.А., Гарина Г.А. Эозинофильный колит у детей. Педиатрия им. Сперанского. 2020; 99(5):149-154. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-5-149-154.

8. Клинические рекомендации «Пищевая аллергия». Союз педиатров России. 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20\\_2019%20%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9F%D0%B8%D1%89%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D1%8F%20%D0%B0%D0%BB%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B8%D1%8F%20%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8%20%D0%A1%D0%9F%D0%A0%20_2019%20%D0%B8%D1%81%D0%BF%D1%80.pdf)
9. Клинические рекомендации «Язвенный колит». Союз Педиатров России. 2021 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/391\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/391_2)
10. Клинические рекомендации. Болезнь Крона. Союз педиатров России. 2021 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/682\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/682_1).
11. Критерий хи-квадрат Пирсона. Онлайн калькулятор [Электронный ресурс]. Режим доступа <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>
12. Ледоховски М. Методическое пособие «Водородные дыхательные тесты». Иннсбрук: Академия; 2008: 58
13. Макарова С. Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды. Дис. ... докт. мед. наук. Москва. 2008: 369.
14. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С., Вишнёва Е. А., Ерешко О. А., Гордеева И. Г. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(3): 202–212. doi: 10.15690/vsp.v16i3.1730.
15. Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Садчиков П.Е. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний. Педиатрическая фармакология. 2019; 16(1): 7-18. doi: 10.15690/pf.v16i1.1999.
16. Макарова С.Г. Боровик Т.Э. Яцык Г.В. Степанова Т.Н. Грибакин С.Г. Роль нарушений барьерной функции кишечника в развитии пищевой аллергии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(2): 12-19.

17. Макарова С.Г., Гордеева И.Г., Сурков А.Н. Воспалительные заболевания кишечника и пищевая аллергия: патогенетические и клинические параллели. Педиатрия. 2021; 100 (1): 112-119. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-112-119.
18. Макарова С.Г., Гордеева И.Г., Сурков А.Н., Черников В.В., Потапов А.С. «Электронный ресурс. Пополняемая база данных для выявления аллергии на белки коровьего молока у детей. Свидетельство № 2020620864. Зарегистрировано в реестре баз данных РФ от 27.05.2020.
19. Макарова С.Г., Хасина А.В., Давыдовская А.А., Малков В.А. Разговор о пищевой аллергии - М.: Полиграфист и издатель, 2020: 68.
20. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И. Лактазная недостаточность у детей: опыт применения фермента лактаза. Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (5): 77—84.
21. Мухина Ю.Г., Шумилов П.В., Дубровская М.И. Лактазная недостаточность у детей и опыт применения лактазосодержащего препарата. Педиатрия. Приложение consilium medicum. 2010; (4): 64-70.
22. 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; 4(9):12-16.
23. Пронина И.Ю., Цветкова В.С., Потапов А.С., Семикина Е.Л., Макарова С.Г., Сурков А.Н. Обеспеченность витамином D у детей при воспалительных заболеваниях кишечника. Вопросы детской диетологии. 2021; 19(1): 5–10. doi: 10.20953/1727-5784-2021-1-5-10.
24. Саломатов А.С. Побеждая НЯК. Издательские решения; 2019: 514. Под редакцией Рудковского М.С. ISBN 978-5-4496-6739-7.
25. Филатова Т.А. Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. Дифференцированный подход к лечению лактазной недостаточности и аллергии на белок коровьего молока у детей раннего возраста. Детские инфекции. 2016;15(2):24-29.

26. Фисенко А.П., Макарова С.Г. Обеспеченность микронутриентами, иммунный ответ, COVID-19. Российский педиатрический журнал. 2020; 23(3). <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-3-183-190>.
27. Хавкин А.И. Непереносимость лактозы: современные подходы к диагностике и лечению. Вопросы диетологии. 2020; 10(1):59–67. doi: 10.20953/2224-5448-2020-1-59-67.
28. Хавкин А. И., Сорвачёва Т. Н., Рославцева Е. А. Патогенетическое обоснование диетотерапии болезни Крона у детей. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2021; 186(2):94-105. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-94-105>
29. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021;161(1):47-65. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.063.
30. Ahmad T, Marshall SE, Jewell D. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of the HLA complex. *World J Gastroenterol*. 2006;12(23):3628-3635. doi:10.3748/wjg.v12.i23.3628.
31. Akhavein M A, Patel NR, Muniyappa PK, Glover SC. Allergic mastocytic gastroenteritis and colitis: an unexplained etiology in chronic abdominal pain and gastrointestinal dysmotility. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:950582. doi: 10.1155/2012/950582.
32. Akutko K, Stawarski A. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jun 2;10(11):2466. doi: 10.3390/jcm10112466.
33. Almazar AE, Chang JY, Larson JJ, Atkinson EJ, Locke GR, Talley NJ, Saito YA. Comparison of Lactase Variant MCM6 -13910 C>T Testing and Self-report of Dairy Sensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Jul;53(6):e227-e231. doi: 10.1097/MCG.0000000000001065.
34. Ananthakrishnan AN. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Dig Dis Sci*. 2015;60(2):290-8. doi: 10.1007/s10620-014-3350-9.

35. Arai K, Funayama R, Takahashi M, Sakai R, Shimizu H, Obayashi N, Matsui A. Validation of predictive equations for resting energy expenditure in Japanese pediatric Crohn's disease patients: preliminary study. *Pediatr Int.* 2015;57(2):290-294. doi: 10.1111/ped.12504.
36. Barbalho SM, Goulart RA, Aranão ALC, de Oliveira PGC. Inflammatory Bowel Diseases and Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides, and Polyols: An Overview. *J Med Food.* 2018;21(7):633-640. doi: 10.1089/jmf.2017.0120.
37. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr.* 2009;155(3):421-426. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.03.017.
38. Bates AW. Diagnosing eosinophilic colitis: histopathological pattern or nosological entity?. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:682576. doi: 10.6064/2012/682576.
39. Bentz S, Hausmann M, Piberger H, Kellermeier S, Paul S, Held L, Falk W, Obermeier F, Fried M, Schölmerich J, Rogler G. Clinical relevance of IgG antibodies against food antigens in Crohn's disease: a double-blind cross-over diet intervention study. *Digestion.* 2010;81(4):252-64. doi: 10.1159/000264649.
40. Berni Canani R, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Di Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children. *Nutrients.* 2016;8(3):157. doi: 10.3390/nu8030157.
41. Billiet L, Furman C, Cuaz-Pérolin C, Paumelle R, Raymondjean M, Simmet T, Rouis M. Thioredoxin-1 and its natural inhibitor, vitamin D3 up-regulated protein 1, are differentially regulated by PPARalpha in human macrophages. *J Mol Biol.* 2008;384(3):564-76. doi: 10.1016/j.jmb.2008.09.061.
42. Bischoff SC, Bager P, Escher J, Forbes A, Hébuterne X, Hvas CL, Joly F, Klek S, Krznaric Z, Ockenga J, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Bender DV, Wierdsma N, Weimann A. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr.* 2023;42(3):352-379. doi: 10.1016/j.clnu.2022.12.004.
43. Bischoff SC, Escher J, Hébuterne X, Kłęk S, Krznaric Z, Schneider S, Shamir R, Stardelova K, Wierdsma N, Wisikin AE, Forbes A, Montoro M, Burgos Peláez



