Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Тимошинова Ольга Александровна

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ И ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПИТАНИЯ

14.01.08. – педиатрия
Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор С.Ю. Захарова

Екатеринбург 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ…… 2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…… 4
ВВЕДЕНИЕ…… 5
ГЛАВА 1. Современные представления о недостаточности питания и причинах ее формирования у детей (обзор литературы)…… 11
1.1. Определение, терминология и эпидемиология недостаточности питания…….. 11
1.2. Причины недостаточности питания…….. 15
1.2.1. Алиментарные причины недостаточности питания……. 17
1.2.2. Гастроинтестинальная пищевая аллергия как этиологический фактор недостаточности питания…….. 18
1.2.3. Нарушение состава кишечной микрофлоры как этиологический фактор недостаточности питания……. 25
1.2.4. Резидуальные последствия перинатального поражения центральной нервной системы как этиологический фактор недостаточности питания..... 29
1.3. Изменения метаболизма при недостаточности питания……... 33
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования…… 37
ГЛАВА 3. Клиническая характеристика наблюдаемых детей……. 45
3.1. Клинико-анамнестическая характеристика и особенности течения первого года жизни у детей с недостаточностью питания…….. 45
3.2. Состояние здоровья, особенности физического развития и результаты физикального обследования детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания……. 53
ГЛАВА 4. Результаты исследования морфофункционального состояния желудочно-кишечного тракта у детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания…… 66
4.1. Результаты исследования функционального состояния

желудочно-кишечного тракта наблюдаемых детей…… 66
4.1.1. Результаты клинического и биохимического обследования…….. 66
4.1.2. Результаты определения растворимых белков в кале наблюдаемых детей…… 68
4.1.3. Состояние местного иммунитета кишечника у наблюдаемых детей. 69
4.1.4. Результаты исследования микробиоциноза кишечника…….. 71
4.1.5. Результаты исследования лактазной активности…….. 73
4.1.6. Результаты определения общего и специфического иммуноглобулинов Е..... 75
4.1.7. Результаты периферической электрогастроэнтерографии……. 76
4.2 Морфологическая характеристика состояния желудочно-кишечного тракта наблюдаемых детей……. 80
4.2.1. Результаты эзофагогастродуоденоскопии с биопсией постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки…….. 80
4.2.2. Результаты электронной микроскопии биоптатов постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки…… 84
4.2.3. Результаты ректосигмоскопии…… 90
ГЛАВА 5. Алгоритм наблюдения детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания……. 103
5.1. Прогнозирование сроков формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста…… 103
5.2. Определение ведущей причины недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста……. 107
5.3. Алгоритм наблюдения детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания……..... 117
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ……. 120
ВЫВОДЫ…….. 127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…… 129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….. 130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИМТ	индекс массы тела
ИФА	иммуноферментный анализ
МАУ	муниципальное автономное учреждение
ОРЗ	острые респираторные заболевания
ППЦНС	перинатальное поражение центральной нервной системы
РАМН	Российская академия медицинских наук
РЦОН	резидуальная церебральная органическая недостаточность
СРК	синдром раздраженного кишечника
УПФ	условно-патогенная флора
ЦНС	центральная нервная система
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Тенденцией последних десятилетий во всем мире является увеличение количества детей с нарушениями нутритивного статуса [93, 94]. При этом большинство исследований направлены на изучение проблемы ожирения. Значительно меньше внимания уделяется детям с недостаточностью питания. Однако, имеются данные, что дефицит питания более опасен, чем избыточный вес [94]. В ряде российских исследований [3, 17, 26, 33, 39, 48, 93, 101] также показано, что современной тенденцией является увеличение числа детей с низким ростом и дефицитом массы тела, отставанием по уровню биологической зрелости, уменьшением широтных и обхватных размеров тела и функциональных показателей.

Среди российских детей процесс децелерации в последние десятилетия стал набирать силу, и в настоящее время детское население городов уже не демонстрирует приростов в длиннотных размерах тела, по широтным, обхватным размерам отставание усиливается, а в массе тела оно проявляется отчетливее всего [3]. Эта тенденция характерна для детей и подростков, как для мальчиков, так и для девочек [3, 7, 17, 26, 48].

Многочисленными зарубежными исследованиями [132, 134, 145, 166, 207, 220] доказано, что больные с недостаточностью питания имеют повышенную вероятность развития инфекционных и прочих осложнений, более длительные сроки пребывания на стационарном лечении, что, в свою очередь, приводит к более высокой смертности и повышению стоимости лечения таких пациентов. Эти факты делают актуальным вопрос своевременной и качественной диагностики сроков и причин недостаточности питания.

Этиология недостаточности питания в наши дни в большинстве стран изменилась. Как правило, это состояние возникает, не в результате

алиментарного дефицита, а вследствие различных заболеваний, приводящих к увеличению потребности в нутриентах или ухудшению их усвоения. [73, 197].

В России, по данным Института питания РАМН большая часть больных, поступающих в стационары, имеют существенные нарушения пищевого статуса, проявляющиеся у 20% как истощение и недоедание, у 50% нарушениями жирового обмена, до 90% имеют признаки микронутриентной недостаточности, более 50% обнаруживают нарушения в иммунной системе [94, 105, 114]. По данным европейских исследований, от 20% до 60% детей дошкольного и младшего школьного возраста имеют проблемы с питанием [154].

Результаты многочисленных научных исследований связывают нарушение питания с замедлением умственного развития и показывают, что дети с хронической белково-энергетической недостаточностью имеют сложности при выполнении заданий, требующих внимания, запоминания, визуального восприятия, вербального распознавания и других важных элементов когнитивного процесса [124, 132, 156]. С процессом алиментарно-обусловленной недостаточности питания в раннем возрасте связаны повышенный риск смертности, задержка развития моторики, ухудшение познавательной способности и успеваемости в школе, уменьшение безжировой компоненты массы тела и снижение работоспособности во взрослом периоде жизни, которое сопровождается отрицательными экономическими последствиями. Это свидетельствует о том, что некоторые факторы, вызывающие задержку роста, также вызывают долговременные негативные эффекты [124, 132, 134, 145, 156, 166, 207, 220].

Вышеперечисленные факты свидетельствуют о необходимости более глубокого изучения проблемы нарушения нутритивного статуса у детей.

Цель работы

На основании клинической и лабораторно-инструментальной оценки состояния здоровья и особенностей желудочно-кишечного тракта разработать

алгоритм дифференцированной тактики наблюдения детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания.

Задачи исследования

1. Выявить предикторы формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста.
2. Оценить характер питания детей раннего и дошкольного возраста.
3. Оценить функциональное состояние желудочно-кишечного тракта по данным лабораторного и инструментального исследования.
4. Выявить морфологические особенности состояния кишечника у детей с недостаточностью питания по данным эндоскопического исследования.
5. Выявить возможные причины недостаточности питания.
6. Определить информативные признаки, позволяющие прогнозировать сроки формирования недостаточности питания, выявлять ее возможные причины, и разработать алгоритм наблюдения за этими детьми.

Научная новизна

В результате комплексного клинико-лабораторно-инструментального обследования здоровья и морфо-функционального состояния ЖКТ у детей раннего и дошкольного возраста выявлены предикторы формирования недостаточности питания: течение беременности на фоне преэклампсии (OR=5,9; 95% ДИ [2,69÷12,61]), слабость и дискоординация родовой деятельности (OR=3,7; 95%ДИ [1,6÷8,4]), неврологические нарушения: ППЦНС средней степени тяжести на первом году жизни (OR=4,7; 95%ДИ [1,7÷12,7]) с последующим формированием РЦОН (OR=4,6; 95%ДИ [2,1÷10,0]), нарушения в питании на первом году жизни: раннее прекращение грудного вскармливания (OR=3,0; 95%ДИ [1,4÷6,3]) и начало прикорма с глютенсодержащих каш (OR=6,5; 95%ДИ [2,4÷16,9]).

Показано, что в структуре сопутствующей патологии достоверное влияние на формирование недостаточности питания оказывают атопический

дерматит (OR=8,2; 95%ДИ [2,4÷28,2]) и перенесенные острые кишечные инфекции (OR=4,4; 95%ДИ [1,8÷10,4])

У всех детей недостаточность питания сопровождается нарушениями морфофункционального состояния кишечника в виде воспалительных (100%), иммунологических (62,5%), микроэкологических (70,8%), аллергических изменений (47%), расстройств моторики верхних и нижних отделов ЖКТ (100%).

Впервые продемонстрированы ультраструктурные изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с недостаточностью питания, в виде мононуклеарной инфильтрации (92,5%), деструкции энтероцитов с вакуолизацией их цитоплазмы (65%), деструкции щеточной каймы (25%), наличия большого количества тучных клеток в состоянии дегрануляции (15%) и снижения числа митохондрий в энтероцитах (13,3%).

Доказано, что группа детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания не является однородной. Ведущими причинами, приводящими к формированию данного состояния, являются гастроинтестинальная пищевая аллергия (42,5%), резидуальные явления перинатального поражения ЦНС (33,3%), нарушения микробиоты кишечника (24,2%).

Выявлены информативные признаки, позволяющие прогнозировать сроки формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста, и разработан способ определения ведущей причины недостаточности питания на основании неинвазивных методов обследования, доступных на догоспитальном этапе.

Практическая значимость

Практическому здравоохранению предложено разработанное решающее правило прогноза сроков формирования недостаточности питания в раннем и дошкольном возрасте, определения ее ведущей причины на доклиническом этапе. Это позволяет снизить частоту госпитализации детей в

специализированное отделение и ограничить применение инвазивных эндоскопических методов диагностики.

Предложен алгоритм наблюдения за детьми раннего возраста, относящимися к группе риска по формированию нарушения питания, в амбулаторно-поликлинических условиях.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Предикторами формирования недостаточности питания являются: патологическое течение беременности и родов, перинатальная патология ЦНС и ее резидуальные явления, нерациональное вскармливание и питание детей, функциональные нарушения кишечника, высокая частота заболеваемости, аллергические реакции на продукты питания.

2. У всех детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания в различной степени выраженности наблюдаются нарушения морфо-функционального состояния кишечника в виде воспалительных, иммунологических, микроэкологических, аллергических изменений, расстройств моторики верхних и нижних отделов ЖКТ.

3. Группа детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания не является однородной. Ведущими причинами развития данного состояния являются: гастроинтестинальная пищевая аллергия (42,5%), перинатальная патология ЦНС и ее резидуальные явления (33,3%) и нарушения микробиоты кишечника (24,2%).

4. Выявленные анамнестические, клинические, лабораторные информативные признаки, позволяют прогнозировать сроки формирования недостаточности питания в раннем и дошкольном возрасте и определять ее возможную ведущую причину.

Внедрение результатов работы

Разработанный алгоритм наблюдения детей с недостаточностью питания внедрен в работу консультативной поликлиники и гастроэнтерологического

отделения МАУ ДГКБ №9 города Екатеринбурга и рекомендован к использованию участковым педиатрам города Екатеринбурга.

Апробация работы

Результаты исследований доложены на научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии и детской хирургии» (Екатеринбург, 2010), областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии» (Екатеринбург, 2010), на международной конференции «Славяно-Балтийский форум. Гастро-2011» (Санкт-Петербург, 2011) и на «Конгрессе педиатров Урала» (Екатеринбург, 2012). По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов работы, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Текст иллюстрирован 42 таблицами, 12 рисунками и 9 клиническими примерами. Список литературы включает 118 отечественных и 105 иностранных источников.

ГЛАВА 1. Современные представления о недостаточности питания и причинах ее формирования у детей (обзор литературы)

1.1. Определение, терминология и эпидемиология недостаточности питания

Существует несколько определений недостаточности питания. Наиболее современным и универсальным является определение, данное M. Elia и R. Stratton в 2003 г., согласно которому, недостаточность питания (мальнутриция) — это состояние питания, при котором недостаток, избыток или дисбаланс энергии, белков и других нутритиентов приводит к выраженным отрицательным эффектам в тканях и органах, нарушает процесс их нормального функционирования» [207]. Отечественные авторы характеризуют недостаточность питания как патологическое состояние, обусловленное несоответствием поступления и расхода питательных веществ, приводящее к снижению массы тела и изменениям компонентного состава организма [45, 93, 94, 118]

По определению Е.В. Неудахина (2015), недостаточность питания – это хроническое расстройство питания, характеризующееся дефицитом массы тела по отношению к росту и возрасту [75]. Недостаточность питания наблюдается преимущественно у детей первых лет жизни в связи с интенсивностью роста и высокой активностью обменных процессов, для чего необходимо повышенное поступление всех нутриентов [75, 76].

Согласно современным биохимическим и клиническим представлениям, питание — это синхронизация взаимодействия и ассимиляции пищевых веществ по всей трофической цепи организма — доставка и усвоение нутриентов клетками организма, удаление продуктов распада, ресинтез веществ, уравновешенность процессов (анаболизм и катаболизм) и т. д. [48, 89].

Питание – ведущее средство управления и формирования здоровья детей и взрослых [90].

Рост и развитие ребенка обусловлены видоспецифической и индивидуальной генетической программой онтогенеза, которая дополняется регуляторными воздействиями нейроэндокринной системы при обязательном участии средовых факторов. Взаимодействие всех факторов реализуется в индивидуальных, фенотипических особенностях организма, в том числе уровне физического развития [90, 91].

Понятие «недостаточности питания» (malnutrition) появилось в медицине в сороковые годы прошлого века при описании состояний, возникающих в результате неполноценного питания у детей в странах Азии, Африки и Латинской Америки.

В публикациях последнего десятилетия [13, 74] появились данные о том, что первые 1000 дней существования человека определяют его здоровье и продолжительность жизни. Первые два года жизни ребенка являются практически таким же «пластичным» важным периодом развития, как и внутриутробный период. Характер питания после рождения может либо снизить риск заложенных внутриутробно проблем, либо их увеличить [74].

На протяжении первых лет жизни формируется структура и совершенствуются функции нервной, костно-мышечной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других жизненно важных систем. В связи с этим ребенок испытывает высокую потребность во всех нутриентах, как источнике пластического материала и энергии. Потребность ребенка в пищевых веществах и энергии меняется в зависимости от возрастающего уровня физиологического и психического развития, состояния здоровья и других индивидуальных особенностей развития [67]. От недостаточности питания наиболее серьезно страдают дети от 6 месяцев до трех лет. Низкие темпы роста в этот возрастной период не восполняются в позднем детстве и во время пубертата [16, 134, 186].

Недостаточность питания — синдром, ухудшающий течение любого заболевания, являющийся основой прогрессирующих функциональных

нарушений органов и систем [61], поэтому большинство отечественных и зарубежных исследований указывают на распространенность этого состояния среди госпитализированных пациентов с различной патологией [3, 70, 222]. Исследования распространенности недостаточности питания среди всего населения или в детской популяции проводятся под эгидой Всемирной организации здравоохранения [132, 179, 220].

Согласно данным ВОЗ, примерно 20 миллионов детей в мире до питилетнего возраста страдают от недостаточности питания, что делает их чрезвычайно уязвимыми для болезней и преждевременной смерти. Около половины всех случаев смерти детей связано с недостаточностью питания [132, 220], хотя она в редких случаях считается непосредственной причиной смерти [220]. Тяжелая степень недостаточности питания выявляется у 1-2% детей в Европе, в странах Африки и Юго-Восточной Азии этот показатель достигает 10-20%. При этом легкие и среднетяжелые формы недостаточности питания регистрируются редко [16].

Частота выявления недостаточности питания среди российских детей с хроническими заболеваниями составляет 42,8% [94, 105]. Однако и в развитых европейских странах распространенность недостаточной массы и длины тела среди госпитализированных детей высока: 26–40% — во Франции, 31% — в Германии и Нидерландах [132, 133]

До настоящего времени проблема оценки состояния питания детей недостаточно изучена и научно обоснована. Необходимы масштабные популяционные исследования параметров физического развития населения с учетом пола, возраста, состояния здоровья и социальных факторов.

Существуют несколько методов оценки состояния питания. Так, в эпидемиологических исследованиях распространенности недостаточности питания у детей ряд зарубежных авторов [132, 179, 220] используют показатель Z-score (отклонение значения индекса массы тела от среднего значения, деленное на стандартное отклонение среднего значения).

С 2006 года ВОЗ использует для оценки состояния питания детей «Стандартные Карты Роста» для различных возрастных групп. В них представлено распределение детей по массо-возрастным, росто-возрастным, массо-ростовым показателям, а также по показателю индекса массы тела.

Российские авторы рекомендуют долженствующую (идеальную) массу тела у детей определять с помощью центильных таблиц распределений массы тела в зависимости от роста и возраста ребенка, на основании которых рассчитывают массу тела для данного роста, длину тела для данного возраста и массу тела для данной длины. Они позволяют сравнивать данные физического развития внутри групп и между группами и учитывают пол ребенка [118].

Стандарты физического развития для детей Свердловской области были разработаны в 2001 году проф. Санниковой Н.Е. и соавторами. Согласно методическим рекомендациям «Оценка физического развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет», низкие значения массы тела относительно роста и роста относительно возраста соответствуют первому коридору центильных таблиц и требуют углубленного обследования данной категории детей [81].

Существует несколько синонимов, обозначающих недостаточность питания у детей: гипотрофия, белково-энергетическая недостаточность, дистрофия типа гипотрофии, синдром нарушенного питания, мальнутриция [89, 93].

Российские педиатры чаще используют термин «гипотрофия», подразумевая хроническое расстройство питания, характеризующееся дефицитом массы тела по отношению к росту и возрасту ребенка [93, 94]. Это состояние характерно для детей первых лет жизни, учитывая высокую интенсивность роста и активность обменных процессов, что требует достаточного поступления нутриентов и энергии. Возникает дефицит микроэлементов, необходимых для реализации иммунных функций, оптимального роста и развития мозга. Поэтому гипотрофия часто сопровождается задержкой в психомоторном развитии, замедлением развития

речевых и когнитивных навыков, высокой частотой инфекционных заболеваний, что в свою очередь усиливает расстройство питания [35, 44]. В определении термина «гипотрофия» не учитывается задержка роста, характерная для наиболее тяжелых случаев нутритивной недостаточности [93].

Белково-энергетическая недостаточность — это алиментарно-зависимое состояние, обусловленное белковым и/или энергетическим дефицитом, проявляющееся снижением массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза организма, в виде нарушения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса, изменения состава тела, расстройства нервной регуляции, эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта и других органов и систем [35]. Таким образом, в основе белково-энергетической недостаточности лежит выраженный дефицит поступления нутриентов. Однако, не учитываются нарушение усвоения или высокое потребление пищевых веществ больными детьми, а также микронутриентная недостаточность [93].

Использование различных терминов в педиатрической практике затрудняет статистическую обработку данных.

В диссертации мы будем использовать общепринятый в последние годы термин «недостаточность питания» (в англоязычной литературе «malnutrition»).

1.2. Причины недостаточности питания

Недостаточность питания у детей формируется под влиянием экзогенных и эндогенных факторов [19, 93, 198, 207].

Экзогенные факторы — это недостаточное поступление нутриентов, вследствие алиментарного дефицита или затруднений в процессе питания (в результате неврологических заболеваний, пороков развития или травм челюстно-лицевой области) [93].

В грудном возрасте это может быть связано с наличием гипогалактии у матери, вялым сосанием, вследствие перенесенного перинатального поражения ЦНС, что приводит к количественному дефициту рациона питания [44, 93].

Правильная организация питания предусматривает поступление в организм не только достаточного количества пищевых веществ, но и их определенный качественный состав, соответствующий ферментным возможностям желудочно-кишечного тракта и уровню обменных процессов по мере адаптации к пище, физиологического и биохимического созревания, роста и развития ребенка [39, 40, 89].

Нарушения качественного состава рациона питания, например, дефицит витаминов, недостаток или избыток белков, жиров или углеводов, также могут быть причиной недостаточности питания у детей. Например, при повышенном потреблении белковой пищи утилизация белка снижается, в организме накапливаются азотистые продукты, развивается ацидоз, что способствует появлению дистрофических изменений в мозге и паренхиматозных органах [89].

Недостаток питания на первом году жизни ведет к отставанию в физическом и интеллектуальном развитии в более старшем возрасте. По данным исследования, проведенного ВОЗ в 2007 году, дети с недостатком питания на 1-ом году жизни в 8 лет отставали от сверстников в физическом развитии: были на 6 см ниже ($p<0.001$) и в интеллектуальном развитии: их IQ ниже на 4,2 пункта [156, 207].

Эндогенные причины лежат в основе развития наиболее тяжелых форм недостаточности питания. Это нарушения переваривания, абсорбции и ретенции пищевых веществ; повышенные потребности в пищевых веществах и энергии (дети, рожденные с низкой и экстремально низкой массой тела, врожденные пороки внутренних органов, хронические заболевания легких, тяжелые инфекционные заболевания, сопровождающиеся катаболическим стрессом и др.); наследственные болезни обмена веществ [74, 93].

1.2.1. Алиментарные причины недостаточности питания

Недостаточное поступление пищевых веществ в организм ребенка в современных условиях, по нашему мнению, чаще связано не с нехваткой продуктов питания, а с нарушениями пищевого поведения детей и неадекватностью составления рациона питания родителями и педиатрами.

При этом в последние годы большое число отечественных [10, 13, 74] и зарубежных [146, 182, 223] ученых уделяют внимание изучению программирования питанием. Нутритивная поддержка растущего организма оказывает программирующее влияние на него, включая нервно-психическое, иммунологическое, метаболическое развитие [40]. Пищевое программирование предполагает следующее: характер питания ребенка в критические периоды жизни предопределяет (программирует) особенности его метаболизма на протяжении всей последующей жизни и, как следствие, предрасположенность к определенным заболеваниям и особенностям их течения [13]. Широко изучено влияние питания в период беременности на риск развития ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний [13, 182, 223].

Считается, что характер питания после рождения может либо снизить риск заложенных внутриутробно проблем, либо их увеличить [74]. Исследований посвященных питанию детей раннего и дошкольного возраста немного [10]. Согласно данным А.К. Батурина, В.А. Тутельяна, Е.Ф. Лукушкиной, нарушения в питании детей этой возрастной группы широко распространены среди населения России [10, 60, 105], зарубежные авторы описывают сходные особенности питания детей в Великобритании [133] и США [128]. Ученые сходятся во мнении, что неадекватное питание в раннем и дошкольном возрасте, приводит к развитию алиментарно зависимых состояний и может иметь отдаленные неблагоприятные последствия [13, 60, 128].

В настоящее время прослеживается модификация пищевых предпочтений в популяции в сторону снижения разнообразия, что обусловлено социальными, экономическими и психологическими причинами [55].

Наиболее часто авторы отмечают следующие нарушения в питании детей раннего возраста: присутствие в рационе большого количества сладостей, соков и, например, таких неподходящих для этого контингента детей блюд, как жареный картофель, пельмени, колбаса, сосиски, избыточное потребление молока (более 500 мл) и молочных продуктов, снижение потребления свежих овощей и фруктов. Высокое потребление белка (выше нормативов РФ и намного выше рекомендаций ВОЗ) также зафиксировано в нескольких крупных исследованиях [11, 101, 128]. При этом авторы отмечают изменения антропометрических показателей данной возрастной группы в сторону увеличения массы тела, однако в российском исследовании А.К. Батурина [11], отмечено замедление темпов роста у детей второго года жизни.

1.2.2. Гастроинтестинальная пищевая аллергия как этиологический фактор недостаточности питания

Пищевая аллергия — это иммунопатологическая реакция, вызванная приемом пищевого продукта, в основе которой лежат иммуногенные механизмы: специфический IgE-опосредованный и клеточный ответ (не-IgE-опосредованный) или их сочетание — реакции смешанного типа [65, 144].

Пищевая аллергия более характерна для детей раннего возраста и последние десятилетия представляет собой серьезную проблему в большинстве стран мира [175].

С девяностых годов двадцатого века и в России, и в западных странах увеличивается число детей, страдающих пищевой аллергией и атопическим дерматитом, достигая масштабов эпидемии [9, 77, 78, 184]. В мире насчитывается около пятисот миллионов человек, страдающих пищевой аллергией. [218, 219] . По оценкам специалистов [21, 87, 200, 203] пищевой аллергией страдают более 20% детей и 10% взрослых. Их количество ежегодно увеличивается, что во многом объясняется изменением характера питания населения, появлением новых технологий переработки пищевых продуктов, а

также широким использованием пищевых добавок, красителей, консервантов, ароматизаторов, которые сами по себе могут быть причиной пищевой непереносимости [21, 219].

Диагностика пищевой аллергии зачастую затруднена отсутствием четкой клинической картины [21, 77]. Одним из частых проявлений пищевой аллергии у детей раннего возраста являются недостаточные прибавки в массе тела [77, 87].

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии представляют собой патологические изменения желудочно-кишечного тракта, которые являются результатом иммунного ответа на пищевые антигены [200]. Согласно современным представлениям [21, 77, 87, 200, 203, 218], первые признаки гастроинтестинальной пищевой аллергии в 60-65% случаев развиваются у детей в возрасте до 1 года, что связано с введением в рацион ребенка новых пищевых продуктов. Отечественные авторы отмечают второй подъем заболевания в возрасте от 3 до 7 лет, когда у большинства детей признаки болезни совпадают с первым посещением детских учреждений [21, 87].

Развитие пищевой аллергии в любом возрасте обусловлено потерей оральной толерантности на пищевые антигены [58, 79, 80]. Полный механизм формирования толерантности, остается не полностью изученным [79]. Соотношение между толерантностью и развитием сенсибилизации зависит от множества причин. Важную роль играют наследственные характеристики. Отягощенная наследственность по атопии свидетельствует о наличии у ребенка особенностей иммунной системы, реагирующей на неинфекционные аллергены выработкой IgE-антител. Кроме того, в формировании пищевой аллергии имеет значение происхождение и количесвто аллергена, частота использования конкретного продукта в рационе питания и возраст первого поступления в организм чужеродного антигена [200].

В большом количестве исследований доказано влияние продолжительности естественного вскармливания на формирование пищевой аллергии [68, 87, 130, 153, 200]. В развитии толерантности у детей с пищевой

аллергией большое значение придается взаимодействию механизмов врожденного и приобретенного иммунитета. Врожденный иммунитет способен формировать приобретенный иммунный ответ на пищевые белки. При этом основное значение имеют дендритные клетки и Toll-подобные рецепторы (toll-like receptor) [77, 78].

Клинические проявления, их патогенез, методы диагностики и лечение не-IgE-зависимой пищевой аллергии мало изучены, остаются не ясными и активно обсуждаются среди специалистов. [78].

По мнению большинства исследователей из разных стран, именно 8 аллергенов вызывают подавляющее число аллергических реакций: молоко, куриное яйцо, орехи, соя, арахис, пшеница, рыба, морепродукты [21, 87, 143, 205, 219].

Пищевая аллергия на коровье молоко и куриное яйцо стабильно лидирует в большинстве стран [151, 174, 175, 215, 218]. Количество детей с аллергией к коровьему молоку колеблется от 1% до 17,5% - в возрасте до 5 лет, от 1% до 13,5% - от 5 до16 лет, и от 1% до 4% - у взрослых [213]. Наиболее частым клиническим проявлением у детей с аллергией на белок коровьего молока являются кожные высыпания (от 5% до 90%) [151]. Около 30% детей с атопическим дерматитом страдают именно аллергией на белок коровьего молока [148]. Желудочно-кишечный тракт поражается у 32% - 60% больных с молочной аллергией [148, 151, 174, 218].

Аллергия к белкам коровьего молока может иметь длительное течение [148]. Отмечено, что у 66% детей старше 1 года не сформирована толерантность к белку коровьего молока, то есть детям старше одного года необходима диетотерапия с элиминацией белков [174]. Клинические проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии на белок коровьего молока не всегда манифестны, что значительно усложняет диагностику и назначение адекватной терапии [21, 77, 87, 205].

В настоящее время увеличилась частота возникновения аллергических реакций у детей на глютенсодержащие продукты, реже — на белки кукурузы, риса, овса, гречихи [4].

