

*На правах рукописи*

Гордеева Ирина Григорьевна

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

3.1.21. - Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Макарова Светлана Геннадиевна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
заведующая кафедрой диетологии и нутрициологии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
дополнительного профессионального образования  
«Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Сорвачева Татьяна Николаевна**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры госпитальной педиатрии № 2  
педиатрического факультета  
федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего образования  
"Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н.И. Пирогова"  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

**Бельмер Сергей Викторович**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » « \_\_\_\_\_ » 2023 года в « \_\_\_\_ » часов на  
заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»  
Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»  
Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на  
сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » « \_\_\_\_\_ » 2023 года

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор РАН

**Винярская Ирина Валериевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы**

Проблема выбора оптимальной тактики ведения детей с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) - болезнью Крона (БК), язвенным колитом (ЯК), и недифференцируемым колитом не теряет свою актуальность. Недостаточность питания и задержка роста являются частыми внекишечными проявлениями ВЗК в детском возрасте, и особенно характерны для пациентов с БК (Selbuz S. et. al., 2020), могут наблюдаться как в дебюте заболевания, так и в стадии ремиссии (клинические рекомендации «Язвенный колит», 2018). Причинами недостаточности питания у пациентов являются снижение всасывательной способности слизистой оболочки из-за воспалительного процесса или резекции части кишечника; снижение аппетита или отказы от приема пищи из-за возникающих после еды болей в животе, метеоризма, тошноты (Cucinotta U. et. al., 2021; Kaenkumchorn T. et. al., 2019) с одновременно повышенными потерями нутриентов (Bischoff S.C. et. al., 2022). На этом фоне неоправданное ограничение диеты, неправильно составленный рацион при ВЗК может усугублять дефицит макро- и микронутриентов (Sasson A.N. et. al., 2022).

Вовлечение желудочно-кишечного тракта в патологический процесс стало основанием для большого количества исследований, изучающих взаимосвязи между питанием и ВЗК, как с точки зрения профилактики ВЗК, так и для разработки стратегии лечения с учетом различных форм пищевой гиперчувствительности. Сходство клинической картины ВЗК и гастроинтестинальных форм пищевой аллергии (ПА) затрудняет ее диагностику у больных с данной патологией. 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) – пищевая непереносимость, связанная с неполным расщеплением лактозы (молочного сахара) в тонкой кишке ферментом лактазой, локализованным в мембране щеточной каймы кишечного эпителия (Мухина Ю.Г. с соавт., 2006; Jasielska M. et. al., 2022). Поскольку непереносимость лактозы характеризуется 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 (Walsh J. et. al., 2016; Goodwin A. et. al., 2018). К настоящему моменту в литературе есть лишь единичные исследования по изучению распространенности ЛН среди пациентов с ВЗК, которые опираются только лишь на клинические симптомы и данные функциональной диагностики (Pawłowska K. et. al., 2015). При этом отсутствуют данные генетических исследований в отношении первичной ЛН у детей с ВЗК в Российской Федерации.

В существующих рекомендательных документах по диетотерапии при ВЗК (Miele E. et. al., 2018; Agrawal M. et.al., 2021) подробно изложены принципы организации питания детей при высокой активности заболевания, в острый период, когда речь идет о парентеральном, а затем и энтеральном питании. В период ремиссии ставится вопрос о расширении рациона в рамках индивидуальной диеты, которая не вызывала бы у него обострения заболевания, 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 (Laing B.V., et. al.,

2019; Miele E. et. al., 2018). Элиминация отдельных продуктов из питания детей должна быть обоснованной, поскольку неоправданное назначение ограничивающих диет влечет за собой неоправданные нутритивные риски. Поэтому актуальным является разработка клинико-диагностических алгоритмов, позволяющих определить наличие или отсутствие различных форм пищевой гиперчувствительности у пациентов с ВЗК, в том числе ЛН и АБКМ, и осуществить персонализацию диетологических подходов у детей с БК и ЯК в ремиссии или с низкой степенью активности заболевания.

### **Степень разработанности темы**

Согласно позиционному документу ESPGHAN от 2018 года (Miele E. et. al., 2018), 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 (Miele E. et. al., 2018) 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 (Laing V.B., et. al., 2019; Miele E. et. al., 2018). 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 разработкой подхода к персонализированному диетологическому сопровождению 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 (LIQT) 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 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 полиморфного 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 фекального кальпротектина.

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 работы в практику**

Результаты работы внедрены в клиническую практику гастроэнтерологического отделения Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», а также в педагогический процесс кафедры педиатрии и детской ревматологии КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личное участие автора в получении научных результатов**

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по данной научной проблеме, определены цель и задачи научной работы, положения, выносимые на защиту, разработан дизайн. Автором проведен сбор необходимых данных, экспресс-диагностика гиполактазии, а также непосредственное участие в

проведении генетических и морфологических исследований, подготовке базы данных пациентов, осуществлении ее обработки, анализа и интерпретации полученных результатов с написанием публикаций и подготовкой докладов по теме диссертационной работы.

#### **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. 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 Anthro 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 клинико-лабораторных диагностических алгоритмов персонализирована диетотерапия детей с воспалительными заболеваниями кишечника в ремиссии или с низкой степенью активности и оценена их эффективность. Статистические методы использовались в соответствии с принципами доказательной медицины.