R. Guía ESPEN: Nutrición clínica en la enfermedad inflamatoria intestinal [ESPEN guideline: Clinical nutrition in inflammatory bowel disease]. *Nutr Hosp.* 2022 Jun 24;39(3):678-703. doi: 10.20960/nh.03857.

44. Bischoff SC. Mast cells in gastrointestinal disorders. *Eur J Pharmacol.* 2016;778:139-45. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.018.

45. Boeckxstaens G. Mast cells and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;25:45-49. doi:10.1016/j.coph.2015.11.005.

46. Brauer HA, Libby TE, Mitchell BL, Li L, Chen C, Randolph TW, Yasui YY, Lampe JW, Lampe PD. Cruciferous vegetable supplementation in a controlled diet study alters the serum peptidome in a GSTM1-genotype dependent manner. *Nutr J.* 2011;10:11. doi: 10.1186/1475-2891-10-11.

47. Bray GA, Popkin BM. Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later. *Pediatr Obes.* 2013;8(4):242-8. doi: 10.1111/j.2047-6310.2013.00171.x.

48. Brennan GT, Melton SD, Spechler SJ, Feagins LA. Clinical Implications of Histologic Abnormalities in Ileocolonic Biopsies of Patients With Crohn's Disease in Remission. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(1):43-48. doi: 10.1097/MCG.0000000000000507.

49. Brinton EA. The time has come to flag and reduce excess fructose intake. *Atherosclerosis.* 2016;253:262-264. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.040.

50. Broussard JL, Devkota S. The changing microbial landscape of Western society: Diet, dwellings and discordance. *Mol Metab.* 2016;5(9):737-42. doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.007.

51. Cai C, Shen J, Zhao D, Qiao Y, Xu A, Jin S, Ran Z, Zheng Q. Serological investigation of food specific immunoglobulin G antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One.* 2014 Nov 13;9(11):e112154. doi: 10.1371/journal.pone.0112154.

52. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, Missiou D, Garrick V, Cardigan T, Buchanan E, Barclay AR, McGrogan P, Russell RK. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with

Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):622-9. doi: 10.1111/apt.12230.

53. Capannolo A, Ciccone F, Latella G. Mastocytic Enterocolitis and the Role of Mast Cells in Functional and Inflammatory Intestinal Disorders: A Systematic Review. *Dig Dis.* 2018;36(6):409-416. doi:10.1159/000490490.

54. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. *Nutrients.* 2017;9(3):292. doi: 10.3390/nu9030292.

55. Caubet JC, Bencharitiwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):572-583. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.047.

56. CEGIR & Learn More & Disorder Definitions 2018. <https://www.raredisease5network.org/cn1s/ccgir-Learn-More/Disorder-Definitions#EC>. (Accessed 31 December 2018).

57. Chen M, Wang Y, Zhang W, Han X. Abstract PR428: Association of PparA Rs4253728 G>A gene polymorphisms with Cyp3A4 enzyme activity and fentanyl post-operative intravenous analgesic effect. *Anesth. Analg.* 2016; 123: 109–110. doi: 10.1213/01.ane.0000492815.84565.fd.

58. Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., Cragg G.M., Levine M., Moss J., & White J.D. (Eds.). 2015. *Encyclopedia of Dietary Supplements* (2nd ed.). CRC Press. doi.org/10.1201/b14669.

59. Costea I, Mack DR, Lemaitre RN, Israel D, Marcil V, Ahmad A, Amre DK. Interactions between the dietary polyunsaturated fatty acid ratio and genetic factors determine susceptibility to pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014;146(4):929-31. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.034.

60. Cucinotta U, Romano C, Dipasquale V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients.* 2021;13(2):655. doi: 10.3390/nu13020655.

61. De Zuani M, Dal Secco C, Frossi B. Mast cells at the crossroads of microbiota and IBD. *Eur J Immunol.* 2018;48(12):1929-1937. doi: 10.1002/eji.201847504.

62. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*. 2015;7(9):8020-35. doi: 10.3390/nu7095380.
63. DiNicolantonio JJ, Berger A. Added sugars drive nutrient and energy deficit in obesity: a new paradigm. *Open Heart*. 2016;3(2):e000469. doi: 10.1136/openhrt-2016-000469.
64. Dixon LJ, Kabi A, Nickerson KP, McDonald C. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):912-922. doi:10.1097/MIB.0000000000000289.
65. Dotimas JR, Lee AW, Schmider AB, Carroll SH, Shah A, Bilen J, Elliott KR, Myers RB, Soberman RJ, Yoshioka J, Lee RT. Diabetes regulates fructose absorption through thioredoxin-interacting protein. *Elife*. 2016 Oct 11;5:e18313. doi: 10.7554/eLife.18313.
66. Ercolini D, Fogliano V. Food Design To Feed the Human Gut Microbiota. *J Agric Food Chem*. 2018;66(15):3754-3758. doi: 10.1021/acs.jafc.8b00456.
67. Fatahi S, Alyahyawi N, Albadawi N, Mardali F, Dara N, Sohoul MH, Prabakar K, Rohani P, Koushki N, Sayyari A, Hosseini AH, Abu-Zaid A. The association between vitamin D status and inflammatory bowel disease among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr*. 2023;9:1007725. doi: 10.3389/fnut.2022.1007725.
68. Ferguson LR. Nutrigenetics, nutrigenomics and inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(8):717-26. doi: 10.1586/1744666X.2013.824245.
69. Festen EA, Goyette P, Green T, Boucher G, Beauchamp C, Trynka G, Dubois PC, Lagacé C, Stokkers PC, Hommes DW, Barisani D, Palmieri O, Annesse V, van Heel DA, Weersma RK, Daly MJ, Wijmenga C, Rioux JD. A meta-analysis of genome-wide association scans identifies IL18RAP, PTPN2, TAGAP, and PUS10 as shared risk loci for Crohn's disease and celiac disease. *PLoS Genet*. 2011;7(1):e1001283. doi: 10.1371/journal.pgen.1001283.

