



МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АМИНОКИСЛОТНЫХ СМЕСЕЙ

ПРОЕКТ



Москва
ПедиатрЪ
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
МЕТОДОЛОГИЯ	4
ГЛАВА 1. ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ	5
Аллергия к белкам коровьего молока	5
Диагностическая элиминационная диета	7
Неполное разрешение симптомов АБКМ при применении высокогидролизированных смесей (ВГС)	8
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ	9
МНОЖЕСТВЕННАЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ	9
Не-IgE-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ	10
Индукцированный пищевыми белками энтероколит (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome — FPIES)	11
АНАФИЛАКСИЯ	12
ЗАДЕРЖКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ	12
ГЛАВА 2. ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	15
Эозинофильный эзофагит	15
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	15
Воспалительные заболевания кишечника	19
<i>Болезнь Крона</i>	19
<i>Язвенный колит</i>	22
Хирургическая патология желудочно-кишечного тракта	24
<i>Перитонит</i>	24
<i>Хронический панкреатит</i>	25
Синдром короткой кишки	27
<i>Хроническая гастроинтестинальная фистула</i>	30
<i>Пострезекционный синдром</i>	31
<i>Инициальное энтеральное питание после парентерального</i>	32
ГЛАВА 3. ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	35
Детский церебральный паралич	35
Муковисцидоз	36
Рефрактерная целиакия	42
Аутизм (Расстройства аутистического спектра)	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	46
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	47

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБКМ** — аллергия на белки коровьего молока
АКС — аминокислотные смеси
БК — болезнь Крона
БКМ — белок коровьего молока
ВГС — высокогидролизованные смеси
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГА — гипоаллергенный
ГКС — глюкокортикостероиды
ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДЦП — детский церебральный паралич
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИФА — иммуноферментный анализ
МВ — муковисцидоз
ПА — пищевая аллергия
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ПП — парентеральное питание
ПРС — пострезекционный синдром
РАС — расстройства аутистического спектра
РЦ — рефрактерная целиакия
СДИО — синдром дистальной интестинальной обструкции
СКК — синдром короткой кишки
СЦТ — среднепочечные триглицериды
ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа
ЭоЭ — эозинофильный эзофагит
ЭП — энтеральное питание
ЯК — язвенный колит
BSACI — Британское общество аллергии и клинической иммунологии
CFRD — сахарный диабет, ассоциированный с муковисцидозом
EAACI — Европейская академия алергологии и клинической иммунологии
EATCL — энтеропатия, ассоциированная с Т-клеточной лимфомой
ESPGHAN — Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов
FPIES — Индуцированный пищевыми белками энтероколит
GMFCS — система классификации больших моторных функций
IgE — иммуноглобулин класса E
sIgE — специфические антитела класса иммуноглобулина E
Th2 — Т-хелперные лимфоциты 2-го типа
SCORAD — шкала тяжести атопического дерматита
УНТ — ультравысокая температурная обработка

ВВЕДЕНИЕ

В настоящих рекомендациях приводятся современные подходы к использованию сбалансированных детских смесей, предназначенных для вскармливания и коррекции рациона детей, страдающих различными формами аллергии на белки коровьего молока. В рекомендациях не обсуждаются смеси с измененным аминокислотным составом, предназначенные для больных с нарушениями обмена аминокислот (например, с фенилкетонурией).

4

МЕТОДОЛОГИЯ

Для составления методических рекомендаций были проанализированы следующие виды источников информации: результаты клинических и лабораторных исследований, научные статьи, систематические обзоры, различные национальные руководства и методические рекомендации. Кроме этого, учитывались согласительные документы таких международных профессиональных ассоциаций, как Американская академия аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)), Британское общество аллергии и клинической иммунологии (British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)), Всемирная организация аллергии (World Allergy Organization (WAO)), Европейская ассоциация аллергии и клинической иммунологии (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)), Европейское общество детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)). В анализ включалась научная литература только на английском и русском языках. Для поиска публикаций

использованы базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed, а также Кохрейновская библиотека. Для анализа доказательств использовались такие методы, как обзоры опубликованных метаанализов и систематические обзоры с таблицами доказательств. Глубина поиска составила 25 лет. В анализ включались статьи и публикации, оценивающие эффективность использования аминокислотных смесей при различных патологических состояниях, а также их сравнение с другими формулами. Публикации по фармакоэкономике были рассмотрены, но отдельно фармакоэкономический анализ не проводился, так как общая стоимость терапии может сильно различаться в каждом конкретном случае и зависит от многих факторов, помимо стоимости смеси. Исследования, оценивающие эффективность незарегистрированных смесей, не включались в текущий обзор. Все источники информации были оценены экспертным советом, а также дополнительно независимыми экспертами. Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Пищевая аллергия

АЛЛЕРГИЯ К БЕЛКАМ КОРОВЬЕГО МОЛОКА

Пищевая аллергия относится к реакциям пищевой гиперчувствительности и, согласно современному определению, включает различные типы иммунных реакций — как реакции I типа, так и клеточные реакции [135].

Пищевая аллергия — 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) [135].

В роли пищевых аллергенов могут выступать любые вещества, стимулирующие выработку IgE или клеточный иммунный ответ.

В последние годы наблюдается увеличение распространенности пищевой аллергии, которая в развитых странах может достигать 10%. Наиболее значимыми пищевыми аллергенами в педиатрической практике являются белки коровьего молока, куриное яйцо, орехи, соя, пшеница, рыба [135].

Белок коровьего молока (БКМ) — ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста. Аллергия к белкам коровьего молока — это самая частая форма пищевой аллергии у детей раннего возраста. Ее распространенность составляет от 1,9 до 4,9%. Пик заболеваемости истинной аллергией к БКМ приходится на первый

год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей [55]. В дальнейшем — к 5 годам — примерно у 80% больных развивается толерантность: соответственно, к возрасту 6 лет заболеваемость снижается до показателя менее 1% [32].

Практически любой белковый компонент молока способен вызвать сенсibilизацию, но наиболее часто это: β -лактоглобулин, α -лактальбумин, бычий сывороточный альбумин и γ -глобулин, а также α - и β -казеины [137].

Протеины коровьего молока имеют высокую степень сходства аминокислотной последовательности (> 80%) с белками молока овец и коз, ввиду чего молоко данных животных обладает клинически значимой (> 90%) перекрестной реактивностью [137]. При этом козье молоко может выступать в роли самостоятельного аллергена и вызывать тяжелые реакции у пациентов, устойчивых к коровьему молоку [84, 155]. Низкая перекрестная реактивность БКМ (< 5%) была отмечена в отношении молока верблюда и осла [137]. Известно, что бычий сывороточный альбумин является причиной реакций на телятину и говядину у больных с АБКМ, в то же время α -лактальбумин имеет перекрестно-связывающие детерминанты с овальбумином куриного яйца [137].

Основными аллергенными протеинами являются казеин (Bos d 8) и β -лактоглобулин (Bos d 5), обуславливающие развитие персистирующей аллергии на молоко, в том числе кипяченое. Наличие sIgE к α -лактоглобулину (Bos d 4), бычьему альбумину (Bos d 6) или

бычьему иммуноглобулину (Bos d 7), при отсутствии чувствительности к основным аллергенам белкам (Bos d 8 и Bos d 5), может сопровождаться переносимостью молочного белка, подвергнутого высокотемпературной обработке (например, в составе выпечки), а также улучшает прогноз развития толерантности к БКМ.

Все белки коровьего молока могут попадать в грудное молоко из рациона матери [11, 75, 120, 152].

Большое значение в патогенезе аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) у детей раннего возраста имеет вскармливание молочными смесями, приводящее к чрезмерному поступлению чужеродного белка, что на фоне незрелости кишечного барьера и иммунного ответа приводит к ранней сенсибилизации к БКМ. Однако и у детей на грудном вскармливании также может развиваться клинически значимая аллергия к БКМ за счет проникновения пищевых белков в грудное молоко [135].

Современная классификация проявлений АБКМ основана на клинико-иммунологическом принципе [33, 137].

Состояния, связанные с IgE-опосредованными реакциями на белок коровьего молока.

- I. Системные IgE-опосредованные реакции (анафилаксия)
 - A. Реакции немедленного типа
 - B. Отсроченные реакции
- II. IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции
 - A. Оральный аллергический синдром
 - B. Гастроинтестинальные реакции немедленного типа
- III. IgE-опосредованные респираторные реакции
 - A. Астма или ринит после употребления в пищу молока
 - B. Астма или ринит после попадания БКМ в дыхательные пути
- IV. IgE-опосредованные кожные реакции
 - A. Реакции немедленного типа
 1. Острая крапивница или ангиоотек

2. Контактная крапивница
- B. Отсроченные реакции
- Атопический дерматит

Состояния, связанные с не-IgE-опосредованными и смешанными реакциями на белок коровьего молока.

- I. Атопический дерматит
 - A. Реакции немедленного типа
 - B. Отсроченные реакции
- II. Не-IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции
 - Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
 - Дисфагия (крикофарингеальный спазм)
 - Пилороспазм
 - Аллергический эозинофильный эзофагит
 - Индуцированная БКМ энтеропатия
 - Запоры
 - Колики
 - Индуцированные БКМ гастроэнтероколит и проктоколит
- III. Не-IgE-опосредованные респираторные реакции
 - Синдром Гейнера

Дебют заболевания чаще всего развивается на первом году жизни, когда потребность в грудном молоке или адаптированной смеси является наиболее значимой. Учитывая то, что наиболее эффективным методом лечения АБКМ на сегодня является полная элиминация молочных белков из питания ребенка на определенный период (не менее 6 месяцев), такие пациенты нуждаются в организации безмолочной диеты.

Детям на грудном вскармливании рекомендовано полностью сохранить в питании грудное молоко, при этом матери должна быть организована полностью безмолочная сбалансированная диета.

При отсутствии или недостатке грудного молока в питании детей с АБКМ используется адаптированная лечебная смесь, сба-

лансированная по нутритивному составу соответственно возрасту и не вызывающая аллергических реакций [153]. При развитии аллергии к БКМ возможно применение двух типов лечебных формул — смеси на основе высокогидролизованного молочного белка и аминокислотные смеси. Хорошая переносимость этих смесей отмечена у 90% детей (95% доверительный интервал). Высокогидролизованные смеси (ВГС) содержат короткоцепочечные пептиды, в большинстве случаев массой менее 1500 Да [46]. В аминокислотных смесях белковый компонент представлен свободными аминокислотами.

У большинства детей наблюдается разрешение симптомов при использовании смесей на основе высокого гидролиза белка. Тем не менее в ряде случаев необходимо применение аминокислотных смесей (АКС). Исследования показали, что у 2–18% (в среднем 10%) детей с немедленными реакциями, IgE-опосредованными реакциями сохраняются симптомы аллергии на фоне применения ВГС [13, 18, 48]. В то же время ряд исследований показал более высокую частоту неэффективности ВГС у детей с не-IgE-опосредованными проявлениями АБКМ с поражением желудочно-кишечного тракта, которая у этой категории больных составляет в среднем около 30% [59, 118]. А при тяжелом течении АБКМ этот показатель может достигать 40% [10].

Корректное назначение АКС является актуальной темой, так как их использование накладывает определенную финансовую нагрузку на родителей и/или систему здравоохранения. Однако, помимо финансовых затрат при применении лечебных смесей (ВГС и АКС), более важным является развитие толерантности, безопасность, оптимальные показатели физического развития детей с АБКМ и качество их жизни. На сегодняшний день недостаточно данных о влиянии лечебных смесей на качество жизни пациентов. По данным исследования, проведенного Lozinsky et al., медленное разрешение симптомов приводит к значительному снижению

качества жизни пациентов. Таким образом, особенно важно выделить группу пациентов, которым необходимо раннее назначение аминокислотных смесей для быстрого купирования проявлений АБКМ [65].

По данным опубликованной литературы, следующие клинические проявления АБКМ могут являться показаниями для назначения АС:

1. Диагностическая элиминационная диета.
2. Сохраняющиеся в течение 2–4 недель симптомы АБКМ на фоне использования высокогидролизованных смесей.
3. Задержка физического развития.
4. Множественная пищевая аллергия.
5. Тяжелые гастроинтестинальные проявления аллергии.
6. Эозинофильный эзофагит.
7. Энтероколит, индуцированный пищевыми белками.
8. Тяжелый атопический дерматит.
9. Симптомы АБКМ у детей на грудном вскармливании.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЭЛИМИНАЦИОННАЯ ДИЕТА

Диагностическая элиминационная (безмолочная) диета является универсальным методом, позволяющим подтвердить диагноз как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах АБКМ [137]. При наличии клинически значимых симптомов и вероятной роли АБКМ, назначается диагностическая безмолочная диета с исключением продуктов, содержащих белки коровьего молока, а также молока других млекопитающих и говядины (телятины). У детей на искусственном вскармливании в качестве диагностической элиминационной диеты на 2–4 недели могут быть рекомендованы аминокислотные смеси. Смеси на основе аминокислот являются предпочтительными смесями для проведения диагностической элиминационной диеты, так как являются единственно неаллергенными формулами согласно рекомендациям Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (EAACI, 2014) и позволяют

полностью исключить причинно-значимый аллерген [85].

Кроме того, у детей на грудном вскармливании с лечебно-диагностической целью возможно временное исключение из питания грудного молока и назначение аминокислотной смеси на период от нескольких дней до 2 недель при тяжелых проявлениях АБКМ (тяжелый атопический дерматит или аллергический энтероколит, осложненные задержкой роста и/или гипопроотеинемией и/или выраженной анемией и т.д.) [55].

Аминокислотная смесь может быть рекомендована на 2–4 недели в качестве диагностической элиминационной диеты как при IgE-опосредованных, так и при не-IgE-опосредованных формах АБКМ.

8

НЕПОЛНОЕ РАЗРЕШЕНИЕ СИМПТОМОВ АБКМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ВЫСОКОГИДРОЛИЗОВАННЫХ СМЕСЕЙ (ВГС)

Самое частое показание для использования аминокислотных смесей — неэффективность/неполное разрешение симптомов АБКМ при применении высокогидролизированных смесей в течение 2–4 недель [85]. По современным требованиям, критерием эффективности лечебной смеси на основе высокогидролизованного молочного белка являются результаты клинических исследований, в которых продемонстрировано отсутствие аллергических реакций на нее у 90% детей с подтвержденным диагнозом аллергии на БКМ. Согласно актуальным российским клиническим рекомендациям по ведению детей с АБКМ, если при приеме смеси на основе высокогидролизованного белка состояние не улучшается в течение 2 недель, рекомендуется перевод на питание на основе аминокислот [137]. В ряде исследований была выделена определенная когорта пациентов, в которой симптомы АБКМ не купируются в полной мере на фоне применения ВГС чаще, чем у других детей. De Boissieu et al. в своем исследовании описали груп-

пу из 16 детей с не-IgE-опосредованными проявлениями АБКМ, у которых сохранялись кожные и гастроинтестинальные симптомы при использовании высокогидролизированных смесей (как на основе полного гидролиза белков молочной сыворотки, так и казеина). При переводе пациентов на аминокислотную смесь у всех наблюдалось значительное улучшение в короткие сроки. При попытке повторного введения ВГС отмечался возврат симптомов [13]. В исследовании Vanderhoof et al. дети с неполным разрешением симптомов аллергии при использовании казеиновой высокогидролизованной смеси в течение, в среднем, 40 дней (от 10 до 173 дней) были переведены на аминокислотную смесь. В результате симптомы были купированы [119]. В более позднее исследование этих же авторов были включены 30 детей первого года жизни, у большинства из которых были не IgE-опосредованные проявления АБКМ. Они получали ВГС не менее 2 недель до включения в исследование. На фоне применения ВГС у всех детей наблюдалась потеря массы тела, а также сохранялся хотя бы один из следующих симптомов: атопический дерматит, стул с прожилками крови, диарея, сыпь, рвота. Пациенты были переведены на АКС на 12 недель. В течение этого времени среднее значение выраженности гастроинтестинальных симптомов снизилось с 22,4 до 8,4 балла ($p < 0,001$), отмечена выраженная положительная динамика проявлений атопического дерматита с 32,73 до 9,04 балла ($p < 0,015$). Было показано, что неэффективность высокогидролизированных смесей чаще наблюдается при не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных реакциях и составляет в среднем около 30% [59, 118]. В среднем высокогидролизированные смеси неэффективны у 10% детей при лечении неосложненных форм АБКМ. В тяжелых случаях этот показатель в зависимости от формы АБКМ может достигать 40% [10]. Возможными причинами аллергических реакций на ВГС могут быть наличие остаточных пептидов, а также полимеры и агрегаты, которые образуются при производстве или приготовлении смеси [33,

55, 64, 67]. Lambers et al. показали, что высокогидролизированные смеси как на основе белков молочной сыворотки, так и на основе казеина могут содержать как сывороточные, так и казеиновые, остаточные пептиды, что еще раз подтверждает нецелесообразность перехода с одной ВГС, при ее неэффективности, на другую ВГС [56]. Как в ряде международных рекомендаций (EAACI, ESPGHAN, WAO, BSACI и др.), так и в российском протоколе ведения детей с АБКМ (2016) при неэффективности ВГС в течение 2–4 недель рекомендуется переводить ребенка на аминокислотную смесь [33, 67, 137].

При неэффективности/неполном разрешении симптомов АБКМ на фоне применения высокогидролизованной смеси в течение 2–4 недель показан переход на питание аминокислотной смесью.

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Большинство зарубежных и российских клинических рекомендаций рекомендуют применение высокогидролизированных смесей в качестве терапии первой линии при атопическом дерматите. Однако обсуждается возможность выделения категории детей с тяжелым атопическим дерматитом, у которых ВГС оказываются недостаточно эффективны и требуется применение АКС. Kaczmarek et al. продемонстрировали, что в группе детей с тяжелым атопическим дерматитом (со средним значением по шкале SCORAD 55,4 балла) и подтвержденной АБКМ у 32,8% пациентов сохранялись симптомы при использовании ВГС. После перевода пациентов на АКС у подавляющего большинства детей отмечалось улучшение состояния [82]. В исследованиях Niggeman et al. и Isolauri et al., напротив, не было отмечено статистически достоверной разницы по шкале SCORAD в группах, получавших АКС и ВГС. Однако стоит отметить, что в каждой группе были пациенты как с IgE-опосредованными, так и с не-IgE-опосредованными аллергическими реакциями [48, 87].

В систематическом обзоре 2007 г. была показана одинаковая эффективность высокогидролизированных и аминокислотных смесей в разрешении кожных симптомов при АБКМ. Однако при анализе данного систематического обзора была выявлена подгруппа пациентов с АБКМ, у которых наиболее вероятно недостаточная эффективность ВГС и у которых может быть рассмотрена возможность применения именно аминокислотных смесей в качестве первой линии диетотерапии: дети с не-IgE-опосредованными формами гастроинтестинальной пищевой аллергии, задержкой физического развития, тяжелой атопической экземой или с развитием заболевания на фоне исключительно грудного вскармливания. Важно отметить, что эффективность использования аминокислотных смесей при атопическом дерматите была продемонстрирована только у пациентов с подтвержденной АБКМ [32, 44, 118].