#### **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 значимо 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 клинико-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 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.

#### **Апробация работы**

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), 51st 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), 52st Annual Meeting ESPGHAN (5-8 июня 2019 г, г. Глазго, Шотландия); 9th 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 печатных работ, включая 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, и получено 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 191 странице печатного текста и 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Работа выполнена в период с 2015 по 2023 год в ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России (директор – профессор, заслуженный врач РФ Фисенко А.П.) на базе отдела профилактической педиатрии Центра профилактической педиатрии (начальник Центра профилактической педиатрии, д.м.н. Макарова С.Г.). Обследование пациентов выполнялось в гастроэнтерологическом отделении Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей (начальник центра, 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 выполнены в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии лабораторного отдела (заведующая отделением – к.м.н. Алябьева Н.М.), инструментальные исследования в отделении эндоскопических исследований (заведующий отделением, д.м.н. – Лохматов М.М.), морфологические исследования - в патологоанатомическом отделении (заведующий отделением – Куликов К.А.) НИИ педиатрии им. Г.Н.Сперанского ФГАУ "НМИЦ здоровья детей" Минздрава России. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (протокол № 9 от 18.12.2015 г.).

Согласно дизайну (рисунок 1), в исследование включено 376 детей (176 детей с ВЗК (группа 1): 89 детей с болезнью Крона (подгруппа 1А) и 87 детей с язвенным колитом (подгруппа 1Б); для валидации опросника - 100 детей с подтвержденной аллергией на белок коровьего молока (группа 2) и 100 детей без ВЗК и проявлений пищевой аллергии в анамнезе (группа 3)).

### **Клинические методы исследования**

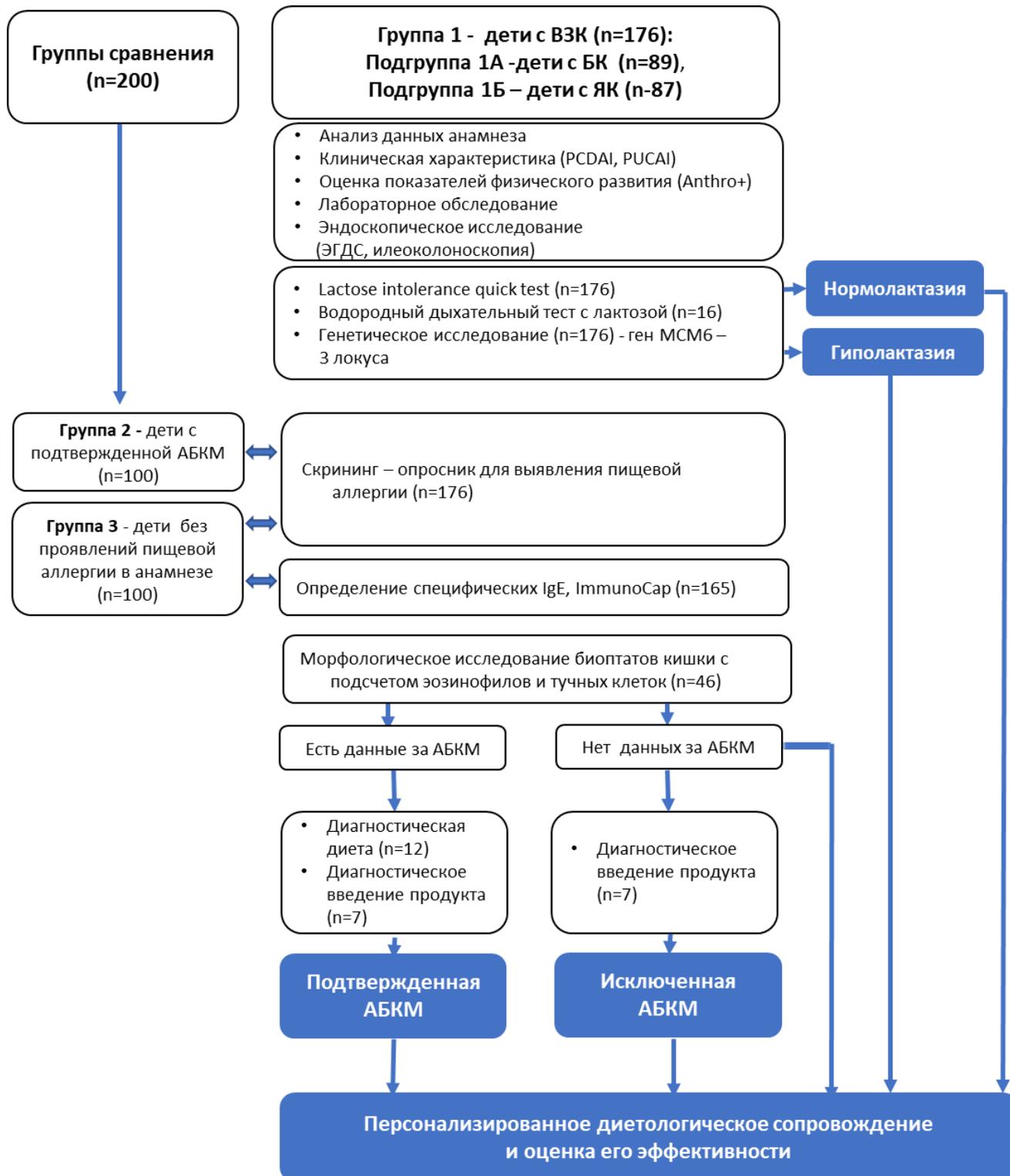
Диагноз БК и ЯК устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза и результатов клинико-лабораторных, биохимических, иммунологических, эндоскопических и морфологических, инструментальных методов обследования, в соответствии с клиническими рекомендациями. Для определения клинической активности БК использовался педиатрический индекс активности болезни Крона (Pediatric Crohn's Disease Activity Index - PCDAI). Клиническую ремиссию расценивали при сумме баллов не более 10; низкую активность - 11-30 баллов. Клиническую активность ЯК определяли по педиатрическому индексу активности (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index - PUCAI). Клиническая ремиссия при ЯК – менее 10 баллов, минимальная активность (легкая атака) 10-34 балла.