70. Filippone RT, Sahakian L, Apostolopoulos V, Nurgali K. Eosinophils in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(7):1140-1151. doi: 10.1093/ibd/izz024.
71. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, Bozzola M, Bradsher J, Compalati E, Ebisawa M, Guzman MA, Li H, Heine RG, 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. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181defeb9.
72. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J*. 2016;9(1):35. doi: 10.1186/s40413-016-0125-0.
73. Food Safety Authority of Ireland. Food Ingredients that must be Declared as Allergens in the EU. Available online:[https://www.fsai.ie/legislation/food\\_legislation/food\\_information/14\\_allergens.html](https://www.fsai.ie/legislation/food_legislation/food_information/14_allergens.html) (accessed on 2 February 2019).
74. Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR, Li E. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):179-84. doi: 10.1002/ibd.21339.
75. Frazier-Wood AC. Dietary Patterns, Genes, and Health: Challenges and Obstacles to be Overcome. *Curr Nutr Rep*. 2015;4:82-87. doi: 10.1007/s13668-014-0110-6.
76. Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):592-602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
77. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(2):117-29. doi: 10.1038/nrd3838.
78. Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations.

Surg Clin North Am. 2019;99(6):1177-1183. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.008.

79. Gadisseur R., Chapelle JP, Cavalier E. A new tool in the field of in-vitro diagnosis of allergy: preliminary results in the comparison of ImmunoCAP® 250 with the ImmunoCAP® ISAC. Clin Chem Lab Med. 2011; 49(2): 277–280.

80. Garn H, Bahn S, Baune BT, Binder EB, Bisgaard H, Chatila TA, Chavakis T, Culmsee C, Dannlowski U, Gay S, Gern J, Haahtela T, Kircher T, Müller-Ladner U, Neurath MF, Preissner KT, Reinhardt C, Rook G, Russell S, Schmeck B, Stappenbeck T, Steinhoff U, van Os J, Weiss S, Zemlin M, Renz H. Current concepts in chronic inflammatory diseases: Interactions between microbes, cellular metabolism, and inflammation. J Allergy Clin Immunol. 2016;138(1):47-56. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.046.

81. Geary RB, Richardson AK, Frampton CM, Dodgshun AJ, Barclay ML. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(2):325-33. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06140.x.

82. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. Science. 2016;352(6285):539-44. doi: 10.1126/science.aad9378.

83. Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, Konstantinou GN, Koplin JJ, La Grutta S, Logan K, Perkin MR, Flohr C, Task Force ‘Overview of Systematic Reviews in Allergy Epidemiology (OSRAE)’ of the EAACI Interest Group on Epidemiology. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. Allergy. 2017;72(6):849-856. doi: 10.1111/all.13123.

84. Gerasimidis K, McGrogan P, Edwards CA. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. J Hum Nutr Diet. 2011;24(4):313-26. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01171.x.

85. Ghashut RA, McMillan DC, Kinsella J, Vasilaki AT, Talwar D, Duncan A. The effect of the systemic inflammatory response on plasma zinc and selenium adjusted for albumin. Clin Nutr. 2016;35(2):381-387. doi: 10.1016/j.clnu.2015.02.010.

86. Ghiboub M, Penny S, Verburgt CM, Boneh RS, Wine E, Cohen A, Dunn KA, Pinto DM, Benninga MA, de Jonge WJ, Levine A, Van Limbergen JE. Metabolome

Changes With Diet-Induced Remission in Pediatric Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2022;163(4):922-936.e15. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.050.

87. Ghishan FK, Kiela PR. Vitamins and Minerals in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(4):797-808. doi: 10.1016/j.gtc.2017.08.011.

88. Gibson PR, Shepherd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: The FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(2):252-8. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.06149.x.

89. Gibson PR, Shepherd SJ. Personal view: food for thought--western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(12):1399-409. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02506.x.

90. Gkikas K, Gerasimidis K, Milling S, Ijaz UZ, Hansen R, Russell RK. Dietary Strategies for Maintenance of Clinical Remission in Inflammatory Bowel Diseases: Are We There Yet? *Nutrients*. 2020;12(7):E2018. doi:10.3390/nu12072018.

91. Glassman MS, Newman LJ, Berezin S, Gryboski JD. Cow's milk protein sensitivity during infancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1990;85(7):838-40. PMID: 2371984.

92. Glatstein M, Reif S, Scolnik D, Rom L, Yerushalmy-Feler A, Dali-Levy M, Cohen S. Lactose Breath Test in Children: Relationship Between Symptoms During the Test and Test Results. *Am J Ther*. 2018;25(2):e189-e193. doi: 10.1097/MJT.0000000000000463.

93. Gocki J, Bartuzi Z. Role of immunoglobulin G antibodies in diagnosis of food allergy. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(4):253-6. doi: 10.5114/ada.2016.61600.

94. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.

95. Gomollón F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Assche G. Van, Lindsay J. O., PeyrinBiroulet L., Cullen G. J., Daperno M., Kucharzik T., Rieder F., Almer S., Armuzzi A., Harbord M., Langhorst J., Sans M., Chowers Y., Fiorino G., Juillerat P., Mantzaris G. J., Rizzello F., Vavricka S., Gionchetti P., Bossuyt P., Mijandrusic-Sincic B.,

Douda T., Brynskov J., Knudsen T., Manninen P., Carbonnel F., Sturm A., Koutroubakis I., O'Morain C., Kohn A., Berset I. P., Kierkus J., Zagorowicz E., Diculescu M. M., Goldis A., Potapov A., Jorda F. C., Celik A. F., Irving P. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017; 1(11) :3–25

96. Goodwin A, Karam L, Gopalakrishna GS, Kellermayer R. Selective lactase deficiency is common in pediatric patients undergoing upper endoscopy. *J Mol Biochem*. 2018;7(1):41-47. PMID: 31032235

97. Green N, Miller T, Suskind D, Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients*. 2019;11(5):947. doi: 10.3390/nu11050947.