В то же время в последней международной интерпретации Британских практических рекомендаций для врачей (iMAP, 2017) рекомендуется применение аминокислотных смесей при тяжелом атопическом дерматите независимо от наличия или отсутствия задержки физического развития [120].

В определенных подгруппах пациентов с АБКМ — у детей с ранним дебютом атопического дерматита на грудном вскармливании, с тяжелым атопическим дерматитом, особенно при наличии задержки темпов физического развития — аминокислотные смеси могут быть рассмотрены как продукты первого выбора.

МНОЖЕСТВЕННАЯ ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

Дети с пищевой аллергией, имеющие множественную сенсibilизацию, находятся в группе риска тяжелого течения заболевания. В исследовании Hill et al. принимали участие 18 детей с реакцией гиперчувствительности к высокогидролизированным

и соевым смесям, которые были переведены на аминокислотные смеси. На фоне применения АКС их состояние улучшилось и была проведена провокационная проба. Из 7 пациентов с реакцией на соевый белок симптомы повторно возникли у 6, а в группе с аллергией на высокогидролизированные смеси — у 6 из 10 детей. Дети, у которых высокогидролизированные смеси были неэффективны, имели множественную пищевую аллергию с сенсibilизацией, в среднем, к 6 пищевым аллергенам (от 1 до 9). В других подобных исследованиях дети с множественной пищевой аллергией и непереносимостью высокогидролизированных смесей значительно дольше вырабатывали толерантность к БКМ относительно моносенсибилизированных [11, 12].

10

Кроме того, было показано, что у детей с сенсibilизацией к 3 и более пищевым аллергенам значительно хуже ростовесовые показатели [7, 81]. Исследования показали также, что аминокислотные смеси лучше корректируют ростовесовые показатели и нутритивный статус у детей с множественной пищевой аллергией [35, 48, 79, 80].

В зарубежных рекомендациях, таких как BSACI и ESPGHAN, российских клинических рекомендациях по ведению детей с аллергией к белкам коровьего молока в случае наличия у таких детей множественной пищевой сенсibilизации при выборе лечебной смеси следует отдавать предпочтение аминокислотным смесям [67].

В случае пищевой аллергии с множественной сенсibilизацией у детей предпочтительнее применение аминокислотных смесей.

Не-IgE-ОПОСРЕДОВАННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Термин «тяжелые гастроинтестинальные проявления» впервые был использован Hill и соавт. по отношению к более тяжелым и сложным проявлениям АБКМ, таким как не-IgE-опосредованные гастроинтестинальные реакции (энтероколит с задержкой

физического развития) и эозинофильные поражения ЖКТ, которые могут проявляться неспецифическими симптомами: дисфагией, пилороспазмом, рвотой, диареей, запорами, коликами и т.д. Ввиду недостаточной изученности патогенеза не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии и отсутствия стандартизованных лабораторных методов их подтверждения, на сегодняшний день диагностика их затруднена [21, 89, 90]. Диагностика эозинофильного эзофагита за последние годы значительно улучшилось [95, 96].

Ряд исследований показал высокую частоту случаев неэффективности ВГС при не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлениях АБКМ у детей [33, 67, 78, 137]. Одним из первых исследований, показавших неэффективность ВГС при не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных реакциях у детей с АБКМ, был Vanderhoof и соавт. В исследовании были включены 28 детей, у которых была неэффективна ВГС на основе казеина (на фоне ее применения у детей сохранялись такие симптомы, как рвота, диарея, кровь в стуле, раздражительность, задержка физического развития и/или сочетание этих симптомов.) При переводе этих детей на аминокислотную смесь наблюдалось клиническое улучшение и нормализация гистологической картины [119].

В ретроспективном исследовании Latcham с соавт. было показано, что у 30% детей с не-IgE-опосредованными гастроинтестинальными проявлениями АБКМ не работали ВГС [59]. Зачастую не всегда происходит полное разрешение симптомов при более тяжелых не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии, что может быть связано с продолжающимся аллергическим воспалением, сопутствующими атопическими заболеваниями [135]. На сегодняшний день в литературе не так много данных, чтобы ответить на вопрос, почему дети с не-IgE-опосредованными гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии чаще нуждаются в аминокислотных смесях. Тем не менее ряд авторов утверж-

дает, что это может быть связано с продолжающимся вялотекущим воспалением в желудочно-кишечном тракте в ответ на остаточные пептиды в высокогидролизированных смесях [6].

Важным, с практической точки зрения, но пока не решенным остается вопрос: какие же гастроинтестинальные проявления считать тяжелыми? Не существует на текущий момент классификации по степени тяжести не-IgE-опосредованных гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, что затрудняет выбор лечебной смеси для элиминационной диеты. Однако в последние годы уделяется большое внимание в отношении степени тяжести и подбора элиминационной диеты при таких гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии, как эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) и индуцированный пищевыми белками энтероколит (FPIES).

Индукцированный пищевыми белками энтероколит (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome — FPIES)

Индукцированный пищевыми белками энтероколит — это крайне тяжелое проявление не-IgE-опосредованной гастроинтестинальной аллергической реакции. Патологическое состояние может развиваться остро или протекать хронически, в зависимости от дозы и частоты приема пищевого аллергена и индивидуальных особенностей пациентов [41]. Острые проявления аллергического энтероколита хорошо изучены и описаны [90]. Обычно острый индуцированный пищевыми белками энтероколит развивается у детей в течение 1–4 часов после приема белка коровьего молока. Часто заболевание начинается с профузной рвоты, за которой следует диарея с примесью крови в стуле или без нее. В тяжелых случаях могут возникать признаки гиповолемии с последующим развитием шокового состояния. Данное состояние встречается преимущественно у детей первого года жизни. При этом большинство больных с энтероколитом, индуцированным пище-

выми белками, — это дети первых дней или месяцев жизни (1–3 месяца). В этой возрастной категории подавляющее большинство случаев заболевания обусловлено введением в питание продуктов, содержащих БКМ. Частота индуцированного пищевыми белками энтероколита оценена в проспективном (с участием 13,019 детей) исследовании Katz Y. и соавт. Согласно этим данным, частота энтероколита, индуцированного БКМ, составляет 0,34% на первом году жизни. Интересно, что распространенность IgE-опосредованной аллергии к БКМ в этой же популяции оказалась 0,5%. Симптомы при первом употреблении продукта, содержащего БКМ, отмечались в 64% случаях, 16% детей развили проявления через 4 дня и 5 детей через 2–4 недели от начала введения БКМ [53].

Не так давно была описана хроническая форма течения заболевания, чаще развивающаяся у детей младше 4 месяцев, которая проявляется рвотой, водянистой диареей и отставанием в физическом развитии [90]. Согласно международным рекомендациям, в качестве диетотерапии при индуцированном пищевыми белками энтероколите у детей рекомендуется применение аминокислотных и высокогидролизных смесей, а также иногда смеси на основе соевого изолята [90]. Так как в литературе было описано много случаев развития энтероколита именно на соевый белок, смеси на его основе не могут быть рекомендованы в качестве рутинного метода терапии [20, 50]. В недавних исследованиях было показано, что в 10–40% случаев ВГС не работают при индуцированном пищевыми белками энтероколите, а при острой форме этот показатель приближается к 50%, что делает более предпочтительным применение аминокислотных смесей у данной группы пациентов [9, 123]. В ряде международных рекомендаций, таких как Международный консенсус по диагностике и ведению детей с индуцированным пищевыми белками энтероколитом, iMAP, BSACI, при наличии у детей сопутствующей задержки физического раз-

вития показано применение аминокислотных смесей [67, 120].

В связи с этим, при острой форме, которая имеет крайне тяжелое течение, учитывая высокий риск неэффективности ВГС, а также при наличии у детей с индуцированным пищевыми белками энтероколитом сопутствующего нарушения темпов физического развития (плохая прибавка в весе/росте), рекомендовано применение аминокислотных смесей.

Аминокислотные смеси рекомендовано использовать в качестве терапии первой линии при остром течении индуцированного пищевыми белками энтероколита, а также при индуцированном пищевыми белками энтероколите с сопутствующим нарушением темпов физического развития.

12

АНАФИЛАКСИЯ

Анафилаксия является самым тяжелым проявлением аллергии на белки коровьего молока. Частота случаев анафилактических реакций при АБКМ варьирует от 0,8 до 9% по данным различных авторов [33]. В Великобритании, по опубликованному в 2002 г. данным, в течение 10 лет было выявлено 4 случая анафилаксии со смертельным исходом, причиной которых явилось употребление белков коровьего молока, что составило 10,9% смертельных или почти смертельных эпизодов анафилаксии [69].

В настоящее время нет точных данных о частоте анафилаксии при использовании высокогидролизных смесей, но такие случаи все чаще публикуются в научных изданиях. Sotto et al. в 1985–1998 гг. описали 8 случаев развития аллергии к ВГС, из которых у 4 была анафилаксия [109]. В 1989 г. Businco et al. представили 5 клинических случаев анафилактических реакций на высокогидролизированные смеси [82].

Для подтверждения природы анафилактической реакции в подобной ситуации необ-

ходимо проведение провокационного теста с ВГС в условиях стационара, но это крайне редко выполняется в условиях реальной клинической практики [82].

При подозрении на наличие у пациента анафилактической реакции на белки коровьего молока показаны аминокислотные смеси в качестве первой линии диетотерапии.

ЗАДЕРЖКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ, АССОЦИИРОВАННАЯ С ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИЕЙ

В настоящее время все больше клинических исследований указывают на наличие отставания в физическом развитии у детей с пищевой аллергией. Установлено, что от 7 до 24% детей с пищевой аллергией имеют задержку роста (при расчете показателя рост-возраст <-2 SD). В развитых странах этот показатель варьирует от 9 до 14%, а в случае аллергии на белок коровьего молока повышается до 25% [6, 110, 122]. Было установлено, что дефицит роста чаще встречается у детей с более ранним дебютом аллергии к белкам коровьего молока. Задержка роста в раннем возрасте влияет не только на показатели роста в будущем, но также коррелирует со сниженными когнитивными функциями (чтение, математика и т.д.) [24, 27].

Isolauri et al. в своем исследовании описали ростовые показатели пациентов с IgE- и не-IgE-опосредованной АБКМ, где указали, что их снижение наиболее выражено коррелирует с ранним дебютом аллергии. Большинство детей в данном исследовании получали ВГС в качестве элиминационной диеты. Объем получаемой смеси соответствовал возрасту детей, что свидетельствует о том, что нарушения ростовых показателей не могли быть связаны с недостатком питания. Вероятнее всего, по мнению авторов, основной причиной дефицита роста являлось персистирующее недиагностированное воспаление желудочно-кишечного тракта на фоне приема ВГС и/или повы-

шенная потребность кожных покровов в микронутриентах [6]. Beck et al. в своем исследовании также подтвердили, что дети с пищевой аллергией и атопическим дерматитом (АтД) имели сниженные росто-весовые показатели в раннем детстве. Связь между различными проявлениями атопии, воспалительными изменениями и физическим развитием требует дальнейшего изучения для определения причинных факторов [6]. Arvola et al. продемонстрировали улучшение барьерной функции кишечника и снижение выраженности симптомов АтД по шкале SCORAD при переводе детей с грудного вскармливания на лечебные смеси (ВГС или АКС) [4]. Таким образом, возможно, что при продолжающихся проявлениях аллергии со стороны кожных покровов или ЖКТ нарушение физического развития у детей возникает на фоне подострого воспаления, снижающего барьерную функцию кишечника, что, в свою очередь, приводит к недостаточной абсорбции питательных веществ. В настоящее время связь остаточных пептидов коровьего молока в ВГС и влияние подострого воспаления на показатели физического развития изучена недостаточно. Продemonстрировано влияние на ростовые значения таких цитокинов, как ИЛ-6, продуцируемый макрофагами и ФНО- α при различных патологиях [82]. Так как различий в изменении росто-весовых показателях не было отмечено у здоровых детей при использовании АКС или ВГС, вероятнее всего, патофизиологические изменения связаны с барьерной функцией кишечника и сохраняющимся воспалением при применении ВГС [15, 16].

Данные, полученные из различных клинических исследований в педиатрии, подчеркивают важность корректировки росто-весовых показателей у детей в как можно более раннем возрасте. Хотя ряд исследований показали одинаковые темпы набора массы тела при применении ВГС и АКС, ростовые показатели при АБКМ лучше корректируются при применении АКС, что также было отмечено в систематическом обзоре

Hill et al. [48]. В более позднем исследовании Vanderhoof et al. у детей с недостаточным клиническим эффектом от применения ВГС было показано улучшение состояния и статистически достоверно более значительное ускорение прибавки массы тела на фоне использования АКС в течение 12 недель ($p < 0,001$) [44, 118].

Анализ более чем 20 исследований, изучавших физическое развитие детей с пищевой аллергией, проведенный Meyer R., показал, что большинство исследований выявили, что дети с аллергией на продукты питания имеют более низкие параметры роста, чем в популяции или в группах сравнения [81]. При этом степень отставания имеет обратную зависимость от числа исключенных продуктов. Однако отмечено, что подобные отклонения дети имеют еще до назначения элиминационной диеты [22]. Могут иметь значение разные факторы, однако доказанную связь со снижением показателей нутритивного статуса имеет только неадекватное восполнение исключенных пищевых продуктов в рационе. В отношении микронутриентного статуса наиболее типично недостаточное потребление кальция, витамина D. Реже выявляется недостаточная обеспеченность цинком, железом, витаминами группы B и незаменимыми ПНЖК. Авторы анализа приходят к выводу, что массо-ростовые показатели детей на фоне элиминационных диет должны мониторироваться при каждом осмотре, при наличии отклонений ребенок должен быть обязательно направлен к диетологу для проведения тщательной коррекции рациона с использованием в том числе и ВМК. При психологических проблемах с кормлением, которые также чаще встречаются у этой категории детей, семье в идеале должна предлагаться многопрофильная поддержка, включая психолога и диетолога [81].

В настоящее время все текущие зарубежные и российские рекомендации по ведению детей с пищевой аллергией рассматривают нарушение роста как основное осложнение АБКМ. При наличии задержки физического

развития у детей с АБКМ все методические рекомендации Великобритании, а также ESPGHAN рекомендуют использование АКС. Рекомендации ESPGHAN также особенно подчеркивают наличие нарушения роста на фоне тяжелой энтеропатии. Хотя в настоящее время существует ограниченное количество данных, выявлено, что скорость роста увеличивается при применении АКС

у детей с плохо купируемыми симптомами АБКМ на фоне ВГС [54, 106].

Задержка физического развития у ребенка с АБКМ на фоне применения ВГС может являться показанием для перевода на аминокислотную смесь, даже если симптомы аллергии разрешились.

Заболевания желудочно-кишечного тракта

ЕОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЕЗОФАГИТ

Все национальные и международные клинические руководства рекомендуют применение аминокислотных смесей в качестве диетотерапии первой линии при эозинофильном эзофагите у детей. В клинических исследованиях применения аминокислотных смесей у детей с ЭоЭ клиническая и гистологическая ремиссия была достигнута в более чем 90% случаев [62, 74]. В проспективном исследовании Markowitz et al. подтвердили роль пищевых аллергенов в развитии ЭоЭ и показали эффективность аминокислотной смеси в качестве элиминационной диеты у детей. У 96% пациентов ($n = 51$) наблюдался значительный клинический и гистологический ответ в короткие сроки, в среднем в течение 8,5 дней [74]. Чуть позже Liacouras et al. получили сопоставимые результаты в ретроспективном исследовании ($n = 160$) с разрешением симптомов и нормализацией гистологической картины у 97% детей [62].

У детей с эозинофильным эзофагитом аминокислотные смеси являются смесью выбора.

ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функ-

ции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем функциональных нарушений и/или дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, простого (катарального), эрозивного или язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных со временем — цилиндроклеточной (железистой) метаплазии (пищевода Барретта) [143].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — это одна из наиболее часто диагностируемых патологий. В западных странах распространенность ГЭРБ составляет до 20% среди взрослого населения. Ежедневные симптомы заболевания отмечают около 7% пациентов, а ежемесячно — до 40%. В целом распространенность ГЭРБ не ассоциирована с полом, тем не менее такие осложнения, как эзофагит и пищевод Барретта, чаще регистрируются у мужчин [3]. Важно, что в России частота выявления ГЭРБ среди взрослого населения достигает 60%. Кроме того, у 45–80% из них течение заболевания осложнено эзофагитом [143]. Распространенность рефлюкс-эзофагита у детей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) колеблется от 8,7 до 17% [138].

ГЭРБ является частью группы кислотозависимых заболеваний, так как соляная кис-

лота желудка — это основной повреждающий фактор при развитии клинических симптомов и морфологических изменений. Патологический рефлюкс развивается за счет недостаточности нижнего пищеводного сфинктера, таким образом, ГЭРБ — заболевание с изначальным нарушением двигательной функции ЖКТ. Основным этапом патогенеза ГЭРБ является патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. У большинства пациентов также отмечается значительное замедление восстановления рН дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса. На фоне ослабления перистальтики грудного отдела пищевода в сочетании со снижением секреции слюны нарушается клиренс пищевода [143].

16

В настоящее время не существует единой классификации ГЭРБ. В современной клинической практике наиболее используемыми являются:

Стадии рефлюкс-эзофагита по M. Savary, G. Miller [143]:

1-я стадия характеризуется диффузной или очаговой гиперемией слизистой дистального отдела пищевода, наличием отдельных несливающихся эрозий с желтоватым основанием и красными краями, линейных афтозных эрозий, распространяющихся вверх от кардии или пищеводного отверстия диафрагмы;

2-я стадия характеризуется наличием сливающихся эрозий, которые не захватывают всю поверхность слизистой оболочки;

3-я стадия — это сливающиеся воспалительные и эрозивные изменения, которые захватывают всю окружность пищевода;

4-я стадия — стадия развития осложнений: сужение просвета пищевода, язвы, пищевод Барретта.

Согласно другой классификации, принятой в Монреале в 2006 г., выделяют 3 формы ГЭРБ:

- неэрозивную (около 60% всех случаев заболевания);
- эрозивную (около 35%);
- пищевод Барретта (около 5%).

В настоящее время на практике зачастую используется следующая классификация (Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е., 2006):

I. Степень выраженности ГЭР (по результатам эндоскопического исследования):

- ГЭР без эзофагита;
- ГЭР с эзофагитом (I–IV степени);
- степень моторных нарушений в зоне пищевода-желудочного перехода (A, B, C).

II. Степень выраженности ГЭР (по результатам рентгенологического исследования):

- ГЭР (I–IV);
- скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (СГПОД).

III. Внепищеводные проявления ГЭРБ:

- бронхолегочные;
- оториноларингологические;
- кардиологические;
- стоматологические.

IV. Осложнения ГЭРБ:

- пищевод Барретта;
- стриктура пищевода;
- постгеморрагическая анемия.

Современная эндоскопическая классификация предусматривает следующие степени выраженности ГЭРБ (G.Tytgat, модификации В.Ф. Приворотского):

Морфологические изменения

0 степень — отсутствие визуальных признаков воспаления слизистой оболочки пищевода.