В развитии аллергических заболеваний пищеварительного тракта участвуют IgE-зависимые и клеточные механизмы, где ключевое значение имеют эозинофилы. Морфологическими изменениями, характерными для этой группы заболеваний, являются преобладание в воспалительном инфильтрате эозинофилов, их группировка (эозинофильные микроабсцессы), внедрение в эпителий и дегрануляция. В развитии белок-индуцированных энтеропатии и колита ведущую роль играют клеточные реакции. Эозинофилы являются антиген-презентирующими клетками, а также запускают процесс воспаления с помощью особых белков — EDGP (Eosinophil-Derived Granule Proteins). В их состав входят катионные белки эозинофилов (ECP), эозинофильный нейротоксин (EDN), пероксидаза эозинофилов (EPO) и так называемый major basic protein (MBP). Эти белки обладают цитотоксическим эффектом к клеткам желудочно-кишечного тракта и стимулируют дегрануляцию тучных клеток с высвобождением цитокинов (IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, трансформирующий фактор роста), хемокинов (эотоксин) и нейромедиаторов (субстанция Р, вазоактивный интестинальный полипептид) [152, 188].

Обычно эозинофильное воспаление распространяется сразу на несколько отделов желудочно-кишечного тракта, изолированное поражение одного органа не характерно для пищевой аллергии. Клинические проявления определяются тем, какой слой пищеварительной трубки инфильтрирован эозинофилами. При локализации воспаления в пределах слизистой оболочки доминируют болевой абдоминальный синдром, тошнота, рвота и диарея. Если эозинофилами инфильтрирован мышечный слой, то развивается клиническая картина непроходимости (тошнота, рвота, вздутие живота) [152].

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, клинически проявляется длительными поносами, рвотой, признаками нарушенного всасывания и плохими прибавками в массе. Реже отмечаются вздутие живота,

чувство быстрого насыщения и перианальный дерматит. В тяжелых случаях развивается белоктеряющая энтеропатия с выраженной гипопротеинемией и отеками [77].

Чаще всего заболевание развивается у детей раннего возраста в результате аллергии на белок коровьего молока или соевый белок. Реже энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, может быть вызвана злаками, овсом, яйцами, рисом, рыбой и морепродуктами. Тогда заболевание манифестирует в зависимости от сроков введения вышеперечисленных продуктов [164].

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, может впервые проявиться после острой кишечной инфекции. Это может быть связано, как с реализацией «замаскированной» гиперчувствительности, так и с патологической иммунным ответом слизистой кишечника на поступление аллергенов в период повышенной проницаемости кишечной стенки [77].

Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, может формироваться и у детей на грудном вскармливании. В таком случае может быть иммунная реакция одновременно на большое количество продуктов, составляющих рацион кормящей женщины. По данным литературы, у 25% таких детей отмечаются низкие прибавки в массе, причем нередко с первых месяцев жизни [151].

Несмотря на то, что энтеропатия, индуцированная пищевыми белками, относится к не-IgE-опосредованным заболеваниям, у этих детей часто имеют место сопутствующие немедленные аллергические реакции. Для них характерны: отягощенная наследственность, высокий уровень общего IgE, положительные кожные пробы, а также крапивница, экзема, отек Квинке и анафилактические реакции. Сочетание симптомов поражения пищеварительного тракта с симптомами гиперчувствительности немедленного типа помогают педиатру заподозрить это заболевание.

Труднее диагностировать энтеропатию, индуцированную пищевыми белками, если симптомы со стороны пищеварительного тракта не сочетаются с очевидными аллергическими реакциями на пищу и отягощенной

наследственностью. Низкая прибавка в массе тела может быть единственным симптомом этого заболевания. Уровень общго IgE может быть нормальным, а специфические IgE и кожные пробы отрицательными [77, 151, 164].

В диагностике гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии важное значение имеют эндоскопия и морфологическое исследование биоптатов. Наиболее характерным эндоскопическим проявлением энтеропатии, индуцированной пищевыми белками, является лимфонодулярная гиперплазия. При гистологическом исследовании в световом микроскопе выявляют атрофические изменения, мононуклеарную инфильтрацию собственной пластинки слизистой тонкой кишки, увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов [164]. Подобные изменения характерны и для целиакии. Но при гастроинтестинальной пищевой аллергии не повышается титр антител к тканевой трансглютаминазе, эндомизию и глиадину и редко выявляют HLA-маркеры целиакии (DQ2 и DQ8) [77]. Достоверный диагноз позваляют установить провокационные тесты и элиминационная диета [77, 151, 164, 218].

Известно о роли пищевой аллергии в развитии запоров у детей [77, 87]. Запоры, связанные с пищевой аллергией, обычно начинаются у детей раннего возраста. У них, как правило, личный или семейный анамнез отягощен аллергическими заболеваниями. Морфологической основой патологического процесса являются лимфоцитарная инфильтрация, интерстициальный отек, эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки толстого кишечника с интраэпителиальными «эозинофильными абсцессами». Считают, что в основе запоров, обусловленных аллергией к белкам коровьего молока, лежит снижение слизеобразования в толстом кишечнике. Это приводит к замедлению пассажа каловых масс. Запоры резистентны к традиционной терапии, однако исключение из рациона коровьего молока вызывает отчетливый положительный эффект и приводит к устранению симптомов [77, 87].

У большинства пациентов с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии формируются вторичная лактазная недостаточность и

вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Почти у всех детей, имеющих симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, на фоне пищевой аллергии развивается дисбиоз кишечника [38]. Во многих зарубежных исследованиях показано существенное изменение качества и количества микробного пейзажа у больных с аллергическими заболеваниями [163, 185, 190]. Результаты российского исследования преморбидного состояния микробиоты кишечника у детей с пищевой аллергией, показали, что дисбиоз кишечника и нарушение пищевой толерантности являются следствием нарушения одних и тех же процессов в иммунной системе и, соответственно, развиваются параллельно [64].

В результате, формируется порочный круг — пищевая аллергия – нарушения микробиоты кишечника, в котором на фоне особенностей иммуннитета и нарушений формирования микробиоценоза развивается пищевая аллергия [64]. Эозинофильное воспаление в желудочно-кишечном тракте и сопутствующие нарушения пищеварения при пищевой аллергии приводят к более существенным отклонениям в составе кишечной микробиоты с увеличением количества представителей условно-патогенной флоры, которые влияют на проницаемость кишечного стенки, как непосредственно, так и через провоспалительные цитокины [64, 185].

Нарушение микрофлоры кишечника при гастроинтестинальных проявлениях пищевой аллергии является вторичным, но оно может усугублять нарушения функции органов пищеварения [38, 79, 80]. Основные факторы, способствующие развитию дисбиоза кишечника при пищевой аллергии: синдром мальабсорбции, сопровождающий гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии; нарушение моторной функции желудочно-кишечного тракта; снижение резистентности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [39, 64, 190].

Таким образом, обязательным этапом лечения гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии становится коррекция микрофлоры кишечника.

1.2.3. Нарушение состава кишечной микрофлоры как этиологический фактор недостаточности питания

В современном представлении, микробиота кишечника – это единая микроэкологическая система организма, сформированная в процессе эволюции человека [112]. Общепризнано, что сбалансированный состав микрофлоры кишечника имеет первостепенное значение для здоровья и хорошего самочувствия человека [111, 117, 196, 202, 210]. Сегодня накоплен достаточный фактический материал, свидетельствующий о влиянии кишечной микрофлоры на иммунную систему, пищеварение, обменные процессы, системное воспаление [111, 117, 136].

Согласно данным многочисленных исследований последних лет [53, 85] кишечный микробиом представлен 10^{14} микроорганизмами, более 99% из которых - бактерии. В кишечнике здоровых людей преобладают бактерии трех групп: группа Firmicutes, в нее входят Clostridia (в них выделяется семейство Ruminococcus), Bacillus (к ним принадлежат семейства Streptococcus, Staphylococcus, Lactobacillus), Mollicuta (в них выделяется семейство Mycoplasma); группа Bacteroides и группа Actinobacteria (включая семейство Bifidobacteria).

Эти бактерии активно учавствуют в метаболизме углеводов, желчных кислот, белков и препятствуют развитию патогенной микрофлоры [117].

У детей доминируют бифидо- и лактобактерии, бактероиды, молочнокислый стрептококк и энтеробактерии [112].

Микрофлора тонкой кишки мало изучена из-за сложности получения материала. Для нее характерна меньшая плотность и небольшое видовое разнообразие. В тонкой кишке преобладают микробы кластеров Bacteroidetes, Escherichia, Clostridium [117].

Микробиоценоз характеризуется сложной иерархической структурой, различными межвидовыми отношениями и выполняют множество функций, выходящих далеко за пределы ЖКТ, таких как иммуномодулирующая,

синтетическая, детоксикационная и антиканцерогенная, абсорбционная, пищеварительная, двигательная, защитная [24, 53, 113, 122].

По характеру доминирующих видов бактерий у здоровых людей выделены три основных энтеротипа. Для каждого энтеротипа свойственны определенные заболевания. [123, 136, 137, 181, 183, 187].

Микрофлора кишечника содержится в просвете и образует биопленки на поверхности эпителия. Биопленки тесно связаны с макроорганизмом и обеспечивают его взаимодействие с микрофлорой. Регуляция состава микробиоты путем конкуренции за адгезию, питательные вещества, синтеза антибиотикоподобных веществ, происходит именно в биопленках. Вероятно, что бактерии в составе биопленок в меньшей степени подвержены изменениям факторов внешней среды, состава просветного содержимого и скорости кишечного транзита [117].

Полостная и пристеночная микрофлора — две неидентичные, но взаимосвязанные популяции, между которыми происходит постоянный обмен микроорганизмами, в результате чего формируется индивидуальный вариант нормальной кишечной микрофлоры [64].

Проблема дисбактериоза кишечника является сегодня предметом оживленной дискуссии, развернувшейся среди гастроэнтерологов и педиатров [113]. Нарушение количественных и качественных характеристик кишечной микробиоты — одна из причин развития широкого спектра патологических состояний в любой возрастной группе [111, 113]. Согласно современным представлениям, под дисбактериозом кишечника понимают нарушения качественного и количественного состава симбиотической микрофлоры [107]. Во всем мире, прослеживается устойчивая тенденция к формированию структурно-функциональных изменений микробиоты с возрастанием частоты тяжелых ассоциативных патосимбиозов [108].

В детском возрасте микроэкологическая система кишечника является нестабильной, переживает период становления и адаптации к расширяющейся пищевой нагрузке [107]. Основные причины нарушения микробиоты

кишечника у детей раннего возраста: позднее прикладывание к груди, нерациональное питание, функциональные нарушения в работе пищеварительного тракта, различные варианты синдрома мальабсорбции (лактазная недостаточность, целиакия, муковисцидоз и др.), антибиотикотерапия, особенности иммунитета [112].

Формирование кишечной микрофлоры — многостадийный процесс, протекающий на протяжении всей жизни хозяина. Он зависит от образа жизни и состава пищевого рациона, особенно в перинатальном периоде и в раннем детстве, клинического состояния организма и условий окружающей среды. Эти различия закрепляются после 3-летнего возраста [117, 160].

Одним из основных источников микробной колонизации новорожденного служит грудное молоко, содержащее бифидо- и лактобактерии [40, 60, 117]. Олигосахариды грудного молока стимулируют метаболизм лакто- и бифидобактерий. Это питание для микробиома. В ряде исследований показано, что своевременное поступление колонизирующей микрофлоры является важным звеном полноценного созревания иммунной системы кишечника [40]. Постнатальный адаптивный иммунитет обеспечивает синтез секреторного иммуноглобулина А, сбалансированный ответ Т-хелперов и тканевую толерантность. Постнатально секреторный IgA начинает активно вырабатываться при взаимодействии с микробами или комменсалами. Оперативное родоразрешение, раннее начало искусственного вскармливания повышают вероятность развития аллергических заболеваний, так как формированию тканевой и пищевой толерантности способствует нормальная микрофлора кишечника и продолжительное грудное вскармливание [40, 80, 117].

Наиболее распространенной и одной из самых серьезных причин значительных изменений в нормальном профиле микрофлоры является применение антибактериальных препаратов [111]. По данным американских авторов, стандартные курсы приема антибиотиков вызывают значительное снижение сывороточных концентраций энтеролактонов (продукта

жизнедеятельности бактерий-симбионтов) даже через 16 месяцев после окончания курса лечения [158]. К негативным последствиям воздействия антибиотиков относятся снижение интенсивности синтеза короткоцепочечных жирных кислот, что приводит к нарушениям электролитного баланса и диарее, снижению печеночного кровотока, уменьшению всасывания кальция и повреждению слизистой оболочки ЖКТ [106, 112, 113]. Антибиотики приводят к существенным нарушениям физико–химических свойств слизи, уменьшению внешнего и внутреннего ее слоев, повышению проницаемости кишечной стенки и абсорбции содержимого просвета кишечника. Применение антибиотиков может приводить к увеличению в популяции нормальной транзиторной флоры отдельных видов, характеризующихся наличием факторов патогенности: усиление адгезивности, высокая биохимическая активность и энтеротоксинпродукция, поливалентная лекарственная устойчивость [108].

Значительные изменения микробиоты кишечника происходят вследствие воспалительных заболеваний тонкой и толстой кишки как инфекционной, так и неинфекционной природы. Важную роль играют дисфункциональные расстройства билиарного тракта, ферментная недостаточность и аллергическое поражение слизистой оболочки кишечника [107, 117].

В ряде исследований доказано негативное влияние на микрофлору ЖКТ продуктов с высоким содержанием белка, простых сахаров и консервантов [113].

Важно отметить, что микрофлора ЖКТ реагирует на изменения уровней гормонов стресса — адреналина и норадреналина. Переживание острого стресса снижает у пациентов содержание лактобацилл и бифидобактерий в кишечнике в течение нескольких дней [112].

Ряд исследований касается оценки состояния кишечника после перенесенных острых кишечных инфекций [1, 82, 92]. Длительное сохранение хронического субклинического воспаления в кишке после острого гастроэнтерита подтверждается наличием в инфильтратах слизистой оболочки прямой кишки повышенного количества лимфоцитов, серотонин-содержащих

энтерохромаффинных клеток, увеличенного уровня провоспалительных цитокинов. У таких больных имеются признаки повышения проницаемости кишечной стенки, изменения моторики кишки и повышенная чувствительность к ректальному растяжению [1]. На фоне ослабления иммунной системы после перенесенной кишечной инфекции (лейкопении, лимфопении, при относительном снижении уровня иммуноглобулина G) создаются условия для роста условно-патогенной микрофлоры в кишечнике. Перенесенная острая кишечная инфекция способна провоцировать развитие ранее скрытой лактазной недостаточности, которая часто приводит к формированию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, сопровождающегося СРК-подобной симптоматикой, в частности диареей, вздутием живота [1, 82, 92].

Как правило, все перечисленные выше состояния приводят к снижению прибавок в массе тела и формированию недостаточности питания.

1.2.4. Резидуальные последствия перинатального поражения центральной нервной систем как этиологический фактор недостаточности питания

В структуре неврологических заболеваний у детей раннего возраста в России 36% составляет перинатальная патология нервной системы и 24% резидуальные состояния, вследствие раннего органического поражения мозга [47].

Клиническими исходами ППЦНС являются: выздоровление, минимальная мозговая дисфункция, резидуальная цереброорганическая недостаточность (РЦОН) и органическое поражение ЦНС, подразумевающее инвалидизацию детей. РЦОН проявляет себя в виде двигательных дисфункций, нарушения темпов статико-моторного развития, задержки темпов речевого развития и т.д. Данное состояние формируют дети, перенесшие гипоксически-ишемические поражения ЦНС средней и тяжелой степени, кровоизлияния в мозг, интранатальные повреждения шейного отдела спинного мозга [47].

ППЦНС оказывает выраженное дестабилизирующее влияние на центры вегетативной нервной системы, что клинически проявляется вегетативными расстройствами [13, 14, 47]. Нарушение вегетативной регуляции работы органов пищеварения способствует формированию функциональных нарушений со стороны пищеварительной системы, а затем приводит к развитию выраженных структурных изменений ЖКТ [34].

Важнейшей защитной реакцией ребенка в условиях гипоксии является централизация кровотока, и ухудшение кровоснабжения внутренних органов, что в свою очередь, приводит к гипоксическому повреждению слизистой желудочно-кишечного тракта [82] и, практически всегда, сочетаются с развитием стойкого дисбактериоза [13, 14, 107, 112].

Перенесенное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС приводит к нарушению пищеварения и снижению возбудимости коры головного мозга, что в будущем проявляется возбуждением и негативизмом ребёнка, нарушением сна, извращением и снижением аппетита [47].

У детей с перинатальным поражением ЦНС и его резидуальными явлениями преобладают длительное привыкание к новой еде, замедленный акт питания, что соответствует степени задержки психомоторного развития и напоминает пищевое поведение детей более младшей возрастной группы [71].

Нарушение работы пищеварительного тракта с неонатального периода в виде срыгиваний и отказа от еды, вероятно обусловлено повреждением ствола мозга и верхне-шейных отделов спинного мозга, вследствие натяжения и травмирования позвоночных артерий в родах при манипуляции с головкой. При этом среди клинических проявлений преобладают псевдобульбарные нарушения: нарушение сосания, поперхивания, вытекание молока через нос, гнусавый оттенок плача, обильное слюнотечение. Кроме того, обильным срыгиваниям способствуют нарушение иннервации пищевода, желудка, нижнего пищеводного сфинктера (дискинезии пищевода, недостаточность нижнего пищеводного сфинктера, пилородуоденоспазм, кардиоспазм) [49].

Большинство случаев нарушения пищевого поведения имеет место у детей с перинатальным поражением ЦНС и его резидуальными явлениями, которые проявляются расстройствами жевания и глотания [71]

Одним из отдаленных последствий церебральных дисфункций является церебрастенический синдром гипоксически-ишемического генеза. Церебрастенический синдром - это функциональное снижение (несостоятельность) центральных регулирующих систем головного мозга. Клинически церебрастенический синдром выражается снижением качества жизненных функций организма вследствие гипоэргоза головного мозга, в том числе физической астенизацией организма и снижением аппетита.

Для детей, страдающих церебрастеническим синдромом, характерны склонность к запорам и ухудшение аппетита. Такие дети отстают от сверстников в росте и массе тела; у половины из них ярко выраженны проявления атопического дерматита.

Для детей дошкольного возраста с церебрастеническим синдромом характерны выраженные вегетативные симптомы (сниженный аппетит, повышенный рвотный рефлекс, плохое качество сна, диспепсия и склонность к аллергическим реакциям) [47].

Такие клинические проявления церебрастенического и миатонического синдромов, как снижение аппетита, частые срыгивания лежат в основе недостаточного поступления питательных веществ в организм ребенка. Следовательно, РЦОН можно считать одним из этиологических факторов развития недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста.

У детей с неврологическими нарушениями часто отмечаются нарушения пищевого поведения [71].

Отказ от еды у детей является серьезной проблемой, как для родителей, так и для врача. Нарушение пищевого поведения может иметь место с первых месяцев жизни и не зависит от вида вскармливания. Отказ от питания может быть обусловлен органической патологией, однако, может развиваться и вне

связи с сопутствующими заболеваниями, а также на фоне полного здоровья, что нередко провоцируется неправильным кормлением [49].

Нарушение пищевого поведения может быть единственной причиной отказа от приема пищи. В основе его формирования лежит конфликт, возникающий в процессе кормления между родителями и ребенком. Родители (или лица, ухаживающие за ребенком), исполняя свой родительский долг, принуждают к приему пищи или кормят насильно, тогда как ребенок отказывается от кормления [133].

С точки зрения психиатрии, пищевое поведение ребенка и связанные с ним поведенческие реакции являются сложным актом, появляющимся с момента рождения и объединяющим в единую систему целый ряд структур и функций организма, от простых к сложным. В процессе приема пищи многое зависит от отношений, которые складываются между матерью и ребенком и поэтому, нарушения пищевого поведения рассматриваются как явление, которое показывает трудности во взаимоотношениях между ребенком, матерью и другими членами семьи [49, 55]. Нарушения пищевого поведения обусловлены широким спектром факторов, негативно влияющих на процесс кормления, прием пищи и поступление в организм пищевых веществ [55].

В зарубежной практике разработаны критерии диагностики нарушения пищевого поведения. Это стойкий отказ от приема пищи более 1 месяца; отсутствие заболеваний, вызывающих отказ от приема пищи; неправильные типы кормлений (кормление во сне, навязчивые кормления, принудительное и механистическое кормление, развлечения во время кормления, длительность приема пищи более 30 минут); рвотные движения при попытке кормления [165].

Расстройствами пищевого поведения, наиболее часто приводящими к формированию недостаточности питания, являются инфантильная анорексия и пищевое недоразвитие. Инфантильная анорексия проявляется в виде активного или пассивного отказа от пищи, избирательности в еде, сохраняющихся свыше трех месяцев.

Инфантильная анорексия - нарушение питания, характерное для детей раннего возраста, связано с механизмами частичной материнской депривации и лишь в 0,8% случаев сочетается с заболеваниями ЖКТ. В генезе этого синдрома имеют значение нарушения в системе материнско-детских отношений. Прогноз инфантильной анорексии зависит от своевременного и квалифицированного вмешательства специалиста по психическому здоровью младенцев [55].

Пищевое недоразвитие включает в себя неадекватное по качеству и количеству питание, падение веса и замедление ребенка в росте, отсутствие ориентации ухаживающих за младенцем лиц, прежде всего, матери, в его потребностях и, следовательно, неправильный уход за ним. Пищевое недоразвитие часто связано с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Проблемы с кормлением обычно появляются в семьях, где старшие дети страдают пищевой аллергией, и мать тревожно ожидает аллергических реакций у младшего ребенка [55].

По данным зарубежных авторов [71], показано, что нарушения сосания в первые недели и месяцы жизни ведет к риску возникновения пищевого недоразвития и других нарушений питания в более старшем возрасте.

Дети впечатлительны, чрезвычайно доверчивы и внушаемы. Поэтому если взрослые члены семьи допускают при ребенке частые разговоры о том, «что он ничего не ест, мало ест», «не любит овощи», сами провоцируют ребенка к излишней разборчивости в еде, что крайне отрицательно влияет на его аппетит [55].

1.3. Изменения метаболизма при недостаточности питания

Патогенез недостаточности питания определяется ее причинами. Обычно он представлен постепенно нарастающими нарушениями обмена веществ, с истощением запасов жиров и углеводов, усилением катаболизма белка и уменьшением его продукции [94].

Известно, что недостаточность питания в раннем возрасте оказывает неблагоприятное воздействие на анатомию, физиологию и биохимию мозга, и может даже привести к необратимым повреждениям мозга [156, 195].

В процессе развития недостаточности питания постепенно изменяются все виды обмена веществ. В первую очередь истощаются запасы жиров и гликогена. При выраженном дефиците нутриентов усиливается катаболизм белка, преимущественно в мышечной ткани. Уменьшается содержание короткоживущих белков крови (транстиретина, трансферрина, церулоплазмина и др.), затем уменьшается концентрация альбумина и общего белка. Нарушения метаболизма белка приводят к нарушениям работы иммунной системы в связи со снижением синтеза иммуноглобулинов, а также антиоксидантной активности, сопровождающейся разрушением клеточных мембран, уменьшению синтеза транспортных белков, внутриклеточному дефициту энергии и нарушению транспорта микронутриентов. Уменьшается активность ферментов и секреция инсулина и инсулиноподобного фактора роста, снижается инсулинорезистентность, страдает продукция фибриногена и факторов свертывания крови [75, 76, 93].

Низкое поступление белка с пищей приводит к усилению его катаболизма и повышению реутилизации аминокислот. Аминокислоты используются для продукции самых необходимых транспортных, иммунных, острофазных и некоторых других белков, а также расходуются на энергетические нужды [75, 93].

При формировании недостаточности питания энергетический обмен меняется с преимущественно углеводного на липидный. Усиливается распад жиров. Неэстерифицированные жирные кислоты используются в качестве источника энергии. Увеличивается образование из холестерина жирных кислот, необходимых для поддержания нормальной работы желудочно-кишечного тракта, и кортикостероидов, регулирующих процессы адаптации. При тяжелой недостаточности питания детский организм переходит в режим максимальной экономии энергии. В итоге катаболизм жиров значительно замедляется,

снижается усвоение неэстерифицированных жирных кислот, уменьшается уровень фосфолипидов и неэстерифицированного холестерина в крови, что приводит к нарушению строения и функционирования клеточных мембран, уменьшению концентрации кортикостероидов и жирных кислот [75, 76].

Формируется дефицит эссенциальных жирных кислот. Патологические изменения в мембранах клеток в сочетании с декомпенсацией антиоксидантной системы и уменьшением липопротеин-липазной активности, приводят к снижению ассимиляции триглицеридов в тканях. Возникает перегрузка печени триглицеридами, нарушается ее функционирование. С учетом этого, при тяжелой гипотрофии на первом этапе лечения содержание жира в питании ограничивается, также как и применение в парентеральном питании жировых эмульсий [44, 45, 89].

Алиментарный дефицит и возникающий при этом стресс приводят к резкому повышению уровня кортизола в крови, что в сочетании со снижением синтеза инсулина, увеличивает соотношение кортизол/инсулин. Это приводит к усилению процессов катаболизма, которые усиливаются при снижении выработки инсулиноподобного фактора роста и трийодтиронина. В условиях катаболической направленности обменных процессов энергия направляется в первую очередь к мозгу, ухудшается рост тканей, снижается масса тела и замедляется рост [75, 89].

Недостаточность питания в критические периоды, к которым относится весь период внутриутробного развития, а также первые месяцы жизни ребенка, приводят к стойким изменениям метаболизма, повышает риск формирования метаболического синдрома, остеопороза, аллергических болезней [13, 74]. При длительном алиментарном дефиците происходят изменения обмена веществ, способствующие сохранению энергии. Результатом является замедление роста и прибавок массы, при увеличении жировой составляющей тела (абдоминальный жир). То есть недостаточность питания может привести к развитию метаболического синдрома [146, 182]. Отсутствие коррекции рациона

питания и низкая физическая активность в дальнейшем увеличивает риск возникновения метаболического синдрома [13, 74].

При нутриентной недостаточности снижается интеллект, развиваются остеопения, анемия и другие дефицитные состояния, имеющие отдаленные негативные последствия [39, 124].

Изменения, происходящие при гипотрофии, затрагивают и желудочно-кишечный тракт. Дистрофические изменения в слизистой оболочке тонкой кишки приводят к атрофии ворсинок и исчезновению щеточной каемки. Снижается секреторная функция экзокринных желез, уменьшается кислотность желудочного сока, снижеается активность пищеварительных ферментов и билиарных секретов. Значительно страдает барьерная функция слизистой оболочки кишки: нарушается межклеточное взаимодействие энтероцитов, угнетается синтез лизоцима и секреторного IgA. Вследствие дистрофии мышечных слоев кишки нарушается кишечная моторика, в виде гипотонии и дилатации стенки кишки с периодическими волнами антиперистальтики. Описанные патологические изменения в желудочно-кишечном тракте приводят к развитию мальдигестии, мальабсорбции, восходящей контаминации тонкой кишки и усилению белково-энергетической недостаточности [44, 89].

Обобщая литературные данные, стоит отметить отсутствие четкого понимания причин, приводящих к недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста, а следовательно и отсутствие алгоритма обследования данной категории детей. В доступных нам литературных источниках нет полных сведений о морфологических и функциональных изменениях, происходящих в желудочно-кишечном тракте детей с отставанием в физическом развитии. Все вышеперечисленное определяет актуальность клинических исследований по данной проблеме и определило цель нашей работы.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач с 2009 по 2015 год было проведено наблюдение и обследование 120 детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания.

Исследование проводилось на базе специализированного гастроэнтерологического отделения МАУ «Детская городская клиническая больница №9» (главный врач - А.А. Карлов).

Все дети были госпитализированы в отделение с направительным диагнозом «синдром мальабсорбции».

Критерии включения: дети старше 1 года до 6 лет, родившиеся доношенными с нормальными антропометрическими показателями при рождении, имеющие на момент исследования показатели массы тела в пределах первого коридора центильных таблиц оценки физического развития и ИМТ < –2,0 SDS (по критериям ВОЗ, 2011), информированное согласие родителей на проведение клинико-лабораторного обследования.

Критерии исключения: недоношенность, задержка внутриутробного развития, врожденные TORCH-ассоциированные инфекции, врожденные пороки развития внутренних органов, органическое поражение ЦНС, генетические заболевания и болезни обмена веществ, перенесенные оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, первичная дисахаридазная недостаточность, эндокринные заболевания (сахарный диабет I типа, гипотиреоз врожденный и транзиторный), целиакия, воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона).