98. Gunasekeera V, Mendall MA, Chan D, Kumar D. Treatment of Crohn's Disease with an IgG4-Guided Exclusion Diet: A Randomized Controlled Trial. *Dig Dis Sci*. 2016;61(4):1148-57. doi: 10.1007/s10620-015-3987-z.

99. Guo AY, Stevens BW, Wilson RG, Russell CN, Cohen MA, Sturgeon HC, et al. Early life environment and natural history of inflammatory bowel diseases. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:216. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0216-8>

100. Guo Y , Zhang T , Wang Y , Liu R , Chang M , Wang X . Effects of oral vitamin D supplementation on inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Food Funct*. 2021;12(17):7588-7606. doi: 10.1039/d1fo00613d.

101. Halawi H, Camilleri M. Pharmacogenetics and the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Pharmacogenomics*. 2017;18(11):1085-1094. doi: 10.2217/pgs-2017-0049.

102. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut*. 2015;64(1):93-100. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307264.

103. Hamilton MJ, Frei SM, Stevens RL. The multifaceted mast cell in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2364-78. doi: 10.1097/MIB.0000000000000142.

104. Hansen TS, Jess T, Vind I, Elkjaer M, Nielsen MF, Gomborg M, Munkholm P. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study

based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis*. 2011;5(6):577-84. doi: 10.1016/j.crohns.2011.05.010.

105. Hartman C, Marderfeld L, Davidson K, Mozer-Glassberg Y, Poraz I, Silbermintz A, Zevit N, Shamir R. Food Intake Adequacy in Children and Adolescents With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(4):437-44. doi: 10.1097/MPG.0000000000001170.

106. Heine RG, AlRefaee F, Bachina P, De Leon JC, Geng L, Gong S, Madrazo JA, Ngamphaiboon J, Ong C, Rogacion JM. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children - common misconceptions revisited. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):41. doi: 10.1186/s40413-017-0173-0.

107. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann G, Abu El-Saad AM, Krieger T, Conrad K, Sack U. Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2010;9(11):785-92. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.003.

108. Henderson P, Hansen R, Cameron FL, Gerasimidis K, Rogers P, Bisset WM, Reynish EL, Drummond HE, Anderson NH, Van Limbergen J, Russell RK, Satsangi J, Wilson DC. Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):999-1005. doi: 10.1002/ibd.21797.

109. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and Recent Developments of the Low-FODMAP Diet. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2017;13(1):36-45. PMID: 28420945

110. Hofmaier S, Comberiati P, Matricardi PM. Immunoglobulin G in IgE-mediated allergy and allergen-specific immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2014;46(1):6-11. PMID: 24702866.

111. Hoh RA, Joshi SA, Liu Y, Wang C, Roskin KM, Lee JY, Pham T, Looney TJ, Jackson KJL, Dixit VP, King J, Lyu SC, Jenks J, Hamilton RG, Nadeau KC, Boyd SD. Single B-cell deconvolution of peanut-specific antibody responses in allergic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):157-167. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.029.

112. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):563-73. doi: 10.1038/ajg.2011.44.



113. Imanzadeh F, Nasri P, Sadeghi S, Sayyari A, Dara N, Abdollah K, Nilipoor Y, Mansuri M, Khatami K, Rouhani P, Olang B. Food allergy among Iranian children with inflammatory bowel disease: A preliminary report. *J Res Med Sci.* 2015;20(9):855-9. doi: 10.4103/1735-1995.170605.
114. Inoue M, Sasaki M, Takaoka A, Kurihara M, Iwakawa H, Bamba S, Ban H, Andoh A. Changes in energy metabolism after induction therapy in patients with severe or moderate ulcerative colitis. *J Clin Biochem Nutr.* 2015;56(3):215-9. doi: 10.3164/jcbrn.14-100.
115. Ishige T, Yagi H, Tatsuki M, Hatori R, Nishida Y, Takizawa T, Arakawa H. Endoscopic findings in the acute phase of food protein-induced enterocolitis syndromae. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(1):90-1. doi: 10.1111/pai.12327.
116. Jasielska M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Hypocalcemia and Vitamin D Deficiency in Children with Inflammatory Bowel Diseases and Lactose Intolerance. *Nutrients.* 2021;13(8):2583. doi: 10.3390/nu13082583.
117. Jasielska M, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Children with Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:2507242. doi: 10.1155/2019/2507242.
118. Jewell DP, Truelove SC. Reaginic hypersensitivity in ulcerative colitis. *Gut.* 1972; 13: 903-906. doi: 10.1136/gut.13.11.903
119. Jo IH, Paik CN, Kim YJ, Lee JM, Choi SY, Hong KP. Lactase Deficiency Diagnosed by Endoscopic Biopsy-based Method is Associated With Positivity to Glucose Breath Test. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023;29(1):85-93. doi: 10.5056/jnm22023.
120. Kaenkumchorn T, Kesavan A. Dietary Management of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Med Food.* 2019;22(11):1092-1099. doi: 10.1089/jmf.2019.0063.
121. Kawaguchi T, Mori M, Saito K, Suga Y, Hashimoto M, Sako M, Yoshimura N, Uo M, Danjo K, Ikenoue Y, Oomura K, Shinozaki J, Mitsui A, Kajiura T, Suzuki M, Takazoe M. Food antigen-induced immune responses in Crohn's disease patients and experimental colitis mice. *J Gastroenterol.* 2015;50(4):394-405. doi: 10.1007/s00535-014-0981-8.

122. Kelleher ZT, Sha Y, Foster MW, Foster WM, Forrester MT, Marshall HE. Thioredoxin-mediated denitrosylation regulates cytokine-induced nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) activation. *J Biol Chem*. 2014;289(5):3066-72. doi: 10.1074/jbc.M113.503938.
123. Klement E, Cohen RV, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004 Nov;80(5):1342-52. doi: 10.1093/ajcn/80.5.1342.
124. Kolderup A, Svihus B. Fructose Metabolism and Relation to Atherosclerosis, Type 2 Diabetes, and Obesity. *J Nutr Metab*. 2015;2015:823081. doi: 10.1155/2015/823081.
125. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, Mearin ML, Papadopoulou A, Ruemmele FM, Staiano A, Schäppi MG, Vandenplas Y; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. 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. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
126. Kuchay RA, Thapa BR, Mahmood A, Anwar M, Mahmood S. Lactase genetic polymorphisms and coeliac disease in children: a cohort study. *Ann Hum Biol*. 2015;42(1):101-4. doi: 10.3109/03014460.2014.944216.
127. Laing BB, Lim AG, Ferguson LR. A Personalised Dietary Approach-A Way Forward to Manage Nutrient Deficiency, Effects of the Western Diet, and Food Intolerances in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1532. doi: 10.3390/nu11071532.
128. Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin-Biroulet L, Turner D. Evolving Short- and Long-Term Goals of Management of Inflammatory Bowel Diseases: Getting It Right, Making It Last. *Gastroenterology*. 2022 Apr;162(5):1424-1438. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.076.
129. Leoncini G, Villanacci V, Marin MG, Crisafulli V, Cadei M, Antonelli E, Leoci C, Bassotti G. Colonic hypereosinophilia in ulcerative colitis may help to predict the failure of steroid therapy. *Tech Coloproctol*. 2018;22(12):941-946. doi: 10.1007/s10151-018-1896-9.