I степень — умеренно выраженная очаговая эритема и/или рыхлость слизистой абдоминального отдела пищевода.

II степень — то же + тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с очаговым фибринозным налетом и возможным появлением одиночных поверхностных эрозий, чаще линейной формы, располагающихся на верхушках складок слизистой.

III степень — то же + распространение воспаления на грудной отдел пищевода. Множественные (иногда сливающиеся) эрозии, расположенные не циркулярно. Возможна повышенная контактная ранимость слизистой.

IV степень — язва пищевода. Синдром Барретта. Стеноз пищевода.

Моторные нарушения

А. Умеренно выраженные моторные нарушения в области НПС (подъем Z-линии до 1 см), кратковременное спровоцированное субтотальное (по одной из стенок) пролабирование на высоту 1–2 см, снижение тонуса НПС.

В. Отчетливые эндоскопические признаки недостаточности кардии, тотальное или субтотальное спровоцированное пролабирование на высоту более 3 см с возможной частичной фиксацией в пищеводе.

С. То же + выраженное спонтанное или спровоцированное пролабирование выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией [138].

В клинической картине эзофагита типичными симптомами рефлюкса являются изжога, отрыжка, срыгивание, а также болезненное и затрудненное прохождение пищи. Они значительно ухудшают качество жизни пациентов. Кроме этого, описан ряд так называемых внепищеводных проявлений заболевания, которые значительно затрудняют диагностику. Они включают в себя такие синдромы, как бронхолегочный, оториноларингологический, стоматологический, кардиальный и анемический [143]. У 25% больных отмечается изолированное наличие внепищеводных проявлений заболевания [117].

В педиатрической практике симптомы ГЭРБ являются субъективными и особенно ненадежны у детей в возрасте до 12 лет. Они неспецифичны, поэтому диагноз основывается на выраженности клинической картины, а также признаков, которые могут быть связаны с ГЭРБ. Диагностическими критериями являются наличие чрезмерной частоты/длительности рефлюкса и/или эзофагита, а также четкая связь симптомов и признаков с эпизодами рефлюкса при обязательном исключении альтернативных диагнозов.

Диагноз ГЭРБ не вызывает сомнений в следующих случаях:

- синдром рвоты и срыгиваний у детей раннего возраста, сочетающийся с «симптомами тревоги»: повторные рвоты фонтаном, кровь в рвотных массах, рвота с желчью,

потеря массы тела, рецидивирующая респираторная патология;

- «пищеводная» симптоматика, которая доминирует над другими гастроэнтерологическими жалобами и существенно снижает качество жизни пациента;
- диагностированный пищевод Барретта;
- наличие у ребенка ГЭР-ассоциированных внепищеводных проявлений.

Выбор тактики лечения гастроэзофагальной рефлюксной болезни зависит от причины возникновения рефлюкса, а также его степени тяжести и наличия осложнений. Основными направлениями ведения пациента являются диетические рекомендации, постуральная, медикаментозная и немедикаментозная терапия и хирургическая коррекция (так называемый принцип «степ-терапии»).

Целями медикаментозной терапии являются поддержание стабильной перистальтики пищевода и желудка, нормализация кислотообразующей функции желудка, а также восстановление структуры слизистой оболочки (СО) пищевода и коррекция ее воспалительных изменений. Для их достижения необходимо, в первую очередь, снижение агрессивности желудочного содержимого, а также усиление антирефлюксной функции нижнего пищеводного сфинктера. Кроме того, важно снижение длительности контакта СО пищевода с желудочно-кишечным содержимым и её защита от повреждения регургитатом. Наиболее часто для лечения ГЭРБ как во взрослой, так и в педиатрической практике применяются следующие группы лекарственных препаратов: ингибиторы протонной помпы (ИПП), прокинетики и корректоры моторики, а также различные антациды, в том числе в составе комбинированной терапии [138].

Постуральная терапия имеет одно из ключевых значений в немедикаментозной терапии ГЭРБ. Приподнятое положение достоверно препятствует регургитации и снижает объем заглатываемого воздуха [25]. Пациентам с ГЭРБ целесообразно поднимать головной конец кровати на 10–15 см.

Такая мера более эффективна, нежели увеличение количества подушек. При кормлении грудных детей их необходимо держать под углом 45–60°. Кроме того, недопустимо перекармливание в ночное время суток [138].

Сопутствующая адекватная диетотерапия значительно увеличивает эффективность медикаментозной поддержки и других лечебных мероприятий. Было установлено, что избыточное употребление соленой и жирной пищи, а также шоколада и газированных напитков может способствовать развитию рефлюкса [25]. Важно, что у детей ГЭРБ часто сочетается с гастритом, гастродуоденитом, заболеваниями билиарной системы, поджелудочной железы и кишечника. В связи с этим в качестве основы ежедневного рациона показаны соответствующие диетические столы номер 1, 4 или 5 [138]. В современных клинических исследованиях также было доказано, что избыточная масса тела ассоциирована с увеличением распространенности ГЭРБ [104]. Детям раннего возраста в случае неэффективности постуральной терапии в «моноварианте» показана диетическая коррекция с использованием антирефлюксных (АР) смесей. Их применение у детей с синдромом срыгиваний и рвоты значительно уменьшает частоту ГЭРБ. Такая тактика ведения является очень эффективной у пациентов с умеренными срыгиваниями на фоне замедления нарастания массы тела. Ее эффективность в сочетании с постуральной терапией может достигать 95%. Наилучший эффект использования АР-формул продемонстрирован на ранних стадиях заболевания [138].

Хирургическая коррекция ГЭР показана при персистирующей симптоматике заболевания на фоне неэффективности неоднократных курсов антирефлюксной медикаментозной терапии, что значительно снижает качество жизни больного. Кроме того, возможно проведение оперативного вмешательства при длительно сохраняющейся эндоскопической картине рефлюкс-эзофита III–IV степени, резистентной к проводимой терапии. Такие осложнения ГЭРБ, как кровотечения, стриктуры, пищевод Барретта,

а также наличие грыжи пищеводного отверстия диафрагмы обычно подразумевают проведение хирургического лечения. Наиболее часто в педиатрической практике применяются такие операции, как фундопликация по Ниссену, реже по Талю, Дору, Тоупе. В последние годы в клиническую практику активно внедряется лапароскопическая методика [103].

В настоящее время перспективным направлением лечения ГЭРБ является использование аминокислотных смесей для купирования симптоматики в случае низкого ответа на стандартную схему терапии. Для подтверждения данной гипотезы в Австралии было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Дети первого года жизни (всего 19 человек, средний возраст 5 месяцев) с персистирующим беспокойным поведением имели клиническую симптоматику ГЭРБ. Диагноз был подтвержден посредством эндоскопического исследования и суточной рН-метрии. Все пациенты ранее получали высокогидролизную или антирефлюксную смесь без эффекта. В течение 2 недель после начала кормления аминокислотной формулой отмечалось полное разрешение симптоматики ГЭРБ. Через 3 месяца при попытке повторного изменения смеси у 12 человек наблюдался возврат симптомов ($p = 0,03$) [43].

Часто рефрактерная ГЭРБ также может развиваться при наличии у пациентов тяжелой сопутствующей патологии. Например, в исследовании с участием детей с ДЦП и рефрактерной ГЭРБ пациенты получали АС в течение 4 недель. Всем больным было проведено эндоскопическое исследование с биопсией до и после изменения диеты. Через 4 недели применения элементной формулы у семи из девяти детей отмечалось полное разрешение симптомов ГЭРБ, а также значительное улучшение эндоскопической и гистологической картины. Через 6 месяцев после завершения исследования при введении в рацион белковой пищи (за исключением белков коровьего молока) рецидивов заболевания не отмечено [83].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Болезнь Крона

Болезнь Крона (БК) — хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений [144].

В настоящее время этиологическая причина БК не установлена. Заболевание является мультифакториальным, в его развитии играет роль комплексное взаимодействие генетической предрасположенности, факторов окружающей среды и нарушения кишечной микробиоты, что приводит к возникновению дефектов врожденного и приобретенного иммунитета [115]. Выявлено, что при ВЗК отмечается изменение разнообразия кишечной микробиоты, в частности снижение числа анаэробных бактерий, преимущественно типа *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. Кроме того, пусковыми факторами у предрасположенных лиц могут являться курение, нервный стресс, дефицит витамина D, диета с пониженным содержанием пищевых волокон и повышенным содержанием углеводов, перенесенные кишечные инфекции, особенно *C. Difficile*, а также прием некоторых лекарственных препаратов, например нестероидных противовоспалительных средств [37, 144].

Ежегодная заболеваемость БК в Северной Америке варьирует от 3,1 до 20,2 на 100 тыс. населения, что является одним из наиболее высоких показателей в мире. Распространенность составляет 201 на 100 тыс. человек [37]. Выявлено, что, в целом, частота встречаемости БК выше в северных широтах и в западных странах, однако значительно ниже в азиатском регионе. Представители европеоидной расы больше подвержены риску развития заболевания, нежели представители других рас. Пик заболеваемости регистрируется в возрасте от 20 до 40 лет, тем не менее также диагностируется и в педиатрической практике [132, 144].

Общепринятой является Монреальская классификация болезни Крона, учитывающая

возраст начала заболевания, локализацию поражения и характер течения [150]:

Возраст манифестации заболевания:

- Моложе 16 лет (A1)
- 17—40 лет (A2)
- Старше 40 лет (A3)

Локализация

- Илеит (L1)
- Колит (L2)
- Илеоколит (L3)
- Изолированное поражение верхних отделов ЖКТ (L4)

Течение

- Не стенозирующее, не пенетрирующее (B1)
- Стенозирующее (B2)
- Пенетрирующее (B3)
- + «р» при наличии перианального поражения

Кроме того, в современной клинической практике БК классифицируют по следующим параметрам:

Распространенность:

1. Локализованная болезнь Крона:
 - протяженность участка поражения менее 30 см. Обычно используется для описания
 - изолированного поражения илеоцекальной зоны (< 30 см подвздошной кишки + правый отдел толстой кишки); возможно также изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.
2. Распространенная болезнь Крона:
 - протяженность участка поражения более 100 см (сумма всех пораженных участков).

Характер течения:

1. Острое (менее 6 месяцев от момента дебюта заболевания).
2. Хроническое непрерывное (отсутствие периодов ремиссии на период более 6 месяцев на фоне адекватной терапии).
3. Хроническое рецидивирующее (наличие периодов ремиссии длительностью более 6 месяцев).

Фенотипический вариант:

1. Нестриктурирующая, непенетрирующая.
2. Стриктурирующая (стенозирующая).
3. Пенетрирующая (свищевая).

Такое осложнение БК, как перианальные поражения (например, свищи, анальные тре-

щины, перианальные абсцессы), могут быть диагностированы на фоне любого фенотипического варианта, а также являться самостоятельным проявлением БК.

Ответ на гормональную терапию:

1. Гормональная резистентность:

1. В случае тяжелой атаки: отсутствие положительной динамики клинических и лабораторных показателей на фоне системного введения ГКС более 7 дней в дозировке, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки.

2. В случае среднетяжелой атаки: сохранение активности заболевания на фоне перорального приема ГКС в течение 2 недель в дозировке, эквивалентной 60 мг преднизолона.

2. Гормональная зависимость:

1. Усиление активности болезни на фоне уменьшения дозы ГКС после достижения улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения.

2. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

Для диагностики болезни Крона используют следующие критерии (критерии Lennard-Jones):

1. Поражение от полости рта до анального канала: хроническое гранулематозное поражение слизистой оболочки губ или щек; пилородуоденальное поражение, поражение тонкой кишки, хроническое перианальное поражение.
2. Прерывистый характер поражения.
3. Трансмуральный характер поражения: язвы-трещины, абсцессы, свищи.
4. Фиброз: стриктуры.
5. Лимфоидная ткань (гистология): афтоидные язвы или трансмуральные лимфоидные скопления.
6. Муцин (гистология): нормальное содержание муцина в зоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки.
7. Наличие саркоидной гранулемы.

Диагноз БК считается достоверным при наличии 3 любых признаков или при обна-

ружении гранулемы в сочетании с любым другим признаком [144].

Болезнь Крона характеризуется наличием как кишечных, так и внекишечных проявлений. Большое число больных могут испытывать симптомы длительное время до установления диагноза. К наиболее частым клиническим проявлениям БК относятся хроническая диарея, длительностью более 6 недель, боль в животе, снижение массы тела, наличие стула с примесью крови, лихорадка. Кроме того, могут диагностироваться перианальные абсцессы и фистулы. До 23% пациентов имеют различные внекишечные проявления БК:

1. Аутоиммунные, которые связаны с активностью заболевания: различные артропатии; поражение кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия); поражение СО (афтозный стоматит); поражение глаз (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит).

2. Аутоиммунные, которые не связаны с активностью заболевания: ревматоидный артрит (серонегативный); анкилозирующий спондилоартрит, сакроилеит; первичный склерозирующий холангит; остеопороз, остеопороз; псориаз.

3. Осложнения, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями: холелитиаз; стеатоз печени, стеатогепатит; тромбоз периферических вен, тромбоз легочной артерии; амилоидоз. Установлено, что их развитие обычно ассоциировано с тяжестью патологического процесса. Данные осложнения чаще диагностируются при толстокишечной локализации БК [150].

В основе лечения БК лежит своевременное назначение лекарственных препаратов, психосоциальная поддержка и диетотерапия. При их неэффективности проводят хирургическое лечение. Выбор консервативной или хирургической тактики ведения пациента зависит от тяжести атаки, протяженности и локализации поражения ЖКТ, наличия внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктуры, абсцесс, инфильтрат), длительности анамнеза заболевания, эффек-

тивности и безопасности ранее проводимой терапии с риском развития последующих осложнений БК.

Основными задачами консервативной терапии БК являются индукция и поддержание ремиссии на фоне отмены ГКС, профилактика осложнений и предупреждение хирургического вмешательства.

Основными группами лекарственных препаратов для лечения БК являются:

1. Средства для индукции ремиссии: системные ГКС (преднизолон и метилпреднизолон), топические ГКС (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), биологические генно-инженерные препараты: моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб и цертолизумаба пэгол) и моноклональные антитела к интегринам, селективно действующие только в ЖКТ (ведолизумаб), а также антибиотики и салицилаты.
2. Средства для поддержания ремиссии: иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин), биологические препараты (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол и vedoлизумаб) и 5-аминосалициловая кислота и ее производные.
3. Вспомогательные симптоматические средства для коррекции и профилактики дефицитных состояний.

Основными показаниями к хирургическому вмешательству при болезни Крона являются острые и хронические осложнения, неэффективность проводимой консервативной терапии, а также задержка физического развития. Большинство пациентов с БК в течение жизни переносят хотя бы одно оперативное вмешательство на ЖКТ. Невозможность радикального излечения пациентов часто приводит к повторным резекциям, что значительно увеличивает риск развития синдрома короткой кишки. Современная тактика оперативных вмешательств при БК направлена на выполнение ограниченных резекций и проведение органосохраняющих операций (стриктуропластика, дилатация стриктур и т.д.) [144].

Питание пациентов с болезнью Крона играет важную роль в индукции и поддержании ремиссии. Учитывая особенность заболевания, для полноценного обеспечения энергетических, микро- и макроэлементных потребностей организма в рационе больных возможно использование элементных формул [36]. Их применение возможно в период обострения легкой и умеренной степени. Было установлено, что эффективность такой нутритивной поддержки сопоставима с применением кортикостероидной терапии [130]. В педиатрической практике также активно используется энтеральное питание (ЭП) при обострении БК с использованием элементных или полимерных формул в течение нескольких недель. В ряде исследований было продемонстрировано, что такая тактика ведения пациентов позволяет добиться ремиссии в 80% случаев, а также ассоциирована с более высокой степенью заживления слизистой оболочки по сравнению с терапией ГКС [91]. К сожалению, эффективность применения специализированных формул ниже у взрослых пациентов. Точный патофизиологический механизм действия энтерального питания неизвестен, но наиболее вероятно связан с изменением микробиоты и иммуномодулирующим эффектом [2]. Таким образом, ЭП должно применяться в терапии первой линии у детей, а у взрослых пациентов — только при невозможности использовать ГКС [94]. Различные исследования демонстрируют схожую эффективность использования аминокислотных и полимерных формул в лечении БК [63, 73, 94, 121]. Кроме этого, такая нутритивная поддержка также способствует более длительному поддержанию клинической и эндоскопической ремиссии после проведения резекции кишки [93]. Более того, у пациентов с БК на фоне лечения моноклональными антителами нередко наблюдается вторичное снижение ответа на проводимую терапию. Сопутствующая элементная диета также может способствовать снижению таких эпизодов [112].

Язвенный колит

Язвенный колит (ЯК) — хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки с распространением поражения непрерывно от прямой кишки в проксимальном направлении [139].

В настоящее время этиология воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) не установлена. Данная патология развивается у генетически предрасположенных лиц в результате нарушения регуляторных механизмов иммунной системы слизистой оболочки кишечника в сочетании с влиянием внешних факторов окружающей среды. Отмечается ежегодное увеличение заболеваемости ВЗК. Пик наблюдается в возрасте от 20 до 30 лет. Заболеваемость ЯК у детей колеблется от 1 до 4 случаев на 100 тыс. жителей в Северной Америке и Европе, что составляет приблизительно 15–20% больных ЯК всех возрастов. В западных странах ВЗК чаще встречается среди женщин, но, например, в Японии среди больных превалирует мужской пол [76, 139].

При язвенном колите воспаление обычно ограничивается слизистой оболочкой и носит диффузный характер. Исключение составляет развитие острого тяжелого колита. При ЯК поражается только толстая кишка (чаще прямая). Тонкая кишка может вовлекаться в процесс в случае развития ретроградного илеита [139].

В зависимости от протяженности воспалительного процесса при ЯК выделяют:

- проктит — поражение ограничено прямой кишкой;
- левосторонний колит — поражение распространяется до селезеночного изгиба толстой кишки (включая проктосигмоидит);
- распространенный или тотальный колит — поражение распространяется проксимальнее левого изгиба толстой кишки (включая субтотальный колит, а также тотальный ЯК с ретроградным илеитом или без него).

По характеру течения ЯК выделяют:

1. Острое течение (менее 6 месяцев от момента дебюта заболевания).

2. Хроническое непрерывное течение (отсутствие более чем 6-месячных периодов ремиссии на фоне адекватной терапии).
3. Хроническое рецидивирующее течение (наличие более чем 6-месячных периодов ремиссии).

Активность заболевания определяется: тяжестью текущей атаки, наличием внекишечных проявлений и осложнений, устойчивостью к лечению, в особенности развитием стероидозависимости и стероидорезистентности. Для правильной формулировки диагноза и выбора тактики лечения необходимо определять тяжесть текущего обострения (атаки). Для этого используют педиатрический индекс активности ЯК Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI). Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК. Данный индекс учитывает наличие болей в животе, ректального кровотечения, консистенцию стула и его частоту за последние 24 часа, дефекацию в ночное время и ежедневную активность [139].