**Оценку физического развития** детей проводили по «Нормам роста детей, разработанным ВОЗ», для расчета Z-score использовали компьютерную программу WHO Anthro или WHO Anthro Plus.

Для скрининговой оценки наличия или отсутствия ПА у детей с ВЗК проводили **анкетирование** с использованием разработанной анкеты-опросника «Пищевая аллергия» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620864, дата государственной регистрации в реестре баз данных от 27.05.2020).

В рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с ВЗК проводились **клинический анализ крови**, биохимическое исследование крови, оценка состояния гуморального звена иммунитета, гемостаза.

**Уровень фекального кальпротектина** определяли в образцах кала иммунохроматографическим методом BUHLMANN Calprotectin ELISA с использованием экспресс-анализатора BUHLMANN Quantum Blue®.



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

**Водородный дыхательный тест с лактозой** проводился для определения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе с помощью портативного монитора Gastrolyzer.

**Определение уровня sIgE** к пищевым аллергенам коровьего молока, пшеницы, а также к фракциям белка коровьего молока (казеин,  $\alpha$ -лактальбумин, бета-лактоглобулин, бычий сывороточный альбумин в сыворотке крови проводилось с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250.

**Генетические методы.** Анализ генотипов полиморфных вариантов *c.1917+226G>A* (rs145946881), *c.-22018C>T* (rs182549) и *c.1917+329C>G* (rs41525747) гена *MCM6* проводили с использованием метода ПЦР в режиме реального времени на приборе StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, США). Генотипы были валидированы с помощью секвенирования по Сэнгеру. Анализ данных проводили в программе Geneious Prime (Biomatters, Новая Зеландия).

**Эндоскопические методы** осуществлялись в рамках рутинного обследования: эзофагогастродуоденоскопия - с использованием гибких эндоскопов (видеогастродуоденоскопа OLYMPUS ESG-100), илеоколоноскопия - с помощью видеоколоноскопов Fujinon EVE E400 PROCESSOR.

**Экспресс-тест активности лактазы** - Lactose Intolerance quick test (BIONIT HealthCare, Finland) проводился в биоптате тонкой кишки непосредственно после биопсии.

**Морфогистологическое исследование** биоптатов толстой кишки осуществлялось с использованием микроскопа Nikon ECLIPSE Ni (Nikon). Подсчет эозинофилов и тучных клеток проводился в программе NIS-Elements BR.

**Диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта** осуществлялось под контролем клинических симптомов и уровня фекального кальпротектина.

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., США) версия 26.0. Для описания мер центральной тенденции использовались медиана (Me), а также 25-й и 75-й процентиля. Сравнение двух независимых групп по количественным признакам осуществляли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения трех и более групп использован метод Краскела-Уоллиса, при выявлении достоверных различий применяли попарный post-hoc анализ. 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 вычисления чувствительности и специфичности анкеты 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Общая клиническая характеристика группы детей**

В основную группу вошли 176 детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности болезни в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев. Клиническая характеристика группы представлена в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1. 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)
• 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]	