Группу сравнения составили 40 детей от 1 до 6 лет, находящиеся в отделении по поводу функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта без признаков недостаточности питания с –2,0 SDS < ИМТ > +2,0 SDS.

Общий дизайн исследования представлен на рисунке (рис.1).

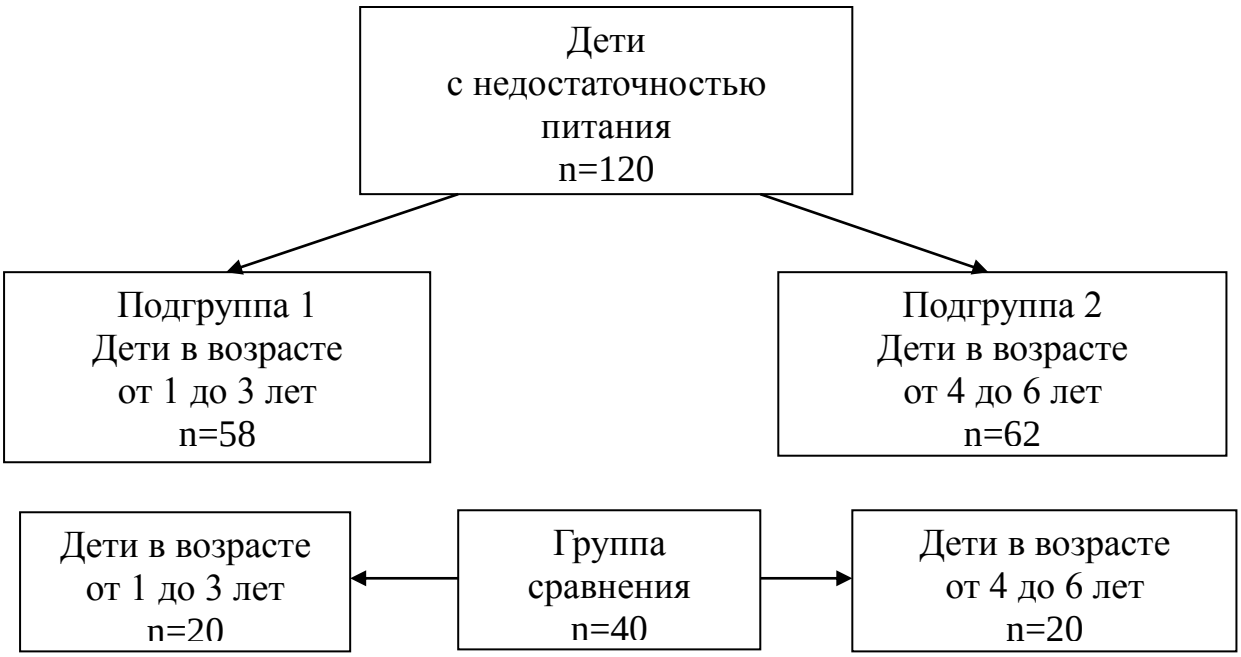


Рис. 1. Дизайн исследования.

У всех детей были проанализированы жалобы, проведен анализ медицинской документации (история развития ребенка, ф.112/у), оценено физическое развитие, структура заболеваемости, состояние ЦНС, результаты лабораторно-инструментального обследования. Создана электронная формализованная статистическая карта.

Физическое развитие наблюдаемых больных оценивалось с использованием региональных центильных таблиц и регрессионных шкал физического развития (Бабина Р.Т., Санникова Н.Е., Вахлова И.В. «Оценка развития детей Свердловской области от 0 до 16 лет», Екатеринбург, 2005). Оценка ИМТ проводилась согласно критериям расстройств питания ВОЗ (2011).

Оценка неврологического статуса и верификация последствий перинатального поражения ЦНС проводилась в соответствии с классификацией последствий ППЦНС Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (2005) и МКБ-Х.

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование детей проводилось в соответствии с существующими стандартами. В работе

использованы клинические, биохимические, микробиологические, иммунологические, гистологические, эндоскопические методы исследования.

Всем детям проводился анализ примерного суточного рациона питания с расчетом фактического потребления основных пищевых веществ в сопоставлении с существующими нормативами для анализируемых возрастных групп детей.

Общеклиническое обследование детей включало в себя исследование гемограммы, общего анализа мочи и копрограммы.

Биохимическое обследование детей проводилось на анализаторе «Olympus – AU 400» и включало в себя определение в сыворотке крови общего белка, сахара, холестерина, трансаминаз, железа и общей железосвязывающей способности, амилазы, липазы, щелочной фосфатазы, калия, натрия, кальция

Содержание муцина и сывороточного белка в кале определяли с помощью пробы Трибуле-Вишнякова. В основе метода лежит просветление жидкости в результате адсорбции частиц кала свернувшимся белком или муцином. В норме белок и муцин с калом не выделяются. При исключении ускоренной эвакуации содержимого кишечника белковые тела, обнаруживаемые в кале, вероятнее всего, имеют тканевое происхождение. Они указывают на наличие воспалительного и язвенного процессов, связанных с разрушением клеток стенки кишки и экссудацией тканевой жидкости. При заболеваниях кишечника этой реакции придается особое значение, причем более ценной в диагностическом отношении является положительная реакция. Реакция может быть резко положительной (+++), положительной (++), слабоположительной (+), и отрицательной (-).

Анализ состояния кишечной микрофлоры проводился методом рутинного бактериологического исследования кала, разработанным Р.В.Эпштейн-Литвак и Ф.Л.Вильшанской (1970 г.) с определением 13 показателей.

Для определения лактазной недостаточности у детей с отставанием в физическом развитии мы использовали гликемический нагрузочный тест с лактозой. Уровень глюкозы, регистрируемый до и после нагрузки лактозой, соответствует суммарному результату расщепления и всасывания лактозы в тонкой кишке. В норме в течение часа после приема лактозы в дозе 1 г/кг массы тела, уровень глюкозы в крови должен повыситься не менее, чем на 20% от исходного. Диагноз устанавливался при выявлении плоской гликемической кривой у пациента (т.е. прирост гликемии менее 20% (менее 1,1 ммоль/л) от исходного уровня) после нагрузки лактозой в дозе 2 г/кг массы.

Состояние местного иммунитета в кишечнике оценивалось по данным определения секреторного IgA в кале. Исследование проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью набора реагентов «IgA секреторный – ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, результаты ИФА регистрировались спектрофотометром.

Диагностика пищевой аллергии включала в себя определение уровня общего IgE и специфических IgE на пищевые аллергены методом ИФА.

Всем детям проводился анализ крови на наличие антител к глиадину (IgA, IgG) и тканевой трансглютаминазе (IgA) для диагностики целиакии. Выявление повышенного уровня данных антител являлось критерием исключения из исследования.

Эзофагогастродуоденофиброскопию выполняли эндоскопом «Olympus GIF P30» по стандартной методике без применения анестезиологического пособия (врач-эндоскопист Рокина Л.В.). В ходе исследования проводился забор биоптатов из антрального отдела желудка и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки. Материал помещали в 10% процентный раствор нейтрального формалина и фиксировали на протяжении 24 ч, после чего биоптат заливали парафином по общепринятой методике и окрашивали гематоксилином и эозином.

При исследовании биоптатов определялись высота ворсин, глубина крипт, дистрофические изменения энтероцитов, характер воспалительного инфильтрата (Свердловское областное патологоанатомическое бюро, врач-морфолог Крохалева Я.М.).

Одновременно проводилась электронная микроскопия биоптатов постбульбарного отела двенадцатиперстной кишки. Для электронно-микроскопического исследования биоптаты тонкого кишечника фиксировали в 2,5% растворе глютаральдегида. Затем образец помещали для последующей дофиксации в 1% раствор 4-х окиси осмия. После этого образец проводили в спиртах возрастающей концентрации и полимеризовали в аралдитовой смоле при температуре 60^0С. Ультратонкие срезы получали на ультратоме Leica EM UC6, контрастировали цитратом свинца и исследовали в электронном микроскопе Morgagni 268 при ускоряющем напряжении 70 киловольт (МАУ «Клинико-диагностический центр», лаборатория электронной микроскопии, врачи Тулакина Л.Г., Пичугова С.В.).

Ректосигмоидоскопия проводилась ректоскопом «Olympus CF i10» по стандартной методике. Забор биоптатов проводился со слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки. Материал помещали в 10% процентный раствор нейтрального формалина и фиксировали на протяжении 24 ч, после чего биоптат заливали парафином по общепринятой методике и окрашивали гематоксилином и эозином, затем исследовали характер воспалительного инфильтрата (Свердловское областное патологоанатомическое бюро, врач-морфолог Крохалева Я.М.).

С целью оценки моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта всем пациентам была проведена периферическая электрогастроэнтерография. Это простой неинвазивный метод функциональной диагностики, заключающийся в регистрации биопотенциалов гладкомышечных стенок органов с поверхности тела. Регистрация электрических потенциалов желудочно-кишечного тракта позволяет оценить его и получить объективную

информацию об электрической активности и ритмической деятельности всех отделов желудочно-кишечного тракта не только по отдельности, но и во взаимосвязи. Для записи сигнала использовали прибор гастроэнтеромонитор ГЭМ 01 «Гастроскан - ГЭМ», созданный НПП “Исток Система” г. Фрязино.

Моторно-эвакуаторную функцию различных отделов ЖКТ описывали при помощи определенных показателей периферической электрогастроэнтерографии.

1. Электрическая активность (P_i/P_s) — процентный вклад каждого отдела желудочно-кишечного тракта в общий частотный спектр, демонстрирует силу сокращений различных отделов пищеварительного тракта. Данный показатель исчисляется в процентах (%).

2. Коэффициент ритмичности (K) — частотный показатель, характеризующий ритмичность сокращений различных отделов пищеварительного тракта.

3. Коэффициент соотношения (P_i/P_{i+1}) показывает соотношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему, описывает координированность сокращений различных отделов ЖКТ. Измеряется в милливольтах (мВ).

Нормальные значения перечисленных показателей определены и представлены в таблице (табл.1).

Таблица 1

Нормальные показатели периферической электрогастроэнтерографии

Отдел ЖКТ	**P(i)/PS, (%)**	**P(i)/P(i+1)**	**Kritm**
Желудок	22,41±11,2	10,4±5,7	4,85±2,1
ДПК	2,1±1,2	0,6±0,3	0,9±0,5
Тощая кишка	3,35±1,65	0,4±0,2	3,43±1,5
Подвздошная кишка	8,08±4,01	0,13±0,08	4,99±2,5
Толстая кишка	64,04±32,01	-	22,85±9,8

Общее количество проведенных исследований представлено в таблице (табл.2.).

Таблица 2

Объем и методы исследования наблюдаемых больных

Методы исследования	Аппарат для исследования, тест системы	Количество исследований
Анализ рациона питания	Анкеты-опросники для родителей	160
Копрограмма	Микроскопия и биохимическое исследование	160
Определение белка и муцина в кале	Проба Трибуле-Вишнякова	160
Исследование микробиоценоза	Бактериологический метод (по Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л Вильшанской, 1970)	160
Исследование местного иммунитета	метод ИФА, набор реагентов «IgA секреторный – ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест»	160
Диагностика пищевой аллергии	метод ИФА	160
Диагностика дисахаридазной недостаточности	Нагрузочная проба с лактозой	160
Эзофагогастродуодено-скопия (ЭГДС)	Эндоскоп «Olympus GIF P30», Япония	160
Ректосигмоидоскопия	Ректоскоп «Olympus CF i10», Япония	160
Исследование биоптатов двенадцатиперстной кишки	Световой микроскоп Электронный микроскоп Morgagni 268	160 160
Исследование биоптатов толстой кишки	Световой микроскоп	160
Периферическая электрогастроэнтерография (ЭГЭГ)	Гастроэнтеромонитор «Гастроскан-ГЭМ»	160
Всего обработано единиц информации		2080

Статистическая обработка материала проведена на персональном компьютере с использованием пакета программ «Statistica, 6.0». Обработка полученных при исследовании данных проводилась по критериям вариационно-статистического анализа. На предварительном этапе исследования оценивалась нормальность распределения сравниваемых параметров по критерию Колмогорова — Соколова и равенство генеральных дисперсий в выделенных группах по F — критерию Фишера. При нормальном характере распределения данные представлены в виде средних величин и стандартного отклонения (M±SD). Значимость различий при нормальном распределении параметров определялась по t-критерию Стъюдента. Если характер распределения отличался от нормального, применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) использовали непараметрический критерий χ^2 (хи-квадрат), а в случае малой численности вариант применяли точный критерий Фишера с вычислением достоверности различий p. Достоверными считались различия при $p<0,05$. Для выявления взаимосвязи между количественными признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона, между качественными – коэффициент ассоциации гамма (gamma association).

Использовали методы эпидемиологической статистики с вычислением отношения шансов (OR) и расчётом доверительных интервалов (95% ДИ).

Прогнозирование сроков формирования и вероятной причины недостаточности питания проводилось с помощью математического метода дискриминантного анализа с определением наиболее информативных диагностических критериев и созданием математической модели для классификации новых случаев. Для упрощения применения результатов дискриминантного анализа для прогнозирования ведущей причины недостаточности питания в повседневной практике врача на амбулаторном приеме, мы использовали пакет Excel, входящий в общедоступный пакет Microsoft office.

ГЛАВА 3. Клиническая характеристика наблюдаемых детей

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика и особенности течения первого года жизни у детей с недостаточностью питания

Как было изложено в главе 2, мы наблюдали 120 детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания. Все дети родились доношенными в родильных домах г. Екатеринбурга и Свердловской области. Средний возраст матерей на момент рождения ребенка составил 26,06±5,5 (17 - 42 года), средний возраст отцов составил 30,4±5,1 (19 - 46 лет). 74,1% детей воспитывались в полных семьях. При оценке образовательного уровня установлено, что 77 матерей (64,1%) и 98 отцов (81,7%) имели законченное высшее и среднее специальное образование, 43 матери (45,9%) и 22 отца (18,3%) – незаконченное высшее и среднее специальное образование и на момент исследования являлись учащимися и студентами.

Профессиональные вредности отсутствовали у 66,7% матерей и 62,5% отцов. В структуре имеющихся профессиональных вредностей у матерей отмечены постоянная работа с компьютером (23 матери – 19,2%) и хронический стресс (17 матерей – 14,2%). У отцов наблюдаемых детей ведущее значение имели частые стрессовые ситуации (29 отцов – 24,2%), постоянная работа с компьютером (10 отцов – 8,3%), тяжелая физическая нагрузка (6 человек - 5%).

Большинство семей (89–74,2%) проживали в благоустроенных квартирах, 12 семей (10%) проживали в общежитиях, 19 семей (15,8%) – в частных домах. Высокий уровень материального положения имели 25 семей (20,8%), у 71 семьи (59,2%) материальное положение было средним, у 24 семей (20%) – низким.

Довольно часто у родителей наблюдаемых детей регистрировались вредные привычки. Так, 38 матерей (31,7%) и 69 отцов (57,5%) курили, 9 отцов (7,5%) регулярно злоупотребляли алкоголем, у 5 отцов (4,2%) и 3 матерей (2,5%) имелось указание на наркоманию в анамнезе.

Нами изучена структура заболеваемости у матерей и отцов, взятых под наблюдение детей (табл. 3).

Таблица 3

Структура заболеваемости у матерей и отцов наблюдаемых детей (абс., %)

Класс болезней по МКБ X	Матери					Отцы				
	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (6:8)
	абс	%*	абс	%*		абс	%*	абс	%*	
	1	2	3	4		5	6	7	8	
Практически здоров	29	24,2	15	37,5	0,23	64	53,3	31	77,5	0,19
Класс XI. Болезни органов пищеварения - хронический гастродуоденит	44	36,7	13	32,5	0,74	8	6,7	4	10	0,5
- язвенная болезнь желудка и ДПК	0	0	2	5	0,07	14	11,7	1	2,5	0,19
- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	1	0,8	2	5	0,16	4	3,3	2	5	0,64
- хронический панкреатит	35	29,2	4	10	**0,03**	0	0	1	2,5	0,25
- желчнокаменная болезнь	3	2,5	2	5	0,6	1	0,8	0	0	1,0
Класс X. Болезни органов дыхания - бронхиальная астма	9	7,5	2	5	0,46	3	2,5	0	0	0,43
- хронический тонзиллит	5	4,2	3	7,5	0,42	0	0	0	0	-
Класс IX. Болезни органов кровообращения - гипертоническая болезнь	8	6,7	2	5	0,53	10	8,3	1	2,5	0,46
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы - хронический пиелонефрит	3	2,5	1	2,5	1,0	0	0	1	0	0,25
Класс XI. Болезни кожи и подкожной клетчатки - атопический дерматит	7	5,8	3	7,5	0,71	2	1,7	2	5	0,27
Класс IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ: ожирение	10	8,3	6	15	0,37	9	7,5	0	0	0,12
Состояние здоровья неизвестно	0	0	0	0	-	5	4,2	1	2,5	0,54

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного человека

Из таблицы следует, что у матерей основной и сравнительной групп структура хронических заболеваний различалась только по частоте выявления хронического панкреатита (p=0,03). По остальным заболеваниям различий не найдено. В структуре заболеваний лидировали болезни органов пищеварения, дыхания и эндокринной системы (ожирение). Структура заболеваний у отцов основной и сравнительной групп не различалась и была такой же, как у матерей. Однако, обращало на себя внимание, что практически здоровых матерей, как в основной, так и в сравнительной группе, оказалось достоверно меньше, чем отцов (p=0,0075 в основной группе, p=0,0124 в сравнительной)

Далее нами был проанализирован антенатальный период развития детей по данным особенностей течения беременности у матерей (табл. 4).

Таблица 4

Особенности течения беременности у матерей наблюдаемых больных (абс., %)

Наименование патологии	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Преэклампсия	91	75,8	14	35	**0,0211**
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	10	8,3	7	17,5	0,158
Угроза невынашивания	51	42,5	18	45	0,86
Острые заболевания в период беременности	10	8,3	3	7,5	0,584
Анемия	16	13,3	4	10	0,78
Обострение очагов хронической инфекции	10	8,3	2	5	0,73
Кольпит	16	13,3	6	15	0,79
Урогенитальные инфекции	3	2,5	1	2,5	0,74
Беременность протекала без особенностей	7	5,8	8	20	**0,03**

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одной женщины.

Среди осложнений беременности у матерей детей основной группы достоверно чаще регистрировалась преэклампсия различной степени тяжести (p=0,0211). По частоте остальных осложнений беременности достоверных различий не выявлено. Однако обращает на себя внимание, что неосложненное течение беременности у матерей основной группы выявлено только у 5,8% женщин, в группе сравнения – у 20% матерей (p=0,03).

Характеристика интранатального периода наблюдаемых больных по данным анализа особенностей течения родов у матерей представлена в таблице (табл. 5).

Таблица 5

Особенности течения родов у матерей наблюдаемых больных (абс., %)

Наименование признака	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Слабость и дискоординация родовой деятельности	62	51,7	9	22,5	**0,037**
Длительный безводный период	33	27,5	8	20	0,54
Быстрые и стремительные роды	15	12,5	3	7,5	0,57
Асфиксия в родах	6	5	3	7,5	0,69
Течение родов физиологическое	34	28,3	24	60	**0,019**
Роды: - самостоятельные	103	85,8	31	77,5	0,71
- оперативные	17	14,2	9	22,5	0,39

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одной женщины.

У всех матерей роды были срочными, в большинстве случаев самостоятельными (85,8%). Самым частым осложнением родов являлась слабость и дискоординация родовой деятельности (51,7%). Данная патология достоверно чаще имела место в основной группе, чем в группе сравнения

(p=0,037). Физиологическое течение родов отмечено в 28,3 % случаев, что значительно меньше, чем в группе сравнения (p=0,019).

Все дети родились доношенными. Их физическое развитие было гармоничным и соответствовало 25-75 перцентилям региональных центильных таблиц**.** Основные показатели физического развития детей при рождении представлены в таблице (табл.6).

Таблица 6

Средние антропометрические показатели детей при рождении, (M±δ)

Антропометри-ческие показатели	Основная группа, n=120	Группа сравнения, n=40	P
Масса тела, г	3380,71±247,86 (3000÷4100)	3382,63±269,54 (3000÷4100)	0,97
Длина тела, см	52,29±1,86 (50,0÷57,0)	52,25±2,07 (50,0÷57,0)	0,91

Достоверных различий по антропометрическим показателям на момент рождения у детей основной и сравнительной группы не выявлено (p>0,05).

Нами проанализирована структура заболеваемости наблюдаемых детей в периоде новорожденности (табл. 7)

Таблица 7

Структура заболеваний в периоде новорожденности у наблюдаемых детей (абс., %)

Наименование патологии	Количество детей				p (2:4)
	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Практически здоров	13	10,8	16	40	**0,0011**
Гипоксически-ишемическое ППЦНС - легкой степени	58	48,3	19	47,5	0,957
- средней степени	48	40	5	12,5	**0,0189**
Гипербилирубинемия	28	23,3	9	22,5	0,56
Везикулопустулез	4	3,3	3	7,5	0,38

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Анализируя особенности неонатального периода детей с недостаточностью питания, мы выяснили, что лишь 10% из них наблюдались как здоровые новорожденные, достоверно меньше, чем в группе сравнения (p=0,0011). Самой частой нозологической формой в этом возрастном периоде явилось гипоксически-ишемическое ППЦНС различной степени тяжести (88% детей), при этом среднетяжелая форма у детей основной группы регистрировалась достоверно чаще (p=0,0189), что способствовало и гипоксическому повреждению слизистой желудочно-кишечного тракта.

Далее нами изучена продолжительность естественного вскармливания у наблюдаемых детей (табл. 8).

Таблица 8

Продолжительность естественного вскармливания наблюдаемых детей (абс., %)

Наименование признака	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%	Абс.	%	
	1	2	3	4	
Искусственное с рождения	14	11,7	2	5	0,36
Естественное до трех месяцев	39	32,5	4	10	**0,035**
Естественное до шести месяцев	37	30,8	14	35	0,73
Естественное до года и более	30	25	20	50	**0,04**

Из представленной таблицы следует, что 75% матерей детей с недостаточностью питания рано прекратили естественное вскармливание (до 6 месяцев), а в группе сравнения половина детей получали грудное молоко более года. Естественное вскармливание обеспечивает защиту кишечника от инфекционных агентов, а также способствует созреванию местного иммунитета, ферментных систем и функциональной активности пищеварительной системы. Ранний переход на искусственное вскармливание в группе детей с недостаточностью питания, вероятно, способствовал развитию нарушений в местной иммунной системе кишечника, ухудшению микробиоциноза и снижению пищевой толерантности.

Нами проанализированы сроки и последовательность введения прикорма на первом году жизни (табл. 9).

Таблица 9

Сроки и последовательность введения прикормов на первом году жизни у наблюдаемых детей (абс., %)

Вид прикорма и сроки введения (мес.)	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Каша (4-6 месяцев)	88	73,3	37	92,5	0,385
Овощное пюре (4-6 месяцев)	118	98,3	35	87,5	0,66
Фруктовый сок (4-6 месяцев)	56	46,7	34	85	**0,0336**
Фруктовое пюре (4-6 месяцев)	54	45	35	87,5	**0,0182**
Желток (7 месяцев)	92	76,7	30	75	0,937
Мясное пюре (6 месяцев)	114	95	36	90	0,838
Творог (6 месяцев)	74	61,7	30	75	0,489
Кефир (8 месяцев)	63	52,5	28	70	0,323
Печенье, хлеб (7 месяцев)	108	90	37	92,5	0,917
Рыба (8-10 месяцев)	31	25,8	9	22,5	0,742

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

В данной таблице мы сравнили сроки введения прикормов у наблюдаемых больных с предложенными «Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в РФ», Москва, 2015 [73]. Детям с недостаточностью питания достоверно реже удавалось ввести в питание фруктовые соки и пюре в рекомендованные сроки. Вероятно, эти продукты обладали раздражающим действием на слизистую оболочку кишечника и приводили к дисфункциям кишечника.

Нами проанализированы наиболее частые осложнения и нарушения технологии введения прикорма детей с недостаточностью питания (табл.10).

Таблица 10

Осложнения и нарушения технологии введения прикормов у наблюдаемых детей (абс., %)

Наименование признака	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Раннее введение фруктовых соков и пюре (до 4 месяцев)	12	10	5	12,5	0,77
Диарея при назначении соков, фруктовых пюре	19	15,8	1	2,5	**0,048**
Кожные высыпания при назначении соков и фруктовых пюре	39	32,5	8	20	0,33
Назначение глютенсодержащих каш в качестве «стартовых»	58	48,3	5	12,5	**0,0049**
Диарея на введение глютенсодержащих каш	43	35,8	5	12,5	**0,044**
Раннее введение творога (до 6 месяцев)	26	21,7	4	10	0,24
Диарея на кисломолочные продукты	13	10,8	5	12,5	0,78

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Из таблицы следует, что у детей с недостаточностью питания достоверно чаще отмечалась диарея на введение соков, фруктовых пюре и глютенсодержащих каш. Начало прикорма с глютенсодержащих каш также было более характерно для детей из основной группы. В последние годы рекомендуется начинать прикорм с безглютеновых продуктов, так как незрелость ферментов тонкого кишечника в первом полугодии жизни затрагивает и глютенрасщепляющие энзимы. У большинства детей введение глютенсодержащих продуктов после 6 месяцев уже не вызывает этих изменений [40, 73]. Достоверных различий по особенностям введения молочных продуктов при статистической обработке данных получено не было (p=0,78), так как в обеих группах около 12 % детей отвечали на начало молочного прикорма диареей.

Анализ сроков начала отставания в массе представлен в таблице (табл. 11).

Таблица 11

Анализ сроков начала отставания в массе у наблюдаемых больных (абс., %)

Наименование признака	Количество детей, n=120	
	Абс.	%
До шести месяцев	8	6,7
6 – 12 месяцев	72	60
1 – 3 года	25	20,8
После трех лет	15	12,5

Представленные данные показывают, что у большинства наблюдаемых детей (80,8%) отставание в массе начинается во втором полугодии жизни и в раннем возрасте.

3.2 Состояние здоровья, особенности физического развития и результаты физикального обследования детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания

Нами проанализирована структура жалоб у взятых под наблюдение детей (табл. 12).

Таблица 12

Структура жалоб у наблюдаемых детей (абс., %)

Наименование признака	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Боли в животе	65	54,2	17	42,5	0,46
Метеоризм	66	55	7	17,5	**0,04**
Снижение аппетита	68	56,7	13	32,5	0,11
Избирательность аппетита	32	26,7	14	35	0,46
Срыгивания	43	35,8	4	10	**0,015**
Запоры	40	33,3	11	27,5	0,62
Поносы	68	56,7	5	12,5	**0,0011**

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

У детей с недостаточностью питания достоверно чаще регистрировались жалобы на поносы (p=0,0011), срыгивания (p=0,015) и метеоризм (p=0,04). Остальные жалобы были характерны для детей обеих групп, независимо от показателей физического развития.

При анализе структуры жалоб в зависимости от возраста детей установлено, что жалобы на боли в животе достоверно чаще предъявляли дети 4-6 лет (p=0,077), жалобы на срыгивания выявлены чаще у детей 1-3 лет (p=0,013), на разжиженный стул, также у детей 1-3 лет (p=0,012).

Далее нами проанализированы основные антропометрические показатели у взятых под наблюдение детей (табл. 13).

Таблица 13

Средние антропометрические показатели у наблюдаемых детей на момент обследования (M±δ)

Показатели	Основная группа, n=120		Группа сравнения, n=40		p	
	С 1 года до 3 лет, n=58	С 4 до 6 лет, n=62	С 1 года до 3 лет, n=20	С 4 до 6 лет, n=20		
	1	2	3	4	1:3	2:4
Масса тела (кг)	10,33±0,92 (8,0÷12,0)	14,93±2,4 (11,0÷20)	13,25±1,51 (11,0÷16,0)	19,25±2,8 (15,0÷25)	**0,000**	**0,000**
Рост (см)	86,48±8,8 (70,0÷98,0)	108,48±5,5 (96,0÷118)	89,3±6,7 (77,0÷98,0)	111±4,6 (104÷118)	0,188	0,065
Индекс массы тела	12,49±0,59 (11,2÷13,7)	12,44±0,44 (11,8÷13)	14,76±0,96 (13,8÷17)	14,5±1,0 (13,1÷17)	**0,000**	**0,000**

Дефицит массы на момент обследования у детей основной группы составил от 15% до 36%, и 38,3% детей имели отставание в росте от 2 до 8 см. Согласно нормативам ВОЗ (2011), все дети основной группы имели индекс массы тела < –2,0 SDS, достоверно ниже, чем у детей группы сравнения в обеих возрастных подгруппах.