Для классификации ЯК в зависимости от ответа на гормональную терапию выделяют:

- стероидорезистентность (характеризуется сохранением активности заболевания несмотря на пероральный прием адекватной дозы ГКС в течение 7–14 дней);
- стероидозависимость (определяется при достижении клинической ремиссии на фоне терапии кортикостероидами и возобновлении симптомов при снижении дозы или в течение 3 месяцев после полной отмены, а также в случаях, если терапию стероидами не удается прекратить в течение 14–16 недель).

В течение заболевания выделяют следующие фазы:

- Клиническая ремиссия — это отсутствие клинических симптомов заболевания и воспалительной активности по результатам лабораторных исследований крови (PUCAI < 10 баллов).
- Клинико-эндоскопическая (или полная) ремиссия — это наличие клинической ремиссии и полное заживление слизистой оболочки.

- Обострение — это появление типичных симптомов заболевания у больных ЯК в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой.

Диагностика ЯК преимущественно основана на инструментальных методах исследования. С целью подтверждения диагноза пациентам проводится колоноскопия с илеоскопией. Несмотря на отсутствие специфических признаков ЯК, наиболее характерными являются непрерывное воспаление, которое ограничивается СО. Чаще всего оно начинается в прямой кишке, распространяется в проксимальном направлении и имеет четко выраженную границу. Во время проведения колоноскопии при активном ЯК характерно выделение крови при контакте с эндоскопом, отсутствие сосудистого рисунка и наличие эрозий и изъязвлений [140].

Поскольку различные обнаруживаемые проявления в отдельности могут не соответствовать ЯК, при диагностике ВЗК у детей важно выполнить полную илеоколоноскопию и эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ с серийной биопсией. У пациентов с острым тяжелым колитом диагностическая сигмоскопия может использоваться в качестве первого исследования для оценки состояния, однако в дальнейшем следует провести контрольную колоноскопию. При первичной постановке или сомнении в существующем диагнозе рекомендуется проведение биопсии СО толстой кишки. Выделяют следующие микроскопические признаки ЯК:

- деформация крипт (разветвленность, разнонаправленность, появление крипт разного диаметра, уменьшение плотности крипт, «укорочение крипт», крипты не достигают подлежащего слоя мышечной пластинки слизистой оболочки);
- «неровная» поверхность слизистой в биоптате слизистой оболочки;
- уменьшение числа бокаловидных клеток;
- базальный плазмцитоз;
- инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки;

- наличие крипт-абсцессов и базальных лимфоидных скоплений.

Степень выраженности воспалительной инфильтрации обычно уменьшается по мере удаления от прямой кишки [139].

Тактика лечения пациентов при ЯК включает в себя назначение медикаментозной терапии, хирургическое лечение, психосоциальную реабилитацию и специально подобранную диету. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [140].

Пациенты с ЯК представляют собой группу риска по развитию микронутриентной недостаточности, в частности фолиевой кислоты, железа и витамина D [99]. В связи с этим нутритивный статус, а также росто-весовые показатели детей с язвенным колитом должны регулярно оцениваться. В целом, всем пациентам рекомендовано дробное питание с обеспечением химического и механического щажения СО с исключением продуктов, усиливающих перистальтику и обладающих аллергенным и раздражающим действием (кофе, шоколад, жирная и острая пища) [139]. Употребление большого количества красного мяса, белка, алкоголя, серы и сульфатов ассоциировано с обострением заболевания. Однако в связи с отсутствием доказательной базы высокого уровня убедительности, исключение большинства вышеуказанных продуктов не рекомендовано в педиатрической практике во избежание дефицитных состояний [116]. В настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих существенное положительное влияние специализированного питания на купирование обострений ЯК [5, 30]. Даже в случае проведения оперативного вмешательства не доказано позитивное воздействие нутритивной поддержки на течение заболевания. В проведенном исследовании в группе пациентов с ЯК, у которых был диагностирован поучит,

была использована элементная формула для купирования обострения. В результате было продемонстрировано снижение клинической симптоматики у некоторых больных, однако этого было недостаточно для индукции ремиссии [77].

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Перитонит

Под перитонитом понимают воспаление брюшины в результате интраабдоминального инфицирования [145]. Общую распространенность заболевания трудно идентифицировать, так как она варьирует в зависимости от этиологической причины [58]. Тем не менее гнойный перитонит остается одной из главных причин смерти больных острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости (ОБП). По данным современных клинических рекомендаций, около 15–20% больных острой патологией ОБП, поступающих в отделения хирургии, имеют признаки местного или разлитого перитонита. Чаще всего он развивается вследствие позднего обращения пациентов с острыми хирургическими заболеваниями ОБП за медицинской помощью [145].

Перитонит может возникать в результате попадания в брюшную полость любых микроорганизмов, но для каждого из них существуют количественная характеристика и условия, которые обуславливают развитие данной патологии. Это зависит от бактерицидных и иммунных свойств брюшины. В настоящее время перитонит, как правило, вызывается смешанной флорой. Этиологические особенности существующих форм перитонита во многом связаны с различиями источников бактериальной контаминации и этапами течения болезни. На протяжении длительного времени структура непосредственных причин перитонита остается стабильной. Среди хирургической патологии наиболее часто выделяют перфорацию полого органа. В эту группу входят пациенты с травмой органов брюшной полости, перфоративной гастродуоденальной язвой,

перфорациями червеобразного отростка, кишечника и несостоятельностью желудочно-кишечных и межкишечных анастомозов [145]. Исход заболевания зависит от длительности течения инфекции, локализации перфорации, а также наличия сопутствующей патологии у пациента. Доказано, что уровень смертности прямо пропорционален длительности временного промежутка между возникновением перфорации и проведением операции [111]. Перитонит чаще развивается у мужчин (до 70% случаев). Возраст больных варьирует от нескольких месяцев до 80–90 лет и старше. Удельный вес больных в пожилом и старческом возрасте составляет около 30%. В педиатрической практике наблюдается 2 пика заболеваемости — в неонатальном периоде и возрасте 5 лет [114].

В зависимости от источника инфицирования выделяют несколько типов перитонита. Первичный перитонит развивается в результате гематогенного или лимфогенного инфицирования брюшной полости при отсутствии внутрибрюшного источника инфекции или ее транссудации из других органов.

Вторичный перитонит — это наиболее частая и тяжелая форма абдоминальной инфекции, которая развивается в результате гнойно-некротических заболеваний и повреждений полых и паренхиматозных органов живота и/или осложнений в послеоперационном периоде (например, несостоятельность анастомоза) [145]. Такое течение перитонита более характерно для пожилых, тем не менее нередко встречается и в педиатрической практике [28].

Третичный перитонит характеризуется персистирующим течением инфекционного процесса и развивается спустя 48 часов после успешного и адекватного хирургического лечения источника вторичного перитонита. В основе его патогенеза лежит контаминация брюшной полости полирезистентной нозокомиальной микрофлорой на фоне кишечной недостаточности (кишечно-брюшинная и кишечно-портальная транслокация).

В педиатрической практике одной из основных причин развития перитонита

у новорожденных является некротизирующий энтероколит (НЭК). Эта патология поражает, в первую очередь, недоношенных детей и крайне редко диагностируется у доношенных. Уровень смертности колеблется от 10% и может достигать 50% [127].

Независимо от возраста больного, основной тактикой лечения является хирургическое вмешательство с целью устранения источника перитонита, проведение санации и дренирование брюшной полости. Тем не менее, учитывая тяжесть состояния пациента, перед оперативным вмешательством важно проведение консервативной подготовки, включающей в себя инфузионно-трансфузионную терапию и периоперационную антибиотикотерапию.

После успешного оперативного лечения всегда возникает вопрос об оптимальном способе нутритивной поддержки больного. Особенно это актуально в педиатрической практике. В 2015 г. был проведен опрос среди хирургов членов Европейской ассоциации детской хирургии. В результате было выявлено, что после проведения операции по устранению перфорации кишечника большинство врачей рекомендуют продолжить вскармливание грудным молоком (77%). Тем не менее значимое число специалистов поровну (по 11,5%) назначают как аминокислотные, так и высокогидролизные смеси [128].

Важно отметить, что часто у недоношенных детей диагноз АБКМ выставляется отсроченно. В проведенном исследовании было выявлено, что увеличение частоты использования парентерального питания у таких детей ассоциировано с более высокой распространенностью АБКМ ($p < 0,001$). В исследуемой группе пациентов у 9 недоношенных ранее был диагностирован НЭК. Они получили полный курс лечения по основному заболеванию. Тем не менее после проведения необходимой терапии у всех сохранялись пищевая непереносимость, а также другие симптомы, характерные для воспалительных заболеваний кишечника. При переводе детей на вскармливание аминокислотными или высокогидро-

ролизными смесями удалось достичь полного купирования симптоматики [23].

Хронический панкреатит

Хронический панкреатит (ХП) — это длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение ее функции [136].

Заболеваемость хроническим панкреатитом в мире ежегодно варьирует от 15 до 45 на 100 тыс. человек. Вероятность рецидива заболевания после первого эпизода составляет около 20%. Кроме того, при наличии хотя бы одного повторного эпизода в 35% случаев наблюдается дальнейшее прогрессирование патологии. Глобальная распространенность хронического панкреатита составляет от 13 до 52 случаев на 100 тыс. населения по данным различных источников [70]. В России этот показатель неоднороден и достигает 50 случаев на 100 тыс. населения [136].

В современных международных рекомендациях для характеристики хронического панкреатита применяется классификация TIGAR-O, версия 2 (краткая) [124]:

Токсический/метаболический (связанный с употреблением алкоголя, табакокурением и т.д.).

Идиопатический:

- раннего начала (до 35 лет);
- позднего начала (старше 35 лет).

Наследственный:

- вероятный (при невозможности генетического тестирования);
- аутосомно-доминантный (менделевский тип наследования);
- аутосомно-рецессивный (менделевский тип наследования);
- сложное наследование (неменделевское наследование);
- наличие генов-модификаторов;
- гипертриглицеридемия.

Аутоиммунный:

- аутоиммунный ХП в рамках системного IgG4-ассоциированного заболевания, тип 1;
- изолированный аутоиммунный ХП, тип 2.

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита:

- острый панкреатит (единичный эпизод, включая дату диагностики);
- острый панкреатит внепанкреатической этиологии;
- рецидивирующий ОП.
Обструктивный:
- расщепленная ПЖ;
- ампулярный стеноз;
- наличие камней вирсунгова протока;
- кальцинаты ПЖ;
- обструкция протока объемными образованиями.

Первичными клиническими проявления ХП являются боль в животе и признаки недостаточности ее функции. Важно, что боль — основной симптом хронического панкреатита. Обычно она локализуется в эпигастральной области с иррадиацией в спину. Отмечается ее усиление после приема пищи и, наоборот, уменьшение в положении сидя или при наклоне вперед [136]. Было доказано, что качество жизни больных ХП значительно снижается в зависимости от частоты и интенсивности эпизодов боли [29]. Тем не менее до 20% пациентов имеют так называемый «безболевого панкреатит». Классические болевые приступы могут быть рецидивирующими (тип А: непродолжительные приступы боли с длительностью до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов) или постоянными (тип В: более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 месяца)

Клинически выраженная недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ возникает только при снижении ее функциональной активности более чем на 90%. Первыми признаками нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм, которые могут усугубляться по мере прогрессирования заболевания. До 50% пациентов с ХП отмечают потерю массы тела. Часто также развивается мальабсорбция жирорастворимых витаминов, витамина В₁₂, однако клинические проявления гиповитаминозов отмечаются редко [136].

Нарушение толерантности к глюкозе со временем развивается у 70% пациентов с ХП. Вероятность возникновения эндокринной недостаточности постепенно повышается через 10 лет после дебюта заболевания [136]. Распространенность панкреатогенного СД варьирует от 25 до 80% и в настоящее время, согласно международным публикациям, классифицируется как СД 3-го типа. Он отличается от диабета 1-го и 2-го типа более высоким риском развития эпизодов гипогликемии. Кроме того, часто развиваются такие осложнения, как макро- /микроангиопатия, ретинопатия (37%), нефропатия (29%) и нейропатия. К сожалению, в настоящий момент недостаточно достоверных данных об их распространенности [40]

В течении панкреатита выделяют 4 стадии:

Стадия I: Преклиническая. Она характеризуется отсутствием клинических проявлений заболевания. Тем не менее при рутинном обследовании выявляют характерные для ХП изменения данных КТ или ЭРХПГ.

Стадия II: Начальные проявления. Эта стадия характеризуется частыми эпизодами обострения ХП, которые могут ошибочно расцениваться как ОП. Постепенно рецидивы становятся менее тяжелыми, но симптоматика персистирует в межприступный период. Продолжительность этой стадии от 4 до 7 лет.

Стадия III. Для этой стадии характерен персистирующий болевой синдром. Пациенты значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли. Развиваются симптомы экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности.

Стадия IV. Эта стадия характеризуется яркой клинической симптоматикой. Характерно развитие атрофии ПЖ, а также нарастание экзокринной и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, похуданием и симптомами сахарного диабета. Острые приступы заболевания прекращаются, интенсивность болевого синдрома снижается. В тяжелых случаях развиваются системные осложнения ХП и рак ПЖ.

Диагноз ХП выставляется на основании клинической картины, а также проведении таких вспомогательных методов исследования, как компьютерная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная панкреатохолангиография [136].

Тактика ведения больных ХП включает в себя консервативное, эндоскопическое и хирургическое лечение, а также их комбинацию.

Консервативное лечение, прежде всего, направлено на купирование симптомов и предотвращение развития дальнейших осложнений. Основными его составляющими являются модификация образа жизни (отказ от табакокурения и алкоголя), купирование болевого синдрома, компенсация внешнесекреторной функции ПЖ, диагностика и лечение эндокринной недостаточности, нутритивная поддержка и скрининг на наличие аденокарциномы ПЖ [14].

Адекватная диетотерапия является одной из основных составляющих в период обострения ХП. У пациентов с тяжелыми проявлениями мальдигестии возможно применение элементной формулы. Если введение ЭП невозможно в первые 5–7 дней течения болезни, необходим переход на ПП [92]. По результатам различных исследований, наиболее значимыми для нутритивной поддержки являются такие аминокислоты, как глутамин и аргинин, а также омега-3 жирные кислоты [41]. Аминокислотные смеси также могут оказывать влияние на выраженность болевого синдрома. В исследовании, проведенном в Японии, пациенты с ХП получали формулы на основе очищенных аминокислот с пониженным содержанием жиров в течение 12 недель. Было выявлено достоверное снижение выраженности болевого синдрома в динамике ($p < 0,001$). Таким образом, применение элементной формулы значительно увеличило качество жизни пациентов с ХП [52].

СИНДРОМ КОРОТКОЙ КИШКИ

Синдром короткой кишки (СКК) — патологический синдром, обусловленный умень-

шением всасывательной поверхности тонкой кишки, как правило, за счет сокращения ее протяженности в результате обширных резекций, проявляющийся мальабсорбцией, мальдигестией и мальнутрицией, расстройствами гомеостаза [10].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, основными причинами СКК являются обширные резекции в исходе пороков развития кишечника, некротического энтероколита, мезентериального тромбоза, заворота кишок, протяженных инвагинаций.

Основные этиопатогенетические факторы синдрома короткой кишки:

- Некротический энтероколит
- Врожденное укорочение тонкой кишки
- Гастрошизис с заворотом кишок
- Протяженные или множественные интестинальные атрезии
- Мальротация и заворот кишок
- Болезнь Гиршпрунга, тотальная форма
- Синдром Зульцера-Вильсона
- Мезентериальный тромбоз
- Протяженные тонко-тонкокишечные инвагинации
- Спаечная кишечная непроходимость
- Повреждение кишечника
- Опухоли кишечника

В течении заболевания выделяют 3 стадии развития: острая, стадия субкомпенсации, адаптация организма.

Острый период может длиться несколько недель и даже месяцев. В это время состояние больного очень тяжелое. Оно обусловлено потерей жидкости и последующим обезвоживанием. Наблюдается частый и обильный жидкий стул, нарушается обмен веществ, возникают неврологические и психические отклонения.

В период субкомпенсации нарушенные функции постепенно восстанавливаются [10].

Летальность непосредственно при СКК варьирует от 11,0 до 37,5%. Основная причина летальных исходов независимо от лечебной тактики — инфекционные осложнения. Важно отметить, что внедрение современных мультидисциплинарных программ лече-

ния пациентов с СКК — это эффективное условие снижения летальности.

Процесс адаптации после оперативного лечения СКК наиболее интенсивен в течение первого года. Происходит нормализация стула, обменных процессов, тем не менее часто длительно сохраняется анемия и гиповитаминоз. Полное восстановление обычно занимает несколько лет, но, к сожалению, не всегда удается его достичь. В большинстве случаев это зависит от того, какая часть кишечника недееспособна и имеются ли у ребенка сопутствующие патологии.

По тяжести течения заболевание традиционно классифицируют на несколько степеней: легкая, средняя и тяжелая. Легкое течение у детей характеризуется периодической диареей, повышенным газообразованием, анемией и незначительным снижением массы тела.

При средней тяжести заболевания диарея отмечается до 7 раз в сутки, возрастает потеря массы тела, сохраняется персистирующая анемия, гиповитаминоз, а также имеются такие осложнения, как мочекаменная/ желчекаменная болезнь, язвенное поражение желудка/кишечника.

При тяжелом течении диарея может достигать 15 раз в сутки. При объективном осмотре отмечается катастрофическое снижение массы тела, сухость и шелушение кожных покровов. При проведении лабораторной диагностики выявляются выраженные нарушения обмена веществ, анемия тяжелой степени. Кроме того, часто наблюдаются психические и невротические расстройства.

Лечение СКК, в первую очередь, хирургическое. Тем не менее адекватная нутритивная поддержка является одним из ключевых составляющих в тактике ведения больного [10].

Основными этапами в лечении, согласно современным рекомендациям, являются:

1. Организация парентерального питания, налаживание энтерального питания.
2. Проведение домашнего парентерального и частичного энтерального питания.

3. Реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение.

4. При неэффективности указанных методов или появлении печеночной недостаточности показано решение вопроса о возможности, необходимости и сроках проведения трансплантации кишки.

Нутритивная поддержка (НП) является вторым ключевым составляющим в тактике ведения пациентов с СКК. Она складывается из двух взаимодополняющих составляющих: парентерального (ПП) и энтерального питания (ЭП).

ПП является золотым стандартом в комплексной терапии СКК у детей. На первоначальном этапе пациенты получают полное ПП, затем начинается постепенный переход на частичное ПП в сочетании ЭП, с последующим переходом на полноценное ЭП, если это возможно при сохранной длине кишечника [4].

Больным с СКК на всех этапах лечения рекомендовано длительное и сбалансированное питание. Сроки начала ЭП определяются состоянием ЖКТ и, в первую очередь, восстановлением моторно-эвакуаторной функции. Изначально ЭП проводят глюкозо-солевой смесью в режиме либо длительной инфузии с постоянной скоростью через кишечный интубатор или зонд (constantra teenteral nutrition — CREN), либо болюсно. Подбор продукта, объема и скорости введения проводится с учетом толерантности больного. Толерантность к питанию оценивается по весу ребенка, объему и осмолярности мочи (фиксируется за каждые 8 часов), объему стула, продолжается контроль экскреции углеводов.