**Таблица 2. 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>

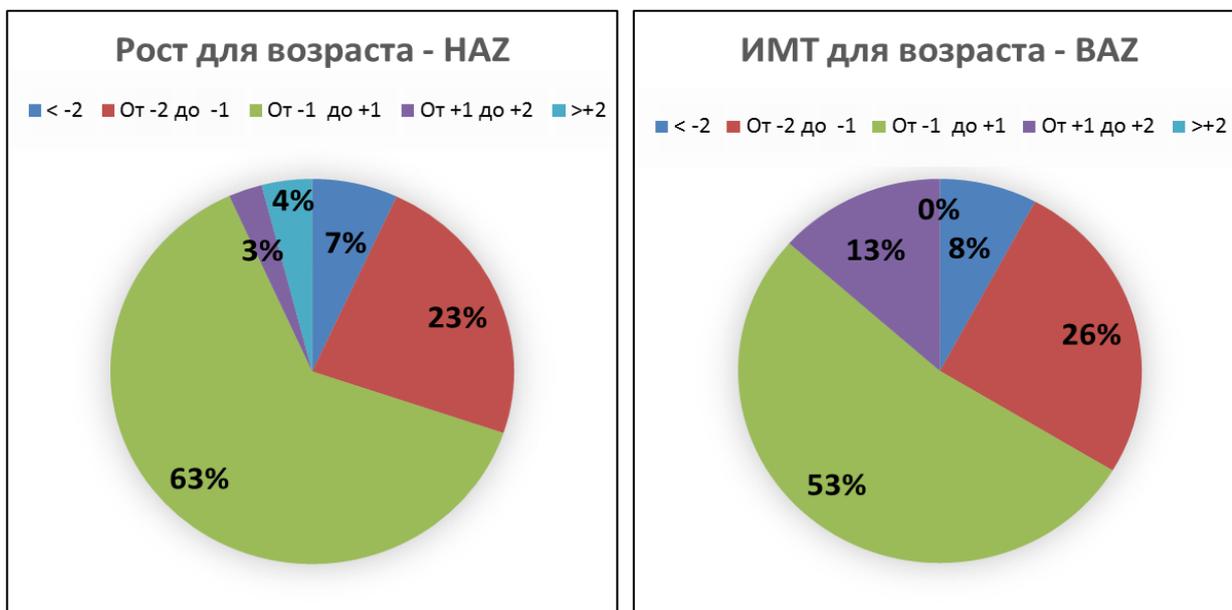
На основании анализа антропометрических данных детей с БК у 23 (25,8%) детей отмечалась легкая, у 4 (4,5%) - умеренная и у 3 (3,4%) тяжелая степень белково-энергетической недостаточности, задержка роста – у 7% пациентов (рисунок 2). У пациентов с ЯК показатель ВАЗ у 4 (4,6%) детей соответствовал критериям тяжелой недостаточности питания ( $<-3$ ), у 6(6,9%) детей – недостаточности питания умеренной степени ( $-3<-2$ ), у 24 (27,6%) детей – легкой степени (рисунок 3).

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 3), хотя в целом белково-энергетическая недостаточность у больных с ЯК встречалась чаще (38,8%), чем у больных с БК (33,6%).

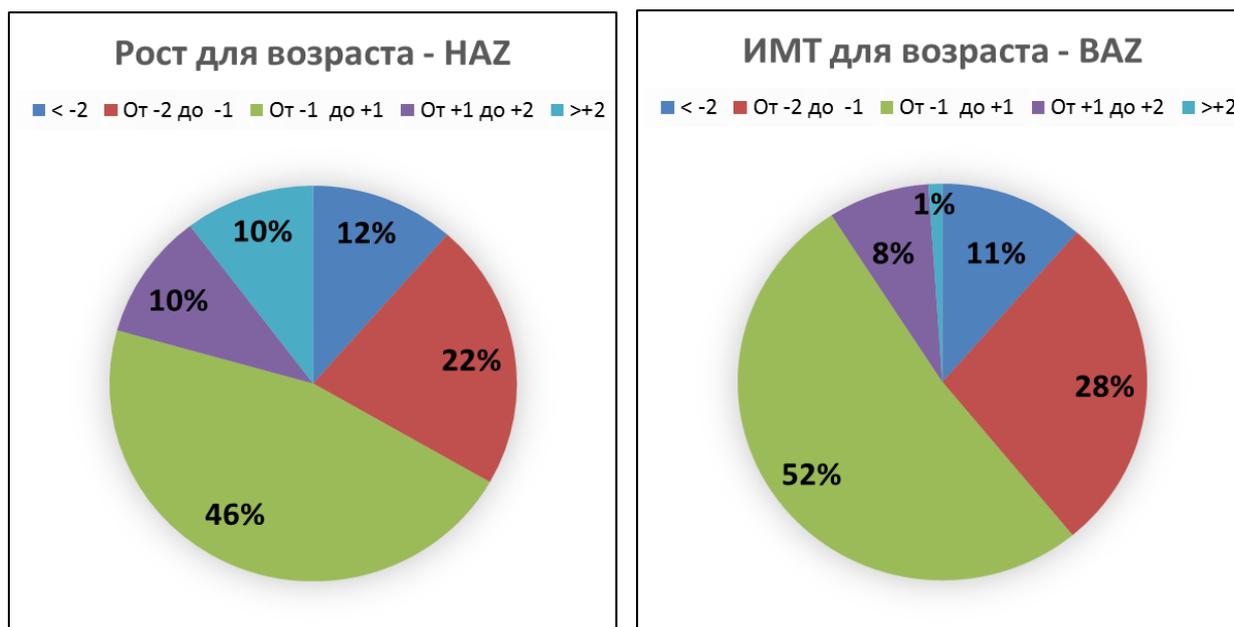
**Таблица 3. Сравнение выявленных отклонений в показателях физического развития у детей с болезнью Крона и детей с язвенным колитом**

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 2. Показатели физического развития детей с Болезнью Крона**



**Рисунок 3. Показатели физического развития детей с язвенным колитом**

#### **Диагностика гиполактазии и анализ генотипов полиморфных маркеров rs182549, rs145946881 и rs41525747 гена MCM6**

По результатам качественного экспресс-теста активности лактазы гиполактазия была выявлена у 64,2% пациентов. 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 4).

Ассоциации вариантов *c.1917+329C>G* (rs41525747) и *c.1917+226G>A* (rs145946881) гена *MCM6* с ЛН у больных с ВЗК не обнаружено.