При оценке морфофункционального статуса были получены следующие данные (табл. 14).

Таблица 14

Характеристика морфофункционального статуса детей с отставанием в физическом развитии (абс., %)

Морфофункциональный статус	Количество детей				p (2:4)
	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		
	Абс.	%	Абс.	%	
	1	2	3	4	
Гармоничный	0	0	37	92,5	**0,0000**
Дисгармоничный	85	70,8	3	7,5	**0,0000**
Резко дисгармоничный	35	29,2	0	0	**0,0003**

При комплексной оценке физического развития дисгармоничный морфофункциональный статус был выявлен у 70,8% обследованных детей, у 29,2% - морфофункциональный статус был резко дисгармоничным. В группе сравнения подавляющее большинство детей имели гармоничный морфофункциональный статус.

При оценке физического развития по уровню биологической зрелости у 43,3% детей основной группы выявлено отставание от паспортного возраста за счет низких погодовых прибавок длины тела и замедления темпов прорезывания зубов. Более чем у половины детей с недостаточностью питания (56,7%) и всех детей из группы сравнения физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствовало паспортному возрасту.

При объективном осмотре детей с недостаточностью питания были выявлены следующие особенности (табл. 15).

Таблица 15

Особенности физикального обследования наблюдаемых детей (абс., %)

Наименование признака	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Уменьшение толщины подкожно-жирового слоя	120	100	0	0	**0,0000**
Снижение тургора тканей	72	60	2	5	**0,0000**
Бледность и сухость кожи	59	49,2	10	25	0,077
Проявления атопического дерматита	48	40	7	17,5	**0,039**
Дистрофические изменения кожи и ее придатков	34	28,3	4	10	**0,037**
Обложенность языка	88	73,3	27	67,5	0,77
Нарушение саливации	18	15	2	5	0,11
Метеоризм	83	69,2	7	17,5	**0,0007**
Болезненность при пальпации живота	78	65	17	42,5	0,188
Увеличение печени	17	14,2	9	22,5	0,21
Вегетососудистые нарушения	53	44,2	13	32,5	0,392
Нарушения осанки	34	28,3	7	17,5	0,196
Признаки перенесенного рахита	40	33,3	9	22,5	0,22
Множественный кариес	32	26,7	8	20	0,33

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

При объективном осмотре детей с недостаточностью питания достоверно чаще имели место уменьшение толщины подкожно-жирового слоя (p=0,0000), снижение тургора тканей (p=0,0000), проявления атопического дерматита (p=0,039), дистрофические изменения кожи и ее придатков (p=0, 037) и метеоризм (p=0,0004). Болезненность при пальпации живота, обложенность

языка, вегетососудистые нарушения являлись наиболее частыми объективными изменениями в обеих сравниваемых группах детей.

Достоверных различий между результатами физикального обследования детей 1-3 лет и 4-6 лет не было найдено.

Далее нами проанализирована структура заболеваемости детей с недостаточностью питания (табл. 16).

Таблица 16

Структура сопутствующей патологии у наблюдаемых детей (абс., %)

Наименование признака	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Класс I. Инфекционные и паразитарные болезни: - кишечные инфекции	63	52,5	8	20	**0,021**
- гельминтозы	17	14,2	7	17,5	0,42
Класс X. Болезни органов дыхания: - рецидивирующие ОРЗ	57	47,5	18	45	0,868
- хронический тонзиллит	12	10	5	12,5	0,443
- рецидивирующий обструктивный бронхит	18	15	5	12,5	0,481
Класс XIV. Болезни мочеполовой системы: - хронический пиелонефрит	9	7,5	1	2,5	0,256
- дисметаболическая нефропатия	13	10,8	2	5	0,252
Класс III. Болезни крови и органов кроветворения: - анемия	29	24,2	4	10	0,169
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки: - атопический дерматит	48	40	3	7,5	**0,002**
Класс VII. Болезни глаз	11	9,2	6	15	0,257

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Из таблицы видно, что практически здоровых детей в обеих группах выявлено не было. Ведущие места в структуре заболеваемости наблюдаемых детей занимали болезни органов дыхания и анемии. Структура заболеваемости

детей с недостаточностью питания отличалась более высокой частотой атопического дерматита (p=0,0015) и перенесенных острых кишечных инфекций (p=0,012).

Тем не менее, при анализе структуры сопутствующей патологии в возрастных группах установлено, что перенесенные кишечные инфекции достоверно чаще выявлялись у детей 4-6 лет (p=0,04), а рецидивирующие ОРЗ – у детей 1-3 лет (p=0,042).

Учитывая значимость гипоксического поражения ЦНС в формировании нарушений пищевого поведения и его влияние на функционирование желудочно-кишечного тракта, все взятые под наблюдение дети были осмотрены неврологом (табл. 17).

Таблица 17

Структура неврологической патологии у наблюдаемых детей (абс., %)

Наименование признака	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Неврологически здоров	37	30,8	27	67,5	**0,0112**
РЦОН (всего)	83	69,2	13	32,5	**0,0285**
Церебрастенический синдром	52	43,3	7	17,5	**0,0412**
Гиперкинетический синдром	5	4,2	2	5	0,5626
Задержка НПР парциальная	8	6,7	1	2,5	0,3113
Пирамидная недостаточность	7	5,8	3	7,5	0,4857
Минимальная статико-моторная недостаточность	15	12,5	1	2,5	0,0744
Миатонический синдром	48	40	3	7,5	**0,0024**

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Неврологически здоровыми было расценено только 30,8% детей основной группы, что достоверно меньше, чем в группе сравнения (p=0,0112). У большинства детей основной группы выявлена РЦОН (p=0,0005), в структуре которой достоверно чаще регистрировался церебрастенический синдром (p=0,0412) и миатонический синдром (p=0,0024).

При анализе структуры неврологической патологии в зависимости от возраста установлено, что неврологически здоровые дети выявлены преимущественно среди детей 4-6 лет (p=0,004), пирамидная недостаточность только у детей 1-3 лет (p=0,0133) и минимальная статико-моторная недостаточность также у детей 1-3 лет (p=0,0015). По остальным показателям различий не обнаружено.

Церебрастенический синдром у детей помимо общей пассивности, слабости проявляется и нарушением функции желудочно-кишечного тракта [47]. Мы установили тесную корреляционную связь между снижением аппетита у наблюдаемых детей младшей возрастной группы (1-3 лет) и выявлением у них церебрастенического синдрома при осмотре неврологом (G=0,93; p=0,000).

Миатонический синдром, вследствие перинатального поражения центральной нервной системы, вызывает функциональные нарушения центральных механизмов регуляции дефекации у детей раннего возраста, клинически проявляющиеся в виде запоров [47, 82]. Нами подтверждена прямая корреляционная связь между наличием миатонического синдрома у детей с недостаточностью питания и жалобами на запоры (G=0,56; p=0,000003).

Нами была оценена полноценность рациона питания наблюдаемых детей посредством проведения анкетирования матерей.

На основании анкетирования составлялся примерный недельный рацион питания детей и рассчитывался средний суточный уровень потребления белков, жиров, углеводов и энергии на килограмм массы тела ребенка (табл. 18).

Таблица 18

Оценка качества рациона питания у наблюдаемых детей (M±δ)

Среднее суточное потребление, г/кг/сут	Дети с 1 года до 3 лет		Норма	p (1:2)	Дети с 4 до 6 лет		p (3:4)	Норма
	Основная группа n=58	Группа сравнения n=20			Основная группа n=62	Группа сравнения n=20		
	1	2			3	4		
Белки	2,59±0,4	3,34±0,57	3,5-4	**0,0000**	2,52±0,48	2,83±0,32	**0,009**	3,0-3,5
Жиры	2,82±0,4	3,36±0,36	3,5-4	**0,0000**	2,58±0,4	3,22±0,47	**0,000**	3,0-3,5
Углеводы	11,3±1,2	14,15±1,1	14-16	**0,0000**	12,9±0,9	13±0,86	0,678	12-14
Энергия (ккал/сут)	1040,5 ± 121,6	1190 ± 77,1	1200 -1400	**0,0000**	1098,4 ± 140	1290 ± 140,1	**0,000**	1400 -1800
Суточный объем питания (г/сут)	1124 ± 111	1235±38,7	1200 -1500	**0,0000**	1257 ± 134	1405±88,7	**0,000**	1600 -1800

Содержание белков и жиров в рационе детей с недостаточностью питания было значительно ниже, чем в группах сравнения ($p<0,05$). Среди детей 4-6 лет по количеству в рационе питания углеводов значимых различий выявлено не было, оно соответствовало норме в обеих исследуемых группах. Дети 1-3 лет с недостаточностью питания имели и достоверно значимый дефицит углеводов ($p=0,0000$).У 82,5% детей с недостаточностью питания количество белков в рационе было меньше рекомендуемой нормы [89] и 77,5% детей основной группы получали недостаточно жиров с пищей, что привело и к достоверному снижению энергетической ценности питания детей основной группы независимо от возраста.

Суточный объем питания был меньше рекомендуемой возрастной нормы в обеих возрастных группах и достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p=0,000$).Таким образом, у детей основной группы выявлен количественный и качественный дефицит в рационе питания.

Выявив недостаточное количество нутриентов в рационе детей с недостаточностью питания, мы определили возможные причины такого дефицита (табл. 19).

Таблица 19

Основные нарушения в питании у наблюдаемых детей (абс., %)

Наименование признака	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Маленький объем порций в связи со сниженным аппетитом	68	56,7	2	5	**0,0000**
Исключение из рациона питания в связи с непереносимостью: - молока и молочных продуктов	17	14,2	2	5	0,25
- глютенсодержащих продуктов	30	25	0	0	**0,0009**
- фруктов и соков	26	21,7	4	10	0,83
- говядины, курицы	19	15,8	1	2,5	**0,048**

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Из таблицы следует, что более чем у половины детей с недостаточностью питания алиментарный дефицит был связан со снижением аппетита и, как следствие, недостаточным поступлением питательных веществ и энергии. Достоверно чаще в основной группе были исключены из рациона питания глютенсодержащие продукты (p=0,0009) и некоторые виды мяса (p=0,048) в связи с их непереносимостью.

Применив методы эпидимологической статистики, мы определили основные предикторы формирования недостаточности питания у детей по данным перинатального анамнеза, анализа заболеваемости и особенностей вскармливания (табл.20).

Таблица 20

Основные предикторы формирования недостаточности питания у детей по данным анамнеза и объективного исследования

Признак	OR	95% ДИ
Перинатальные факторы		
Преэклампсия при беременности	5,9	[2,69÷12,61]
Слабость и дискоординация родовой деятельности	3,68	[1,6÷8,4]
Особенности неврологического статуса		
ППЦНС средней ст. тяжести в анамнезе	4,7	[1,7÷12,7]
РЦОН	4,6	[2,1÷10,0]
Церебрастенический синдром	3,6	[1,5÷8,8]
Миатонический синдром	8,2	[2,4÷28,1]
Нарушения вскармливания и введения прикормов		
Грудное вскармливание менее 6 месяцев	3,0	[1,4÷6,3]
Начало прикорма с глютенсодержащих каш	6,5	[2,4÷16,9]
Диарея на введение глютенсодержащих каш	3,9	[1,4÷10,7]
Сопутствующие заболевания		
Кишечные инфекции	4,4	[1,8÷10,4]
Атопический дерматит	8,2	[2,4÷28,2]

Таким образом, из факторов анамнеза значимое влияние на формирование недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста оказывают патологическое течение беременности и родов, ППЦНС и его резидуальные явления, нарушения в питании на первом году жизни, высокая частота заболеваемости кишечными инфекциями и наличие атопии.

Приводим клинический пример.

Клинический пример 2.

Девочка, А., истории болезни № П-08751, 1 год 8 месяцев, находилась в гастроэнтерологическом отделении МАУ ДГКБ №9 по поводу недостаточной прибавки в массе, учащенного разжиженного стула.

Анамнез жизни: ребенок из полной семьи с высоким достатком, от молодых родителей. Наследственность отягощена со стороны отца по язвенной болезни желудка.

Беременность первая на фоне преэклампсии, кольпита. Роды срочные, физиологические. Родилась с массой 3790 г, длиной 54 см, по Апгар 7/8 баллов. Выписана на третьи сутки домой с диагнозом: здорова. Естественное вскармливание до 1 месяца, далее смешанное. С трех месяцев исключительно искусственное вскармливание.

Анамнез заболевания: со второго месяца жизни наблюдались низкие прибавки в массе, в связи с чем, была переведена на искусственное вскармливание адаптированной молочной смесью «NAN 1». С первых месяцев жизни снижен аппетит, полный объем порции не съедала. В 9 месяцев перенесла острый гастроэнтерит неуточненной этиологии, после чего длительно сохранялся учащенный разжиженный стул. С 10 месяцев получала смесь «NAN безлактозный», курсы пробиотиков, ферментов без стойкого эффекта. Наблюдается неврологом с диагнозом: РЦОН, церебрастенический синдром, миатонический синдром.

Объективный статус: масса 8650 г (I коридор), рост 82 см (III коридор), долженствующая масса 11500 г; дефицит массы 24,8%. Индекс массы тела 12,9 (< –2,0 SDS). Физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствует паспортному возрасту, морфофункциональный статус резко дисгармоничный. Кожа сухая, периорбитальный цианоз, язык обложен белым налетом у корня, саливация умеренно снижена. Подкожно-жировой слой истощен, тургор мягких тканей снижен. Живот вздут, болезненный при пальпации в околопупочной области. Печень не увеличена. Стул кашецеобразный 2-3 раза в день, без видимых патологических примесей.

Примерный суточный рацион питания:

9.00 молочная смесь «NAN безлактозный» 100,0

Каша гречневая безмолочная 100,0

13.00 овощное пюре 150,0

Мясная паровая котлета 50,0

16.00 молочная смесь «NAN безлактозный» 200,0

19.00 каша рисовая безмолочная 150,0

Суп овощной 150,0

22.00 молочная смесь «NAN безлактозный» 200,0

Таким образом, суточный объем пищи составляет 1100 мл (долженствующий объем по возрасту 1200-1400 мл). При оценке качественного состава питания имеет место дефицит по всем основным питательным веществам (табл. 21).

Таблица 21

Анализ суточного рациона питания ребенка

Продукт	Белки г/100г	Жиры г/100г	Углеводы г/100г	Ккал/ 100 г	Суточный объем
NAN безлактозный	1,4	3,3	7,8	67	500
Каша гречневая безмолочная	4,2	-	15,4	111	100
Овощное пюре	0,87	0,1	5,6	24	150
Мясная котлета	14,7	5,9	5,4	125	50
Каша рисовая безмолочная	3,4	3,1	19,7	101	150
Суп овощной	1,7	1,8	6,2	43	150
И т о г о в сутки:	26,3	14,2	60,1	758	1100
С р е д н е е суточное потребление, г/кг/сут	3,04	1,64	6,95	-	-
Норма потребления по возрасту	3,5-4	3,5-4	14-16	1200-1400	1200-1500

Таким образом, при анализе рациона питания данного ребенка, мы видим дефицит белка, жиров и углеводов, что приводит и к снижению энергетической ценность пищи.

Ведущей причиной недостаточности питания в данном клиническом примере мы можем назвать снижение аппетита, вероятно вследствие резидуальных явлений гипосксически-ишемического поражения ЦНС, что обусловливает недостаток поступления макронутриентов в организм ребенка. Кроме того важную роль в формировании отставания в физическом развитии

играет нарушение кишечной микрофолоры на фоне перенесенной кишечной инфекции и раннего начала искусственного вскармливания.

На основании проведенного исследования мы выявили следующие факторы, вероятно, приводящие к недостаточности питания детей раннего и дошкольного возраста:

5. Перенесенное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС и его резидуальные явления, приводящие к нейродистрофическим изменениям в головном мозге и проявляющееся в раннем и дошкольном возрасте различными нарушениями пищевого поведения

6. Характер вскармливания на первом году жизни (раннее искусственное вскармливание и нарушение последовательности и качества введения блюд прикорма), способствующий появлению дисфункции кишечника

7. Высокая частота заболеваемости детей, в частности болезнями органов дыхания и кишечными инфекциями

8. Достоверный дефицит по качественному и количественному составу рациона питания детей в сравниваемых группах, как следствие недостаточности потребления и непереносимости отдельных продуктов питания.

ГЛАВА 4. Результаты исследования морфофункционального состояния желудочно-кишечного тракта у детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания

4.1. Результаты исследования функционального состояния желудочно-кишечного тракта наблюдаемых детей

4.1.1. Результаты клинического и биохимического обследования

Всем детям был проведен стандартный комплекс общих клинических обследований, включающий общий анализ крови, биохимический анализ крови, копрологическое исследование. В анализах крови детей с недостаточностью питания был выявлен ряд характерных изменений (таб. 22).

Таблица 22

Частота выявления некоторых патологических гематологических и биохимических показателей у наблюдаемых детей (абс.,%)

Патологический показатель	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		p (2:4)
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л	29	24,2	4	10	0,169
Снижение уровня сывороточного железа ниже 9,0 мкмоль/л	68	56,7	6	15	**0,0024**
Снижение уровня общего белка (ниже 56 г/л)	31	25,8	0	0	**0,0005**

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Снижение уровня железа сыворотки и гипопротеинемия достоверно чаще выявлялись у детей с недостаточностью питания (p=0,0024, p=0,0005). По другим показателям биохимического анализа крови достоверных различий с

группой сравнения не выявлено. Стоит отметить, что при сравнении данных общего анализа крови детей 1-3 лет и 4-6 лет, в младшей возрастной группе снижение уровня гемоглобина регистрировалось значительно чаще, чем в группе сравнения того же возраста (p=0,041). По другим показателям общего и биохимического анализов крови достоверных различий между основной группой и группой сравнения выявлено не было.

Результаты копрологического исследования наблюдаемых детей приведены в таблице (табл. 23).

Таблица 23

Результаты копрологического исследования наблюдаемых детей (абс.,%)

Наименование признака	Количество детей				p (2:4)
	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Стеаторея: -нейтральный жир	55	45,8	8	20	**0,047**
-жирные кислоты	75	62,5	3	7,5	**0,0000**
-мыла	17	14,2	2	5	0,25
Амилорея (внеклеточный крахмал)	77	64,2	9	22,5	**0,0071**
Йодофильная флора	33	27,5	11	27,5	1,0
Лейкоциты (больше 10 в поле зрения)	34	28,3	5	12,5	0,135

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

При анализе копрограммы у детей с недостаточностью питания достоверно чаще регистрировалась различные варианты стеатореи: за счет нейтрального жира – первый тип (p=0,047) и жирных кислот – второй тип (p=0,0000), а также амилорея (обнаружение большого количества внеклеточного крахмала) (p=0,0071). Подобные изменения копрограммы характерны для нарушений процессов переваривания и всасывания в тонком кишечнике, ускоренного продвижения химуса по пищеварительному тракту,

нарушению процессов желчеотделения. Таким образом, результаты копрологического анализа свидетельствуют о возможном вовлечении в патологический процесс при недостаточности питания как верхних, так и нижних отделов ЖКТ.

4.1.2. Результаты определения растворимых белков в кале наблюдаемых детей

Растворимые белки в кале в норме отсутствуют, так как в ходе пищеварения подвергаются расщеплению и всасыванию. Их появление в кале указывает на наличие гнилостной диспепсии, воспалительного и деструктивного процессов, связанных с разрушением клеток стенки кишки и экссудацией тканевой жидкости. Сывороточный белок в кале является показателем повышения проницаемости слизистой оболочки кишечника. Всем наблюдаемым детям проводился качественный анализ на содержание муцина и сывороточного белка в кале. Результаты представлены в таблице (табл.24).

Таблица 24

Содержание растворимых белков в кале наблюдаемых детей (абс.,%)

Показатели	Количество детей				p (2:4)
	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Муцин: - не определяется	55	45,8	33	82,5	**0,0388**
- положительный	44	36,7	5	12,5	**0,0291**
- резко положительный	21	17,5	2	5	0,11
Сывороточный белок: - не определяется	62	51,7	35	87,5	0,0582
- положительный	46	38,3	5	12,5	**0,0195**
- резко положительный	12	10	0	0	0,07

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Представленные данные показывают, что у детей с недостаточностью питания муцин не определяется только в 45,8% случаев. У остальных пациентов выявлялась положительная и резко положительная реакция, что достоверно различалось с данными детей из группы сравнения. Достоверно чаще у детей основной группы также обнаруживалась и положительная реакция на сывороточный белок в кале. При анализе содержания растворимых белков в кале в зависимости от возраста детей достоверных различий не получено. При статистическом анализе нами была выявлена корреляционная связь между выявлением жирных кислот в копрограмме детей с недостаточностью питания и наличием сывороточного белка в анализе кала (G=0,46; p=0,00017), а также между обнаружением в копрограмме йодофильных бактерий и положительным результатом анализа кала на муцин (G=0,46; p=0,0006).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о возможном наличии воспалительного процесса в кишечнике, сопровождающегося повышением проницаемости слизистой оболочки для инфекционных и неинфекционных агентов, примерно у половины детей с недостаточностью питания.

4.1.3. Состояние местного иммунитета кишечника у наблюдаемых детей

Эффективность протекции слизистых оболочек кишечника обусловлена сбалансированным ответом всех звеньев местного иммунитета, ведущим фактором которого является секреторный IgA. В нашем исследовании мы применили неинвазивный метод определения концентрации sIgA в копрофильтрате на основе технологии иммуноферментного анализа для оценки состояния местного иммунного ответа. Нормальное содержание уровня секреторного иммуноглобулина А в копрофильтрате у детей с эубиозом экспериментально установлено на уровне 82,63±56,37 мкг/г .

С учетом различий в содержании sIgA в анализах обследованных детей мы разделили их на три группы:

1. Дети с нормальным содержанием sIgA в копрофильтратах 26-138 мг/л
2. Дети с низким содержанием sIgA в копрофильтратах от 0 до 26 мг/л
3. Дети с высоким содержанием sIgA в копрофильтратах – более 138 мг/л.

Результаты исследования представлены в таблице (табл. 25).

Таблица 25

Уровень секреторного иммуноглобулина А в копрофильтратах наблюдаемых детей (абс.,%)

Уровень sIgA в кале	Основная группа n=120				Группа сравнения n=40				p	
	С 1 года до 3 лет, n=58		С 4 до 6 лет, n=62		С 1 года до 3 лет, n=20		С 4 до 6 лет, n=20			
	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	2:6	4:8
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Нормальный (26-138 мг/л)	17	29,3	28	45,1	16	80	17	85	**0,019**	0,15
Низкий (0-26 мг/л)	26	44,8	15	24,2	1	5	0	0	**0,01**	**0,03**
Высокий (более 138 мг/л)	15	25,9	19	30,6	3	15	3	15	0,55	0,39

Приведенные данные свидетельствуют о том, что нормальное состояние местного иммунитета кишечника выявлено только у трети детей младшей и у половины детей старшей возрастной группы с недостаточностью питания. При этом у детей 1-3 лет содержание секреторного IgA было в основном низким (44,8%), и лишь у 25,9% детей – повышенным. У детей 4-6 лет примерно с одинаковой частотой выявлялись как низкий, так и высокий уровень секреторного IgA. Низкие значения sIgA определялись у 34,2% детей основной группы, достоверно чаще, чем у детей с нормальными антропометрическими показателями в обеих возрастных подгруппах.

Известно, что дефицит секреторного IgA может приводить к развитию заболеваний кишечника, а в конечном итоге — к предрасположенности к атопии и аутоиммунным заболеваниям [50]. Однако у наблюдаемых детей не было

выявлено тесной корреляционной связи между низким уровнем секреторного IgA и высокой частотой заболеваемости ОРЗ и атопическим дерматитом. Высокий уровень секреторного IgA, по нашему мнению, является активной реакцией местного иммунитета на воспалительный процесс в кишечнике. Нами была установлена тесная корреляционная связь между высокими значениями секреторного IgA и положительными тестами на содержание муцина в кале в обеих возрастных группах (G=0,93; p <0,0001). У детей группы сравнения уровень секреторного IgA, как правило, был нормальным и лишь у небольшого количества пациентов – повышенным.

4.1.4. Результаты исследования микробиоциноза кишечника

Состояние микрофлоры кишечника у всех детей оценивалось методом бактериологического исследования кала (табл. 26)

Таблица 26

Состояние микрофлоры кишечника у наблюдаемых детей (абс.,%)

Показатели	Количество детей				p (2:4)
	Основная группа, n=120		Группа сравнения, n=40		
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Нормальный состав микрофлоры	35	29,2	23	57,5	**0,0349**
Снижение количества лактобактерий	40	33,3	15	37,5	0,739
Снижение количества бифидобактерий	38	36,7	15	37,5	0,634
Klebsiella $>10^7$/гр	54	45	7	17,5	**0,0283**
Enterobacter aerogenes $>10^7$/гр	21	17,5	10	25	0,4
Грибы рода Candida $>10^4$/гр	32	26,7	3	7,5	**0,041**
Staphylococcus aureus	13	10,8	2	5	0,527

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Представленные данные показывают, что нормальный микробиоциноз кишечника у детей основной группы выявлялся лишь в 29,2% случаев, что достоверно различалось с детьми из группы сравнения (p=0,0349). Обращают на себя внимание достоверно высокие показатели избыточного бактериального роста Klebsiella (p=0,0283) и грибов рода Candida (p=0,041).

При анализе состава кишечной микрофлоры в зависимости от возраста установлено, что нормальный микробиоциноз кишечника чаще выявлялся у детей 4-6 лет (p=0,0032), снижение количества лактобактерий и избыточный рост Klebsiella – у детей 1-3 лет (p=0,43; p=0,011). По остальным показателем достоверных различий не найдено.

Нами проведен анализ состояния микрофлоры кишечника в зависимости от состояния местного иммунитета (табл. 27).

Таблица 27

Состав микрофлоры кишечника в зависимости от уровня секреторного IgA у детей с недостаточностью питания (абс.,%)

Состав микрофлоры	Основная группа n=120			p		
	sIgA в норме n=45	sIgA снижен n=41	sIgA повышен n=34	1:2	1:3	2:3
	1	2	3			
Нормальный состав микрофлоры	25 (55,6%)	4 (9,75%)	6 (17,6%)	**0,001**	0,27	0,51
Снижение числа лактобактерий	8 (17,7%)	28 (68,3%)	4 (11,8%)	**0,0026**	0,75	**0,001**
Снижение числа бифидобактерий	5 (11,1%)	18 (43,9%)	15(44,1%)	**0,01**	**0,013**	0,99
Klebsiella $>10^7$/гр	5 (11,1%)	24 (58,5%)	25(73,5%)	**0,01**	**0,000**	0,54
Enterobacter aerogenes $>10^7$/гр	6 (12,2%)	2 (4,9%)	13(38,3%)	0,28	0,07	**0,004**
Грибы рода Candida $>10^4$/гр	1 (2,2%)	24 (58,5%)	7 (20,5%)	**0,0000**	**0,024**	**0,031**
Staphylococcus aureus	1 (2,2%)	0	12(35,3%)	1,0	**0,001**	**0,000**

Таким образом, при нормальном состоянии иммунитета, более чем у половины детей наблюдался нормальный биоценоз кишечника. В небольшом количестве случаев – снижение лакто- и бифидобактерий и избыточный бактериальный рост.

При сниженном уровне sIgA нормальный биоциноз кишечника найден только в 9,75% детей. У остальных детей с высокой частотой выявлялось снижение лакто- и бифидобактерий, избыточный рост бактерий Klebsiella и грибов рода Candida ($p<0,05$).

При высоком уровне секреторного IgA нормальный состав микрофлоры выявлен в 17,6% случаев. Достоверно чаще по сравнению с детьми с нормальным уровнем секреторного IgA выявлялось снижение количества бифидобактерий ($p=0,013$) и массивный рост представителей условно-патогеной флоры: Klebsiella ($p=0,0002$), золотистого стафилококка ($p=0,0017$) и грибов рода Candida ($p=0,024$).