130. Lerner A, Matthias T. Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. *Autoimmu Rev* 2015; 14: 479-89.
131. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314–21.
132. Levine A., Koletzko S., Turner D. et al. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Jun;58(6):795-806.
133. Lewis JD, Abreu MT. Diet as a Trigger or Therapy for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):398-414.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.019.
134. Li M, Wang M, Donovan SM. Early development of the gut microbiome and immune-mediated childhood disorders. *Semin Reprod Med.* 2014;32(1):74-86. doi: 10.1055/s-0033-1361825.
135. Liu C, Xia X, Wu W, Wu R, Tang M, Chen T, Xu F, Cong Y, Xu X, Liu Z. Anti-tumour necrosis factor therapy enhances mucosal healing through down-regulation of interleukin-21 expression and T helper type 17 cell infiltration in Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 2013;173(1):102-11. doi: 10.1111/cei.12084.
136. Loonen H.J., Griffiths A.M., Merkus M.P. Derkx HH. A critical assessment of items on the Pediatric Crohn's Disease Activity Index. *Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2003;36(1): 90-95. doi:10.1097/00005176-200301000-00017
137. Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(1):16-21. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.03.024.
138. Ma X, Chen Y, Huang F, Luo Q, Lv H, Long H. Food intolerance prevalence in active ulcerative colitis in southwest China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(3):529-33. doi: 10.6133/apjcn.102015.04.
139. Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, Rychter AM, Zawada A, Eder P, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory

Bowel Diseases-A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(11):4008. doi: 10.3390/nu13114008.

140. Marcil V, Levy E, Amre D, Bitton A, Sant'Anna AMGA, Szilagy A, Sinnett D, Seidman EG. A Cross-Sectional Study on Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease: Is There a Difference Based on Pediatric or Adult Age Grouping? *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(8):1428-1441. doi: 10.1093/ibd/izy403. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(1):160.

141. Marlow G, Han DY, Triggs CM, Ferguson LR. Food Intolerance: Associations with the rs12212067 Polymorphism of FOXO3 in Crohn's Disease Patients in New Zealand. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2015;8(2):70-80. doi: 10.1159/000435783.

142. Martorell Calatayud C, Muriel García A, Martorell Aragonés A, De La Hoz Caballer B. Safety and efficacy profile and immunological changes associated with oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy in children: systematic review and meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):298-307.

143. Masterson JC, Capocelli KE, Hosford L, Biette K, McNamee EN, de Zoeten EF, Harris R, Fernando SD, Jedlicka P, Protheroe C, Lee JJ, Furuta GT. Eosinophils and IL-33 Perpetuate Chronic Inflammation and Fibrosis in a Pediatric Population with Stricturing Crohn's Ileitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(10):2429-40. doi: 10.1097/MIB.0000000000000512.

144. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol*. 2015;37(1):47-55. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4.

145. Meyer R, Fox AT, Chebar Lozinsky A, Michaelis LJ, Shah N. Non-IgE-mediated gastrointestinal allergies-Do they have a place in a new model of the Allergic March. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(2):149-158. doi: 10.1111/pai.13000.

146. Miele E, Shamir R, Aloï M, Assa A, Braegger C, Bronsky J, de Ridder L, Escher JC, Hojsak I, Kolaček S, Koletzko S, Levine A, Lionetti P, Martinelli M, Ruemmele F, Russell RK, Boneh RS, van Limbergen J, Veereman G, Staiano A. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.

2018;66(4):687-708. doi: 10.1097/MPG.0000000000001896.

147. Milligan KL, Matsui E, Sharma H. Asthma in Urban Children: Epidemiology, Environmental Risk Factors, and the Public Health Domain. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):33. doi: 10.1007/s11882-016-0609-6.

148. Mishkin S. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2):564-7. doi: 10.1093/ajcn/65.2.564.

149. M'Koma AE. Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2013;6:33-47. doi: 10.4137/CGast.S12731.

150. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.

151. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Dubois A, duToit G, Eigenmann P, Fernandez Rivas M, Halken S, Hickstein L, Høst A, Knol E, Lack G, Marchisotto MJ, Niggemann B, Nwaru BI, Papadopoulos NG, Poulsen LK, Santos AF, Skypala I, Schoepfer A, Van Ree R, Venter C, Worm M, Vlieg-Boerstra B, Panesar S, de Silva D, Soares-Weiser K, Sheikh A, Ballmer-Weber BK, Nilsson C, de Jong NW, Akdis CA; 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. doi: 10.1111/all.12429.

152. Nambu R, Warner N, Mulder DJ, Kotlarz D, McGovern DPB, Cho J, Klein C, Snapper SB, Griffiths AM, Iwama I, Muise AM. A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):e653-e663. doi: 10.1016/j.cgh.2021.03.021.

153. National Academy Press. Dietary, Functional and Total Fibre. Available online: <https://www.nap.edu/read/10490/chapter/9> Accessed (accessed on 09.08.2018).

154. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, O'Morain C, Moum B, Colombel JF; Epidemiology and Natural History Task Force of the

International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(4):630-49. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303661.

155. Ng SC, Tang W, Leong RW, Chen M, Ko Y, Studd C, Niewiadomski O, Bell S, Kamm MA, de Silva HJ, Kasturiratne A, Senanayake YU, Ooi CJ, Ling KL, Ong D, Goh KL, Hilmi I, Ouyang Q, Wang YF, Hu P, Zhu Z, Zeng Z, Wu K, Wang X, Xia B, Li J, Pisespongsa P, Manatsathit S, Aniwana S, Simadibrata M, Abdullah M, Tsang SW, Wong TC, Hui AJ, Chow CM, Yu HH, Li MF, Ng KK, Ching J, Wu JC, Chan FK, Sung JJ; Asia-Pacific Crohn's and Colitis Epidemiology Study ACCESS Group. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut*. 2015;64(7):1063-71. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307410.