Задачей терапии является постепенное достижение максимально возможного количества потребления питательных веществ через желудочно-кишечный тракт. Лимитируется объем вводимых в желудочно-кишечный тракт продуктов риском усиления диареи и связанной с ней задержкой физического развития.

Для ЭП при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей рекомендуются продукты с осмолярностью не выше 350

мосм/л, компоненты которых хорошо всасываются. На начальном этапе используются полуэлементные продукты. Затем переходят на олигомерные и полимерные диеты. При этом все же избегают компонентов с высокой антигенной активностью — коровьего, соевого белка и глютена [10].

Клиническое ведение синдрома короткой кишки по-прежнему остается многоэтапным процессом. Несмотря на то что парентеральное питание в данном случае играет важнейшую роль, раннее введение энтерального питания является обязательным [8].

У новорожденных и грудных детей, по данным некоторых центров, возможно использование грудного молока. Функциональные компоненты грудного молока способствуют снижению риска инфекционных осложнений, ускоряют адаптацию кишечника. Следует учитывать высокую вероятность наличия клинически значимой лактазной недостаточности, что требует сопровождения данного питания препаратами лактазы. На определенной стадии и по достижении возраста не менее 4 месяцев постконцептуально, при удовлетворительных темпах физического развития к продуктам лечебного энтерального питания, остающимися основой диетотерапии, добавляют продукты обычной возрастной диеты за исключением компонентов, провоцирующих осложнения [10].

Существуют также многообещающие данные об ускорении перехода с парентерального питания на энтеральное у пациентов с СКК на фоне использования аминокислотных смесей [8]. Эти данные были подтверждены в ретроспективном исследовании под руководством Andorsky D.J. et al. Где продемонстрировано, что питание детей с синдромом короткой кишки грудным молоком или смесью на основе аминокислот было связано с более коротким периодом парентерального питания, также как с большей длиной резидуального тонкого кишечника и процентом калорий, поступивших энтерально в течение 6 недель после хирургического вмешательства. Авторами было сделано заключение, что несмотря на то, что оста-

точная длина тонкого кишечника остается важным предиктором длительности парентерального питания у детей с синдромом короткой кишки, другие факторы, такие как кормление грудным молоком или смесью на основе аминокислот, также могут играть роль в кишечной адаптации [1].

В проспективном клиническом исследовании с участием детей в возрасте от 2 месяцев до 17 лет с синдромом короткой кишки также была подтверждена эффективность аминокислотных смесей при переходе с парентерального на энтеральное питание. Через 4 недели применения формулы на основе аминокислот у всех детей отмечалась прибавка массы тела ($p < 0,0001$), а также удовлетворительные показатели основных биохимических параметров. В ходе исследования не было отмечено никаких нежелательных реакций [9].

Результаты клинического исследования под руководством Vines J. также показали, что у детей с синдромом короткой кишки, нуждающихся в длительном парентеральном питании, на фоне применения аминокислотной смеси сократилась длительность пребывания в стационаре (в среднем: 198 против 98 койко-дней в год), уменьшилось количество случаев бактериального сепсиса подтвержденного (в среднем: 4,3 против 3,3 эпизода в год) и вероятного (в среднем: 6,5 против 4 эпизодов в год), сократилась частота инфицирования центрального венозного катетера (в среднем: 2,5 против 1,5 эпизода в год). Кроме того, значительно уменьшилась кишечная проницаемость для лактулозы (с 69 до 2,7%), у всех пациентов увеличился уровень дисахаридаз. По результатам исследования авторами было сделано следующее заключение: применение аминокислотной смеси улучшило переносимость энтерального питания и позволило прекратить парентеральное питание у детей с синдромом короткой кишки, которым оно ранее требовалось длительно. Клиническое улучшение отражалось в улучшении параметров функции кишечника. Таким образом, смеси на основе аминокислот являются оптимальным выбо-

ром ЭП у детей с синдромом короткой кишки и непереносимостью грудного молока [2].

Кроме того, описанные в литературе клинические случаи показали, что у детей с ультракороткой кишкой применение аминокислотной смеси позволило достаточно быстро уйти от парентерального питания. Авторами было рекомендовано у детей с синдромом короткой кишки применение данной формулы для сокращения продолжительности парентерального питания, последующего снижения количества осложнений, улучшения качества жизни пациентов, а также уменьшения затрат на лечение [8].

Более быстрая адаптация ЖКТ при применении аминокислотных смесей позволяет снизить риски, связанные с применением парентерального питания, такие как тяжелые септические осложнения, в виде септического тромбофлебита, легочных эмболий, септического эндокардита, связанные с необходимостью катетеризации центральных вен. Кроме того, проведение парентерального питания требует строгого соблюдения стерильности и скорости введения ингредиентов, что сопряжено с определенными техническими трудностями и осложнениями, связанными с необходимостью центрального венозного доступа, возможностью жировой эмболии при использовании жировых эмульсий, осмотическим диурезом при использовании высококонцентрированных растворов, refeeding-синдромом [5]. Более того, применение парентерального питания может приводить к таким тяжелым осложнениям, как холестаза и нарушения функции печени, имеющим высокий риск смертности [7].

Помимо подтвержденной эффективности применения аминокислотных смесей для терапии непосредственно рассматриваемого заболевания, в различных клинических исследованиях были также описаны случаи развития АБКМ у детей на фоне сопутствующего синдрома короткой кишки. Все симптомы аллергии были купированы на фоне использования аминокислотных и высокогидролизных смесей. Питание данными

формулами не ухудшило течение основного заболевания [6]. В проведенном в США исследовании среди детей с хронической диареей, где абсолютное большинство имели диагноз СКК (13 из 19 детей), было отмечено значительное улучшение антропометрических показателей на фоне применения именно аминокислотных смесей. Кроме того, большинство пациентов, которые ранее дополнительно получали парентеральное питание, уменьшили его объем на фоне использования формулы на основе аминокислот [3].

Хроническая гастроинтестинальная фистула

Свищ (фистула) — это аномальное анатомическое сообщение между двумя эпителизованными отверстиями, которое обычно формируется между кишечником и другим полым органом или поверхностью кожи. Выделяют наружные и внутренние кишечные свищи. Вне зависимости от локализации любая фистула имеет внутреннее отверстие в стенке кишки и канал. Внутренние свищи заканчиваются вторым внутренним отверстием или слепо в ограниченной полости (например, абсцессе). Наружные фистулы имеют, соответственно, наружное отверстие на поверхности кожных покровов или в полости раны.

Хроническая гастроинтестинальная фистула — это осложнение, возникающее в результате воспалительных заболеваний, злокачественных новообразований или после оперативного лечения [125]. До 85% свищей развиваются вследствие хирургического вмешательства в абдоминальной области. Еще одной частой причиной их формирования является болезнь Крона. Она занимает до 15% в этиологической структуре свищей и до 50% среди фистул, возникших не в результате оперативных вмешательств [149].

Тактика ведения пациентов (консервативная или оперативная) зависит от многих факторов, тем не менее абсолютное большинство больных нуждаются в экстренном или отсроченном хирургическом лечении. При

проведении оперативного вмешательства производят разъединение органов, а также резецируют участки, в которых локализуется свищ [148]. На современном этапе предпочтение часто отдается различным способам эндоскопического лечения: установка стента, клипирование, наложение швов, использование хирургического клея и т.д. [125].

Несмотря на приоритет хирургического лечения, адекватная нутритивная поддержка пациентов является важным компонентом терапии. Она включает в себя как энтеральное, так и парентеральное питание. Его выбор обуславливает тяжесть состояния пациента, а также локализация фистулы. Если свищ сообщается с поджелудочной железой, тощей, подвздошной кишкой, проксимальной частью тонкой кишки, а также является «высокопродуктивным», то обычно используют парентеральное питание.

Если присутствует сообщение с пищеводом, желудком, двенадцатиперстной кишкой, дистальной частью подвздошной кишки или толстой кишкой, в этом случае рекомендовано, в первую очередь, энтеральное питание [160]. Часто больные получают комбинированно оба типа нутритивной поддержки, так как исключительно энтеральное часто не позволяет полностью обеспечить суточную потребность в микро- и макроэлементах [149].

Для проведения полноценного ЭП в клинической практике используются специализированные элементные смеси, содержащие аминокислоты, жирные кислоты и сахара, а также различные микроэлементы [131].

Пострезекционный синдром

Пострезекционный синдром (ПРС) развивается после различных хирургических вмешательств в абдоминальной области. Наиболее частыми причинами являются:

- резекция пилорического, антрального отделов и большей части тела желудка, что приводит к нарушению резервуарной, секреторной, моторно-эвакуаторной и эндокринной функций желудка, а также желудочного этапа пищеварения:

- выключение двенадцатиперстной кишки (обычно при резекции по методу Бильрот II), что часто способствует десинхронизации поступления пищи и выделения пищеварительных ферментов, нарушению кишечного этапа пищеварения и нейрогуморальной регуляции органов желудочно-кишечного тракта;
- парасимпатическая денервация культы желудка, кишечника, печени, желчного пузыря и поджелудочной железы.

Все клинические проявления пострезекционного синдрома можно классифицировать на три группы: функциональные (1), механические (2) и органические (3). К первой группе относят проявления демпинг-синдрома, гипогликемический синдром (или поздний демпинг-синдром), агастральную астению, диарею. Ко второй группе — синдромы «порочного круга», «приводящей петли» (острый и хронический), стеноз гастроэнтероанастомоза. В третьей группе осложнений ПРС выделяют рецидив язвы, желудочно-кишечную фистулу, рефлюкс-гастрит, рефлюкс-эзофагит, рак культы.

После резекции желудка наиболее часто наблюдаются функциональные расстройства. Они отмечаются у 50–80% больных в раннем послеоперационном периоде. В отдаленном послеоперационном периоде их частота снижается и достигает 30% — легкой степени и до 15% в тяжелой и средней степени. [148]. Кроме того, выявлено, что около 30% оперированных пациентов страдают рефлюкс-эзофагитом, нарушением аппетита, демпинг-синдромом, гипогликемией, дисфагией, а также расстройством стула. По мере увеличения сроков с момента оперативного вмешательства клиническая симптоматика угасает. Тем не менее пострезекционные синдромы значительно ухудшают качество жизни больных, снижают работоспособность, нередко приводят к инвалидизации [154].

Профилактика пострезекционных расстройств сводится к своевременному переходу от медикаментозной терапии к хирургическому лечению до развития тяжелых осложнений и выбору оптимальных патогенетически обо-



снованных методов операции. Такая тактика позволяет сохранить высокое качество жизни большинства оперированных больных в отдаленные сроки после хирургического лечения [148]. Тем не менее рациональная нутритивная поддержка способствует более быстрому восстановлению метаболических нарушений, а также активации адекватного иммунного ответа. Согласно данным современных исследований, в питании хирургических больных необходимо сбалансированное содержание таких аминокислот, как глютамин и аргинин, а также омега-3 жирных кислот и нуклеотидов. Использование питательных формул с соответствующим составом рекомендовано для применения в абдоминальной хирургии в течение 5–7 дней до и после проведения оперативного вмешательства [102]. В исследовании Zhao H. et al. было подтверждено, что использование формулы, обогащенной аргинином, у пациентов, перенесших операцию по поводу рака желудка, способствовало достоверному увеличению общего уровня выживаемости в послеоперационном периоде [129].

Инициальное энтеральное питание после парентерального

Под парентеральным питанием (ПП) понимают назначение и доставку необходимых организму микро- и макронутриентов, минуя ЖКТ, непосредственно в кровь, путем катетеризации магистральных сосудов и периферических вен [133].

В основе ПП лежит проведение инфузионной терапии с целью введения воды и других нутриентов в соответствии с потребностями организма [157].

Цель парентерального питания состоит в обеспечении организма всеми необходимыми для нормальной жизнедеятельности субстратами, участвующими в регуляции белкового, углеводного, жирового, водно-электролитного, витаминного обмена и кислотно-щелочного равновесия.

В классификация выделяют:

1. Полное ПП, которое позволяет обеспечить весь объем суточной потребности орга-

низма в пластических и энергетических субстратах, а также поддержать необходимый уровень обменных процессов.

2. Частичное ПП, которое подразумевает парентеральное введение дополнительных нутриентов в случае ограничения возможностей энтерального пути их поступления.
3. Дополнительное ПП представляет собой введение отдельных нутриентов в случае увеличения потребности организма.

Кроме того, существует классификация ПП по виду венозного доступа:

- Периферическое ПП. Его применение рекомендуется ограничить длительностью не более 2 недель с использованием растворов, содержащих не более 10% глюкозы;
- Центральное ПП. Используется при необходимости введения ПП сроком более 2 недель с использованием растворов, содержащих более 10% глюкозы, а также при невозможности использования периферического доступа [157].

Показаниями к назначению ПП у детей являются:

1. Тотальная дисфункция ЖКТ.
2. Необходимость временного исключения ЖКТ из процесса пищеварения (например, при риске расхождения швов в раннем послеоперационном периоде).
3. Невозможность полного обеспечения необходимыми нутриентами и энергией адекватным питанием перорально или с использованием энтерального зонда [133].

Длительное проведение ПП ассоциируется с развитием большого количества осложнений. Наиболее тяжелыми среди них являются различные метаболические нарушения, сепсис, тромбоз и холестатическая болезнь печени [42]. Выделяют следующие причины, обуславливающие развитие осложнений ПП [108]:

- наличие центрального венозного катетера (ЦВК);
- нестабильность растворов для проведения ПП;



- взаимодействие между вводимыми растворами для ПП и назначаемыми фармакологическими препаратами;
- развитие метаболических расстройств у пациента.

Помимо ПП, в хирургической и реанимационной практике активно применяется смешанная нутритивная поддержка. Смешанное искусственное питание — это комбинация энтерального и парентерального питания в случаях, когда ни одно из них не является преобладающим [157].

Парентеральная, а также смешанная нутритивная поддержка активно применяется в педиатрической практике. Дети раннего возраста значительно более чувствительны к недостаточности питания, особенно в критических состояниях, нежели дети старшего возраста. Это объясняется их более высокими потребностями в питательных субстратах на фоне интенсивного роста. Для ПП детей рекомендовано использовать специализированные растворы аминокислот. Эти препараты максимально адаптированы по составу незаменимых аминокислот. При использовании у детей раннего возраста питательных растворов, предназначенных для взрослых, у них может отмечаться недостаточное количество таких веществ, как глутамин, валин, серин, тирозин, цистеин, таурин. Доказано, что это отрицательно влияет на продолжающееся во время болезни развитие ребенка [133].

Несмотря на все положительные эффекты применения ПП, учитывая тяжесть возможных осложнений его использования, необходимо как можно более ранний переход на энтеральное питание (ЭП), когда состояние пациента это позволяет.

Энтеральное питание (ЭП) — это питание, осуществляемое через желудочно-кишечный тракт. Согласно приказу МЗ РФ № 330 от 05.08.2003, ЭП — это вид нутритивной терапии, при которой питательные вещества вводятся перорально или через желудочный (кишечный) зонд при невозможности адекватного обеспечения энергетических и пластических потребностей организма естественным путем при ряде заболеваний.

Выделяют естественное и искусственное ЭП. Естественным ЭП является кормление через ротовую полость. Искусственное ЭП осуществляется через желудочный или кишечный зонд.

Показаниями к применению ЭП являются [156]:

1. Белково-энергетическая недостаточность при невозможности обеспечения адекватного поступления нутриентов.
2. Новообразования, особенно локализованные в области головы, шеи и желудка.
3. Расстройства центральной нервной системы: коматозные состояния, цереброваскулярные инсульты или болезнь Паркинсона, в результате которых развиваются нарушения пищевого статуса.
4. Лучевая и химиотерапия при онкологических заболеваниях.
5. Заболевания желудочно-кишечного тракта: болезнь Крона, синдром мальабсорбции, синдром короткой кишки, хронический панкреатит, язвенный колит, заболевания печени и желчных путей.
6. Питание в пред- и послеоперационном периодах.
7. Травма, ожоги, острые отравления.
8. Осложнения послеоперационного периода (свищи желудочно-кишечного тракта, сепсис, несостоятельность швов анастомозов).
9. Инфекционные заболевания.
10. Психические расстройства: нервно-психическая анорексия, тяжелая депрессия.
11. Острые и хронические радиационные поражения.
12. Распространенные и генерализованные формы туберкулеза с обсеменением и распадом, со значительным дефицитом веса, туберкулез в сочетании с ВИЧ в III Б и далее стадиях; до- и послеоперационные периоды; локальные формы туберкулеза у детей раннего возраста и в подростковом периоде.

Данные различных исследований подтверждают, что ЭП безопасно у пациентов, оперированных по поводу заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Более того, оно способно оказывать положительное влияние на течение послеоперационного периода. Было доказано, что введение ЭП в первые 24–48 часов после оперативного вмешательства на органах брюшной полости ассоциировано с уменьшением частоты возникновения осложнений (инфекционных и неинфекционных), сокращением сроков стационарного лечения и снижением стоимости лечения [161].

В послеоперационный период развивается значительный дефицит заменимых и незаменимых аминокислот в организме ребенка за счет значимого увеличения потребности на фоне активных процессов репарации. Для восполнения этой недостаточности возможно использование различных полисубстратных смесей промышленного производства. Для нутритивной поддержки используются следующие категории формул:

- стандартные смеси (полимерные, на основе цельного молочного белка или изолята соевого протеина);
- полуэлементные смеси (на основе гидролизатов белка);
- элементные формулы (на основе смеси различных аминокислот);
- смеси специального назначения (направленные на стимуляцию иммунного ответа, нормализацию метаболизма и т.д.);
- специальные пищевые модули (белковые, жировые, углеводные).

Выбор смеси для энтерального питания у детей зависит от возраста, учитывая различные энергетические потребности. Для детей первого года жизни энергетическая ценность должна составлять не менее 0,67 ккал/мл, а старше 1 года повышаться до 1 ккал/мл. Также важными характеристиками являются низкое содержание лактозы или ее полное отсутствие, осмолярность в пределах 300 осмоль/л, а также вязкость, позволяющая смеси свободно проходить через зонд [131]. При выборе питательной смеси необходимо обращать внимание не только на полноценный состав, но также учитывать имеющиеся нарушения метаболизма на фоне основного заболевания. Формула должна легко усваи-

ваться в ЖКТ и не усиливать кишечную перистальтику [151].

В настоящее время остается актуальной проблема перехода с полного парентерального питания на энтеральное. Одной из возможных стратегий является использование аминокислотных и высокогидролизных смесей. В настоящее время ряд клинических исследований подтверждает эффективность применения полуэлементных и элементных формул в переходном периоде от ПП к ЭП. Высокогидролизные смеси содержат значительно меньшее количество антигенных детерминант по сравнению с цельным белком, а аминокислотные смеси полностью лишены белковых фрагментов, что также обуславливает их использование при пищевой аллергии. Более того, данные формулы способствуют лучшему всасыванию питательных веществ при нарушении функции ЖКТ в раннем послеоперационном периоде [158].