4.1.5. Результаты исследования лактазной активности

Вторичная лактазная недостаточность представляет собой снижение активности лактазы, связанное с повреждением энтероцита под воздействием каких-либо факторов. Например, при инфекционном (кишечная инфекция), иммунном (аллергия на белок коровьего молока), воспалительном процессах в желудочно-кишечном тракте, атрофических изменениях (при целиакии, после длительного периода полного парентерального питания и др.), недостатке нутриентов. Кроме того, повреждение энтероцитов возникает и при перинатальном поражении ЦНС в результате ишемии слизистой оболочки кишечника на фоне централизации кровообращения.

По степени тяжести лактазная недостаточность подразделяется на частичную (гиполактазия) или полную (алактазия) (табл. 28).

Таблица 28

Результаты исследования лактазной активности
у детей с недостаточностью питания (абс.,%)

Результат нагрузочного теста	Количество детей				p (2:4)
	от 1 до 3 лет n=58		от 3 до 6 лет n=62		
	Абс.	%	Абс.	%	
	1	2	3	4	
Лактазная активность в норме	31	53,4	43	69,4	0,382
Гиполактазия	27	46,6	19	30,6	0,232

Достоверных различий в зависимости от возраста не получено. Лактазная недостаточность выявлена у 38,3% детей с недостаточностью питания. В группе сравнения лактазной недостаточности не было выявлено ни у одного пациента.

Нам удалось установить достоверные корреляционные связи между выявлением лактазной недостаточности у детей основной группы и наличием у них в анамнезе перенесенных кишечных инфекций (G=0,399; p=0,0011), а также ранним началом искусственного вскармливания (G=0,41; p=0,023).

4.1.6. Результаты определения общего и специфического иммуноглобулинов Е

Всем детям проведено иммунологическое обследование с определением уровня общего IgE в сыворотке крови и доказано достоверное повышение значений данного показателя у детей с недостаточностью питания (табл. 29).

Таблица 29

Концентрация общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови
обследованных детей (кЕ/л, M±δ)

Показатель	Основная группа n=120	Группа сравнения n=40	p
Концентрация общего IgE	64,24±58,84	42,93±25,79	**0,0028**

Нами установлена тесная прямая корреляционная связь между уровнем общего IgE в сыворотке крови и содержанием секреторного IgA в копрофильтратах (R=0,73; p=0,00007), а также между повышенным уровнем общего IgE и частотой атопического дерматита (G=0,6; p=0,0000).

Для уточнения причинно значимых аллергенов всем детям было проведено определение уровня специфических IgE к пищевым аллергенам. Результаты представлены в таблице (табл. 30).

Таблица 30

Результаты определения специфических IgE у наблюдаемых детей (абс.,%)

Показатели	Количество детей				p (2:4)
	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Отрицательный результат	28	23,3	32	80	**0,0001**
Положительные результаты: коровье молоко	67	55,8	6	15	**0,024**
Яйцо	32	26,7	2	5	**0,012**
Пшеница	27	22,5	2	5	**0,03**
Цитрусовые	16	13,3	3	7,5	0,57
Овес	9	7,5	0	0	0,12
Рис	12	10	0	0	0,07
Курица	16	13,3	0	0	**0,024**
Говядина	15	12,5	0	0	**0,024**

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Таким образом, наиболее частым аллергеном среди детей с недостаточностью питания является коровье молоко (55,8%), также часто причиной пищевой аллергии являются куриное яйцо и пшеница. Аллергия к этим продуктам достоверно более характерна для детей с недостаточностью питания ($p<0,05$). Выявлены прямые корреляционные связи между наличием

аллергии к белку коровьего молока и ранним введением творога в рацион питания (G=0,71; p=0,0000), а также между назначением глютенсодержащих каш в качестве «стартовых» и определением специфических IgE к пшенице (G=0,53; p=0,00012).

4.1.7. Результаты периферической электрогастроэнтерографии

Для оценки моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта всем детям с недостаточностью питания и группе сравнения была проведена периферическая электрогастроэнтерография с определением трех основных показателей: электрической активности, коэффициента ритмичности и коэффициента соотношения.

Электрическая активность - амплитудная характеристика, отражающая силу сокращений каждого отдела ЖКТ.

Результаты определения данного показателя у детей с недостаточностью питания представлены в таблице (табл. 36).

Таблица 36

Результаты определения электрической активности различных отделов желудочно-кишечного тракта у наблюдаемых детей (M±δ)

Электрическая активность (P_i/P_s), %	Основная группа n=120	Группа сравнения n=40	норма	p		
				1:2	1:3	2:3
	1	2	3			
Желудок	31,91±7,2	22,58±8,1	22,41±11	**0,000**	**0,000**	0,89
ДПК	3,57±1,64	1,95±0,7	2,1±1,2	**0,000**	**0,000**	0,21
Тощая кишка	5,93±2,1	3,95±0,81	3,35±1,6	**0,000**	**0,000**	**0,000**
Подвздошная кишка	16,83±3,36	10,01±2,1	8,08±4,0	**0,001**	**0,00**	**0,000**
Толстая кишка	42,5±11,8	68,1±11,3	64,04±3	**0,000**	**0,00**	**0,028**

У наблюдаемых детей с недостаточностью питания была повышена сократительная активность верхних отделов ЖКТ и снижена - толстой кишки ($p<0,05$). От возраста детей эти показатели не зависели.

Характеристика моторно-эвакуаторной функции ЖКТ у наблюдаемых детей представлена в таблице (таб. 37).

Таблица 37

Характеристика моторно-эвакуаторной функции ЖКТ по результатам электрогастроэнтерографии у наблюдаемых детей (абс.,%)

Показатели	Количество детей				p (2:4)
	Основная группа n=120		Группа сравнения n=40		
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Повышение электрической активности: - желудка	40	33,3	3	7,5	**0,011**
- ДПК	47	39,2	2	5	**0,0009**
- тощей кишки	79	65,8	7	17,5	**0,0011**
- подвздошной кишки	109	90,8	6	15	**0,0000**
- толстой кишки	0	0	6	15	**0,004**
Снижение электрической активности толстой кишки	24	20	4	10	0,33

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Моторно-эвакуаторная функция пищеварительной системы регулируется вегетативной нервной системой, а выявленные изменения, вероятно, свидетельствуют о нарушении вегетативной регуляции работы ЖКТ, что может являться следствием перинатального поражения ЦНС и наличия в организме хронического воспалительного процесса.

У детей с недостаточностью питания в обеих возрастных группах была выявлена гипермоторика желудка и тонкой кишки, что характерно для преобладания влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной

системы. Воспалительные изменения слизистой оболочки дистальных отделов кишечника могут лежать в основе нарушения пропульсивных сокращений толстой кишки. Нами установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем электрической активности толстой кишки и наличием запоров у ребенка (G=-0,38; p=0,00005).

При ускоренном продвижении пищи по верхним отделам желудочно-кишечного тракта нарушаются процессы переваривания и всасывания пищевых веществ, что может способствовать формированию недостаточности питания у детей. Нами установлены прямые корреляционные связи между уровнем электрической активности ДПК и наличием поносов у детей с недостаточностью питания (G=0,18; p=0,044), а также определением сывороточного белка в кале (G=0,3; p=0,00067).

Коэффициент ритмичности (К) – частотная характеристика, характеризующая ритмичность сокращений различных отделов ЖКТ. Результаты определения коэффициента ритмичности у наблюдаемых нами детей представлены в таблице (табл. 38)

Таблица 38

Результаты определения коэффициента ритмичности у наблюдаемых детей (M±δ)

Коэффициент ритмичности, Kritm	Основная группа n=120	Группа сравнения n=40	норма	p		
				1:2	1:3	2:3
	1	2	3			
Желудок	27,5±17,3	7,15±1,9	4,85±2,1	**0,0000**	**0,0000**	**0,0000**
ДПК	4,62±4,5	1,22±0,48	0,9±0,5	**0,0000**	**0,0000**	**0,0001**
Тощая кишка	7,69±5,25	3,2±1,1	3,43±1,5	**0,0000**	**0,0000**	0,205
Подвздошная кишка	13,66±7,24	4,58±1,2	4,99±2,5	**0,0000**	**0,0000**	**0,037**
Толстая кишка	56,7±49,3	26,27±8,55	22,85±9,8	**0,0001**	**0,0000**	**0,015**

У наблюдаемых детей с недостаточностью питания, независимо от возраста, коэффициент ритмичности был выше нормы для каждого исследуемого отдела ЖКТ и выше, чем в группе сравнения ($p<0,05$).

Обобщая результаты исследования электрической активности и коэффициента ритмичности, можно сделать вывод, что для детей с недостаточностью питания характерны сильные ритмичные сокращения верхних отделов ЖКТ и ритмичные, но малой силы сокращения в нижних отделах пищеварительного тракта ($p<0,05$).

Кроме того, корреляционные связи умеренной силы выявлены между значениями электрической активности и коэффициентов ритмичности желудка ($R=-0,4$; $p=0,000002$) и толстой кишки ($R=0,28$; $p=0,0017$). Одновременное снижение электрической активности и рост коэффициента ритмичности толстой кишки свидетельствуют о наличии в ней непропульсивных сокращений.

Координированность сокращений различных отделов ЖКТ определяется коэффициентом соотношения (табл. 39).

Таблица 39

Результаты определения коэффициента соотношения различных отделов ЖКТ у наблюдаемых детей

Коэффициент соотношения Pi/P(i+1)	Основная группа n=120	Группа сравнения n=40	норма	p		
				1:2	1:3	2:3
	1	2	3			
Желудок	21,08±11,13	9,5±2,52	10,4±5,7	**0,0000**	**0,0000**	**0,029**
ДПК	0,59±0,1	0,67±0,23	0,6±0,3	**0,0026**	0,2	0,06
Тощая кишка	0,35±0,08	0,4±0,13	0,4±0,2	**0,011**	**0,0000**	1,0
Подвздошная кишка	0,58±0,2	0,13±0,06	0,13±0,08	**0,0000**	**0,00**	0,86

Соотношение электрической активности желудка и двенадцатиперстной кишки, подвздошной и толстой кишки у детей основной группы было выше

нормы. Это свидетельствует о дискоординированной моторике данных отделов и об ускоренной эвакуации содержимого из желудка в ДПК и из тонкой кишки в толстую [98].

У детей из группы сравнения показатели коэффициента соотношения соответствовали норме за исключением соотношения электрической активности желудка и двенадцатиперстной кишки, что, вероятно, объясняется наличием у детей этой группы функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта.

4.2. Морфологическая характеристика состояния желудочно-кишечного тракта наблюдаемых детей

Всем детям был проведен комплекс эндоскопических методов обследования, включающий эзофагогастродуоденоскопию с биопсией нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, ректосигмоскопию с биопсией толстой кишки.

4.2.1. Результаты эзофагогастродуоденоскопии с биопсией постбульбарного отдела ДПК

Результаты эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта представлены в таблице (табл. 31).

У большинства детей с недостаточностью питания при визуальной оценке состояния слизистой оболочки изменения отсутствуют (68,3%). Воспалительные изменения в верхних отделах желудочно-кишечного тракта выявлены у 15,1% детей. Достоверных различий с группой сравнения и в возрастных группах выявлено не было.

Таблица 31

Результаты эзофагогастродуоденоскопии у наблюдаемых детей (абс.,%)

Заключение ЭГДС	Основная группа n=120				Группа сравнения n=40				p	
	С 1 года до 3 лет, n=58		С 4 до 6 лет, n=62		С 1 года до 3 лет, n=20		С 4 до 6 лет, n=20			
	Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*	2:6	4:8
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Патологии не выявлено	43	74,1	39	62,9	15	75	16	80	1,0	0,54
Гастроэзофагеальный рефлюкс	11	19	15	24,2	4	20	3	15	1,0	0,76
Поверхностный гастрит	4	6,9	7	11,3	1	5	1	5	1,0	0,68
Катаральный эзофагит	2	3,4	3	4,8	0	0	1	5	1,0	1,0
Эрозивный гастрит	0	0	2	3,2	0	0	0	0	-	1,0

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Однако по результатам микроскопического исследования биоптатов слизистой постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки у всех детей выявлены различные патологические изменения (табл. 32).

Таблица 32

Результаты биопсии слизистой ДПК у наблюдаемых детей (абс.,%)

Заключение морфолога	Основная группа n=120				Группа сравнения n=40				p	
	С 1 года до 3 лет, n=58		С 4 до 6 лет, n=62		С 1 года до 3 лет, n=20		С 4 до 6 лет, n=20			
	Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*	Абс.	%*	2:6	4:8
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Лимфоплазмоцитарная инфильтрация	58	100	62	100	16	80	19	95	0,56	0,89
Атрофическая дуоденопатия	28	48,3	23	37,1	2	10	0	0	**0,032**	**0,006**
Эозинофильная инфильтрация	38	65,5	26	41,9	2	10	1	5	**0,006**	**0,022**

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

По результатам исследования биоптатов в световом микроскопе у всех детей с недостаточностью питания и у большинства детей из группы сравнения имела место лимфоплазмацитарная инфильтрация слизистой ДПК. Это свидетельствует об отсутствии острого воспалительного процесса, но, в то же время, характеризует длительное течение патологического процесса в стенке кишечника. Кроме того, в 42,5% биоптатов у детей с недостаточностью питания были найдены признаки атрофии слизистой оболочки, такие как, снижение высоты ворсин, углубление крипт, альтеративные изменения энтероцитов в виде белковой дистрофии, апоптоза, десквамации различной степени выраженности, что достоверно различалось с детьми группы сравнения (p=0,032; p=0,006).

Более чем в половине случаев воспалительный инфильтрат был представлен большим количеством тканевых и межэпителиальных эозинофилов. Подобная морфологическая картина является характерной для гастроинтестинальной пищевой аллергии и достоверно чаще имела место в биоптатах детей с недостаточностью питания в обеих возрастных группах (p=0,006 и p=0,022).

Эозинофильная инфильтрация слизистой ДПК тесно коррелировала с наличием атрофических изменений в биоптатах (G=0,90; p=0,000000) и определением сывороточного белка в кале у наблюдаемых детей (G=0,77; p=0,00000). Сильные прямые корреляционные связи были выявлены между наличием эозинофильной инфильтрации ДПК и определением в сыворотке крови специфических IgE к пшенице (G=0,95; p=0,0000), говядине (G=0,88; p=0,0000) и молоку (G=0,52; p=0,0000), а также наличием у детей атопического дерматита (G=0,69; p=0,0000).

Кроме того, нами были установлены прямые корреляционные связи между атрофическими изменениями слизистой ДПК и наличием лактазной недостаточности (G=0,55; p=0,000002), положительным результатом тестов на наличие сывороточного белка в кале (G=0,75; p=0,000000) у детей основной группы.

На рисунках 2 и 3 представлены примеры биопсии постбульбарного отдела ДПК у детей с недостаточностью питания при исследовании в световом микроскопе.

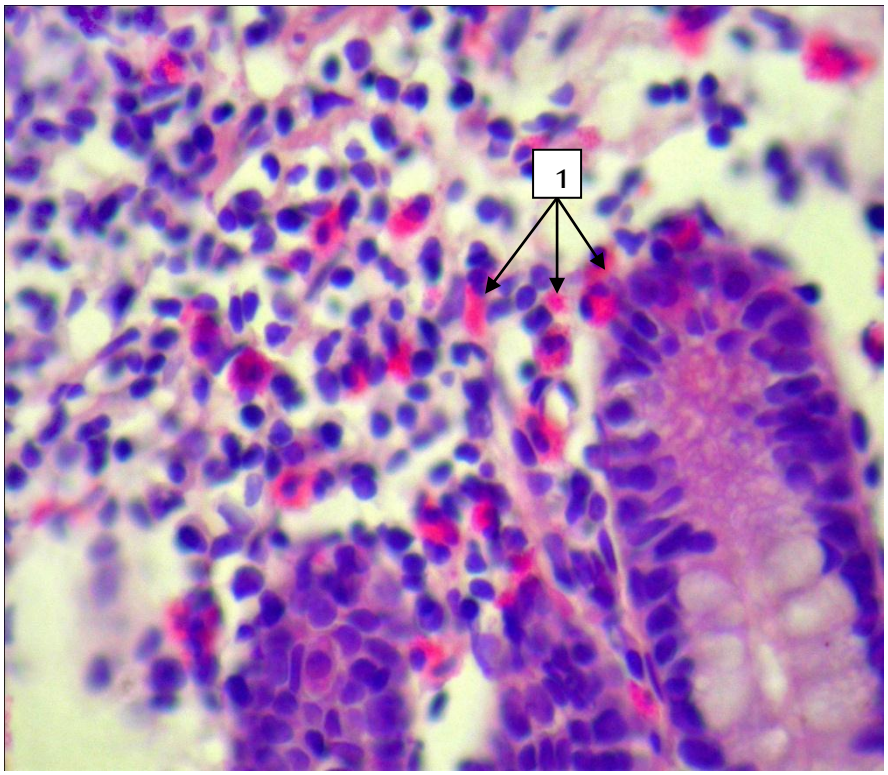


Рис. 2. Результат биопсии постбульбарного отдела ДПК у ребенка П., история болезни № 24365

1) выраженная эозинофильная инфильтрация (показано стрелками)

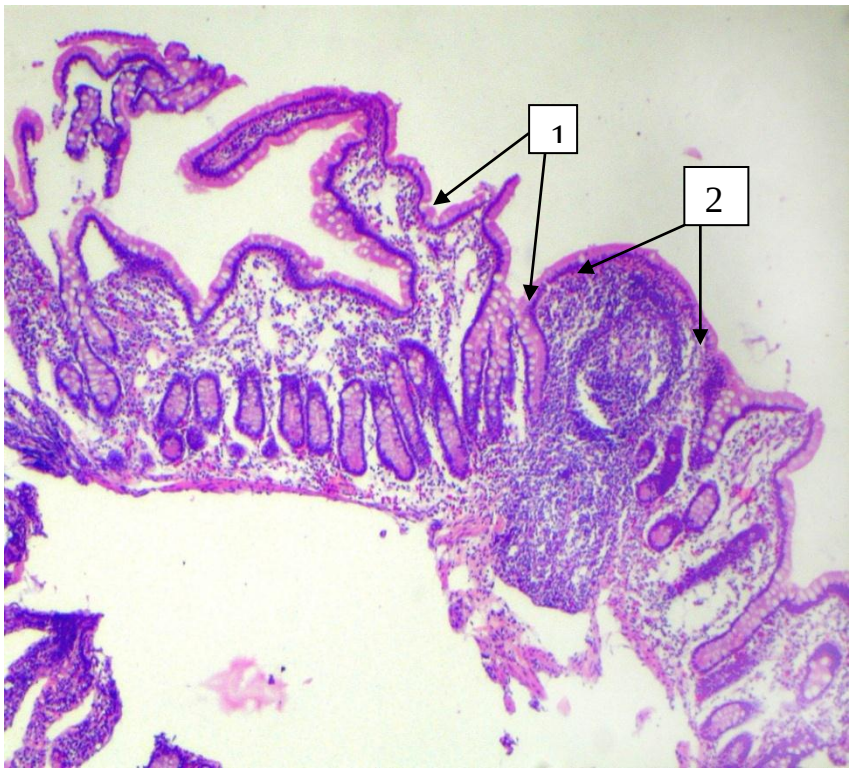


Рис. 3. Результат биопсии постбульбарного отдела ДПК у ребенка З., история болезни №011562

1) атрофическая дуоденопатия, 2) лимфоплазмоцитарная инфильтрация

4.2.2. Результаты электронной микроскопии биоптатов постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки

Всем детям при проведении ЭФГДС проводился забор биоптатов слизистой постбульбарного отдела ДПК для исследования методом электронной микроскопии.

Этот высокоточный метод диагностики позволил нам установить характерные ультраструктурные особенности состояния слизистой двенадцатиперстной кишки у детей с недостаточностью питания (табл. 33).

Таблица 33

Результаты электронной микроскопии биоптатов ДПК
у наблюдаемых детей (абс.,%)

Показатели	Количество детей				p (2:4)
	Основная группа, n=120		Группа сравнения, n=40		
	Абс.	%*	Абс.	%*	
	1	2	3	4	
Мононуклеарная инфильтрация	111	92,5	18	45	**0,0198**
Инфильтрация тучными клетками	18	15	3	7,5	**0,0142**
Деструкция энтероцитов	78	65	14	35	0,0684
Отек слизистой ДПК	69	57,5	4	10	**0,0002**
Разрежение щеточной каймы	30	25	0	0	**0,0009**
Снижение количества митохондрий в энтероцитах	16	13,3	0	0	**0,0244**
Осмиофильная полоса на поверхности ворсинок	6	5	0	0	0,3373

* - общее количество наблюдений превышает 100% из-за наличия нескольких патологических состояний у одного ребенка

Наиболее типичными ультраструктурными изменениями слизистой двенадцатиперстной кишки при недостаточности питания у детей обеих возрастных групп являются мононуклеарная инфильтрация (92,5%), деструкция энтероцитов с вакуолизацией их цитоплазмы и наличием аутофагосом, и отек слизистой оболочки ДПК (57,5%). Инфильтрация мононуклеарами слизистой оболочки ДПК свидетельствует о длительно текущем хроническом воспалительном процессе в стенке кишки, а деструктивные изменения энтероцитов лежат в основе формирования ферментативной недостаточности и, как следствие, нарушения процессов переваривания и всасывания пищевых веществ в организме ребенка.

Кроме того наличие в слизистой ДПК у 15% обследованных детей большого количества тучных клеток в состоянии дегрануляции подтверждает роль гастроинтестинальной пищевой аллергии в формировании недостаточности питания (рис. 4-5).

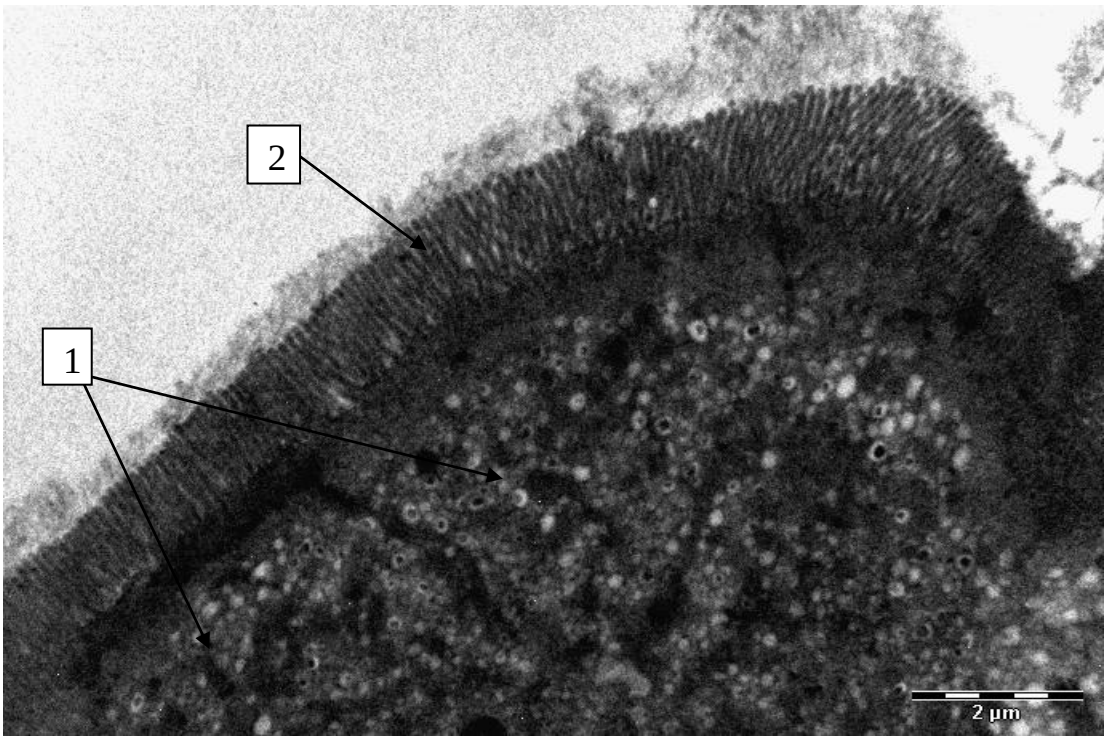


Рис. 4. Фрагмент слизистого слоя двенадцатиперстной кишки, ребенок К, история болезни №21235

1) обильная вакуолизация цитоплазмы энтероцитов, 2) ворсинки щеточной каймы обильны, распределены равномерно, х 7100

На рисунке 4 отчетливо видны начальные деструктивные изменения энтероцитов в виде вакуолизации их цитоплазмы при сохраненной структуре щеточной каймы. На рисунке 5 изображена выраженная мононуклеарная инфильтрация слизистой ДПК, кроме того в инфильтрате присутствуют тучные клетки, в том числе в процессе их дегрануляции.

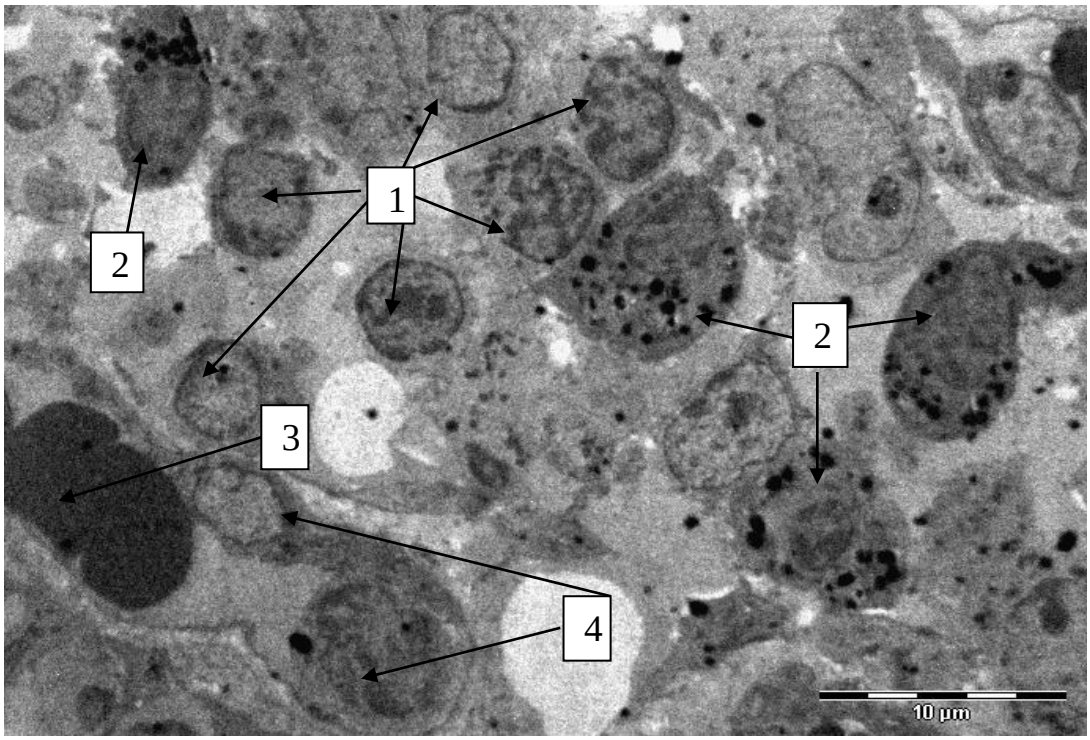


Рис. 5. Собственная пластинка подслизистого слоя ДПК, ребенок В., история болезни № 00567

1) разрыхление и отек интерстиция, обильная инфильтрация мононуклеарами,2) тучными клетками, 3) поперечный срез сосуда, 4) набухание эндотелия. х 2200

В биоптатах слизистой ДПК детей с недостаточностью питания достоверно чаще выявляется разрежение, укорочение и деструкция ворсинок щеточной каймы (p=0,0009), что лежит в основе нарушения всасывания основных питательных веществ в тонкой кишке (рис. 6).