156. Nishida Y, Murase K, Isomoto H, Furusu H, Mizuta Y, Riddell RH, Kohno S. Different distribution of mast cells and macrophages in colonic mucosa of patients with collagenous colitis and inflammatory bowel disease. *Hepatology*. 2002;49(45):678-82.

157. Nolan-Clark D, Tapsell LC, Hu R, Han DY, Ferguson LR. Effects of dairy products on crohn's disease symptoms are influenced by fat content and disease location but not lactose content or disease activity status in a New Zealand population. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(8):1165-72. doi: 10.1016/j.jada.2011.05.004.

158. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, Atkins D, Bahna S, Barad AV, Berin C, Brown Whitehorn T, Burks AW, Caubet JC, Cianferoni A, Conte M, Davis C, Fiocchi A, Grimshaw K, Gupta R, Hofmeister B, Hwang JB, Katz Y, Konstantinou GN, Leonard SA, Lightdale J, McGhee S, Mehr S, Sopo SM, Monti G, Muraro A, Noel SK, Nomura I, Noone S, Sampson HA, Schultz F, Sicherer SH, Thompson CC, Turner PJ, Venter C, Westcott-Chavez AA, Greenhawt M. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(4):1111-1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.

159. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory

bowel disease in children. *BMJ*. 2017;357:j2083. doi: 10.1136/bmj.j2083.

160. Park MJ, Kim DI, Lim SK, Choi JH, Kim JC, Yoon KC, Lee JB, Lee JH, Han HJ, Choi IP, Kim HC, Park SH. Thioredoxin-interacting protein mediates hepatic lipogenesis and inflammation via PRMT1 and PGC-1 $\alpha$  regulation in vitro and in vivo. *J Hepatol*. 2014;61(5):1151-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.032.

161. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1692-1701. doi: 10.1038/ajg.2016.418.

162. Patterson E, Wall R, Fitzgerald GF, Ross RP, Stanton C. Health implications of high dietary omega-6 polyunsaturated Fatty acids. *J Nutr Metab*. 2012;2012:539426. doi: 10.1155/2012/539426

163. Pawłowska K, Umławska W, Iwańczak B. Prevalence of Lactose Malabsorption and Lactose Intolerance in Pediatric Patients with Selected Gastrointestinal Diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(5):863-71. doi: 10.17219/acem/26337.

164. Pituch-Zdanowska A, Banaszkiwicz A, Albrecht P. The role of dietary fibre in inflammatory bowel disease. *Prz Gastroenterol*. 2015;10(3):135-41. doi: 10.5114/pg.2015.52753

165. Prince BT, Mandel MJ, Nadeau K, Singh AM. Gut Microbiome and the Development of Food Allergy and Allergic Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(6):1479-92. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.007.

166. Qiu L, Wang J, Ren F, Shen L, Li F. Can fecal calprotectin levels be used to monitor infant milk protein allergies? *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):132. doi:10.1186/s13223-021-00636-0

167. Racine A, Carbonnel F, Chan SS, Hart AR, Bueno-de-Mesquita HB, Oldenburg B, van Schaik FD, Tjønneland A, Olsen A, Dahm CC, Key T, Luben R, Khaw KT, Riboli E, Grip O, Lindgren S, Hallmans G, Karling P, Clavel-Chapelon F, Bergman MM, Boeing H, Kaaks R, Katzke VA, Palli D, Masala G, Jantchou P, Boutron-Ruault MC. Dietary Patterns and Risk of Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results from the

EPIC Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(2):345-54. doi: 10.1097/MIB.0000000000000638.

168. Rajendran N, Kumar D. Food-specific IgG4-guided exclusion diets improve symptoms in Crohn's disease: a pilot study. *Colorectal Dis.* 2011;13(9):1009-13. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02373.x.

169. Rapozo DC, Bernardazzi C, de Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol.* 2017;23(12):2124-2140. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2124.

170. Ravanbakhsh N, Kesavan A. The role of mast cells in pediatric gastrointestinal disease. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(4):338-345. doi: 10.20524/aog.2019.0378.

171. 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):775-784. doi: 10.1038/ajg.2017.46.

172. Reznikov EA, Suskind DL. Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. *Nutrients.* 2023;15(3):668. doi: 10.3390/nu15030668.

173. Roberts CL, Rushworth SL, Richman E, Rhodes JM. Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):338-41. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.004.

174. Sardecka I, Krogulska A, Toporowska-Kowalska E. The influence of dietary immunomodulatory factors on development of food allergy in children. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(2):89-96. doi: 10.5114/pdia.2016.63955.

175. Sasson AN, Ananthakrishnan AN, Raman M. Diet in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(3):425-435.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.054.

176. Segata N. Gut Microbiome: Westernization and the Disappearance of Intestinal Diversity. *Curr Biol.* 2015;25(14):R611-613. doi: 10.1016/j.cub.2015.05.040.



177. Selbuz S, Kansu A, Berberoğlu M, Şıklar Z, Kuloğlu Z. Nutritional status and body composition in children with inflammatory bowel disease: a prospective, controlled, and longitudinal study. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(8):1173-1180. doi: 10.1038/s41430-019-0555-1.
178. Shah Y, Patel D, Khan N. Iron deficiency anemia in IBD: an overlooked comorbidity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(7):771-781. doi: 10.1080/17474124.2021.1900730.
179. Shamir R. Nutrition and growth in inflammatory bowel disease. *World Rev Nutr Diet.* 2013;106:156-61. doi: 10.1159/000342579.
180. Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, Wierdsma N, Allan P, Fiorino G, Gatti S, Jonkers D, Kierkus J, Katsanos KH, Melgar S, Yuksel ES, Whelan K, Wine E, Gerasimidis K. Research Gaps in Diet and Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. A Topical Review by D-ECCO Working Group [Dietitians of ECCO]. *J Crohns Colitis.* 2017;11(12):1407-1419. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx109.
181. Sivaprakasam S, Gurav A, Paschall AV, Coe GL, Chaudhary K, Cai Y, Kolhe R, Martin P, Browning D, Huang L, Shi H, Sifuentes H, Vijay-Kumar M, Thompson SA, Munn DH, Mellor A, McGaha TL, Shiao P, Cutler CW, Liu K, Ganapathy V, Li H, Singh N. An essential role of Ffar2 (Gpr43) in dietary fibre-mediated promotion of healthy composition of gut microbiota and suppression of intestinal carcinogenesis. *Oncogenesis.* 2016;5(6):e238. doi: 10.1038/oncsis.2016.38.
182. Śledzińska K, Landowski P, Żmijewski MA, Kamińska B, Kowalski K, Liberek A. Diet, Sun, Physical Activity and Vitamin D Status in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2022;14(5):1029. doi: 10.3390/nu14051029.
183. Sloan TJ, Jalanka J, Major GAD, Krishnasamy S, Pritchard S, Abdelrazig S, Korpela K, Singh G, Mulvenna C, Hoad CL, Marciani L, Barrett DA, Lomer MCE, de Vos WM, Gowland PA, Spiller RC. A low FODMAP diet is associated with changes in the microbiota and reduction in breath hydrogen but not colonic volume in healthy subjects. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201410. doi: 10.1371/journal.pone.0201410.