В исследовании, проведенном в группе детей с сочетанной травмой в возрасте от 5 месяцев до 13 лет, все пациенты получали ВГС с 3–5-х суток, начиная с 10–20% стандартного разведения с постепенным увеличением концентрации до нормальной в течение 7 дней. В дальнейшем, к 14-му дню, был выполнен переход на смесь, содержащую цельный белок. В результате не было отмечено диспептических явлений ни у кого из участников исследования [134].

В рандомизированном исследовании с участием 102 пациентов после лапароскопической колэктомии было изучена возможность применения элементной формулы за сутки до операции и в первые 3 дня послеоперационного периода по сравнению со стандартной схемой. Было выявлено, что использование элементной питательной смеси достоверно ускорило достижение адекватного объема ЭП ($p = 0,034$), а также способствовало более быстрому восстановлению моторной функции ЖКТ и дефекации ($p = 0,005$) [105].

Другие заболевания

ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [147].

ДЦП является самой частой причиной инвалидности по причине двигательных нарушений у детей в мире и составляет, в среднем, 1 случай на 500 живорожденных [88]. Ведущей причиной развития ДЦП является повреждение или аномалии развития головного мозга плода и новорожденного. В развитых странах распространенность составляет 2–2,5 случаев на 1000 новорожденных [71].

В основе формирования ДЦП лежит поражение головного мозга в определенный период его развития с последующим формированием патологического мышечного тонуса (чаще спастичности) при сохранении позотонических рефлексов и сопутствующем нарушении становления выпрямительных рефлексов [147].

До 80% случаев поражений мозга, вызывающих церебральный паралич, происходит в периоде внутриутробного развития плода. Часто этиологический фактор неизвестен, но вероятнее всего имеет место мультифакториальное воздействие [49]. В последующем внутриутробная патология часто отягощается интранатальной.

В России традиционно используется классификация Семёновой К.А. (1978):

- двойная гемиплегия;
- гиперкинетическая форма;

- атонически-астатическая форма;
 - гемиплегическая форма;
- а также классификация Бадаляна Л.О. с соавт. (1988):

Ранний возраст

Спаستические формы:

- гемиплегия;
- диплегия;
- двусторонняя гемиплегия.

Дистоническая форма

Гипотоническая форма

Старший возраст

Спастические формы:

- гемиплегия;
- диплегия;
- двусторонняя гемиплегия.

Гиперкинетическая форма

Атаксическая форма

Атонически-астатическая форма

Смешанные формы:

- спастико-атаксическая;
- спастико-гиперкинетическая;
- атактико-гиперкинетическая.

ДЦП разделяют на 3 стадии (по Семёновой К.А.):

1. Ранняя: до 4–5 месяцев.
2. Начальная резидуальная стадия: с 6 месяцев до 3 лет.
3. Поздняя резидуальная: старше 3 лет.

Кроме этого, важной для клинической практики является современная функциональная классификация ДЦП — GMFCS (Gross Motor Function Classification System — Система классификации больших моторных функций), предложенная R. Palisano с соавт. (1997). Согласно GMFCS, выделяют 5 уровней развития больших моторных функций:

Уровень I — ходьба без ограничений;

Уровень II ходьба с ограничениями;

Уровень III — ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения;

Уровень IV — самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизованные средства передвижения;

Уровень V — полная зависимость ребенка от окружающих — перевозка в коляске/инвалидном кресле.

Ключевыми факторами в терапии ДЦП является сочетание медикаментозного, хирургического/ортопедического методов лечения, а также длительная и комплексная реабилитация [141].

Около 60% пациентов с детским церебральным параличом имеют трудности с кормлением. По данным различных авторов, в среднем у 46% из них в последующем формируется белково-энергетическая недостаточность различной степени. Так как недостаток питания может иметь ключевое влияние на когнитивное развитие ребенка, важно обеспечить адекватную нутритивную поддержку у детей с неврологическим дефицитом [61, 101].

Пищевая аллергия также является одной из причин макро- и микронутриентной недостаточности у пациентов с ДЦП, хотя данные о ее распространенности в настоящее время ограничены. В исследовании, проведенном в Японии, среди детей с тяжелыми нарушениями моторной и когнитивной функции распространенность алиментарной сенсibilизации составила 3% [45]. Пищевая аллергия может иметь различные клинические проявления. Одной из наиболее тяжелых, особенно для детей с микро- и микронутриентной недостаточностью, является гастроинтестинальная форма, а также эозинофильный эзофагит (ЭЭ). В исследовании, проведенном в Бразилии в 2015 г., было выявлено, что распространенность ЭЭ в группе детей с ДЦП выше, чем в общей популяции. Среди 131 обследованного данный диагноз был верифицирован у 7 человек [86].

Помимо ЭЭ у детей с ДЦП часто диагностируется гастроэзофагеальная рефлюксная

болезнь (ГЭРБ) без эозинофильной инфильтрации в качестве сопутствующей патологии. Часто такое состояние может быть рефрактерно к стандартной схеме лечения. В проведенном исследовании под руководством Miele E. группа из 9 детей с ДЦП и сопутствующей ГЭРБ получала аминокислотную смесь в течение 4 недель. До назначения диетотерапии все участники получали стандартную терапию по назначению гастроэнтеролога без существенного эффекта. По результатам гистологического исследования, у 7 детей был выявлен эзофагит средней степени тяжести, у 2 — легкой. Через 4 недели диетотерапии с использованием аминокислотной смеси у 7 из 9 пациентов наблюдалось полное разрешение гастроинтестинальной симптоматики. Кроме того, значительно улучшились данные эндоскопического ($p < 0,01$) и гистологического ($p < 0,05$) исследования. Через 6 месяцев после завершения курса аминокислотной формулы положительный эффект сохранялся на фоне расширения диеты, при условии элиминации продуктов, содержащих белок коровьего молока [83].

Таким образом, использование АС является перспективным направлением в диетотерапии пациентов с ДЦП. Тем не менее дальнейшие исследования необходимы для определения длительности и частоты их применения.

МУКОВИСЦИДОЗ

Кистозный фиброз (муковисцидоз — МВ) — аутосомно-рецессивное моногенное наследственное заболевание, характеризующееся поражением всех экзокринных желёз, а также жизненно важных органов и систем [142].

Частота муковисцидоза среди представителей европеоидов, в среднем, варьирует от 1:3000 до 1:4000 новорожденных, но может достигать 1:600. Среди представителей других рас данные показатели значительно ниже. В России, по данным ФГБУ Медико-генетического научного центра, распространенность составляет 1:10000 новорожденных [100, 142]. Кроме того, носительство

генетической мутации очень распространено и в некоторых субпопуляциях превышает 3% [34]. Среди европеоидов частота носительства составляет 1 на 25–30 человек [100].

В современной международной классификации выделяют:

- классический муковисцидоз с панкреатической недостаточностью (PI);
- классический муковисцидоз с ненарушенной функцией поджелудочной железы (PS);
- атипичный муковисцидоз;

- изолированная обструктивная азооспермия¹;
- хронический панкреатит¹;
- аллергический бронхолегочный аспергиллез (АВРА)¹;
- диссеминированные бронхоэктазы¹;
- диффузный панбронхиолит¹;
- склерозирующий холангит¹;
- неонатальная гипертрипсиногемия;

На сегодняшний день в клинической практике наиболее часто используется следующая классификация:

Характеристика бронхолегочных изменений						
Форма болезни	Фаза и активность процесса	Клиническая	Эндоскопическая	Функциональная: вентиляционная недостаточность		Осложнения
				Тип	Степень	
1. Смешанная (легочно-кишечная) 2. Легочная 3. Кишечная	1. Ремиссия 2. Активность: малая, средняя, высокая 3. Обострение: бронхит, пневмония	1. Бронхит: острый, рецидивирующий, хронический 2. Пневмония: повторная, рецидивирующая	Эндобронхит: катаральный, катарально-гнойный Ограниченный, распространенный	Обструктивный Рестриктивный Комбинированный	I II III	Абсцессы, ателектазы, пневмо-пиопневмоторакс, легочное сердце, кровохаркание, кровотечение (легочное, желудочное) гайморит, отечный синдром, цирроз печени, эквиваленты мекониального илеуса, выпадение прямой кишки, отставание в физическом развитии

Кроме того, отдельно выделяются сольтеряющая форма или синдром псевдо-Барттера (гипокалий- и натриемия на фоне метаболического алкалоза), неонатальная гипертрипсиногемия и другие атипичные формы заболевания [142].

Для диагностики муковисцидоза существуют следующие критерии, которые были утверждены Европейскими стандартами в 2014 г.:

Положительная потовая проба и/или Две мутации МВТР, вызывающие МВ (согласно базе CFTR-2 http://www.cftr2.org)
и
Неонатальная гипертрипсиногемия или Характерные клинические проявления, такие как диффузные бронхоэктазы, высев из мокроты значимой для МВ патогенной микрофлоры (особенно синегнойной палочки), экзокринная панкреатическая недостаточность, синдром потери солей, обструктивная азооспермия

¹ — по крайней мере, одна из мутаций идентифицирована.

Симптоматика, вызывающая настороженность врача в отношении муковисцидоза, варьирует в зависимости от возраста пациента [19].

Возраст	Симптомы и синдромы
Грудной	<p>Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка Рецидивирующая или хроническая пневмония Отставание в физическом развитии Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул Хроническая диарея Выпадение прямой кишки Затяжная неонатальная желтуха Соленый вкус кожи Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде Хроническая гипoeлектролитемия Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями Гипопротеинемия/отеки</p>
Дошкольный	<p>Стойкий кашель с гнойной мокротой или без нее Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка Отставание в весе и росте Выпадение прямой кишки Инвагинация Хроническая диарея Симптом «барабанных палочек» Кристаллы соли на коже Гипотоническая дегидратация Гипoeлектролитемия и метаболический алкалоз Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени</p>
Школьный	<p>Хронические респираторные симптомы неясной этиологии <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в мокроте Хронический синусит Назальный полипоз Бронхоэктазы Симптом «барабанных палочек» Хроническая диарея Синдром дистальной интестинальной обструкции Панкреатит Выпадение прямой кишки Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Гепатомегалия Заболевания печени неясной этиологии</p>
Подростки и взрослые	<p>Гнойное заболевание легких неясной этиологии Симптом «барабанных палочек» Панкреатит Синдром дистальной интестинальной обструкции Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами Признаки цирроза печени и портальной гипертензии Отставание в росте Задержка полового развития Инфертильность с азооспермией у лиц мужского пола Снижение фертильности у лиц женского пола</p>

Лечение больных муковисцидозом включает в себя медикаментозную терапию с применением муколитических и антибактериальных препаратов, а также заместительную терапию недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Кроме того, важными составляющими являются дренирование бронхиального дерева, лечебная физкультура, диетотерапия и витаминотерапия [19].

В целом, диета пациентов с МВ максимально приближена к нормальной. Дети с диагнозом МВ, в целом, должны иметь такие же антропометрические показатели, как и здоровые дети рассматриваемой возрастной группы [66]. В связи с этим их диета богата белками и калориями и не имеет ограничений в количестве употребляемых жиров. Установлена непосредственная связь между состоянием питания и функцией легких. Существует прямая корреляция между показателем индекса массы тела, функцией легких и продолжительностью жизни [142].

У пациентов с МВ существуют высокие потребности в количестве потребляемого белка, так как они имеют повышенные потери в результате мальабсорбции, а также усиления его катаболизма при обострении легочных проявлений [19]. Главными источниками протеина являются такие продукты питания, как мясо, птица, рыба, морепродукты, молоко, кисломолочные продукты, творог, сыры и яйца. Детям в возрасте старше года рекомендовано включать в ежедневный рацион высокобелковые продукты не реже трех раз в день, а молочные продукты не менее 500–800 мл в сутки.

Дополнительно может быть рекомендовано использование лечебных смесей для дополнительного питания. Его обычно назначают по 150 до 250 мл от 1 до 3 раз в день. Объем дополнительного питания определяется в зависимости от степени нутритивной недостаточности и аппетита ребенка.

Не менее важно поддержание высокого потребления жиров, так как они являются наиболее «плотным» энергоносителем (9 ккал/г). Повышение доли жира в энергообе-

спечении способствует снижению образования CO_2 , минимизирует его задержку в организме и положительно влияет на газообмен в легких. Адекватная заместительная ферментная терапия обеспечивает возможность высокого потребления жира [142].

Также важен качественный состав потребляемых жиров. Из-за сопутствующих нарушений в гепатобилиарной системе объем насыщенных и трансжиров (животные жиры, содержащиеся в жареных продуктах, колбасных изделиях, коже птицы, кулинарные жиры, маргарин) необходимо ограничивать, отдавая предпочтение жирам, богатым полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) омега-3, которые содержатся в растительных маслах без термической обработки, жире морских рыб. Улучшить жирно-кислотный профиль помогает включение в рацион таких продуктов, как льняное, рапсовое, сафлоровое, подсолнечное масло, грецкие орехи, мясо тунца [107].

Кроме стандартного рациона, больные МВ могут использовать дополнительное питание специальными смесями с включением в жировой компонент среднецепочечных триглицеридов (СЦТ). Триглицериды со средней длиной углеродной цепи (C_6 - C_{12}) являются легкодоступным источником энергии, так как не нуждаются в эмульгации желчными солями и гидролизе панкреатической липазой. Они легко всасываются, минуя лимфатическую систему, непосредственно в кровеносные сосуды системы воротной вены. Содержание СЦТ в специализированных смесях обычно составляет от 40 до 70% жирового компонента, остальные жиры представлены липидами с высоким содержанием эссенциальных (полиненасыщенных) жирных кислот [19].

Энергетический дефицит также необходимо восполнять за счет углеводов. Дисахариды, в том числе сахар, обычно переносятся пациентами хорошо. В диету рекомендовано включить сахар, фрукты, сладкие напитки, мед, варенье, конфеты. В целом, в ежедневном рационе питания простые углеводы не ограничиваются, но из-за воз-

растающего риска возникновения ассоциированного с МВ сахарного диабета их лучше употреблять после основных приемов пищи, во избежание резких колебаний уровня гликемии.

Необходимо помнить, что у 91% больных отмечается кариозное поражение зубов, что требует тщательной гигиены полости рта и регулярного наблюдения стоматолога.

Ограничения лактозы у большинства больных не требуется, так как лактазная недостаточность, по-видимому, встречается не чаще, чем в общей популяции.

В переваривании полимеров глюкозы — мальтодекстринов с небольшим числом глюкозных остатков (5–8) в большей степени принимает участие глюкоамилаза и мальтаза (ферменты кишечного пристеночного пищеварения), чем панкреатическая амилаза. Они имеют более низкую осмолярность, чем моно- и дисахариды, в связи с чем их применение в составе специализированных смесей для энтерального и дополнительного питания позволяет значительно повысить калорийность без увеличения осмотической нагрузки на ЖКТ.

Расщепление крахмала зависит от панкреатической амилазы, поэтому он усваивается хуже, чем ди- и моносахариды, в связи с чем необходима заместительная ферментная терапия.

Больным МВ не ограничиваются продукты и блюда, богатые растворимыми пищевыми волокнами (пектины, камеди), так как это способствует профилактике запоров и синдрома дистальной интестинальной обструкции (СДИО). Тем не менее при персистенции диспептических явлений следует ограничить употребление пищи, богатой грубой клетчаткой и волокнами, так как она увеличивает объем каловых масс и приводит к усилению метеоризма [142].

Калорийность суточного рациона больных с МВ рассчитывается индивидуально на должнствующий вес. В зависимости от нутритивного статуса пациента и его возраста возможно увеличение энергетической потребности до 120–200%. Важно, что

35–45% должно обеспечиваться жирами, 15% белками и 45–50% — углеводами.

Оптимальным питанием для детей первого года жизни является грудное молоко [107]. Вопрос о дополнительном назначении панкреатических ферментов решается индивидуально. Грудное вскармливание способно обеспечить потребности ребенка до 4–6 месяцев жизни, тем не менее в некоторых случаях требуется дополнительное обогащение грудного молока. Так, при недостаточной прибавке массы тела возможно использовать смеси на основе гидролизата белка с СЦТ (примерно 5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на каждые 100 мл грудного молока) [142].

В случаях, когда грудное вскармливание невозможно, лучше отдавать предпочтение высококалорийным смесям, в которых в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме. Такой состав позволяет улучшить утилизацию жира и, за счет этого, уменьшить дозу панкреатических заменителей. Этим требованиям отвечают некоторые формулы для недоношенных и маловесных детей.

У пациентов с удовлетворительными темпами физического развития возможно применение обычных адаптированных молочных смесей, соответствующих рекомендациям для искусственного/смешанного вскармливания детей с МВ [107]. В случае низких темпов прибавки массы тела назначают смеси, содержащие в составе липидного компонента среднецепочечные триглицериды (СЦТ).

При развитии гипотрофии рекомендовано назначать формулы на основе гидролизатов белка с обязательным включением СЦТ не менее 50% жирового компонента.

Важно, что следует избегать назначения заменителей грудного молока с низким содержанием белка (1,1–1,3 г/100 мл) [142]. В настоящий момент недостаточно данных, подтверждающих достоверное преимущество использования высокогидролизных смесей перед адаптированными молочными для питания детей первого года жизни [31].

По показаниям (например, при длительной антибактериальной терапии) также возможно использование адаптированной кисломолочной смеси или обогащенной пробиотиками, в количестве до $\frac{1}{3}$ суточного объема кормления.

В целом, рекомендовано введение прикорма в возрасте 4–5 месяцев. Тем не менее возможно более раннее начало при низкой прибавке в массе. В качестве первых блюд рекомендовано использование энергетически плотной пищи: каши на сцеженном молоке или молочной смеси со сливочным маслом, детский творог 4,5–5% жирности. Следующим этапом вводят овощное и мясное пюре, растительное масло и желток. Следует использовать высококалорийные продукты, обогащенные витаминно-минеральным комплексом. Коровье и козье молоко можно использовать для приготовления блюд не ранее 8–9 месяцев. В эти же сроки обычно включают в рацион неадаптированные кисломолочные продукты, которые обогащены живыми бифидо- и лактобактериями. Пациентам раннего возраста часто назначают поливитаминные добавки. Кроме того, блюда прикорма, в отличие от здоровых детей, подсаливают. Дополнительное количество поваренной соли в день примерно составляет $\frac{1}{8}$ чайной ложки (0,6–0,7 г) для ребенка первого полугодия и $\frac{1}{4}$ чайной ложки (1,25 г) для детей от 6 до 12 месяцев [142].

Питание пациентов более старшего возраста (дошкольного и школьного) должно быть регулярным.

Основной принцип — «активный» подход к питанию ребенка в любом возрасте.

- Питание ребенка должно быть регулярным (6 раз в день даже для школьников, формула 3 + 3): 3 основных приема пищи (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекуса (2-й завтрак, полдник, на ночь);

Рацион должен быть «плотным»: в каждый основной прием пищи должны включаться блюда, содержащие качественные животные белки, цинк (мясо, субпродукты, рыба, яйца или молочные продукты), качественные жиры (растительное, сливочное

масло, сметана, сливки), сложные (хлеб, крупы, овощи) и в меньшей степени простые (фрукты, варенье, сладости, мед) углеводы [142].