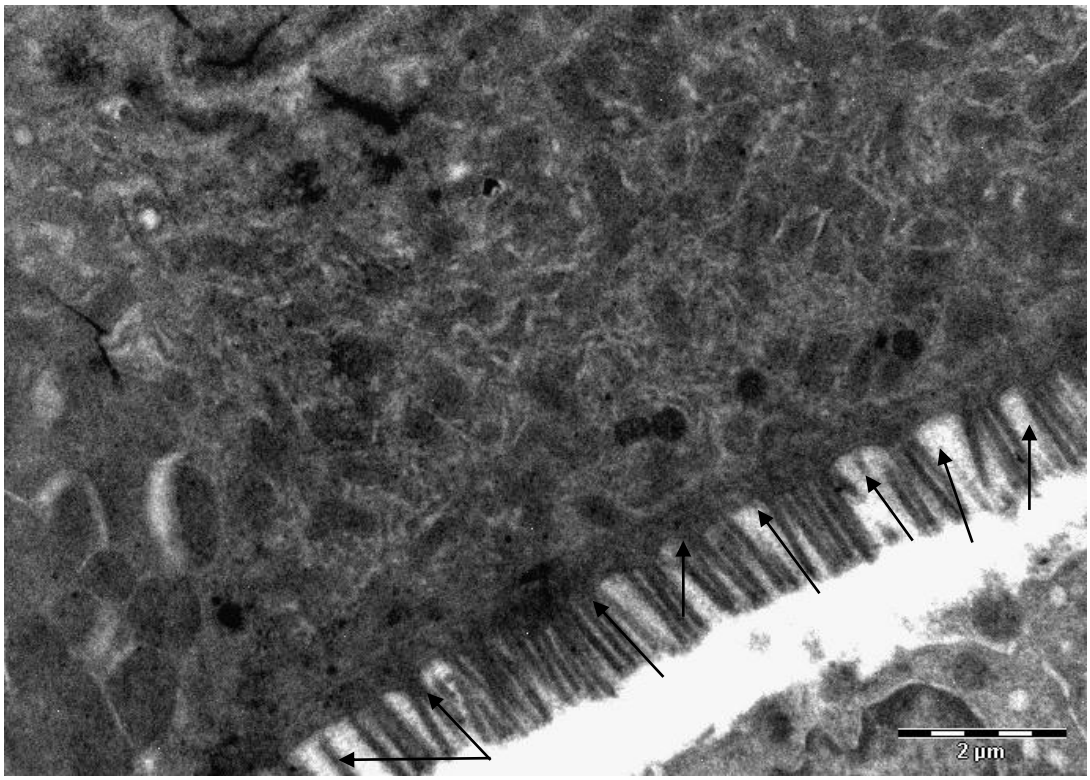


Рис. 6. Фрагмент энтероцита слизистого слоя двенадцатиперстной кишки, ребенок С., история болезни №20056

Разрежение ворсинок щеточной каймы (показано стрелками). х 7100

Митохондрии - основные органеллы клетки, отвечающие за ее энергообеспечение. Только митохондрия может преобразовать различные виды энергии в АТФ, энергию, используемую клеткой. Уменьшение числа митохондрий типично для так называемых регрессивных процессов - старения клеток, их атрофии и гипоксии. В энтероцитах детей с недостаточностью питания достоверно чаще, чем у детей из группы сравнения ($p=0,0244$) обнаруживают снижение числа митохондрий, уплотнение их крист с последующим пикнозом и деструкцией органелл (рис. 7).

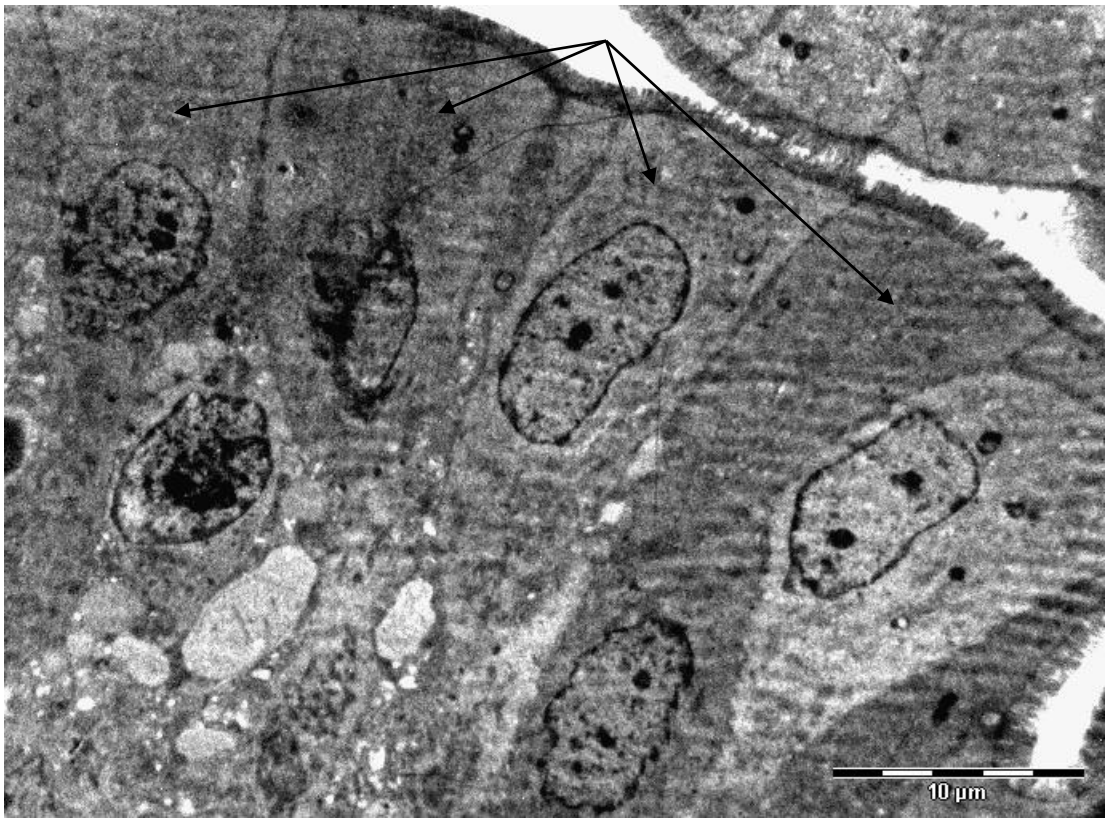


Рис. 7. Продольный срез энтероцитов слизистого слоя двенадцатиперстной кишки, ребенок П, история болезни №00378

В цитоплазме отмечается снижение количества митохондрий. х 2200

У 5% детей с недостаточностью питания на поверхности щеточной каймы обнаруживается плотная осмиофильная полоса (рис. 8). Можно предположить, что она состоит из пептидов, образовавшихся, вследствие неполного расщепления белков и вследствие нарушения процессов пищеварения.

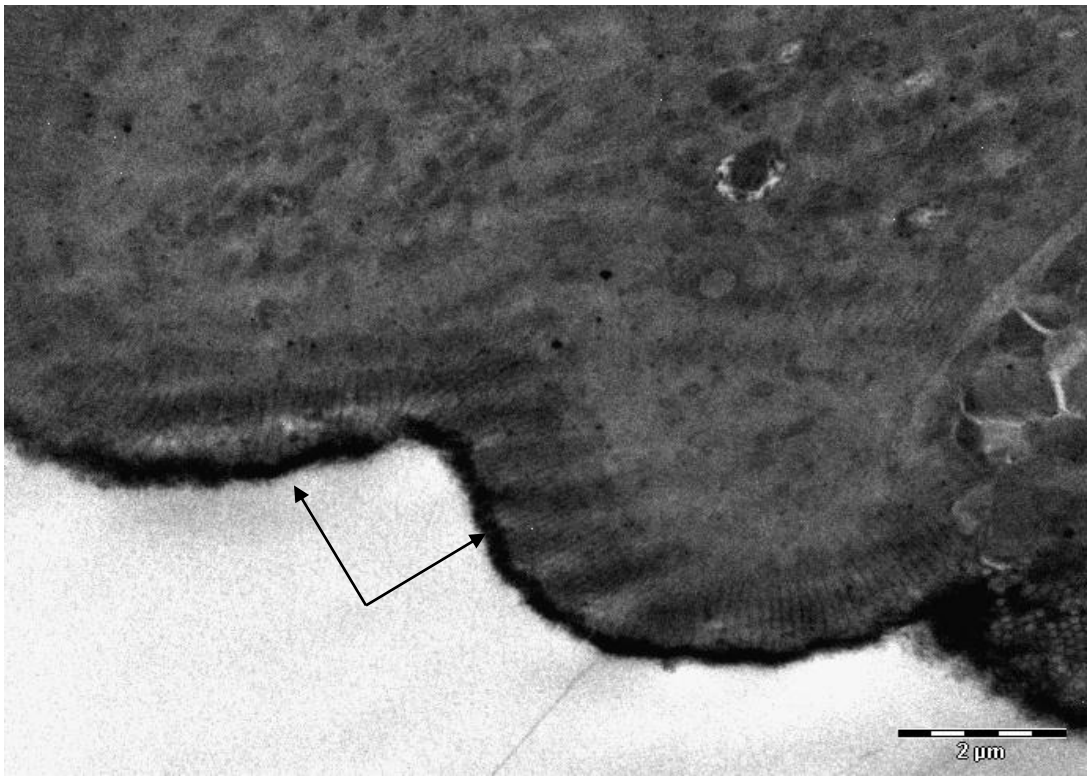


Рис. 8. Фрагмент слизистого слоя двенадцатиперстной кишки, ребенок В., история болезни № 00567

На поверхности ворсинок щеточной каймы видны плотные осмиофильные массы (показано стрелками). х 7100

Нами установлены корреляционные связи умеренной силы между результатами световой и электронной микроскопии: инфильтрация тучными клетками с их дегрануляцией при ультраструктурном исследовании была взаимосвязана с эозинофильной инфильтрацией (G=0,90; p=0,00000) и атрофическими изменениями ворсин (G=0,81; p=0,00000) при исследовании в световом микроскопе. Кроме того выявлена прямая связь умеренной силы между дистрофическими изменениями щеточной каймы и наличием сывороточного белка в кале (G=0,68; p=0,00000).

4.1.3. Результаты ректосигмоскопии

При проведении ректосигмоскопии были выявлены визуальные изменения слизистой прямой кишки у детей с недостаточностью питания (табл. 34).

Таблица 34

Результаты ректосигмоскопии у наблюдаемых детей (абс.,%)

Заключение ректосигмоскопии	Основная группа n=120				Группа сравнения n=40				p	
	С 1 года до 3 лет, n=58		С 4 до 6 лет, n=62		С 1 года до 3 лет, n=20		С 4 до 6 лет, n=20			
	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс	%	2:6	4:8
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Патологии не выявлено	0	0	0	0	5	25	2	10	**0,002**	0,06
Катаральный проктосигмоидит	53	91,4	62	100	15	75	18	90	0,62	0,7
Эрозивный проктосигмоидит	5	8,6	0	0	0	0	0	0	0,33	-

При визуальной оценке состояния слизистой оболочки прямой и сигмовидной кишки у всех детей с недостаточностью питания выявлены воспалительные изменения: у 95,8% детей обнаружен катаральный, а у 4,2% пациентов – эрозивный проктосигмоидит.

В группе сравнения частота выявления катарального проктосигмоидита достоверно не различалась с детьми основной группы. Однако в младшей возрастной группе (от 1 до 3 лет) эти изменения регистрировались реже по сравнению со старшими детьми (p=0,002).

Значимых корреляционных связей между выявлением дистального колита при ректосигмоскопии и изменениями микробиоценоза кишечника, уровнями растворимых белков в кале не найдено.

Результаты морфологического исследования слизистой оболочки прямой кишки представлены в таблице (табл. 35)

Таблица 35

Результаты биопсии слизистой прямой кишки у наблюдаемых детей (абс.,%)

Заключение морфолога	Основная группа n=120				Группа сравнения n=40				p	
	С 1 года до 3 лет n=58		С 4 до 6 лет n=62		С 1 года до 3 лет n=20		С 4 до 6 лет n=20			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	2:6	4:8
	1	2	3	4	5	6	7	8		
Лимфоплазмоцитарная инфильтрация	24	41,4	25	40,3	18	90	19	95	0,053	**0,02**
Эозинофильная инфильтрация	34	58,6	37	59,7	2	10	1	5	**0,011**	**0,003**

По результатам морфологического исследования слизистой оболочки толстой кишки у половины детей отмечена выраженная эозинофильная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки, в части биоптатов с интраэпителиальными «эозинофильными абсцессами», что, по нашему мнению, может подтверждать наличие гастроинтестинальной пищевой аллергии. В другой половине биоптатов обнаружена лимфоплазмоцитарная инфильтрация, характерная для длительного течения хронического колита.

У детей группы сравнения картина оказалась иной. У подавляющего большинства детей, независимо от возраста, выявлялась лимфоплазмоцитарная инфильтрация и лишь в единичных случаях – эозинофильная.

В ходе математической обработки данных, нами была выявлены прямые корреляционные связи между наличием эозинофильной инфильтрации слизистой прямой кишки и обнаружением сывороточного белка в кале (G=0,78; p=0,00000), гиполактазией (G=0,81; p=0,00000), а также с изменениями в слизистой ДПК: эозинофильной инфильтрацией (G=0,95; p=0,00000) и атрофией ворсин (G=0,87; p=0,00000).

Обобщая результаты проведенного комплексного обследования, мы разделили детей с недостаточностью питания на три группы на основании характерных для каждой из них клинических, функциональных и морфологических особенностей (табл. 40).

Таблица 40

Клинические и морфофункциональные особенности ЖКТ детей с недостаточностью питания в зависимости от ведущей причины ее возникновения

Признак	Основная группа n=120			p		
	Гастро интестинальная пищевая аллергия n=51	Резидуальные явления РЦОН n=40	Нарушение микро биоты n=29	1:2	1:3	2:3
	1	2	3			
Жалобы						
Диарея	40 (78%)	3 (7,5%)	25 (86,2%)	**0,000**	0,78	**0,00**
Запоры	8 (15,7%)	28 (70%)	4 (13,8%)	**0,000**	1,0	**0,00**
Метеоризм	42 (82,4%)	1 (2,5%)	23 (79,3%)	**0,000**	1,0	**0,00**
Боли в животе	20 (39,2%)	30 (75%)	15 (51,7%)	0,068	0,5	0,35
Снижение аппетита	18 (35,3%)	40 (100%)	10 (34,5%)	**0,002**	0,95	**0,01**
Срыгивания	14 (27,4%)	27 (67,5%)	2 (6,9%)	**0,019**	0,08	**0,00**
Данные объективного обследования						
Бледность и сухость кожи	41 (80,4%)	15 (37,5%)	3 (10,3%)	**0,037**	**0,00**	**0,04**
Проявления атопического дерматита	45 (88.2%)	0 (0%)	3 (10,3%)	**0,000**	**0,00**	0,08
Дистрофические изменения кожи и ее придатков	28 (54,9%)	5 (12,5%)	1 (3,4%)	**0,003**	**0,00**	0,39
Обложенность языка	35 (68,6%)	22 (55%)	29 (100%)	0,52	0,27	0,11
Метеоризм	51 (100%)	3 (7,5%)	29 (100%)	**0,000**	1,0	**0,00**
Болезненность при пальпации живота	41 (80,4%)	8 (20%)	29 (100%)	**0,001**	0,52	**0,00**
Структура заболеваемости						
Кишечные инфекции	19 (37,3%)	15 (37,5%)	29 (100%)	0,99	**0,00**	**0,01**
Атопический дерматит	45 (88,2%)	0 (0%)	3 (10,3%)	**0,000**	**0,00**	0,08
РЦОН	32 (62,7%)	40 (100%)	11 (37,9%)	0,14	0,23	**0,01**
Функциональные изменения ЖКТ						
В копрограмме: - стеаторея - йодофильная флора	51(100%) 4 (7,8%)	8 (20%) 0 (0%)	16 (55,2%) 29 (100%)	**0,000** 0,14	0,11 **0,00**	0,06 **0,00**

Положительный анализ кала на муцин	11 (21,6%)	5 (12,5%)	29 (100%)	0,42	**0,00**	**0,00**
Положительный анализ кала на сывороточный белок	51 (100%)	1 (2,5%)	6 (20,7%)	**0,000**	**0,00**	**0,04**
Высокий уровень секреторного IgA	6 (11,7%)	3 (7,5%)	25 (86,2%)	0,73	**0,00**	**0,00**
Массивный рост УПФ в бак.посевах кала	35 (68,6%)	15 (37,5%)	29 (100%)	0,104	0,27	**0,01**
Лактазная недостаточность	31 (60,8%)	0 (0%)	15 (51,7%)	**0,000**	0,68	**0,00**
Повышение уровня общего и специфических IgE	51 (100%)	8 (20%)	5 (17,2%)	**0,000**	**0,00**	1,0
Дискоординация моторика по данным ПЭГЭГ	31 (60,8%)	40 (100%)	16 (55,2%)	0,117	0,8	0,12
Данные эндоскопических методов обследования						
ЭГДС: - без патологических изменений - ГЭР	 51 (100%) 6 (11,7%)	 11 (27,5%) 20 (50%)	 20 (68,9%) 0 (0%)	 **0,000** **0,004**	 0,29 **0,09**	 **0,03** **0,00**
Биопсия ДПК: - Эозинофильная инфильтрация слизистой ДПК и дегрануляция тучных клеток - атрофия слизистой ДПК	 51 (100%) 46 (90,2%)	 10 (25%) 5 (12,5%)	 3 (10,3%) 0 (0%)	 **0,000** **0,000**	 **0,00** **0,00**	 0,23 0,14
Ректосигмоскопия: - катаральный проктосигмоидит	 46 (90,2%)	 40 (100%)	 29 (100%)	 0,73	 0,76	 1,0
Биопсия прямой кишки: - лимфоплазмоцитарная инфильтрация - эозинофильная инфильтрациия	 0 (0%) 51 (100%)	 25 (62,5%) 15 (37,5%)	 24 (82,8%) 5 (17,2%)	 **0,000** **0,006**	 **0,00** **0,00**	 0,45 0,19

Таким образом, для детей с недостаточностью питания на фоне гастроинтестинальной аллергии достоверно более характерны были жалобы на нарушения стула, метеоризм, проявления атопического дерматита, обнаружение стеатореи в копрограмме, положительный анализ кала на сывороточный белок, лактазная недостаточность, повышение уровня общего и специфических IgE, эозинофильная инфильтрация и атрофия слизистой ДПК и эозинофильная инфильтрация слизистой прямой кишки по результатам морфологического исследования ($p<0,05$). При формировании недостаточности питания вследствие резидуальных явлений ППЦНС достоверно чаще отмечены жалобы на срыгивания, снижение аппетита, наличие гастроэзофагеального рефлюкса ($p<0,05$) и дискоординация моторики ЖКТ. Дети с нарушением состава

кишечной микрофлоры чаще жаловались на диарею, метеоризм, имели в анамнезе неоднократные кишечные инфекции, в анализе кала определялась йодофильная флора и лейкоциты, лимфоплазмоцитарная инфильтрация слизистой прямой кишки ($p<0,05$).

В результате комплексной оценки состояния ЖКТ, мы выяснили, что группа детей с недостаточностью питания неоднородна по причинам ее возникновения. Согласно результатам нашего исследования, ведущими причинами формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста явились: гастроинтестинальная пищевая аллергия (42,5%), нарушение состава кишечной микрофлоры (24,2%) и нарушения пищевого поведения, вследствие резидуальных явлений ППЦНС (33,3%) (рис. 9).

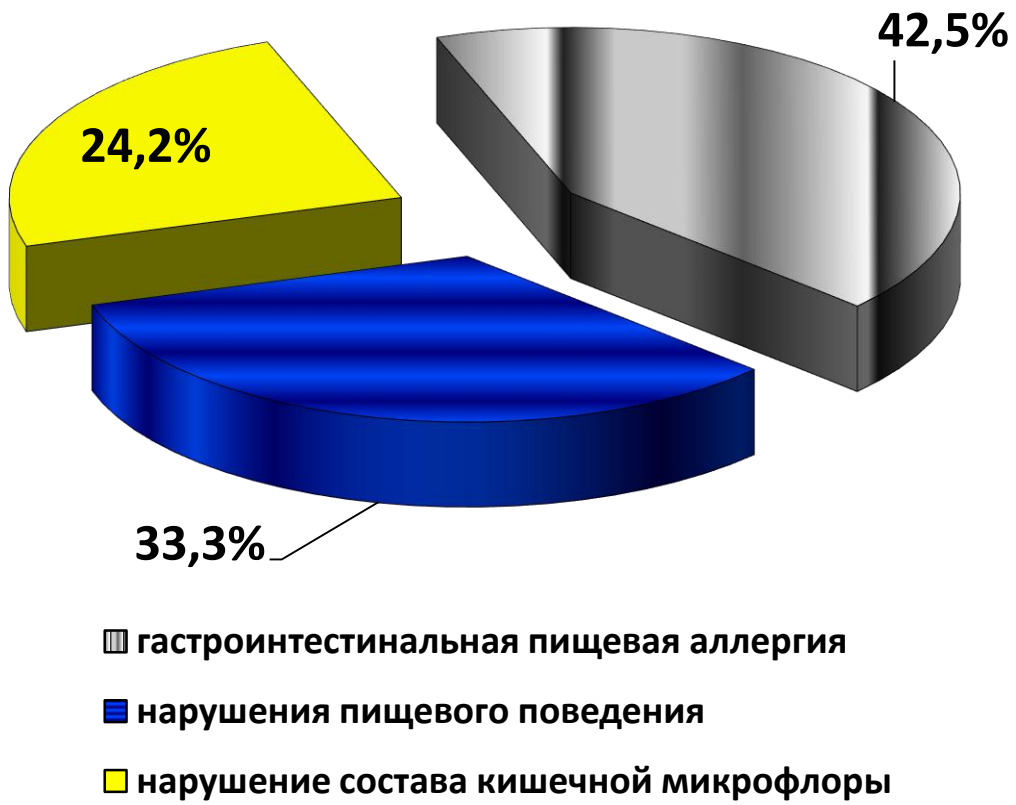


Рис. 9. Причины формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста.

Выяснение ведущей причины формирования недостаточности питания должно лежать в основе тактики лечения каждого маловесного ребенка.

Приводим клинические примеры.

Клинический пример 3.

Мальчик К., история болезни № 01255, возраст 4 года 3 месяца, родился в полной семье, у молодых родителей со средним материальным положением, доношенным с массой при рождении 3350 граммов, длиной 52 см. Беременность протекала на фоне перманентной угрозы прерывания с 6 недель. Наследственность отягощена по аллергическим заболеваниям: у матери - нейродермит, у брата атопический дерматит, атопическая бронхиальная астма. В периоде новорожденности ребенок наблюдался неврологом с диагнозом ППЦНС средней степени тяжести, гипоксически-ишемического генеза. Естественное вскармливание получал до 4 месяцев, далее оно было прекращено по причине гипогалактии у матери. Ребенок был переведен на питание адаптированной молочной смесью «Nestogen».

С 3 месяцев отмечались высыпания на коже, которые в 7 месяцев расценены дерматологом, как атопический дерматит. Учитывая недостаточную ежемесячную прибавку в массе, с 4 месяцев в качестве прикорма ребенку вводились гречневая каша, овощные и фруктовые пюре, что привело к усилению высыпаний на коже. Участковым педиатром назначена молочная смесь «NAN гипоаллергенный» без выраженного эффекта.

С 7 месяцев отмечалось ухудшение стула в виде его учащения до 4-6 раз в день, кашецеобразной консистенции. Было отмечено два эпизода гемоколита в 10 месяцев (стационарное лечение в инфекционном отделении с диагнозом: острый инфекционный энтероколит неясной этиологии, без высева патогенной микрофлоры, пролечен цефалоспоринами II поколения) и в 1 год 3 месяца (амбулаторное лечение – энтерофурил, безлактозная смесь, пробиотики). На фоне лечения гемоколит купирован, но сохраняется разжиженный стул, выраженные высыпания на коже, зуд, низкие прибавки в массе. После года

мальчик неоднократно получал стационарное лечение и обследование с диагнозом: Атопический дерматит, детская форма, обострение.

Поступил в отделение с жалобами на кашецеобразный стул 2-3 раза в день, метеоризм, боли в животе, плохой аппетит, низкие прибавки в массе, высыпания на коже.

Объективно: масса при поступлении 11,5 кг (I коридор), рост 104 см (III коридор), дефицит массы 25%. Индекс массы тела 10,6 (< –2,0 SDS). Физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствует паспортному возрасту. Морфофункциональный статус резко дисгармоничный.

Кожа сухая, очаги гиперемии, лихинефикации, экскориации в местах сгибов. Дистрофические изменения ногтей. Подкожно-жировой слой истончен. Тургор мягких тканей снижен. Язык обложен у корня белым налетом. Метеоризм, болезненность в околопупочной области при пальпации живота.

Консультирован неврологом: РЦОН, церебрастенический синдром.

При оценке рациона питания ребенка нами был выявлен дефицит по всем основным питательным веществам и калорийности, вследствие крайней скудности рациона (кефир, каши рисовая и гречневая безмолочные, кабачки, броколли, вымоченный картофель, мясное пюре из индейки) на фоне сниженного аппетита.

Результаты обследования: в общем анализе крови эозинофилия 7%, в биохимическом анализе крови выявлено снижение содержания сывороточного железа до 3,7 мкмоль/л. При анализе копрограммы обращала внимание стеаторея за счет жирных кислот. Анализ кала на белок и муцин слабо положительный. В анализе кала на дисбактериоз отмечено снижение количества лакто- и бифидобактерий. Лактазной недостаточности выявлено не было.

При иммунологическом обследовании выявлено резкое повышение уровня общего IgE до 560 МЕ/мл, выявлены специфические IgE к белку коровьего молока, куриному яйцу. Кроме того выявлено низкое содержание секреторного иммуноглобулина А в копрофильтрате (4мг/л).

По результатам фиброгастродуоденоскопии патологических изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявлено не было, однако в биоптате нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки выявлена атрофическая дуоденопатия с выраженной эозинофильной инфильтрацией.

При ректосигмоскопии выявлен катаральный проктосигмоидит, по биопсии толстой кишки – признаки катарального воспаления с выраженным аллергическим компонентом.

Периферическия гастроэлектроэнтерография выявила повышенную электрическую активность тонкой кишки.

Таким образом, на основании анамнеза и проведенного обследования ребенку был выставлен диагноз: гастроинтестинальная пищевая аллергия. У данного ребенка она явилась ведущей причиной формирования недостаточности питания.

Проведено лечение: полноценная по составу гипоаллергенная диета (молочная смесь на основе гидролизата белка коровьего молока «Пептамен юниор» 700 мл в сутки, безмолочные каши гречневая, рисовая, кукурузная, овсяная, в питание добавлен хлеб, макароны из твердых сортов пшеницы, мясо индейки, исключен кефир), курсы ферментов, пробиотиков, инфузионная терапия с включением ноотропных препаратов.

За период госпитализации нормализовался стул, очистилась кожа, появился аппетит, прибыл в массе 400 грамм.

Клинический пример 4.

Девочка А., история болезни № 0564, возраст 6 лет, родилась в полной семье с высоким материальным достатком. Беременность протекала на фоне ОРВИ в 8 недель, преэклампсии. Роды срочные на фоне слабости родовой деятельности. Масса при рождении 3400 гр., длина 53 см. Выписана из роддома с диагнозом: Сочетанная гипоксия средней степени тяжести. Наследственность не отягощена. С первого года жизни наблюдается неврологом с диагнозом: ППЦНС гипоксически-ишемического генеза. Естественное вскармливание продолжалось до двух лет. Низкие прибавки в массе отмечались с рождения. В

течение первого полугодия жизни выраженные срыгивания, далее отставание в физическом развитии родители связывают со сниженным аппетитом. Все продукты прикорма введены в рекомендованные педиатрами сроки без выраженных патологических реакций на них.

В отделение девочка поступила с жалобами на сниженный аппетит, эпизодически боли в животе, низкие прибавки в массе.

Объективно: масса при поступлении 17,5 кг (I коридор), рост 120 см (II) коридор), дефицит массы 19%. Индекс массы тела 12,15 (< –2,0 SDS). Физическое развитие по уровню биологической зрелости отстает от паспортного возраста. Морфофункциональный статус - дисгармоничный.

Кожа чистая, бледная. Дистрофические изменения волос и ногтей. Язык обложен у корня белым налетом, саливация умеренно снижена. Толщина подкожно-жирового слоя снижена. Живот мягкий, безболезненный. Стул ежедневный, иногда фрагментированный.

Заключение невролога: РЦОН, парциальная задержка нервно-психического развития.

В рационе питания выявлен дефицит содержания белка и жира, а как следствие и калорийности, вследствие малого объема порций на фоне резко сниженного аппетита.