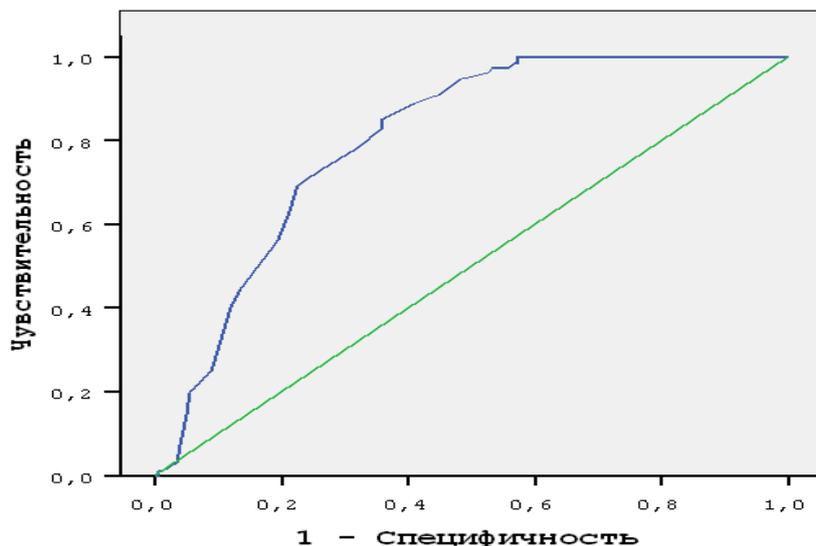
**Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs41525747 и rs145946881 гена MCM6 в группах больных с ВЗК**

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		

### Диагностика пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации

В результате 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 была статистически значимо выше, чем в группе детей с АБКМ. С помощью применения метода ROC-кривых было выявлено пороговое значение баллов анкеты, отделяющих пациентов с подозрением на АБКМ (точка cut-off), которое соответствовало 55 баллов (рисунок 4).

ROC Кривая



**Рисунок 4. Диагностические характеристики разработанной анкеты, оцененные с помощью метода ROC-кривых с оценкой площади (AUC)**

При сумме баллов равной или превышающей данное значение прогнозировался высокий риск наличия скрытой формы ПА. Чувствительность и специфичность метода составили 79% и 74%, соответственно. По результатам анкетирования 55 и более баллов имели 68 (38,6%) детей с ВЗК, в том числе 47 (52,8%) детей с БК и 21 (24,1%)

ребенок с ЯК, при этом превышение баллов анкеты у детей с БК встречалось статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ).

При проведении корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции  $r_s$  Спирмена не было выявлено связи суммы баллов по анкете с уровнями  $sIgE$  к белкам коровьего молока по результатам Immunosar, что говорит о том, что наличие АБКМ у детей с ВЗК может быть опосредовано не-IgE-зависимыми механизмами. Также не выявлено связи классов антител субкласса G4 с наличием клинических реакций на определенные продукты, с уровнем IgE к соответствующим аллергенам, баллами опросника и числом эозинофилов и тучных клеток в биоптатах.

В дальнейшем 12 детям с учетом данных клинико-лабораторного обследования для подтверждения или исключения диагноза АБКМ согласно протоколам ведения детей с АБКМ была назначена диагностическая безмолочная диета и/или диагностическое введение молочных продуктов.

### Анализ результатов морфологического исследования биоптатов кишечника

Средние количества эозинофилов и тучных клеток в биоптатах различных отделов кишечника при БК и ЯК представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Среднее число эозинофилов и тучных клеток в биоптатах разных отделов кишечника при БК и ЯК**

	Подвздошная (1)	Слепая (2)	Восходящая ободочная (3)	Поперечно ободочная (4)	Нисходящая ободочная (5)	Сигмовидная (6)	Прямая (7)	Р, Фридмана*	Р, Уилкоксона*
<b>Эозинофилы</b>									
<b>БК</b>	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>0,00</b> <b>1*</b>	<b>**</b>
<b>ЯК</b>	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]	0,09 3	-
р Манна-Уитни	р>0,05					<b>0,026*</b>	<b>0,03*</b>	-	-
<b>Тучные клетки</b>									
<b>БК</b>	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]	0,25 7	-
<b>ЯК</b>	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]	0,47 2	-
р Манна-Уитни	р>0,05								-

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

\*\*  $p_{1-2}=0,03$ ,  $p_{2-3}=0,007$ ,  $p_{2-4}=0,014$ ,  $p_{2-6}=0,001$ ,  $p_{2-7}<0,001$ ,  $p_{-7}=0,044$ ,  $p_{5-6}=0,023$ ,  $p_{5-7}=0,03$

При болезни Крона выявлена прямая статистически значимая корреляция высокой силы между средним числом тучных клеток в биоптате и суммой баллов (таблица 6). Инфильтрация кишечника тучными клетками оказалась более характерной