184. Spencer M, Gupta A, Dam LV, Shannon C, Menees S, Chey WD. Artificial Sweeteners: A Systematic Review and Primer for Gastroenterologists. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(2):168-80. doi: 10.5056/jnm15206.
185. Stinson LF, Payne MS, Keelan JA. A Critical Review of the Bacterial Baptism Hypothesis and the Impact of Cesarean Delivery on the Infant Microbiome. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:135. doi: 10.3389/fmed.2018.00135.
186. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):738-746. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30154-1.
187. Sub Lee H, Jae Lee K. Immunoglobulin G4-related immune responses to common food antigens in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(5):408–414. doi: 10.5152/tjg.2019.18466.
188. Subedi S, Behrle Yardley AL, Shapiro JM. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *R I Med J (2013).* 2022;105(10):8-13. PMID: 36413445.
189. Tenius L, Schwerd T. 3.21 Enteral Nutrition in Inflammatory Bowel Disease. *World Rev Nutr Diet.* 2022;124:368-373. doi: 10.1159/000516710.
190. The role of vegetables in the cause remission and regression of Crohn's disease in an Auckland cohort. Available online: <https://researchspace.auckland.ac.nz/handle/2292/19961> (accessed on 17 September 2018).
191. Tulic MK, Piche T, Verhasselt V. Lung-gut cross-talk: evidence, mechanisms and implications for the mucosal inflammatory diseases. *Clin Exp Allergy.* 2016;46(4):519-28. doi: 10.1111/cea.12723.
192. Turner D., Levine A., Walters T. D., Focht G., Otley A., López V. N., Koletzko S., Baldassano R., MacK D., Hyams J., Griffiths A. M. Which PCDAI Version Best Reflects Intestinal Inflammation in Pediatric Crohn Disease? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2017; 2(64) :254–260
193. Turner KO, Sinkre RA, Neumann WL, Genta RM. Primary Colonic Eosinophilia and Eosinophilic Colitis in Adults. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(2):225-233. doi: 10.1097/PAS.0000000000000760.

194. Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, Schwerd T, Strisciuglio C, de Ridder L, van Limbergen J, Macchi M, Snapper SB, Ruemmele FM, Wilson DC, Travis SPL, Griffiths AM, Turner D, Klein C, Muise AM, Russell RK; Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic Forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper From the Paediatric IBD Porto Group of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(3):456-473. doi: 10.1097/MPG.0000000000003017.
195. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
196. Urlep D, Blagus R, Orel R. Incidence Trends and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Slovenia: A Nationwide Study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:921730. doi: 10.1155/2015/921730.
197. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;11(9):821-834. doi: 10.1080/17474124.2017.1343143.
198. Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, Lerebours E, Savoye G, Salomez JL, Cortot A, Colombel JF, Turck D. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(8):1893-900. doi: 10.1038/ajg.2010.20.
199. Veit LE, Maranda L, Fong J, Nwosu BU. The vitamin D status in inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2014;9(7):e101583. doi: 10.1371/journal.pone.0101583.
200. Verburgt CM, Ghiboub M, Benninga MA, de Jonge WJ, Van Limbergen JE. Nutritional Therapy Strategies in Pediatric Crohn's Disease. *Nutrients.* 2021;13(1):212. doi: 10.3390/nu13010212.
201. Vernia F, Valvano M, Longo S, Cesaro N, Viscido A, Latella G. Vitamin D in Inflammatory Bowel Diseases. Mechanisms of Action and Therapeutic Implications. *Nutrients.* 2022;14(2):269. doi: 10.3390/nu14020269.

202. Virta LJ, Ashorn M, Kolho KL. Cow's milk allergy, asthma, and pediatric IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):649-51. doi: 10.1097/MPG.0b013e318285e9d8.
203. Virta LJ, Saarinen MM, Kolho KL. Inflammatory Bowel Disease Incidence is on the Continuous Rise Among All Paediatric Patients Except for the Very Young: A Nationwide Registry-based Study on 28-Year Follow-up. *J Crohns Colitis.* 2017;11(2):150-156. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw148.
204. Wahlqvist ML. Lactose nutrition in lactase nonpersisters. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24 Suppl 1:S21-5. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.s1.04.
205. Walker MM, Powell N, Talley NJ. Atopy and the gastrointestinal tract--a review of a common association in unexplained gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(3):289-99. doi: 10.1586/17474124.2014.881716.
206. Walsh J, Meyer R, Shah N, Quekett J, Fox AT. Differentiating milk allergy (IgE and non-IgE mediated) from lactose intolerance: understanding the underlying mechanisms and presentations. *Br J Gen Pract.* 2016;66(649):e609-11. doi: 10.3399/bjgp16X686521.
207. Wasielewska Z, Dolińska A, Wilczyńska D, Szaflarska-Popławska A, Krogulska A. Prevalence of allergic diseases in children with inflammatory bowel disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(3):282-290. doi: 10.5114/ada.2018.81189.
208. Wershil BK. Exploring the role of mast cells in eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(1):189-95, xiii. doi: 10.1016/j.iac.2008.09.006.
209. WHO Anthroplus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. World Health Organization, 2009. Режим доступа: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>.
210. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:76-85. doi: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02378.x. PMID: 16817681.
211. Wilson DC, Russell RK. Overview of paediatric IBD. *Semin Pediatr Surg.* 2017;26(6):344-348. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.10.002.