Результаты обследования: в общем анализе крови снижение уровня гемоглобина до 105 г/л, в биохимическом анализе крови выявлено снижение содержания сывороточного железа до 4,3 мкмоль/л. В копрограмме отмечено наличие лейкоцитов, анализ кала на муцин слабо положительный. В анализе кала на дисбактериоз изменений не выявлено. Нагрузочный тест с лактозой отрицательный.

При иммунологическом обследовании уровень общего иммуноглобулина Е в пределах нормы, специфические IgE не выявлены, отмечено небольшое повышение уровня секреторного иммуноглобулина А в копрофильтрате до 170 мг/л

По результатам фиброгастродуоденоскопии патологических изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявлено не было, в биоптате нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки признаки катарального воспаления.

При ректосигмоскопии выявлен катаральный проктосигмоидит, по биопсии толстой кишки – признаки катарального воспаления минимальной активности.

Периферическая электрогастроэнтерография выявила повышенную электрическую активность тощей и толстой кишки.

Таким образом, у данного ребенка ведущей причиной формирования недостаточности питания, вероятно, явилось нарушение пищевого поведения, как следствие резидуальных явлений ППЦНС.

Проведено лечение: стол №5, молочная смесь «Педиашур» 200 мл в сутки ежедневно, курсы ферментов, пробиотиков, инфузионная терапия с включением ноотропных препаратов.

На фоне лечения появился аппетит, купирован болевой абдоминальный синдром, прибыла в массе 600 грамм.

Клинический пример 5.

Мальчик, П., история болезни № 00743, возраст 2 года 1 месяц.

Родился в семье с низким материальным достатком. Беременность протекала на фоне кольпита, обострения пиелонефрита в 32 недели, преэклампсии легкой степени. Роды срочные с длительным безводным периодом. Масса при рождении 3100 гр., длина 50 см. Выписан из роддома с диагнозом: риск внутриутробного инфицирования.

В возрасте полутора месяцев мальчик перенес острый инфекционный энтероколит, вызванный условно-патогенной флорой, получил курс антибактериальной терапии в условиях инфекционного стационара. После выписки длительно сохранялся разжиженный стул, замедлились прибавки в массе. Естественное вскармливание получал до 3 месяцев. Далее вскармливание адаптированной молочной смесью «Малютка». Прикормы были

введены с нарушениями рекомендованных сроков: в 4 месяца в связи с низкими прибавками в массе была введена манная каша, с 6 месяцев печенье, хлеб, овсяная каша, с 7 месяцев кефир. На фоне введение кефира – резкое ухудшение стула, метеоризм, диарея. Получил курс пробиотиков, ферментов с положительным эффектом.

В 1 год 8 месяцев ребенок перенес острый сальмонеллез. Лечился в инфекционном стационаре антибиотиками широкого спектра действия. Контрольные бактериологические исследования кала отрицательные, однако после выписки до момента госпитализации сохранялся разжиженный стул, метеоризм.

В отделение мальчик поступил с жалобами на боли в животе, метеоризм, учащенный разжиженный стул, низкие прибавки в массе.

Объективно: масса при поступлении 9,5 кг (I коридор), рост 86 см (III) коридор), дефицит массы 23%. Индекс массы тела 12,8 (< –2,0 SDS). Физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствует паспортному возрасту. Морфофункциональный статус - резко дисгармоничный.

Кожа чистая, сухая. Язык обложен у корня белым налетом, саливация умеренно снижена. Подкожно-жировой слой истончен на конечностях. Тургор мягких тканей сохранен. Живот вздут, болезненный в околопупочной области, урчит. Стул 2-3 раза в день, кашецеобразный, иногда с примесью слизи, зелени.

Заключение невролога: РЦОН, минимальная статико-моторная недостаточность.

В рационе питания мальчика нами выявлен дефицит содержания белка, связанный с непереносимостью молочных продуктов и полным исключением их из питания ребенка.

Результаты обследования: в общем и биохимическом анализах крови выраженных изменений не было. В копрограмме отмечено наличие лейкоцитов, слизи, большого количества непереваренной клетчатки, анализ кала на муцин и белок резко положительный. В анализе кала на дисбактериоз выявлен массивный рост грибов рода Candida и золотистого стафилококка, лакто- и

бифидобактерии не определяются. Нагрузочный тест с лактозой положительный (прирост 0,7 ммоль/л), то есть выявлена гиполактазия.

При иммунологическом обследовании уровень общего иммуноглобулина Е в пределах нормы, специфические IgE не выявлены, отмечено резкое повышение уровня секреторного иммуноглобулина А в копрофильтрате до 680 мг/л

По результатам фиброгастродуоденоскопии патологических изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта выявлено не было, в биоптате нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки признаки катарального воспаления.

При ректосигмоскопии выявлен катаральный проктосигмоидит, по биопсии толстой кишки – признаки катарального воспаления умеренной активности.

Периферическая электрогастроэнтерография выявила повышенную электрическую активность всех отделов тонкой и толстой кишки.

Таким образом, ведущей причиной формирования недостаточности питания в данном примере, вероятно, явилось нарушение состава кишечной микрофлоры.

Проведено лечение: стол №16, с исключением цельного коровьего молока, молочная смесь «Клинутрен юниор» 400-600 мл в сутки ежедневно, разрешено ввести творог, кефир.

Курс ферментов, санация кишечника, курс пробиотиков, местная противовоспалительная терапия, инфузионная терапия.

На фоне лечения купированы болевой абдоминальный и диспепсический синдромы, нормализовался стул, прибыл в массе 400 грамм.

Таким образом, проведенный нами комплекс лабораторных и инструментальных методов обследования детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания позволил выявить функциональные и морфологические патологические изменения в различных отделах пищеварительной системы и установить между ними взаимосвязи.

ГЛАВА 5. Алгоритм наблюдения детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания

5.1. Прогнозирование сроков формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста

Нами была предпринята попытка прогнозирования сроков появления недостаточности питания на доклиническом этапе. Вычислены наиболее информативные диагностические критерии, определяющие сроки формирования недостаточности питания математическим методом дискриминантного анализа. На основании проведенного анализа составлена таблица признаков, которая позволяет определить вероятность формирования недостаточности питания у детей на первом году жизни, в возрасте от одного до трех лет и в дошкольном возрасте (табл.41).

Таблица 41

Информативные признаки для прогноза формирования недостаточности питания у детей в зависимости от возраста

Признаки (П)	Баллы		
	До 1 года	1-3 года	Старше 3 лет
1. Обострение хронических заболеваний матери во время беременности	0,5		-2,3
2. Кольпит во время беременности	0,4	-0,5	-1,3
3. ОРВИ во время беременности	-0,4	0,5	1,4
4. Слабость родовой деятельности	-0,5	0,3	2,0
5. Наличие асфиксии в родах	-0,6	0,3	2,7
6. Женский пол	0,4	-0,2	-2,0
7. Искусственное вскармливание с рождения	-0,4	0,3	1,5
8. Перенесенные кишечные инфекции	-0,5	0,4	1,9
9. Атопический дерматит	-0,3		1,5
10. Снижение уровня железа в сыворотке крови	0,3	-0,6	-0,7
11. Повышение уровня общего IgE	0,8	-0,5	-3,4
12. Наличие роста УПФ в кишечнике	-0,5		2,7
13. Определение муцина в кале	-0,5		2,3
Константа	-0,8	-2,2	-9,6

Для определения вероятного возраста формирования недостаточности питания у ребенка, родившегося с нормальными антропометрическими показателями, все имеющиеся у ребенка из выше перечисленных признаков умножаются на коэффициент (классификационную функцию) указанный в таблице и суммируются в баллах отдельно по каждому столбцу. Дискриминантная функция S вычисляется для каждой возрастной группы по формуле:

S1=(П1×БI-1)+(П2×БI-2)+…+(П13×БI-13)+Constant (-0,8)

Для вычисления вероятности недостаточности питания на первом году жизни,

где П – признак, указанный в шкале;

1,2,… 13 номер признака;

БI-1, БI-2, … БI-13 коэффициент, указанный в первом столбце для каждого признака.

Чувствительность метода для данной возрастной группы составила 95%, специфичность 90%.

S2=(П1×БII-1)+(П2×БII-2)+…+(П13×БII-13)+Constant (-2,2)

Для вычисления вероятности недостаточности питания в возрасте от одного до трех лет,

где П – признак, указанный в шкале;

1,2,… 13 номер признака;

БII-1, БII-2, … БII-13 коэффициент, указанный во втором столбце для каждого признака.

Чувствительность метода – 80%, специфичность 94,7%.

S3=(П1×БIII-1)+(П2×БIII-2)+…+(П13×БIII-13)+Constant (-9,6)

Для вычисления вероятности недостаточности питания в дошкольном возрасте,

где П – признак, указанный в шкале;

1,2,… 13 номер признака;

БІІІ-1, БІІІ-2, … БІІІ-13 коэффициент, указанный в третьем столбце для каждого признака.

Чувствительность метода 93,3%, специфичность 99%.

Максимальное значение дискриминантной функции S свидетельствует о том, что данный возраст наиболее вероятен для формирования недостаточности питания у ребенка.

Клинический пример 6.

Девочка, Ш., № истории болезни 44949, возраст 3 года 1 месяц, поступила в отделение с жалобами на боли в животе, сниженный аппетит, отрыжку, метеоризм, кашецеобразный стул, низкие прибавки в массе тела.

Из анамнеза известно, что беременность протекала на фоне кольпита, роды срочные, на фоне слабости родовой деятельности, масса при рождении 3100 гр, длина 51 см. С первого месяца жизни переведена на смешанное вскармливание адаптированной молочной смесью «NAN 1», отмечался сниженный аппетит, низкие прибавки в массе, ППЦНС гипоксически-ишемического генеза средней степени тяжести. Стул с первых месяцев жизни неустойчивый: чередование запоров и поносов. Имели место частые обильные срыгивания. С трех месяцев на коже наблюдались проявления атопического дерматита. Наблюдалась неврологом по поводу перинатального поражения ЦНС. Неоднократно консультирована гастроэнтерологом в связи со срыгиваниями и неустойчивым стулом. Получала курсы пробиотиков, прокинетики, антирефлюксные смеси с неустойчивым эффектом.

Результаты обследования ребенка на амбулаторном этапе:

Общий IgE - 54 Е/л (в пределах нормы)

Анализ крови на специфические IgE (молоко, куриное яйцо, пшеница, говядина) – отрицательные.

Антиглиадиновые антитела (IgA, IgG) - отрицательные.

Гормоны щитовидной железы: ТТГ – 2,4 мкМЕ/мл, СТ4 – 15 пмоль/л (в пределах нормы).

При поступлении в отделение:

Масса 11 кг (I коридор), рост 91 см (III коридор), дефицит массы 17%. Индекс массы тела 13,2 (< –2,0 SDS). Физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствует паспортному возрасту, морфофункциональный статус резко дисгармоничный.

Кожа сухая, язык обложен белым налетом, саливация хорошая. Подкожно-жировой слой истощен, тургор мягких тканей снижен. Живот вздут, болезненный при пальпации в околопупочной области. Печень не увеличена. Стул кашецеобразный 2-3 раза в день, без видимых патологических примесей.

Показатели гемограммы в пределах нормальных значений, отклонений в биохимическом анализе крови также не выявлено. В копрограмме отмечена умеренная амилорея. Кал на муцин, сывороточный белок – отрицательный
Анализ кала на секреторный IgA 37 мг/л (в норме).
Лактазная недостаточность не выявлена.

По данным эндоскопических методов обследования (ЭФГДС и ректосигмоскопи) визуальных изменений слизистой не выявлено

В биоптатах из двенадцатиперстной и толстой кишки определяется умеренная лимфоплазмацитарная инфильтрация без атрофических изменений.

На примере данной пациентки можно оценить эффективность метода прогнозирования сроков формирования недостаточности питания, разработанного нами на основании данных дискриминантного анализа.

Подставляем данные девочки в математическую модель:

S1=0,4-0,5+0,4-0,4-0,3-0,8=-1,2

S2=-0,5+0,3-0,2+0,3-2,2=-2,3

S3=-1,3+2-2+1,5+1,5-9,6=-7,9

Максимальная сумма классифицирующего значения получена в первом случае, то есть имеет место высокая вероятность формирования недостаточности питания на первом году жизни, что соответствует представленному клиническому примеру.

5.2. Определение ведущей причины недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста

На основании проведенного дискриминантного анализа составлена таблица, которая позволяет, опираясь на данные анамнеза и доступных на амбулаторном этапе клинических исследований, составить математическую модель и определить наиболее вероятную из трех основных причин формирования недостаточности питания у детей (табл. 42).

Таблица 42

Информативные признаки для определения ведущей причины недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста

Признаки (П)	Баллы		
	Гастро-интестинальная пищевая аллергия БI	Нарушение микробиоты БII	РЦОН БIII
1. Искусственное или смешанное вскармливание с рождения	-1,4	1,5	0,7
2. Перенесенные острые кишечные инфекции в анамнезе (более 2 эпизодов)		2,4	-1,7
3. Возраст формирования недостаточности питания (лет)	-1,0	4,6	-2,0
4. Диагноз ППЦНС средней степени тяжести в анамнезе	-1,4		1,7
5. Снижение уровня железа в сыворотке	0,8	-1,3	
6. Уровень sIgA в кале выше нормы	0,2	3,0	-2,5
7. Наличие лактазной недостаточности	1,1	0,4	-1,6
Результаты аллергологического обследования: 8. повышение уровня общего IgE в крови 9. положительный результат IgE - к пшенице 10. - к куриному яйцу	2,4 1,2 2,7	-2,5 -0,3 -1,8	-1,3 -1,3 -2,1
11. Нормальный результат бактериологического исследования кала	-0,6	-1,1	1,5
12. Наличие муцина в кале	-0,4	2,4	-1,2
13. Наличие в кале лейкоцитов (более 10)	1,0	0,2	-1,4
Константа	-5,4	-10,2	-8,5

Для амбулаторно обследованных детей с недостаточностью питания проводили анализ информативных признаков на предмет наиболее вероятной причины недостаточности питания, путем определения классификационного значения S по формуле, выведенной для каждой из трех наиболее частых причин.

Все имеющиеся у ребенка из выше перечисленных признаков умножаются на коэффициент (классификационную функцию) указанный в таблице и суммируются в баллах отдельно по каждому столбцу. Классификационное значение S вычисляется для каждой из вероятных причин по формуле:

S1=(П1×БI-1)+(П2×БI-2)+…+(П13×БI-13)+Constant (-5,4)

- для вычисления вероятности гастроинтестинальной пищевой аллергии как причины недостаточности питания,

где П – признак, указанный в шкале;

1,2,… 13 номер признака;

БI-1, БI-2, … БI-13 коэффициент, указанный в первом столбце для каждого признака.

Чувствительность метода для данной причины составила 96%, специфичность - 98,5%.

S2=(П1×БII-1)+(П2×БII-2)+…+(П13×БII-13)+Constant (-10,2)

- для вычисления вероятности нарушения состава микрофлоры кишечника как причины недостаточности питания,

где П – признак, указанный в шкале;

1,2,… 13 номер признака;

БII-1, БII-2, … БII-13 коэффициент, указанный во втором столбце для каждого признака.

Чувствительность метода - 90%, специфичность - 95%.

S3=(П1×БIII-1)+(П2×БIII-2)+…+(П13×БIII-13)+Constant (-8,5)

– для вычисления вероятности РЦОН как причины недостаточности питания,

где П – признак, указанный в шкале;

1,2,… 13 номер признака;

БIII-1, БIII-2, … БIII-13 коэффициент, указанный в третьем столбце для каждого признака.

Чувствительность метода - 89,6%, специфичность - 95,6%.

Максимальное классифицированное значение S свидетельствует о том, что данная причина является ведущей в формировании недостаточности питания у ребенка.

Клинический пример 7.

Мальчик, Т., № истории болезни 42165, возраст 5 лет 10 месяцев.

Поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на низкие прибавки в массе, боли в животе, отрыжку, метеоризм.

Из анамнеза выяснено, что беременность протекала на фоне ОРВИ в сроке 10 недель, роды срочные, самостоятельные, неосложненные. Масса при рождении 3800 гр., длина 55 см. На первом году жизни хорошо прибывал в массе. Естественное вскармливание до полутора лет.

В 10 месяцев впервые перенес острый гастроэнтерит неуточненной этиологии, лечение в стационаре с применением цефалоспоринов 3 поколения, инфузионной терапии.

С 1 года наблюдался гастроэнтерологом по поводу неустойчивого стула, получал ферменты, пребиотики с кратковременным положительным эффектом.

В 2 года перенес сальмонеллез, лечился в инфекционном стационаре (инфузионная терапия, цефалоспорины 2 поколения). В результате лечения стул нормализовался.

С третьего года жизни отмечены низкие прибавки в массе тела.

Результаты обследования в стационаре:

Масса 16 кг (I коридор), рост 112 см (III коридор), дефицит массы 16%, Индекс массы тела 12,7 (< –2,0 SDS). Физическое развитие по уровню биологической зрелости соответствует паспортному возрасту, морфофункциональный статус резко дисгармоничный.

Кожа бледная, язык обложен белым налетом у корня, саливация умеренно снижена. Подкожно-жировой слой истощен, тургор мягких тканей сохранен. Живот вздут, болезненный при пальпации в околопупочной области. Печень не увеличена. Стул кашецеобразный 2-3 раза в день, без видимых патологических примесей.

В общем анализе крови выявлена анемия легкой степени (гемоглобин 105 г/л), в биохимическом анализе крови снижено железо сыворотки до 5,3 мкмоль/л. В копрограмме выявлена стеаторея за счет жирных кислот. Кроме того в кале в большом количестве определялись растворимые белки.

При исследовании местного иммунитета кишечника выявлено повышение секреторного IgA до 325 мг/л.

Анализ кишечной микрофлоры показал массивный рост Klebsiella pneumonia (10^8) и отсутствие лакто- и бифидобактерий.

Лактазной недостаточности выявлено не было.

Эндоскопия верхних отделов ЖКТ патологических изменений не выявила, однако в биоптатах постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки имела место умеренная лимфоплазмацитарная инфильтрация без признаков атрофии

При ректосигмоскопии был обнаружен катаральный проктит, морфологически подтвержденный наличием выраженной лимфоплазмацитарной инфильтрацией слизистой прямой кишки.

Подставляем данные ребенка в разработанную нами математическую модель:

S1=-2+0,8+0,2-0,4-5,4=-6,8

S2=2,4+9,2-1,3+3+2,4-10,2=5,5

S3=-1,7-4-2,5-1,2-8,5=-17,9

Наибольшее классификационное значение S нами получено во втором уравнении, то есть наиболее вероятной причиной формирования недостаточности питания является нарушение микробиоты. То есть, результат полученный с помощью нашего метода прогнозирования совпадает с данными обследования в стационаре.

Клинический пример 8.

Мальчик З., история болезни №01898, возраст 4 года 4 месяца

Ребенок поступил в отделение с жалобами на боли в животе, отрыжку воздухом, метеоризм, стул со склонностью к запорам, высыпания на коже.

Из анамнеза известно, что беременность протекала на фоне обострения хронического пиелонефрита, роды нормальные в срок.

Масса при рождении 3150 гр, длина тела 50 см.

Естественное вскармливание получал до 10 месяцев, далее вскармливался адаптированной молочной смесью «Semilac premium 2». Прикормы вводились по возрасту, за исключением кисломолочных продуктов (по рекомендации аллерголога)

С 2 месяцев отмечались аллергические высыпания на коже, с 8 месяцев низкие прибавки в массе тела, при этом аппетит был сохранен. Соблюдают гипоаллергенную диету с исключением молочных продуктов, пшеницы и сладкого.

В 1 год мальчик впервые перенес острый обструктивный бронхит, в возрасте двух лет аллергологом выставлен диагноз: Атопическая бронхиальная астма. В настоящее время получает базисную терапию (сингуляр) с положительным эффектом.

Результаты обследования ребенка:

Масса 11 кг (I коридор), рост 98 см (II коридор), дефицит массы 27%, Индекс массы тела 11,45 (< –2,0 SDS). Физическое развитие по уровню биологической зрелости отстает от паспортного возраста, морфофункциональный статус дисгармоничный.

Кожа розовая, язык обложен белым налетом у корня, саливация сохранена. Подкожно-жировой слой истощен, тургор мягких тканей снижен. Живот поддут, болезненный при пальпации в околопупочной области. Печень не увеличена. Стул кашецеобразный 2-3 раза в день, эпизодически с примесью слизи.

Показатели гемограммы в пределах возрастной нормы, в биохимическом анализе крови выявлено снижение уровня железа (6,0 мкмоль/л). Общий IgE в сыворотке крови повышен до 125 кЕ/л.

Выявлен положительный результат анализа крови на специфические IgE к пшенице (+++), молоку (++), яйцу (+)

В копрограмме определялись жирные кислоты, мыла, внутриклеточный крахмал, анализ кала на муцин и сывороточный белок был слабо положительным.

Анализ кала на секреторный IgA показал снижение уровня местного иммунитета - 20 мг/л (ниже нормы).

В анализе кала на дисбактериоз отмечено снижение количества лакто- и бифидобактерий.

Лактазная активность была снижена (прирост уровня глюкозы +0,7 ммоль/л)

По данным эзофагогастродуоденоскопии патологических изменений слизистой верхних отделов ЖКТ не определялось.

В биоптатах постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки выявлена умеренная лимфоплазмацитарная инфильтрация, выраженная эозинофильная инфильтрация, атрофия ворсин.

В результате ректосигмоскопии диагностирован катаральный проктит

В биоптатах толстой кишки определялась умеренная лимфоплазмацитарная инфильтрация слизистой.

Подставляем данные ребенка в разработанную нами математическую модель:

S1=0,8+1,1+2,4+1,2+2,7-0,4-5,4=2,4

S2=-1,3+0,4-2,5-0,3-1,8+2,4-10,2=-13,3

S3=-1,6-1,3-1,3-2,1-1,2-8,5=-16

Наибольшее классификационное значение S нами получено в первом случае, то есть наиболее вероятной причиной формирования недостаточности питания является гастроинтестинальная пищевая аллергия, что совпадает с клиническим диагнозом, поставленным ребенку по результатам обследования в стационаре.

Клинический пример 9.

Мальчик К., история болезни № 30547, возраст 3 года 1 месяц

Поступил в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на сниженный аппетит, боли в животе, низкие прибавки в массе тела, эпизодически рвоту во время приема пищи.

Беременность протекала на фоне преэклампсии, роды срочные, оперативные (в связи со слабостью родовой деятельности).

Масса при рождении 3400 гр., длина тела 53 см. В роддоме сосал грудь вяло, в питание введена адаптированная молочная смесь «Nan 1», на 5 сутки жизни был переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: ППЦНС, гипоксически-ишемического генеза.

Искусственное вскармливание с рождения, все прикормы введены в рекомендованные педиатром сроки.

В первые месяцы жизни отмечались обильные срыгивания, педиатром назначена антирефлюксная смесь, домперидон с положительным эффектом. С началом введения прикормов – резкое снижение аппетита и низкие ежемесячные прибавки в массе тела.

Результаты обследования ребенка:

Масса 10,5 кг (I коридор), рост 90 см (III коридор), дефицит массы 26%, Индекс массы тела 12,9 (< –2,0 SDS). Физическое развитие по уровню биологической зрелости отстает от паспортного возраста, морфофункциональный статус резко дисгармоничный.

Кожа розовая, язык не обложен, саливация достаточная. Подкожно-жировой слой истощен, тургор мягких тканей снижен. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул через день, спастический, без видимых патологических примесей.

Показатели общего и биохимического анализов крови в пределах нормы.

Общий IgE – 24 кЕ/л (в норме), специфические IgE отрицательные.

Гиполактазии выявлено не было.

Анализ кала на муцин и белок отрицательный.

Анализ кала на уровень sIgA 54 мг/л (норма)

В анализе кала на дисбактериоз: умеренный рост Enterobacter aerogenes

В копрограмме определяется небольшое количество непереваренной клетчатки и внеклеточного крахмала.

По данным эзофагогастродуоденоскопии патологических изменений слизистой верхних отделов ЖКТ не определялось.

В биоптатах постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки выявлена умеренная лимфоплазмацитарная инфильтрация, атрофии нет.

В результате ректосигмоскопии диагностирован катаральный проктит. В биоптатах толстой кишки определялась умеренная лимфоплазмацитарная инфильтрация слизистой.

Подставляем данные ребенка в разработанную нами математическую модель:

S1=-1,4-1,4-0,6-5,4=-8,8

S2=1,5-1,1-10,2=-9,8

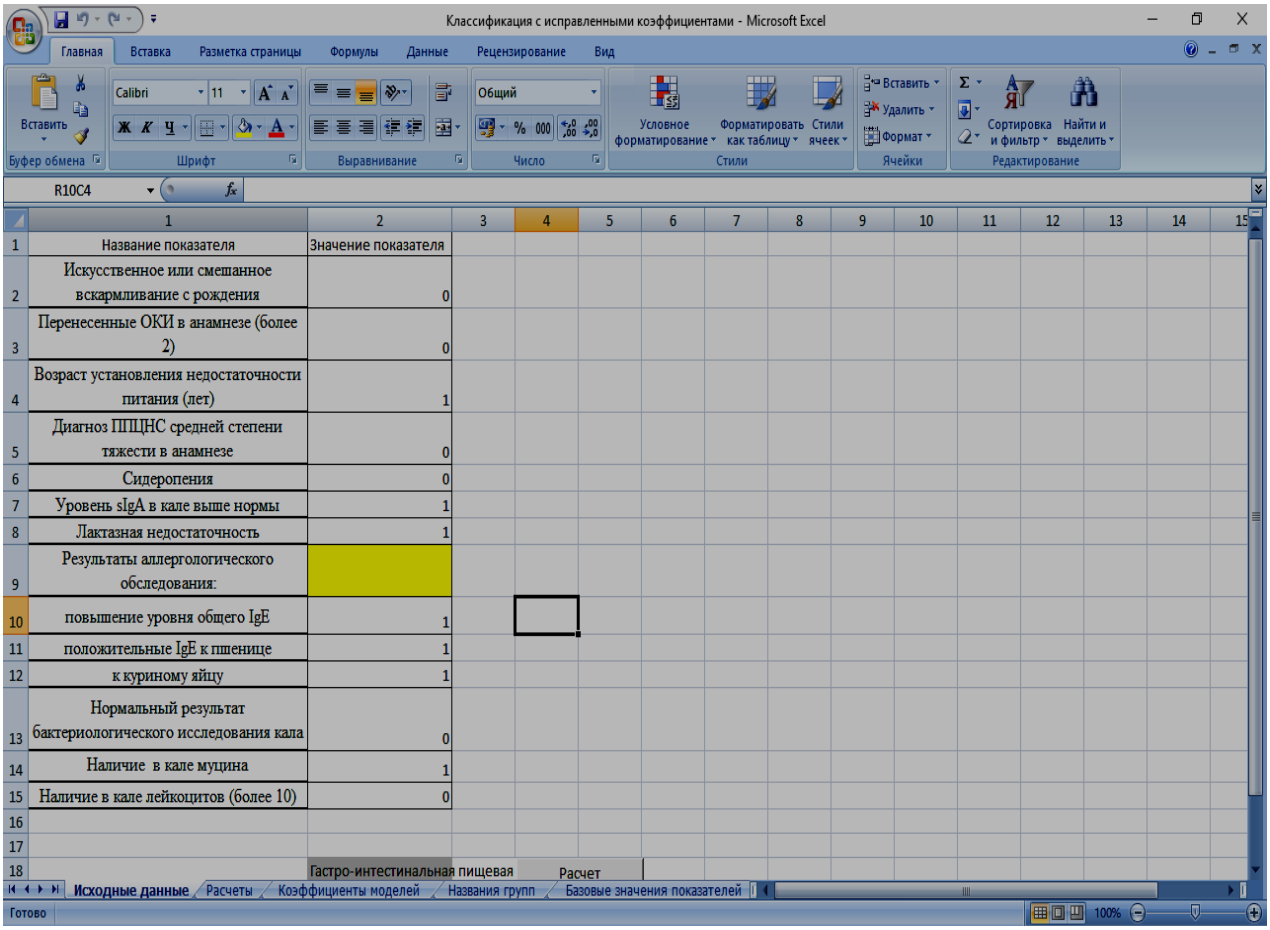
S3=0,7+1,7+1,5-8,5=-4,6

Наибольшее классификационное значение S нами получено в третьем случае, то есть наиболее вероятной причиной формирования недостаточности питания является нарушение пищевого поведения, как следствие резидуальных явлений ППЦНС.