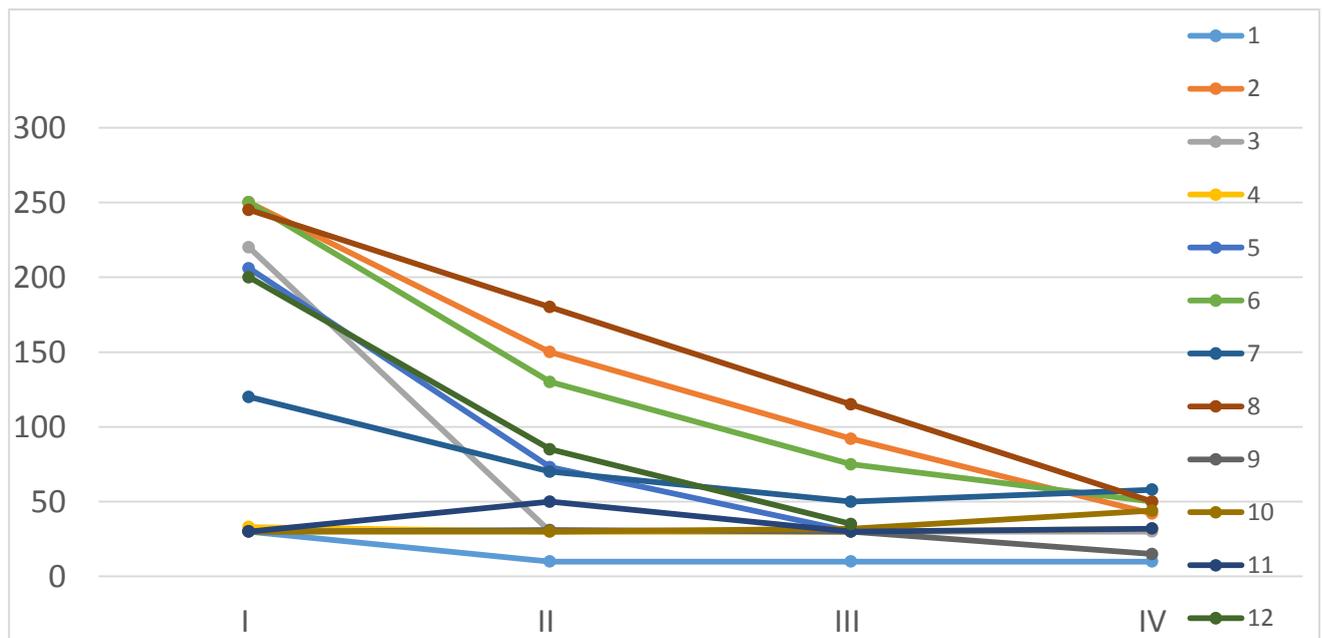
для детей с БК и во всех случаях сочеталась с наличием сопутствующей аллергической патологией или симптомами ПА в анамнезе. Средний балл опросника у детей с высоким числом тучных клеток в 91% наблюдений превышал «cut-off» 55 баллов.

**Таблица 6. 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>

### Диетодиагностика и персонализированная диетотерапия при пищевой аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности у детей с ВЗК

С целью исключения или подтверждения АБКМ на фоне элиминационной диеты отобранным по результатам анкетирования детям проводилась динамическая оценка не только клинической симптоматики, но и уровней фекального кальпротектина, снижение активности которого было отмечено у всех пациентов уже через 1 месяц соблюдения безмолочной диеты (рисунок 5).



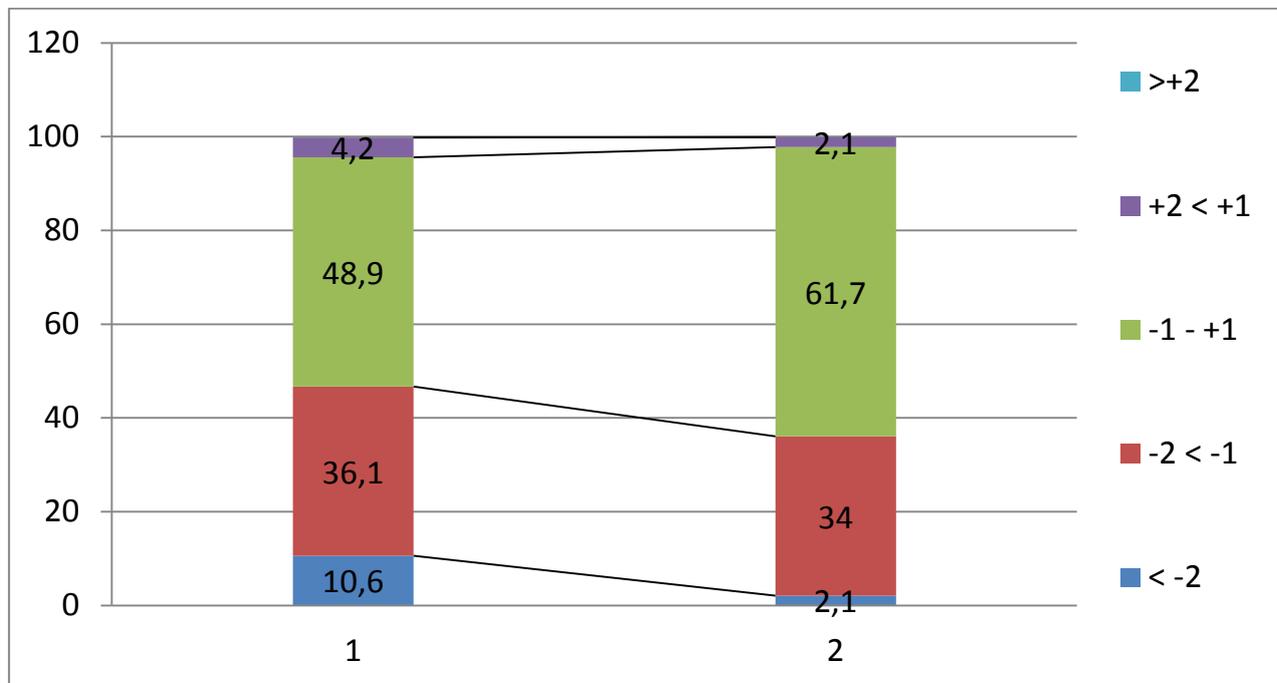
**Рисунок 5. Индивидуальные уровни фекального кальпротектина в динамике на фоне безмолочной диеты у пациентов с ВЗК и АБКМ\***