212. Wiskin AE, Owens DR, Cornelius VR, Wootton SA, Beattie RM. Paediatric nutrition risk scores in clinical practice: children with inflammatory bowel disease. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(4):319-22. doi: 10.1111/j.1365-277X.2012.01254.x.
213. Wood RA. Advances in food allergy in 2015. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1541-1547. doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.002.
214. Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut.* 2016;65(1):155-68. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309151.
215. Wright R, Truelove SC. A Controlled Therapeutic Trial of various Diets in Ulcerative Colitis. *Br Med J.* 1965; 2(5454): 138–141. doi: 10.1136/bmj.2.5454.138.
216. Xiao N, Liu F, Zhou G, Sun M, Ai F, Liu Z. Food-specific IgGs Are Highly Increased in the Sera of Patients with Inflammatory Bowel Disease and Are Clinically Relevant to the Pathogenesis. *Intern Med.* 2018;57(19):2787-2798. doi: 10.2169/internalmedicine.9377-17.
217. Yadav V, Varum F, Bravo R, Furrer E, Bojic D, Basit AW. Inflammatory bowel disease: exploring gut pathophysiology for novel therapeutic targets. *Transl Res.* 2016;176:38-68. doi: 10.1016/j.trsl.2016.04.009.
218. Zinöcker MK, Lindseth IA. The Western Diet-Microbiome-Host Interaction and Its Role in Metabolic Disease. *Nutrients.* 2018;10(3):365. doi: 10.3390/nu10030365.

# Приложение 1. Анкета - опросник «Пищевая аллергия» страница 1.

Сумма  
баллов -

## АНКЕТА

(анамнестический скрининг «пищевая аллергия»)

Ф.И.О. ребенка: \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_ № ИБ \_\_\_\_\_

№ ИРК \_\_\_\_\_

Дата заполнения анкеты \_\_\_\_\_ 201\_ года

Пожалуйста, ответьте на вопросы, представленные ниже. Если «да», ставьте галочку, если «нет» - оставляйте поле пустым.

1. Имеются ли в семье какие-либо аллергические заболевания?(если да – укажите, какие)

- |                          |                              |   |
|--------------------------|------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | По линии матери _____        | 1 |
| <input type="checkbox"/> | По линии отца _____          | 1 |
| <input type="checkbox"/> | У братьев и/или сестер _____ | 1 |

2. Имеются ли в семье реакции на пищевые продукты?(если да – укажите, на какие)

- |                          |                              |   |
|--------------------------|------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> | По линии матери _____        | 1 |
| <input type="checkbox"/> | По линии отца _____          | 1 |
| <input type="checkbox"/> | У братьев и/или сестер _____ | 1 |

3. Есть ли у Вашего ребенка какие-либо аллергические заболевания?

Если «Да», то

- Укажите какие \_\_\_\_\_ 1-5 \*

- Укажите причинно-значимые аллергены (если выявлены) \_\_\_\_\_ 1-10 \*\*

- Укажите реакции на пищевые продукты (если есть) \_\_\_\_\_ 1-10 \*\*

\*АД – 3 балла, БА 1 балл, поллиноз – 1 балл, при наличии нескольких заболеваний – сумма баллов

\*\* БКМ – 3 балла, глютен-содержащие – 3 балла, остальные продукты – по 1 баллу

4. Вскармливание на первом году жизни

- |                          |   |        |  |
|--------------------------|---|--------|--|
| <input type="checkbox"/> | Грудное до _____ мес                    | 0-1*   |  |
| <input type="checkbox"/> | Введение молочных смесей с _____ мес    | 0-3**  |  |
| <input type="checkbox"/> | Введение молочного прикорма с _____ мес | 0-1*** |  |

\*<4 мес – 1 балл, \*\* до 1 мес – 3 балла, 1-3 мес – 2 балла, 3-6 мес -1 балл, старше 6 мес – 0 баллов

\*\*\*<6 мес – 2 балла, 6-10 мес – 1 балл, старше 10 мес – 0 баллов

5. Охарактеризуйте аппетит Вашего ребенка

- |                          |  |  |  |
|--------------------------|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> | Хороший, ест больше сверстников                                  | Отказ от молочных<br>продуктов<br>+ 5 баллов |  |
| <input type="checkbox"/> | Нормальный, ест почти всё  |  |  |
| <input type="checkbox"/> | Плохой, ест мало   |  |  |
| <input type="checkbox"/> | Избирательный. Укажите продукты, от которых ребенок отказывается |  |  |

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Анкета-опросник «Пищевая аллергия» страница 2.

6. Отмечались ли какие-либо из ниже перечисленных симптомов у Вашего ребенка на 1-м году жизни?

Если «Да», опишите симптомы более подробно, указав возраст их возникновения

- Высыпания на коже: \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_\_ мес
- Срыгивание: \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_\_ мес
- Колики: \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_\_ мес
- Запор: \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_\_ мес
- Кровь в стуле: \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_\_ мес
- Слизь (в значительном количестве) в стуле: \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_\_ мес
- Жидкий стул: \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_\_ мес
- Задержка прибавки массы тела: \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_\_ мес

Начало в возрасте  
< 6 мес – + 5  
баллов

Совпадение  
начала симптомов  
с введением БКМ  
+10 баллов

7. Присутствуют ли в рационе Вашего ребенка молочные продукты и продукты на основе молока? Если да, то как часто?

Продукт	Частота употребления продуктов и объем (или вес) порции			
	1 раз в день	1 раз в неделю	1 раз в месяц	Очень редко
Цельное молоко				
Йогурт (и/или кефир, простокваша, сметана)				
Творог				
Сыр				
Сливочное масло				
Каша/супы на молоке				
Говядина, телятина				

Ремиссия на фоне  
безмолочной  
диеты + 10 баллов

Отсутствие  
ремиссии на фоне  
приема молочных  
продуктов  
+ 5 баллов

Ремиссия на фоне  
приема молочных  
продуктов – 0  
баллов

8. Если исключены продукты, содержащие белок коровьего молока, то

- Укажите длительность безмолочной диеты \_\_\_\_\_
- Эффективность диеты (оцените по 5-бальной системе) \_\_\_\_\_
- Специальные смеси \_\_\_\_\_

9. Глютен-содержащий продукты (пшеница, рожь, овес, ячмень)

- Исключены \_\_\_\_\_
- Присутствуют в небольшом количестве \_\_\_\_\_
- Присутствуют в большом объеме \_\_\_\_\_

- Я не возражаю, чтобы результаты анкетирования были оценены врачом-диетологом и при необходимости консультации готов(а) ответить на дополнительные вопросы по телефону:

№ телефона \_\_\_\_\_

Подпись \_\_\_\_\_

ФИО (полностью) \_\_\_\_\_