Дополнительные приемы пищи состоят, как правило, из кисломолочных продуктов, творога, фруктов, выпечки и умеренного количества сладостей.

При бронхолегочных обострениях и значительном отставании в весе для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания [8].

Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями является:

- 1) любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста;
- 2) фактическая масса тела ниже 25 процента.

К таким продуктам относятся формулы, содержащие более 70 ккал/100 мл для детей до 12 месяцев, от 100 до 150 ккал/100мл — для детей 1–6 лет; от 150 до 200 ккал/100мл — для детей старше 7 лет и взрослых [19].

При муковисцидозе до 10% больных к подростковому возрасту формируют фиброз и цирроз печени (CFLD — цирроз печени, ассоциированный с МВ); до 13% больных к 20-летнему возрасту и до 50% к 30 годам формируют ассоциированный с МВ сахарный диабет (CFRD — диабет, ассоциированный с МВ). Поэтому, несмотря на то, что при МВ, при отсутствии аллергических реакций, разрешены любые продукты, некоторые блюда не рекомендуется употреблять постоянно и в больших количествах:

- продукты и блюда, осложняющие работу печени и желчевыводящих путей, — тугоплавкие и трансжиры, крепкие бульоны, острые, кислые блюда и пряности;
- продукты промышленного производства, содержащие большое количество стабилизаторов, искусственных красителей и консервантов, майонез промышленного производства;
- готовые сухие полуфабрикаты, фастфуд;
- сладкие газированные напитки и нераз-

бавленные фруктовые напитки промышленного производства;

- рафинированные простые углеводы (сахар, конфеты) с целью не допускать резкого подъема уровня гликемии;
- при диспепсических явлениях — большие объемы продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике: цельнозерновой и отрубной хлеб, свежую и кислую белокочанную, краснокочанную капусту, бобовые, свеклу, кожицу и семечки от фруктов, орехи, грибы.

При формировании сахарного диабета, ассоциированного с муковисцидозом (CFRD), рекомендуется калорийность рациона и содержание жиров сохранять повышенным [142].

Важно дополнительное подсаливание пищи, а также ее обогащение полиненасыщенными жирными кислотами. В качестве основного источника кальция ежедневно рекомендовано необезжиренное молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты, обогащенные живыми штаммами пробиотиков (бифидо- и лактобактерий), — йогурты короткого срока хранения, биокефир и т.п. Также возможно дополнительное введение кальция: 400–800 мг детям; 800–1200 мг подросткам и взрослым, а также жирорастворимых витаминов на фоне ежегодного мониторинга их содержания в сыворотке крови [142].

В некоторых случаях рекомендуется применение «агрессивных» методов нутритивной поддержки, которые подтвердили свою эффективность. К ним относятся зондовое энтеральное или полное парентеральное. Оно назначается в следующих случаях:

- отсутствие прибавки в весе или снижение веса в течение 6 месяцев;
- фактическая масса тела ниже 3 перцентиля;
- фактическая масса тела ниже должного значения на 15% или менее 25 перцентиля на фоне дополнительного питания специальными смесями [107].

В случае необходимости нутритивная поддержка должна начинаться как можно раньше. Тем не менее в настоящий момент

не определен рекомендуемый тип питательной смеси (элементарная, полуэлементарная или полимерная), в частности, для применения на фоне нарушения панкреатической функции у пациентов. Кроме того, нет достоверных данных, подтверждающих клиническую эффективность отдельных аминокислот, применяемых в качестве нутритивной поддержки [1].

МВ — хроническое неизлечимое заболевание, поэтому больные нуждаются в активном диспансерном наблюдении и непрерывном лечении. Терапия МВ не ограничивается рамками медикаментозного лечения: больным МВ требуется комплексная медицинская помощь, включая различные варианты нутритивной поддержки.

РЕФРАКТЕРНАЯ ЦЕЛИАКИЯ

Целиакия (глютеновая энтеропатия) — хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков эндосперма зерна некоторых злаковых культур с развитием атрофической энтеропатии и связанного с нею синдрома мальабсорбции [146].

Основным этиологическим фактором развития данного заболевания является белковый компонент клейковины некоторых злаковых культур. Токсичными для больных, согласно данным современных исследований, являются растворимые в этаноле белки эндосперма зерна пшеницы (глиадины), ржи (секалины) и ячменя (хордеины), которые объединены в медицинской литературе общим названием «глютен» [146].

В большинстве стран мира целиакией страдает 1% населения, при этом соотношение между диагностированными и недиагностированными случаями составляет 1:5 — 1:13. В целом глобальная распространенность целиакии составляет 0,7% мирового населения [39]. В России частота заболевания варьирует от 1:100 до 1:250 [60, 146].

В клинической картине типичной целиакии преобладают гастроинтестинальные

симптомы. Для пациентов характерно наличие боли в животе, вздутия, диареи, в первую очередь стеатореи, а также снижение массы тела. Кроме того, часто у пациентов регистрируются такие внекишечные проявления, как различные поражения кожных покровов, признаки остеопороза, хроническая анемия, неврологические нарушения и т.д. [98]. Таким образом, традиционно выделяют 2 основные формы заболевания: типичную с преобладанием гастроинтестинальных проявлений и атипичную с преимущественно внекишечными симптомами.

При обеих формах заболевания гистологическая картина характеризуется признаками атрофической энтеропатии. При проведении лабораторной диагностики в сыворотке крови достоверно определяется повышенный уровень специфических антител [146].

В настоящее время в клинической картине выделяют симптомные и бессимптомные формы заболевания. У больных со скрытой формой полностью отсутствуют проявления целиакии. Диагноз устанавливается только при проведении скрининговых мероприятий или при обследовании родственников больных.

Рефрактерная целиакия (РЦ) характеризуется отсутствием в течение 6–12 месяцев ответа (клинического, серологического, морфологического) на безглютеновую диету. Обязательным условием постановки диагноза является исключение других причин заболевания, включая злокачественные новообразования. Рефрактерная форма целиакии, в целом, абсолютно не характерна для детей и требует продолжения диагностического поиска. В классификации РЦ выделяют 2 типа: первый тип (РЦ1) с нормальным иммунофенотипом и второй тип (РЦ2) — с аберрантным. При терапии РЦ1 эффективно применение глюкокортикостероидов для купирования обострений, а также продолжительная безглютеновая диета и сбалансированное питание. При РЦ2 такая тактика ведения малоэффективна. Прогноз при данном течении неблагоприятный. Часто РЦ2 ассоциирована с более тяжелыми патологиями, такими как

неспецифический язвенный колит, энтеропатия, ассоциированная с Т-клеточной лимфомой (EATCL), и т.д. [72, 97].

В настоящее время единственным доказанным методом лечения целиакии и профилактики ее осложнений является строгая пожизненная безглютеновая диета [146].

Тем не менее у большинства детей раннего возраста с целиакией необходимо в активном периоде наряду с глютенем рассмотреть вопрос об исключении молочных продуктов [146]. По данным современных исследований, до 20% пациентов имеют персистирующую симптоматику или рецидивирующее течение заболевания при условии соблюдения безглютеновой диеты [39]. Кроме того, на фоне основного заболевания у пациентов часто развивается множественная пищевая непереносимость. Наиболее распространенными состояниями являются вторичная лактазная недостаточность (75%), сенсibilизация к белкам коровьего молока (72%) и другим продуктам питания. Заменой молочным продуктам могут служить специализированные смеси на основе аминокислот или высокогидролизированных белков [146].

В 2017 г. было опубликовано проспективное рандомизированное клиническое исследование с участием 230 детей, находящихся в группе риска развития целиакии, подтвержденной проведением генетического тестирования. Наблюдение за пациентами проводилось в динамике в течение 10 лет. В исследуемой группе на момент завершения исследования у 10,3% пациентов была диагностирована целиакия. Изначально на первом году жизни пациенты были разделены на две группы: в 1-й группе в течение первых 6–8 месяцев дети получали высокогидролизную казеиновую смесь, а во 2-й стандартную формулу. Было выявлено, что применение ВГС в раннем возрасте не повлияло на снижение риска развития целиакии. Тем не менее в ходе исследования было продемонстрировано, что специфические IgE к белкам коровьего молока появлялись в крови до обнаружения антител к трансглутаминазе 2А. Вероятно, это может быть свя-

зано с повышенной проницаемостью стенок кишечника у больных целиакией в раннем возрасте [47].

Важно отметить, что в настоящее время существуют данные об обострении симптомов заболевания на фоне соблюдения безглютеновой диеты при употреблении продуктов из других пищевых категорий. В частности, такая реакция может наблюдаться в ответ на употребление коровьего молока. На сегодняшний день нет достоверно подтвержденного патогенетического механизма. Одна из наиболее популярных теорий заключается в возможном содержании пептидов глютена в коровьем молоке [17]. Тем не менее данная точка зрения не нашла подтверждения в экспериментальном исследовании. При изучении состава молока, полученного от коров, вскормленных пшеницей, не было обнаружено следов глютена [26]. Другое вероятное объяснение состоит в том, что глиадин и бычий казеин имеют сходные эпитопы, которые могут быть распознаны с помощью иммуноглобулина А антител к глиадину [8, 17].

Для подтверждения или опровержения этих теорий в 2018 г. была обследована группа из 9 пациентов с вероятной целиакией. У всех участников был выявлен гаплотип HLA DQ2/DQ8. Для всех пациентов было характерно повышение антител к трансглутаминазе на фоне безглютеновой диеты, а также парадоксальное снижение при попытке повторного введения глютена в рацион. В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе, состоящей из 5 человек, диагноз целиакии был подтвержден посредством биопсии, поэтому из рациона были исключены глютен и белок коровьего молока. Во второй группе с нормальными результатами гистологии произведена элиминация только БКМ. У всех пациентов наблюдалось снижение уровня антител к трансглутаминазе, а также полное купирование симптоматики. Важно отметить, что при попытке повторного введения БКМ в первой группе вновь наблюдалось повышение антител к транс-

глутаминазе. Данные результаты продемонстрировали, что употребление белка коровьего молока может вызывать повышение антител к трансглутаминазе у пациентов с гаплотипом HLA DQ2/DQ8 независимо от наличия у них целиакии [38].

АУТИЗМ (РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА)

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой группу комплексных дезинтегративных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, коммуникации, стереотипностью поведения, приводящим к социальной дезадаптации. Для больных характерны фобии, возбуждение, пищевое поведение и другие неспецифические симптомы.

На сегодняшний день общепризнанной концепции этиологии РАС в мире не существует. Имеют место различные гипотезы этиологии РАС как социальные, психологические, так и биологические и даже экологические. Следует иметь в виду, что существующие гипотезы не исключают друга друга и, скорее, описывают нарушения в разных системах. Кроме того, причины РАС могут заключаться в одновременном влиянии различных этиологических факторов.

Патогенез аутистических расстройств также достоверно не известен. В группу биологических теорий входят генетические концепции и теории нарушения развития головного мозга, связанные с действием перинатальных, нейрохимических и иммунных факторов [159].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра [МКБ-10 (1994)], адаптированной для практики в Российской Федерации (1995, 1999) РАС введены в рубрику

F84 «Общие расстройства психологического развития»

F84.0 Детский аутизм

Аутистическое расстройство

Детский:

- аутизм

- психоз
 - Синдром Каннера
 - F84.1 Атипичный аутизм
- Атипичный детский психоз
- Умственная отсталость с чертами аутизма
 - F84.2 Синдром Ретта
 - F84.3 Другое дезинтегративное расстройство детского возраста
- Детская деменция
- Синдром Геллера
- Симбиозный психоз
 - F84.4 Гиперактивное расстройство, сочетающееся с умственной отсталостью и стереотипными движениями
 - F84.5 Синдром Аспергера
- Аутистическая психопатия
- Шизоидное расстройство в детском возрасте
 - F84.8 Другие общие расстройства развития

В настоящее время основой лечения больных с РАС является психофармакотерапия, выбор которой обусловлен типом расстройства и клинической симптоматикой. Кроме того, важным аспектом тактики ведения пациентов являются немедикаментозная коррекция и социореабилитационная помощь. Следует отметить, что частыми сопутствующими жалобами у больных РАС являются различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Самыми распространенными симптомами являются боли в области живота, диарея, запор и гастроэзофагеальный рефлюкс. У больных РАС часто наблюдается избирательное пищевое поведение и дефицит микронутриентов. Кроме этого, достоверно установлено нали-

чие нарушения целостности эпителиальной мембраны и повышение проницаемости кишечника. Не всегда эти нарушения являются частью основного заболевания, тем не менее они играют важную роль в формировании социальных и поведенческих навыков [51].

В исследовании, проведенном в США, было установлено, что распространенность пищевой аллергии у детей с РАС достоверно выше, чем в детской популяции в целом (OR, 2.29; 95% CI, 1.87-2.81) [126]. По данным анкетирования родителей детей в возрасте 2–17 лет в период с 2011 по 2015 г., пищевая аллергия была диагностирована в 2,5 раза чаще у детей с сопутствующим РАС [68, 113].

Важно отметить, что несмотря на отсутствие специфических клинических рекомендаций, большинство пациентов с РАС (более 80%) используют различные диетические рекомендации для контроля гастроинтестинальных симптомов [57].

Наиболее используемые диеты в повседневной практике среди пациентов — безглютеновая, бескозеиновая, кетогенная и специфическая углеводная. Кроме этого, часто применяются различные пробиотики, полиненасыщенные жирные кислоты и биологически активные добавки, которые включают в себя витамины А, С, В₆, В₁₂, магний и фолиевую кислоту. В настоящее время недостаточно достоверных данных, подтверждающих эффективность диетотерапии в лечении РАС. Тем не менее, в зависимости от конкретной клинической ситуации, могут быть подобраны соответствующие рекомендации [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время потенциал использования аминокислотных смесей в клинической практике раскрыт не полностью. Показания для применения аминокислотных смесей являются предметом споров. С одной стороны, это связано с большей стоимостью АКС по сравнению с ВГС. Но в то же время должны приниматься во внимание важность более быстрого разрешения симптомов у детей раннего возраста, а также качество жизни ребенка.

Во всех современных методических рекомендациях рекомендовано назначение АКС при неэффективности ВГС. Признано целесообразным при неэффективности одной ВГС переходить на другую. При неэффективности/неполном разрешении симптомов на фоне применения высокогидролизованной смеси в течение 2–4 недель показан переход на аминокислотную смесь.

В 4 из 6 клинических исследований, в которых АКС были использованы в сравнении с ВГС или при их неэффективности, было отмечено значительное повышение показателей физического развития, в частности темпов роста. Учитывая негативные последствия отставания в физическом развитии, особенно в раннем возрасте, у детей с АБКМ и плохой прибавке в весе/росте рекомендовано применение АКС. Кроме того, сниженные антропометрические показатели на фоне использования ВГС при купировании других симптомов АБКМ могут свидетельствовать о сохраняющемся воспалении в ЖКТ, вероятно, связанном с остаточными пептидами в ВГС. Поэтому при наличии у ребенка задержки физического развития на фоне ВГС показан перевод на АКС, даже если симптомы аллергии разрешились.

По данным мировой литературы, также более предпочтительным является применение АКС при сложных проявлениях заболевания (множественная пищевая аллергия, тяжелый атопический дерматит и/или гастроинтестинальные проявления), анафилаксия.

Таким образом, основными показаниями для назначения АКС при пищевой аллергии являются:

1. Неэффективность/неполное разрешение симптомов на фоне применения высокогидролизованной смеси в течение 2–4 недель.
2. Задержка физического развития.
3. Плохая прибавка в весе/росте на фоне применения ВГС, даже если другие симптомы разрешились.
4. Тяжелые не-IgE-зависимые формы (аллергический эозинофильный эзофагит, индуцированная БКМ энтеропатия, индуцированный пищевыми белками энтероколит).
5. Тяжелое течение АБКМ.
6. Множественная пищевая аллергия.
7. Анафилаксия.
8. Отказ от приема ВГС.

Тем не менее потенциальные возможности применения АКС значительно шире. Помимо гастроэнтерологии, такие разделы медицины, как хирургия, реаниматология, неврология и различные наследственные заболевания являются перспективными направлениями использования АКС. Их применение позволит достичь быстрого купирования острых состояний, а также улучшить качество жизни детей с хроническими инвалидизирующими заболеваниями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abu-El-Haija M. [и др.]. Nutritional Considerations in Pediatric Pancreatitis // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. № 1 (67). С. 131–143.
2. Alhagahmad M.H. Enteral Nutrition in the Management of Crohn's Disease: Reviewing Mechanisms of Actions and Highlighting Potential Venues for Enhancing the Efficacy // *Nutrition in Clinical Practice*. 2018. № 4 (33). С. 483–492.
3. Antunes C., Curtis S.A. Gastroesophageal Reflux Disease / C. Antunes, S.A. Curtis, 2020.
4. Arvola T. [и др.]. Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function in breast-fed infants with atopic eczema // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004. № 38. С. 92–96.
5. Ballesteros Pomar M.D. [и др.]. [Impact of nutritional treatment in the evolution of inflammatory bowel disease]. // *Nutricion hospitalaria*. № 2 (25). С. 181–92.
6. Beck C. [и др.]. Persistent Food Allergy and Food Allergy Coexistent with Eczema Is Associated with Reduced Growth in the First 4 Years of Life // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016.
7. Berry M.J. [и др.]. Impact of elimination diets on growth and nutritional status in children with multiple food allergies // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015.
8. Berti C. [и др.]. IgA anti-gliadin antibody immunoreactivity to food proteins // *Food and Agricultural Immunology*. 2003.
9. Blanc S. [и др.]. Half Cow's Milk-Induced Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) Require Amino Acid Feeding // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016.
10. Błażowski Ł. K.R. Alergia na białka mleka krowiego – teoria i praktyka // *Stand Med Pediatr*. 2017. (14). С. 695–712.
11. Boissieu D. De, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants // *Journal of Pediatrics*. 2000.
12. Boissieu D. De, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: Safety and duration of amino acid-based formula // *Journal of Pediatrics*. 2002.
13. Boissieu D. De, Matarazzo P., Dupont C. Allergy extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: Identification and treatment with an amino acid-based formula // *Journal of Pediatrics*. 1997.
14. Bornman P.C. [и др.]. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // *South African Medical Journal*. 2010.
15. Borschel, M.W., Antonson, D.L. et al. Two single group, prospective, baseline-controlled feeding studies in infants and children with chronic diarrhea fed a hypoallergenic free amino acid-based formula // *BMC Pediatrics*. 2014.
16. Borschel M.W. [и др.]. Growth of healthy term infants fed an extensively hydrolyzed casein-based or free amino acid-based infant formula: A randomized, double-blind, controlled trial // *Clinical Pediatrics*. 2013.
17. Cabrera-Chávez F., la Barca A.M.C. de Bovine milk intolerance in celiac disease is related to IgA reactivity to α - and β -caseins // *Nutrition*. 2009. № 6 (25). С. 715–716.
18. Caffarelli C. [и др.]. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid derived formula in children with cow's milk allergy // *Clinical and Experimental Allergy*. 2002.
19. Castellani C. [и др.]. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018. № 2 (17). С. 153–178.
20. Caubet J.C. [и др.]. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis



syndrome: 10-year experience // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014.