Для решения вопроса о расширении рациона питания было отобрано 7 пациентов с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности 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. У 6 пациентов на фоне введения в рацион молочных продуктов проявлений ПА и обострений основного заболевания не отмечалось и уровни фекального

кальпротектина находились в пределах референсных значений. Одному пациенту по результатам диетодиагностики продолжена безмолочная диета.

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 специализированных продуктов на молочной основе, молока, кисломолочных продуктов, безлактозного молока 79 детям (6 пациентам ранее соблюдавшим безмолочную диету и 73 пациентам, из рациона которых было исключено цельное молоко).

В 47 случаях удалось довести объем молока и молочных продуктов до рекомендованных возрастных объемов. В качестве продуктов для нутритивной поддержки использовались лечебные смеси. В результате в этой группе детей отмечено улучшение показателей нутритивного статуса. На рисунке 6 представлена динамика z-score BAZ на фоне расширения рациона за счет включения достаточных объемов молочных продуктов и специализированных смесей - было отмечено увеличение процента детей нормальными показателями BAZ с 48,9% до 61,7% за счет снижения числа детей с недостаточностью питания.



**Рисунок 6. Процент детей с гиполактазией с различными показателями индекса массы тела для возраста (z-score BAZ) до расширения рациона и через 3 мес на фоне расширения рациона**

Таким образом, на основании полученных данных разработаны клинико-лабораторные диагностические алгоритмы выявления аллергии к молочным белкам и лактазной недостаточности детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности (рисунок 7). Включение разработанных алгоритмов в тактику ведения этой категории пациентов позволило осуществить персонализированный подход к формированию рационов и оптимизировать диетологическое сопровождение детей, что сопровождалось улучшением показателей нутритивного статуса.

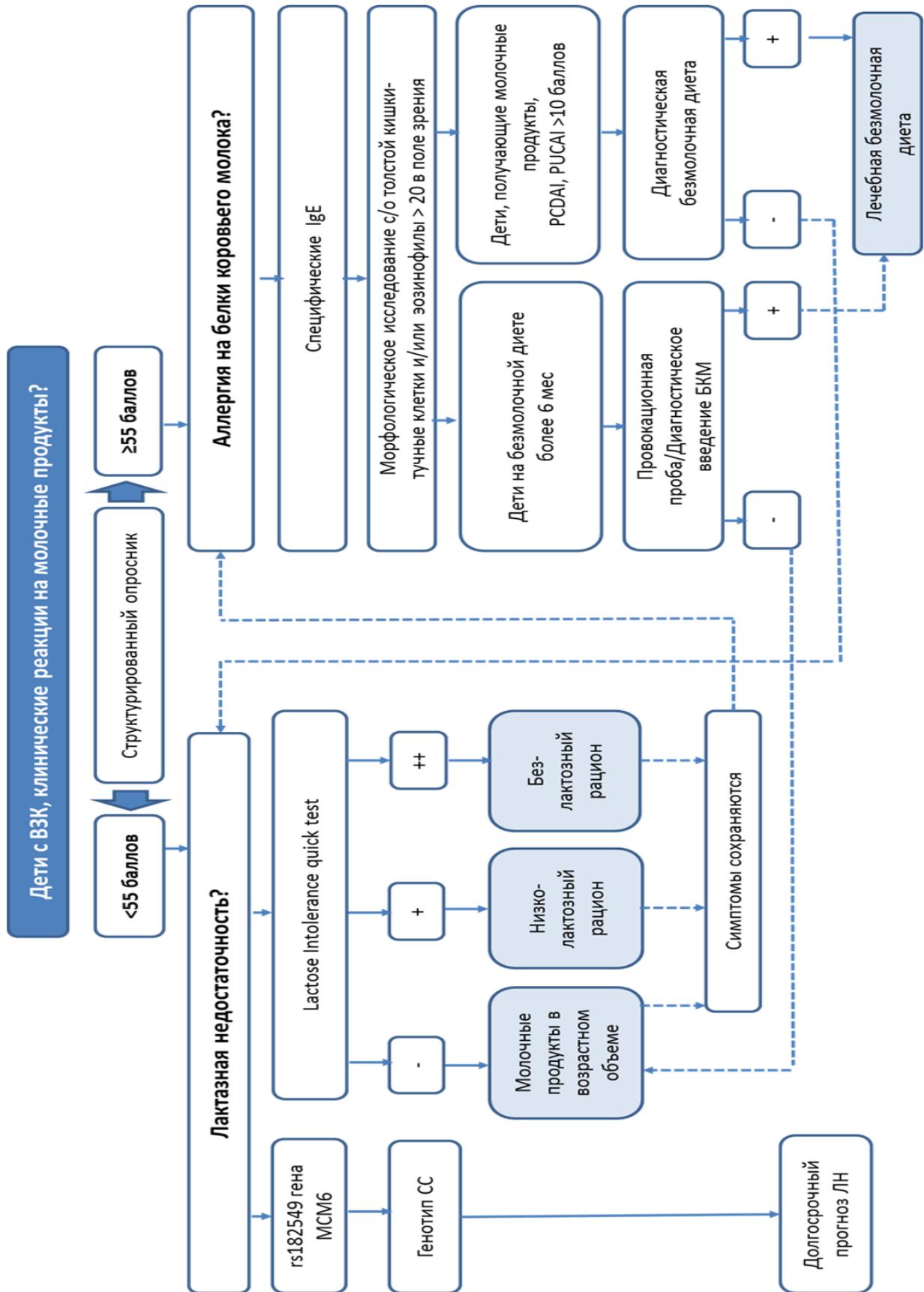


Рисунок 7. Алгоритм диагностики аллергии к белкам коровьего молока и лактазной недостаточности у детей с ВЗК в ремиссии или с низкой степенью активности

## 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 активности. 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 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, 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 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.

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

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-143-148
2. Макарова С.Г., Гордеева И.Г., Сурков А.Н. Воспалительные заболевания кишечника и пищевая аллергия: патогенетические и клинические параллели. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100 (1): 112-119. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-112-119.
3. 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. doi: 10.336678/2078-5631-2022-16-70-75
4. 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. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-179-189
5. Макарова С.Г., Фисенко А.П., Гордеева И.Г., Потапов А.С., Лебедева А.М. Питание, нутригенетика и нутригеномика при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. Медицинский оппонент. 2022; 1(17): 13-18.
6. 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 о регистрации базы данных 2020620864, 27.05.2020. Заявка № 2020620717 от 20.05.2020
7. Гордеева И.Г., Намазова-Баранова Л.С., Комарова Е.В., Лохматов М.М., Макарова С.Г. Лактазная недостаточность у детей с патологией желудочно-кишечного тракта. Сборник материалов XI Российского форума «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург-2017». 2017:19-20. ISBN 978-5-9906621
8. Gordeeva IG, Namazova-Baranova L.S., Komarova E.V., Lokhmatov M.M. Lactase deficiency in children with digestive tract pathology. Arch. Dis. Child. 2017; 102(S2): A130-131. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313273.336>
9. Makarova S., Gordeeva I., Namazova-Baranova L., Vishneva E., Komarova E., Lokhmatov M., Surkov A. Cow's milk allergy and lactose malabsorption in children with inflammatory bowel diseases. Allergy. 2018; 73 (S105): 845
10. 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
11. Gordeeva I., Namazova-Baranova L.S., Makarova S.G., Surkov A.N., Lokhmatov M.M., Roslavtseva E.A. Lactase deficiency in children with inflammatory bowel disease (IBD). Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2018; 66(S2): 561

12. Гордеева И.Г. Диагностика гиполактазии и оценка генотипа полиморфного маркера rs182549 гена mcm6 у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Педиатрическая фармакология. 2019; 16(1): 46-47

13. Gordeeva I., Makarova S., Savostyanov K., Namazova-Baranova L., Pushkov A., Golubova D., Surkov A., Golubova M. Allergy-focused history questionnaire and assessment of genotype of polymorphic marker rs182549 in MCM6 gene allow to optimize the diet for children with inflammatory bowel disease. В книге: Гармонизация подходов к фармацевтической разработке. Сборник тезисов II Международной научно-практической конференции. 2019: 22-25

14. Makarova S., Gordeeva I. The use of allergy-focused history questionnaire allows to suspect cow's milk allergy in children with inflammatory bowel diseases. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2019. Т. 68. № S1. с. 569

15. Gordeeva I., Makarova S., Savostyanov K., Namazova-Baranova L., Pushkov A., Golubova D., Surkov A., Ereshko O., Golubova M. Allergy-focused history questionnaire and assessment of genotype of polymorphic marker rs182549 in MCM6 gene allow to optimize the diet for children with inflammatory bowel disease. Archives of disease in childhood. 2019; 104 (S3): A100-101

16. Gordeeva I.G., Makarova S.G., Chernicov V.V., Surkov A.N. Comparative analysis of the number of eosinophils and mast cells in the colon biopsies of children with IBD. Allergy. 2021. Т. 76. № S110. С. 347.

17. Гордеева И.Г., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Ясаков Д.С. Эозинофилы и тучные клетки слизистой оболочки кишечника у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и коморбидной пищевой аллергией. Российский педиатрический журнал. 2022. 25(4): 253-254. doi:10.46563/1560-9561-2022-25-4-242-292

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБКМ – аллергия на белок коровьего молока

БК - болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ЛН – лактазная недостаточность

ПА - Пищевая аллергия

ПЦР - Полимеразная цепная реакция

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

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

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

IgE - Иммуноглобулин E

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

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

rs Спирмена - Коэффициент корреляции Спирмена

sIgE - Специфический иммуноглобулин E