21. Caubet J.C. [и др.]. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2017.

22. Colson D. [и др.]. The Impact of Dietary Therapy on Clinical and Biologic Parameters of Pediatric Patients with Eosinophilic Esophagitis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2014.

23. Cordova J. [и др.]. Manifestations of Cow's-Milk Protein Intolerance in Preterm Infants // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016. № 1 (62). С. 140–144.

24. Crookston B.T. [и др.]. Postinfancy growth, schooling, and cognitive achievement: Young lives 1-4 // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2013.

25. Dagli U., Kalkan I.H. The role of lifestyle changes in gastroesophageal reflux diseases treatment // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2017. № 1 (28). С. 33–37.

26. Dekking L. [и др.]. Intolerance of celiac disease patients to bovine milk is not due to the presence of T-cell stimulatory epitopes of gluten // *Nutrition*. 2009. № 1 (25). С. 122–123.

27. Dewey K.G., Begum K. Long-term consequences of stunting in early life // *Maternal and Child Nutrition*. 2011.

28. Doklešić S.K. [и др.]. Secondary peritonitis-evaluation of 204 cases and literature review // *Journal of medicine and life*. 2014. № 2 (7). С. 132–8.

29. Drewes A.M. [и др.]. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis // *Pancreatology*. 2017. № 5 (17). С. 720–731.

30. Durchschein F., Petritsch W., Hammer H.F. Diet therapy for inflammatory bowel diseases: The established and the new // *World Journal of Gastroenterology*. 2016. № 7 (22). С. 2179–2194.

31. Ellis L. [и др.]. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study // *The Journal of Pediatrics*. 1998. № 2 (132). С. 270–276.

32. Fiocchi A. [и др.]. Diagnosis and rationale for action against Cow's milk allergy (DRACMA): A summary report 2010.

33. Fiocchi A. [и др.]. World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against

cow's milk allergy (DRACMA) guidelines // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010.

34. Fisman D. Cystic fibrosis heterozygosity: Carrier state or haploinsufficiency? // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020. С. 201921730.

35. Flammarion S. [и др.]. Diet and nutritional status of children with food allergies // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011.

36. Fukuda Y. [и др.]. Efficacy of nutritional therapy for active Crohn's disease. // *Journal of gastroenterology*. 1995. (30 Suppl 8). С. 83–7.

37. Gajendran M. [и др.]. A comprehensive review and update on Crohn's disease // *Disease-a-Month*. 2018. № 2 (64). С. 20–57.

38. Garcia-Peris M. [и др.]. Anticuerpos antitransglutaminasa no relacionados con la ingesta de gluten // *Anales de Pediatría*. 2018. № 5 (89). С. 279–285.

39. Glissen Brown J.R., Singh P. Coeliac disease // *Paediatrics and International Child Health*. 2019. № 1 (39). С. 23–31.

40. Hart P.A. [и др.]. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2016. № 3 (1). С. 226–237.

41. Hegazi R.A.F., O'Keefe S.J.D. Nutritional immunomodulation of acute pancreatitis // *Current Gastroenterology Reports*. 2007. № 2 (9). С. 99–106.

42. Heine R.G., Bines J.E. New approaches to parenteral nutrition in infants and children. // *Journal of paediatrics and child health*. 2002. № 5 (38). С. 433–7.

43. Hill D.J. [и др.]. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis // *The Journal of Pediatrics*. 2000. № 5 (136). С. 641–647.

44. Hill D.J. [и др.]. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: A systematic review // *Clinical and Experimental Allergy*. 2007.

45. Hosoki K. [и др.]. [Prevalence of allergy in patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID)]. // *Alerugi = [Allergy]*. 2011. № 7 (60). С. 823–33.

46. Høst A. [и др.]. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the european society for paediatric allergology and clinical immunology



(ESPACI) committee on hypoallergenic formulas and the european society for paediatric // *Archives of Disease in Childhood*. 1999.

47. Hyytinen M. [и др.]. Avoidance of Cow's Milk-Based Formula for At-Risk Infants Does Not Reduce Development of Celiac Disease: A Randomized Controlled Trial // *Gastroenterology*. 2017. № 4 (153). C. 961-970.e3.

48. Isolauri E. [и др.]. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy // *The Journal of Pediatrics*. 1995.

49. Jacobsson B., Hagberg G. Antenatal risk factors for cerebral palsy // *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004.

50. Järvinen K.M., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Current management strategies and review of the literature // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2013.

51. Karhu E. [и др.]. Nutritional interventions for autism spectrum disorder // *Nutrition Reviews*. 2019.

52. Kataoka K. [и др.]. Effects of Oral Ingestion of the Elemental Diet in Patients With Painful Chronic Pancreatitis in the Real-Life Setting in Japan // *Pancreas*. 2014. № 3 (43). C. 451–457.

53. Katz Y. [и др.]. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011.

54. Kemp A.S. [и др.]. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: An Australian consensus panel opinion // *Medical Journal of Australia*. 2008.

55. Koletzko S. [и др.]. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: Espghan gi committee practical guidelines // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012.

56. Lambers T.T. [и др.]. Clustering analyses in peptidomics revealed that peptide profiles of infant formulae are descriptive // *Food Science and Nutrition*. 2015.

57. Lange K.W., Hauser J., Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2015.

58. Lata J., Stiburek O., Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: A severe complication of liver cirrhosis // *World Journal of Gastroenterology*. 2009.

59. Latcham F. [и др.]. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy // *Journal of Pediatrics*. 2003.

60. Lebwohl B., Sanders D.S., Green P.H.R. Coeliac disease // *The Lancet*. 2018. № 10115 (391). C. 70–81.

61. Leonard M. [и др.]. Nutritional status of neurologically impaired children: Impact on comorbidity // *Archives de Pédiatrie*. 2019.

62. Liacouras C.A. [и др.]. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005.

63. Lochs H. [и др.]. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Gastroenterology // Clinical Nutrition*. 2006. № 2 (25). C. 260–274.

64. Lozinsky A.C. [и др.]. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2015.

65. Lozinsky AC, Meyer R, Anagnostou K, Dziubak R, Reeve K, Godwin H et al. Cow's milk protein allergy from diagnosis to management: the journey described by general practitioners versus parents. // *Children (Basel)*. 2015. (2). C. 317–329.

66. Lusman S., Sullivan J. Nutrition and Growth in Cystic Fibrosis // *Pediatric Clinics of North America*. 2016. № 4 (63). C. 661–678.

67. Luyt D. [и др.]. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy // *Clinical and Experimental Allergy*. 2014.

68. Lyall K. [и др.]. Asthma and Allergies in Children With Autism Spectrum Disorders: Results From the CHARGE Study // *Autism Research*. 2015. № 5 (8). C. 567–574.

69. Macdougall C.F., Cant A.J., Colver A.F. How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal allergic reactions across the UK and Ireland // *Archives of Disease in Childhood*. 2002.

70. Machicado J.D., Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences // *Digestive Diseases and Sciences*. 2017. № 7 (62). C. 1683–1691.

71. Majnemer A., Mazer B. New Directions in the Outcome Evaluation of Children with Cerebral Palsy // *Seminars in Pediatric Neurology*. 2004.

72. Malamut G., Cellier C. Refractory Celiac Disease // *Gastroenterology Clinics of North America*. 2019. № 1 (48). C. 137–144.
73. Mansfield J.C., Giaffer M.H., Holdsworth C.D. Controlled trial of oligopeptide versus amino acid diet in treatment of active Crohn's disease. // *Gut*. 1995. № 1 (36). C. 60–66.
74. Markowitz J.E. [и др.]. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents // *American Journal of Gastroenterology*. 2003.
75. Matricardi P.M. [и др.]. EAACI Molecular Allergology User's Guide // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016.
76. Matsuoka K. [и др.]. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease // *Journal of Gastroenterology*. 2018. № 3 (53). C. 305–353.
77. McLaughlin S.D. [и др.]. Exclusive elemental diet impacts on the gastrointestinal microbiota and improves symptoms in patients with chronic pouchitis // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013. № 6 (7). C. 460–466.
78. McLeish C.M., MacDonald A., Booth I.W. Comparison of an elemental with a hydrolysed whey formula in intolerance to cows' milk // *Archives of Disease in Childhood*. 1995.
79. Mehta H., Groetch M., Wang J. Growth and nutritional concerns in children with food allergy // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2013.
80. Meyer R. [и др.]. Malnutrition in children with food allergies in the UK // *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2014.
81. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2018.
82. Meyer R., Groetch M., Venter C. When Should Infants with Cow's Milk Protein Allergy Use an Amino Acid Formula? A Practical Guide // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018.
83. Miele E. [и др.]. Clinical Response to Amino Acid-Based Formula in Neurologically Impaired Children With Refractory Esophagitis // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002. № 3 (35). C. 314–319.
84. Monaci L. [и др.]. Milk allergens, their characteristics and their detection in food: A review // *European Food Research and Technology*. 2006.
85. Muraro A. [и др.]. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014.
86. Nápolis A.C.R. de [и др.]. Esophageal eosinophilia in pediatric patients with cerebral palsy // *Einstein (São Paulo)*. 2015. № 2 (13). C. 232–237.
87. Niggemann B. [и др.]. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2001.
88. Novak I. [и др.]. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy // *JAMA Pediatrics*. 2017. № 9 (171). C. 897.
89. Nowak-Węgrzyn A. [и др.]. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015.
90. Nowak-Węgrzyn A. [и др.]. 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 // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017.
91. Ó Cuív P. [и др.]. Towards an integrated understanding of the therapeutic utility of exclusive enteral nutrition in the treatment of Crohn's disease // *Food & Function*. 2016. № 4 (7). C. 1741–1751.
92. Ockenga J. Ernährungstherapie bei akuter Pankreatitis // *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2013. № 5 (108). C. 401–407.
93. Ohara N. [и др.]. Adherence to an elemental diet for preventing postoperative recurrence of Crohn's disease // *Surgery Today*. 2017. № 12 (47). C. 1519–1525.
94. Osina V.A., Kuz'mina T.N. [Enteral nutrition in the therapy of gastrointestinal diseases (according to materials of the European Association of Parenteral and Enteral Nutrition)]. // *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologija = Experimental & clinical gastroenterology*. 2007. № 3. C. 92–8, 129.
95. Papadopoulou A. [и др.]. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014.

96. Ridolo E. et al. Eosinophilic disorders of the gastro-intestinaltract: an update. // *ClinMolAllergy*. 2016. № 17 (14).
97. Rishi A.R., Rubio-Tapia A., Murray J.A. Refractory celiac disease // *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016. № 4 (10). C. 537–546.
98. Rubio-Tapia A. [и др.]. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease // *American Journal of Gastroenterology*. 2013. № 5 (108). C. 656–676.
99. Rufo P.A., Bousvaros A. Current Therapy of Inflammatory Bowel Disease in Children // *Pediatric Drugs*. 2006. № 5 (8). C. 279–302.
100. Sanders D.B., Fink A.K. Background and Epidemiology // *Pediatric Clinics of North America*. 2016. № 4 (63). C. 567–584.
101. Scarpato E. [и др.]. Nutritional assessment and intervention in children with cerebral palsy: a practical approach // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2017. № 6 (68). C. 763–770.
102. Schreiter D. [и др.]. Stellenwert der perioperativen Immunonutrition // *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2010. № 02 (89). C. 103–113.
103. Seeras K., Siccardi M.A. Nissen Fundoplication (Anti-reflux Procedure) / K. Seeras, M.A. Siccardi, 2020.
104. Sethi S., Richter J.E. Diet and gastroesophageal reflux disease // *Current Opinion in Gastroenterology*. 2017. C. 1.
105. Shichinohe T. [и др.]. Impact of elemental diet on early recovery after laparoscopic colectomy: findings of a randomized controlled trial // *Surgery Today*. 2017. № 2 (47). C. 166–173.
106. Sicherer S.H. [и др.]. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities // *Journal of Pediatrics*. 2001.
107. Sinaasappel M. [и др.]. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus // *Journal of Cystic Fibrosis*. 2002. № 2 (1). C. 51–75.
108. Sobotka L. [и др.]. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Geriatrics // *Clinical Nutrition*. 2009.
109. Sotto D. [и др.]. Allergy to cow's milk protein hydrolysates: apropos of 8 cases // *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 1999.
110. Sova C. [и др.]. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies // *Nutrition in Clinical Practice*. 2013.
111. Strobel O., Werner J., Büchler M.W. Surgical therapy of peritonitis // *Chirurg*. 2011.
112. Sugita N. [и др.]. Efficacy of a concomitant elemental diet to reduce the loss of response to adalimumab in patients with intractable Crohn's disease // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018. № 3 (33). C. 631–637.
113. Tan Y., Thomas S., Lee B.K. Parent-reported prevalence of food allergies in children with autism spectrum disorder: National health interview survey, 2011–2015 // *Autism Research*. 2019. № 5 (12). C. 802–805.
114. Thomas E Green. Steven M Bandy Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP). 2018.
115. Torres J. [и др.]. Crohn's disease // *The Lancet*. 2017. № 10080 (389). C. 1741–1755.
116. Turner D. [и др.]. Management of paediatric ulcerative colitis, part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / D. Turner, F.M. Ruemmele, E. Orlanski-Meyer, A.M. Griffiths, J.M. De Carpi [и др.], 2018. 257–291 с.
117. Vakil N. [и др.]. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus // *The American Journal of Gastroenterology*. 2006. № 8 (101). C. 1900–1920.
118. Vanderhoof J., Moore N., Boissieu D. De Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2016.
119. Vanderhoof J.A. [и др.]. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants // *J Pediatr*. 1997. № 131. C. 741–744.
120. Venter C. [и др.]. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: IMAP - An international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline // *Clinical and Translational Allergy*. 2017.

121. Verma S. [и др.]. Polymeric versus elemental diet as primary treatment in active Crohn's disease: a randomized, double-blind trial // *The American Journal of Gastroenterology*. 2000. № 3 (95). С. 735–739.
122. Vieira M.C. [и др.]. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy // *BMC Pediatrics*. 2010.
123. Vila Sexto L. Latest insights on food protein-induced enterocolitis syndrome: An emerging medical condition // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2018.
124. Whitcomb D.C. Pancreatitis // *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2019. № 6 (10). С. e00027.
125. Willingham F.F., Buscaglia J.M. Endoscopic Management of Gastrointestinal Leaks and Fistulae // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. № 10 (13). С. 1714–1721.
126. Xu G. [и др.]. Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children // *JAMA Network Open*. 2018. № 2 (1). С. e180279.
127. Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis? // *The Turkish journal of pediatrics*. № 1 (50). С. 1–11.
128. Zani A. [и др.]. International Survey on the Management of Necrotizing Enterocolitis // *European Journal of Pediatric Surgery*. 2014. № 01 (25). С. 27–33.
129. Zhao H. [и др.]. RETRACTED ARTICLE: Randomized clinical trial of arginine-supplemented enteral nutrition versus standard enteral nutrition in patients undergoing gastric cancer surgery // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2013. № 9 (139). С. 1465–1470.
130. Zoli G. [и др.]. A randomized controlled study comparing elemental diet and steroid treatment in Crohn's disease // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 1997. № 4 (11). С. 735–740.
131. Баранов А.А., Намазова Л.С., Боровик Т.Э. В.А.С. Современные возможности лечебного питания детей // *Педиатрическая фармакология*. 2008. № 2 (5). С. 6–10.
132. Главнов П. В., Лебедева Н. Н., Кащенко В.А. В.С.А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2015. № 4 (11). С. 48–72.
133. Ерпулёва Ю. В. Парентеральное питание у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2018. № 1 (8). С. 49–56.
134. Ерпулева Ю.В. Опыт применения смесей для энтерального питания у детей в условиях интенсивной терапии // *Вопросы современной педиатрии*. 2005.
135. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия // *Союз педиатров России*. 2013. С. 50.
136. Клинические рекомендации. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита // *Российская гастроэнтерологическая ассоциация*. 2013.
137. Клинические рекомендации. Аллергия к белкам коровьего молока у детей. // *Союз педиатров России*. 2016. С. 52.
138. Клинические рекомендации. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей // *Союз педиатров России*. 2016.
139. Клинические рекомендации. Язвенный колит у детей // *Союз педиатров России*. 2016.
140. Клинические рекомендации. Язвенный колит у взрослых // *Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация колопроктологов России*. 2016.
141. Клинические рекомендации. Детский церебральный паралич у детей // *Союз педиатров России*. 2016.
142. Клинические рекомендации. Кистозный фиброз (муковисцидоз) у детей // *Союз педиатров России*. 2016.
143. Клинические рекомендации. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Российская гастроэнтерологическая ассоциация*. 2017.
144. Клинические рекомендации. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона // *Общероссийская общественная организация «Ассоциация колопроктологов России», Общероссийская общественная организация «Российская гастроэнтерологическая ассоциация»*. 2017.
145. Клинические рекомендации. Острый перитонит // *Российское общество хирургов*. 2017.

146. Клинические рекомендации Целиакия у детей // Союз педиатров России. (2016).
147. Клинические рекомендации. Детский церебральный паралич у детей // Союз педиатров России. 2016.
148. Крылов Н.Н. Лечение пострезекционных синдромов // РМЖ. 1998. № 7. С. 5.
149. Левчик Е.Ю. Кишечные свищи в практике общего хирурга. Екатеринбург.
150. Маев И.В., Андреев Д.Н. Новые подходы к диагностике и лечению болезни Крона // Терапевтический архив. 2014. № 8.
151. Минздравсоцразвития РФ. Применение энтерального питания в диетотерапии различных заболеваний. М., 2005.
152. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике / Л.С. Намазова-Баранова. М.: Союз педиатров России, 668 с.
153. Новик Г.А. Халева Е.Г. Жданова М.В., Бычкова Н.В. Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока // Вестник РАМН. 2016. № 6 (71). С. 446–457.
154. Зубарев П.Н. Пострезекционные и постгастрэктомические болезни // Практическая онкология. 2001. № 7 (3).
155. Пампура А.Н., Боровик Т.Э., Захарова И.Н. Оправдано ли применение козьего молока у детей с пищевой аллергией к белкам коровьего молока? // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 4–1 (57). С. 54, 138–145.
156. Приказ Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями Приказа Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями).
157. Тепаев Р.Ф., Кирьянова А.Н., Белоусова А.С., Ильичёва Е.И., Лазарева А.В. О.А.К. Осложнения парентерального питания в педиатрии // Педиатрическая фармакология. 2013. № 3 (10). С. 26–31.
158. Салтанов А.И., Ордуханян З.С. Перспективы использования полуэлементных питательных смесей в клинике детской онкологии // Онкопедиатрия. 2004. № 1. С. 46–48.
159. Симашкова Н.В., Макушкин Е.В. Расстройства аутистического спектра: диагностика, лечение, наблюдение. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015.
160. Снеговой А.В., Салтанов А.И., Манзюк Л.В. Нутритивная поддержка больных со свищами пищеварительного тракта // РМЖ. 2009. № 13. С. 874.
161. Цветков Д.С. Раннее энтеральное питание: эффективность и безопасность применения у хирургических больных. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011. № 11. С. 74–81.

Для ЗАМЕТОК

Для ЗАМЕТОК