Для упрощения применения данных расчетов в практике врача на амбулаторном приеме, мы использовали пакет Excel, входящий в

общедоступный пакет MICROSOFT OFFICE. Данный программный продукт представляет собой Книгу Excel, содержащую 6 листов: «исходные данные», «расчеты», «коэффициенты моделей», «названия групп», «базовые значения показателей», «нормализованные значения».

На листе "исходные данные" размещены наиболее информативные дискриминирующие признаки (Рис. 10).



	1	2
1	Название показателя	Значение показателя
2	Искусственное или смешанное вскармливание с рождения	0
3	Перенесенные ОКИ в анамнезе (более 2)	0
4	Возраст установления недостаточности питания (лет)	1
5	Диагноз ПЦНС средней степени тяжести в анамнезе	0
6	Сидеропения	0
7	Уровень sIgA в кале выше нормы	1
8	Лактазная недостаточность	1
9	Результаты аллергологического обследования:	
10	повышение уровня общего IgE	1
11	положительные IgE к пшенице	1
12	к куриному яйцу	1
13	Нормальный результат бактериологического исследования кала	0
14	Наличие в кале муцина	1
15	Наличие в кале лейкоцитов (более 10)	0
16		
17		
18	Гастро-интестинальная пищевая	Расчет

Рис. 10. Лист «Исходные данные»

Пользователь продукта на странице «Исходные данные» вводит значения параметров дискриминантной модели и нажимает кнопку «Расчеты». После проведения расчетов в одной из ячеек, выделенных серым цветом, программа выдает название группы, к которой отнесен данный пациент.

Последующие пять листов содержат необходимую для расчетов информацию и защищены от внесения в них изменений пользователем.

Для демонстрации практического применения данного программного продукта, мы внесли в таблицу данные из клинического примера 8, при наличии признака - 1, при его отсутствии – 0, и нажали кнопку «расчет» (рис.11).

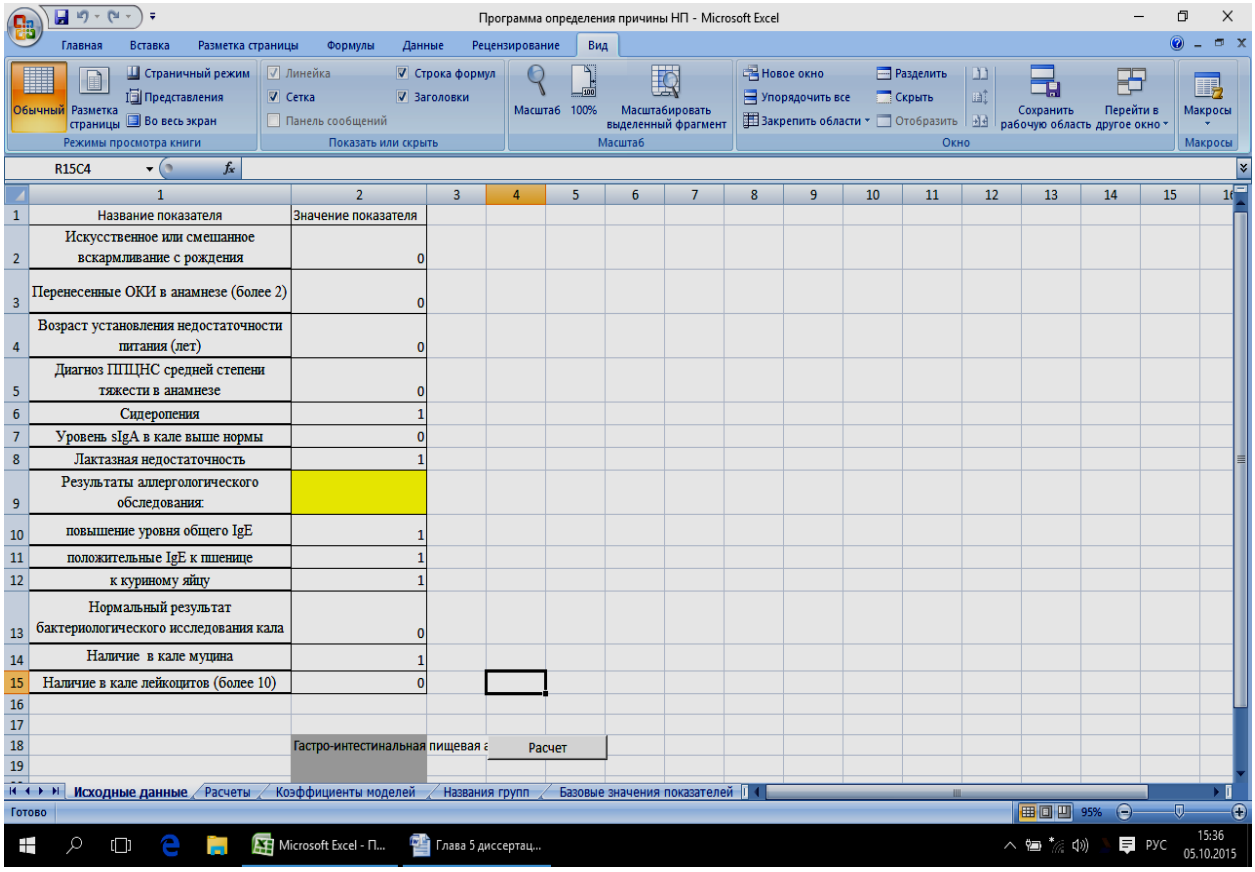


Рис. 11. Результаты определения ведущей причины формирования недостаточности питания у мальчика З.

Компьютер в качестве наиболее вероятной причины недостаточности питания показал гастроинтестинальную пищевую аллергию. То есть заключение компьютерной программы совпало с результатами наших вычислений возможной причины недостаточности питания и данными клинического обследования ребенка.

С целью проверки работы решающих правил прогноза мы отобрали 40 детей с недостаточностью питания в качестве экзаменационной группы. Возраст детей составил от 2 до 6 лет. Все дети родились доношенными с

нормальными антропометрическими показателями при рождении, а на момент включения в исследование имели массу тела в пределах первого коридора центильных таблиц оценки физического развития.

Всем детям был проведен расчет вероятной причины формирования недостаточности питания. В 92,5% случаев прогноз подтвержден. После проведения коррекционных мероприятий в соответствии с основной причиной недостаточности питания, получена положительная динамика в 87,5% случаев.

Разработанный нами способ определения ведущей причины недостаточности питания у детей удобен и прост в применении в условиях амбулаторного приема гастроэнтеролога или участкового педиатра. При наличии данных анамнеза и результатов доступных неинвазивных клинических исследований выяснение вероятной причины отставания в физическом развитии занимает менее минуты рабочего времени врача. Этот метод на догоспитальном этапе позволяет назначить лечение и скорректировать рацион питания маловесного ребенка, а значит избежать применения инвазивных и дорогостоящих методов обследования (ЭГДС, РРС с исследованием биоптатов) у большинства детей с недостаточностью питания.

В связи с эффективностью и простотой предложенного способа прогнозирования мы предлагаем включить его в алгоритм обследования детей с данной патологией (рис. 12).

5.3. Алгоритм наблюдения детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания

В итоге нашей работы, мы пришли к выводу, что дети с формирующейся недостаточностью питания требуют мультидисциплинарного подхода с привлечением к наблюдению за ними специалистов различного профиля (педиатра, невролога, гастроэнтеролога, аллерголога, психиатра).

Рис. 12. Алгоритм наблюдения детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания

Таким образом, если участковый педиатр, наблюдая за ребенком раннего и дошкольного возраста, обнаруживает замедление темпов прибавки массы тела и роста, аллергические высыпания на коже, функциональные нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта, ему рекомендовано провести расчет возможного возраста формирования недостаточности питания у ребенка.

При выявлении высокого риска формирования недостаточности питания у ребенка в ближайшем будущем, необходимо направить его на консультацию гастроэнтеролога специализированной поликлиники. На данном этапе доступно проведение необходимых неинвазивных методов диагностики: биохимического анализа крови, копрограммы, анализа кала на муцин, определение секреторного IgA в кале, бактериологического исследования кала, теста на лактазную недостаточность, определения уровня общего и специфических IgE.

Опираясь на полученные результаты исследований, с помощью нашего программного продукта гастроэнтеролог может провести расчет вероятной причины формирования недостаточности питания у ребенка и назначить необходимые лечебные мероприятия.

Кроме того, каждый ребенок с высоким риском формирования недостаточности питания должен быть осмотрен неврологом на предмет нарушений пищевого поведения, вследствие резидуальных явлений ППЦНС.

В случае определения отдаленных рисков формирования недостаточности питания, участковому педиатру рекомендуется провести оценку качественного и количественного состава рациона питания и дать родителям рекомендации по его коррекции. Допустимо назначение гипоаллергенной диеты ex juvantibus и коррекция состава кишечной микрофлоры. При отсутствии эффекта от проводимых мероприятий, нарастании дефицита массы тела ребенка необходимо направить на консультацию гастроэнтеролога и невролога для более детального обследования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

По данным РАМН 20% детей в Российской Федерации имеют дефицит массы тела [16, 93]. За последние десятилетия выявлены негативные тенденции в показателях физического развития детей. Установлено достоверное снижение темпов роста, уменьшение размеров и массы тела [16, 94, 97, 99]. При этом отсутствуют единые подходы к терминологии, оценке показателей физического развития, что затрудняет своевременную постановку диагноза и сказывается на качестве лечения [94].

Наша работа проведена в соответствии с поставленными целью и задачами. На основании ретроспективного анализа историй развития детей мы установили, что социальные факторы на данном этапе развития общества не приводят к формированию недостаточности питания, так как большинство детей с недостаточностью питания родились в благополучных полных семьях со средним и высоким уровнем доходов (80%).

Таким образом, исключив на начальном этапе исследования роль социальных факторов в развитии недостаточности питания, мы решили выяснить, причины формирования данного состояния у детей раннего и дошкольного возраста актуальные на сегодняшний день.

Опираясь на данные литературы [197, 207, 222], предположили, что недостаточность питания формируется на фоне заболеваний ЖКТ, приводящих к повышению потребностей в пищевых веществах или нарушению усвоения нутриентов. Для подтверждения этого предположения всем наблюдаемым детям провели комплексное клинико-лабораторно-инструментальное исследование состояния ЖКТ.

В результате, мы выясняли, что помимо патологии желудочно-кишечного тракта, ведущими причинами формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста являются аллергические заболевания и резидуальные явления ППЦНС.

Мы разделили наблюдаемых детей на три группы по ведущей причине ее формирования на основании характерных для каждой из них клинических, функциональных и морфологических особенностей. Это гастроинтестинальная пищевая аллергия (42,5%), резидуальные явления перинатального поражения ЦНС (33,3%) и нарушения микробиоты кишечника (24,2%).

Каждая этиологическая группа имела особенности патогенеза формирования недостаточности питания.

Если рассматривать механизм формирования недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста на фоне гастроинтестинальной пищевой аллергии, среди выявленных нами предикторов недостаточности питания, обращает на себя внимание раннее прекращение естественного вскармливания (OR=3,0; 95% ДИ [1,4÷6,3]). Тогда как, длительное кормление грудным молоком, согласно ряду исследований [40, 80, 117], способствует формированию толерантности к пищевым аллергенам. Начало прикорма с глютенсодержащих каш (OR=6,5; 95% ДИ [2,4÷16,9]) не соответствует современным рекомендациям ВОЗ и национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации [73] и сопровождается развititем аллергических заболеваний: атопического дерматита и гастроинтестинальных форм пищевой аллергии уже на первом году жизни [59, 73].

Кроме того важная роль в формировании пищевой толерантности отводится нормальной микробиоте кишечника [64, 106, 163]. Раннее прекращение грудного вскармливания, перенесенные кишечные инфекции изменяют состав кишечной микрофлоры, чем способствуют развитию гастроинтестинальной пищевой аллергии.

Качественный и количественный дефицит рациона питания у детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией обусловлен в первую очередь непереносимостью ряда продуктов питания (глютен, молоко, некоторые виды мяса), а также отсутствием полноценного расчета питания для ребенка на амбулаторном этапе.

Клинически гастроинтестинальная пищевая аллергия проявляется как синдром мальабсорбции: диареей (78%), метеоризмом (82%), что подтверждается и данными лабораторных и инструментальных методов обследования: стеаторея за счет жирных кислот (100%), обнаружение сывороточного белка в кале (100%). Для уточнения причинно значимых аллергенов всем детям было проведено определение уровня специфических IgE к пищевым аллергенам. Результаты наших тестов совпали с результатами многих зарубежных [126, 137, 143, 158, 212] и отечественных исследований [9, 23, 65, 77, 106]. Так на первом месте среди аллергенов оказалось коровье молоко (55,8%), на втором – куриное яйцо (26,7%), несколько реже определялась аллергия на пшеницу, цитрусовые и некоторые виды мяса.

Морфологическое исследование биоптатов постбульбарного отдела ДПК и прямой кишки подтверждает наличие гастроинтестинальной пищевой аллергии преобладанием в воспалительном инфильтрате эозинофильных лейкоцитов. Выявленные многочисленные прямые корреляционные связи между эозинофильной инфильтрацией слизистой ЖКТ, атрофическими изменениями в постбульбарном отделе ДПК, обнаружением сывороточного белка и жирных кислот в кале и выявлением лактазной недостаточности показывают, что механизм возникновения недостаточности питания на фоне гастроинтестинальной пищевой аллергии реализуется через развитие вторичного синдрома мальабсорбции.

Патогенез формирования недостаточности питания вследствие резидуальных явлений ППЦНС можно описать следующим образом. Патологическое течение беременности и родов, в частности преэклампсия(OR=5,9; 95% ДИ [2,69÷12,61]) и слабость родовой деятельности (OR=3,7; 95% ДИ [1,6÷8,4]), способствуют возникновению ППЦНС, а в будущем, и ее резидуальных явлений (OR=3,6÷8,2). Кроме того, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС часто в неонатальном периоде является причиной раннего перевода на искусственное вскармливание, что приводит к нарушению нормального формирования микрофлоры и пищевой толерантности

и лишает ребенка широкого спектра необходимых для нормального роста биологически активных веществ [40, 60].

Клинически ППЦНС и его резидуальные явления проявляются в первую очередь нарушениями пищевого поведения (снижение и избирательность аппетита) (100%), срыгиваниями (68%), что приводит к уменьшению объема съеденной пищи и соответственно снижению энергетической ценности рациона.

Для всех детей с резидуальными явлениями ППЦНС характерна дискоординация работы ЖКТ по результатам периферической электрогастроэнтерографии, так как вследствие гипоксически-ишемического поражения ЦНС нарушается вегетативная регуляция работы внутренних органов [98].

У всех детей с недостаточностью питания на фоне РЦОН при ректосигмоскопии обнаружен проктосигмоидит, а у 12,5% детей - при морфологическом исследовании биоптатов ДПК выявлена атрофия ворсин. Важнейшей защитной реакцией ребенка в условиях гипоксии является централизация кровотока, и ухудшение кровоснабжения внутренних органов, что в свою очередь, приводит к гипоксическому повреждению слизистой желудочно-кишечного тракта, развитию атрофических изменений слизистой ДПК, нарушению всасывания и развитию стойкого дисбактериоза [82].

Механизм формирования недостаточности питания в группе детей с нарушениями микробиоты имеет в основе неоднократно перенесенные острые кишечные инфекции (OR=4,4; 95% ДИ [1,8÷10,4]. На фоне ослабления иммунной системы после перенесенной кишечной инфекции (лейкопении, лимфопении, при относительном снижении уровня иммуноглобулина G) создаются условия для роста условно-патогенной микрофлоры в кишечнике [1, 82]. Другие выявленные нами предикторы недостаточности питания (неврологические нарушения, патологическое течение беременности и родов, нарушения в питании на первом году жизни) также вносят свой вклад в нарушение микробиоценоза кишечника детей.

Такие, характерные для этой группы детей, клинические проявления, как метеоризм (79%), боли в животе (100%), диарея (86%) приводят и к снижению аппетита и к исключению из рациона питания ряда продуктов в связи с их непереносимостью (молоко, сырые овощи и фрукты). Таким образом, рацион питания детей с нарушениями микробиоты кишечника оказывается дефицитным по основным пищевым ингридиентам и энергетической ценности.

По данным лабораторных и инструментальных методов обследования для данной группы детей характерно определение высокого уровня секреторного IgA в кале, муцина, йодофильной флоры, массивный рост условно-патогенной флоры, что отражает течение местного воспалительного процесса, обусловленного нарушением микробиоты кишечника. Выявление у половины детей с нарушением микробиоты лактазной недостаточности соответствует данным литературы о том, что перенесенные кишечные инфекции способны провоцировать развитие ранее скрытой лактазной недостаточности [1, 82, 92]

Эндоскопическое обследование подтверждает наличие у всех детей с недостаточностью питания на фоне нарушения микробиоты кишечника наличие катарального проктосигмоидита с лимфоплазмоцитарных характером инфильтрата при морфологическом исследовании.

Безусловно, у многих детей с недостаточностью питания имеет место сочетание вышеуказанных факторов, однако в большинстве случаев один из них является ведущим и определяет тактику ведения больного.

Наши исследования показали, что более половины детей начинают отставать в физическом развитии уже на первом году жизни. Это подчеркивает роль ежемесячной оценки антропометрических показателей и необходимость своевременного прогнозирования участковым педиатром вероятных сроков формирования недостаточности питания.

На основании проведенных исследований нами разработан способ прогноза, позволяющий определить сроки формирования недостаточности питания. Определены наиболее информативные диагностические критерии формирования недостаточности питания математическим методом

дискриминантного анализа. Составленная математическая модель позволяет прогнозировать вероятные сроки формирования недостаточности питания на основании анамнеза и амбулаторных методов обследования. Чувствительность метода в зависимости от анализируемой возрастной группы составила от 80 до 95%, специфичность 90-99%. Этот способ прогноза призван помочь участковым педиатрам выделить среди детей группу риска по формированию недостаточности питания для более тщательного наблюдения, коррекции рациона питания и своевременного углубленного обследования.

В процессе исследования мы обратили внимание, что результаты некоторых неинвазивных методов диагностики (определение растворимых белков в кале, секреторного иммуноглобулина А в копрофильтрате, аллергологического обследования) имели прямые корреляционные связи с данными эндоскопических методов обследования. На основании чего, мы предположили, что возможно прогнозирование ведущей причины недостаточности питания на основании данных анамнеза и доступных на амбулаторно-поликилиническом этапе неинвазивных методов диагностики.

Для подтверждения нашего предположения мы проанализировали методом дискриминантного анализа, только данные анамнеза и неинвазивных методов диагностики. В результате мы выявили 13 наиболее информативных признаков и разработали математическую модель, позволяющую определить ведущую причину недостаточности питания без применения эндоскопических методов обследования и необходимости госпитализации ребенка в специализированное гастроэнтерологическое отделение.

Чувствительность данного метода составила 89,6-96%, специфичность 95-98,5% в зависимости от ведущей причины формирования недостаточности питания.

Для упрощения применения данной модели на практике мы разработали программный продукт (макрос для Microsoft Office Excel), выполняющий математическую обработку данных вместо врача и внедрили его в работу гастроэнтерологов МАУ ДГКБ№9.

Разработанный нами алгоритм обследования обеспечивает мультидисцирлинарный подход к ведению детей раннего и дошкольного возраста с недостаточностью питания с привлечением специалистов различного профиля и включает в себя применение в практике участкового педиатра расчета вероятных сроков формирования недостаточности питания. Способ прогнозирования ведущей причины недостаточности питания используется специалистом-гастроэнтерологом на амбулаторно-поликлиническом этапе и в большинстве случаев позволяет избежать госпитализации в специализированное гастроэнтерологическое отделение и применения инвазивных методов диагностики.

ВЫВОДЫ

1. Недостаточность питания у детей раннего и дошкольного возраста формируется под влиянием многих факторов: патологического течения антенатального и интранатального периодов (OR=5,9; 95% ДИ [2,69÷12,61]), последствий перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы (OR=4,7; 95%ДИ [1,7÷12,7]), малой продолжительности естественного вскармливания (OR=3,0; 95%ДИ [1,4÷6,3]) , нарушения сроков и порядка введения прикормов (OR=6,5; 95%ДИ [2,4÷16,9]), сопутствующих заболеваний, в том числе и аллергической природы (OR=8,2; 95%ДИ [2,4÷28,2]).

2. Выявленный дефицит по качественному и количественному составу рациона питания детей с недостаточностью питания, обусловлен непереносимостью ряда продуктов, нарушениями пищевого поведения, вследствие резидуальных явлений перинатального поражения центральной нервной системы и функциональными нарушениями кишечника.

3. Нарушения функционального состояния кишечника у детей с недостаточностью питания характеризуются воспалительными изменениями (36,7%), повышенной проницаемостью кишечной стенки (48,3%) , нарушением местного иммунитета (62,5%), микробиоты (70,8%), лактазной недостаточностью (46,4%), расстройствами моторики верхних и нижних отделов ЖКТ (100%).

4. Морфологические изменения слизистой оболочки верхних отделов кишечника характеризуются наличием лимфоплазмоцитарной инфильтрации (100%), атрофической дуоденопатией (42,5%), эозинофильной инфильтрацией (53,3%), ультраструктурными изменениями (100%). При эндоскопическом исследовании дистальных отделов кишечника выявлялся катаральный проктосигмоидит (95,8%), эрозивный проктосигмоидит (4,2%), лимфоплазмоцитарная инфильтрация (40,8%), эозинофильная инфильтрация (59,2%).

5. Ведущими причинами, приводящими к развитию недостаточности питания у детей раннего и дошкольного возраста, являются: гастроинтестинальная пищевая аллергия (42,5%), резидуальные явления ППЦНС (33,3%), нарушения микробиоты кишечника (24,2%).

6. Предложенные информативные клинические и лабораторные признаки позволяют прогнозировать сроки формирования недостаточности питания и ее ведущую причину в амбулаторно-поликлинических условиях. Разработанный алгоритм обеспечивает дифференцированный подход к наблюдению за детьми с недостаточностью питания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В амбулаторно-поликлинических условиях среди детей раннего возраста необходимо выделять группу риска по формированию недостаточности питания. К ним относятся: дети с перинатальными поражениями ЦНС средней и тяжелой степени, дети, рано переведенные на искусственное вскармливание, дети с дисфункциями кишечника и аллергическими проявлениями.

2. При замедлении темпов физического развития ребенка участковому педиатру следует проводить расчет возможного возраста формирования недостаточности питания.

3. При выявлении риска формирования недостаточности питания рекомендуется направлять детей к гастроэнтерологу для обследования на догоспитальном этапе и расчета вероятной причины недостаточности питания для определения дифференцированной тактики наблюдения за детьми в соответствии с разработанным алгоритмом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, Н. А. Особенности терапии больных с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника / Н.А. Агафонова, Э.П. Яковенко, А.Н. Иванов [и др.] // Фарматека. – 2011. - №15. – С. 50–55.

2. Алгоритмы дифференциальной диагностики целиакии, хронического энтерита, гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей / Е.И. Шабунша, Л.Н. Варначева, О.А. Глушкова, С.В. Горник.- Нижний Новгород.- 2007. - 15 с.

3. Александрович, Ю.С. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей / Ю.С. Александрович, И.В. Александрович, К.В. Пшениснов // Вестник интенсивной терапии. – 2015 .- №3 .- С. 24-32.

4. Алексеева, А.А. Пищевая аллергия к глютену. Современная диетотерапия / А. А. Алексеева, Л. С. Намазова-Баранова, С. Г. Макарова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т.13, №5. – С. 71-75.

5. Аруин, Л.И. Клиническая морфология энтеропатий / Л. И. Аруин // Вестн. РАМН. -1994. -№5. -С.32-38.

6. Аруин, Л.И. Слизистая оболочка тощей кишки при аллергии к белку злаковых / Л. И. Аруин, И.И. Балаболкин, О.А. Субботина [и др.] // Арх. Патологии. -1992. -Т.54, № 6. - С.20.

7. Аскерко, Т.Г. Особенности роста и развития детей дошкольного возраста в зависимости от витаминного статуса : дис. … к-та мед. наук : 14.00.09 защищена 30.08.2007 / Аскерко Татьяна Геннадьевна; Смоленская гос. мед. акад. – Смоленск, 2007. - 161 с.

8. Атопический дерматит и инфекции кожи у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России: Пособие для врачей. - М., 2010 . - 104 с.

9. Баранов, А.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей / А.А. Баранов, И.И. Балаболкин, О.А. Субботина .– Москва, «Династия», 2002. - 172 с.

10. Батурин, А.К. Программирование питанием: питание детей старше года / А.К. Батурин, Э.Э. Кешабянц, А.М. Сафронова [и др.] // Педиатрия . - 2013. –Т. 92, № 2 . – С.92-95.

11. Батурин, А.К. Разработка системы оценки характера структуры питания и пищевого статуса населения России: Автореф. дис. д-ра мед. наук. 14.00.07: защищена 1998 / Батурин Александр Константинович; Институт питания Рос. АМН. Москва, 1998.-45 с.

12. Белоусова, Т. В. Оценка клинической эффективности и переносимости новой молочной смеси на основе козьего молока // Лечащий Врач. 2014. - № 6. - С. 87–88.

13. Бельмер, С.В. Концепция пищевого программирования: общие положения и частные примеры / С.В. Бельмер // Лечащий врач. – 2015. - №2. – С. 78-81.

14. Беляева, И.А Кишечные колики у новорожденных и грудных детей: от вопросов, диагностики к дифференцированной коррекции / И.А. Беляева // Вопросы современной педиатрии. - 2011. - № 10(2). - С. 137-140.

15. Бехало, В.А. Характер взаимодействия бактерий-комменсалов с факторами иммунитета при некоторых синдромах хронического воспаления кишечника / В.А. Бехало, В.М. Бондаренко, Е.В. Сысолятина // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 216-219.

16. Бобрищева-Пушкина, Н.Д. Физическое и психическое развитие детей и подростков как показатель состояния здоровья / Н.Д. Бобрищева–Пушкина, Л.Ю. Кузнецова, А.А. Силаева [и др.] // Практика педиатра. — 2008. — № 3. — С. 36-40.

17. Бобровицкая, А.И. Актуальные вопросы острых кишечных инфекций в последние годы / А.И. Бобровицкая, Т.А. Беломеря, А.Н. Данилюк и др. // Актуальная инфектология – 2014. – № 2. – С. 21-27.

18. Бондаренко, В.М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов / В.М. Бондаренко // Фарматека. – 2010. – № 2. – С. 26–32.

19. Боровик, Т.Э. Отношение педиатров и родителей к питанию детей в возрасте 1–3 лет: результаты пилотного анкетирования в городах Центрального федерального округа Российской / Т.Э. Боровик, И.М. Гусева, Н.Н. Семенова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т.15, №4. – С. 358-363.

20. Ботина, С.Г. Молекулярно-генетические характеристики и пробиотический потенциал бактерий рода Lactobacillus / С.Г. Ботина, Н. Ю. Ивашкина, И.В. Маев // Молекулярная медицина. - 2011. - № 2. - С. 53–57.

21. Боткина, А.С. Пищевая аллергия у детей: современный взгляд на проблему / А.С. Боткина // Лечащий врач. – 2012 .- №6. – С. 33-36.

22. Брагин, А.О. Компьютерный анализ взаимосвязи аллергенности микроорганизмов и среды их обитания / А.О. Брагин, П.С. Деменков, Е.С. Тийс // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2012. - Том 16, № 4/1. – С. 784-791.

23. Брагин, А.О. Предсказание аллергенности белков с использованием информации о конформационных пептидах/ А.О. Брагин, П.С. Деменков, В.А. Иванисенко // Вавилов. журн. генет. и селекции. - 2011. - Т. 15, № 3. - С. 462–468.

24. Булатова, Е.М. Пробиотики: клинические и диетологические аспекты применения / Е.М. Булатова, Н.М. Богданова, Е.А. Лобанова [и др.] // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2010. – № 3. – С. 84-91.

25. Варламов, Е. Е. Клинико-иммунологическая характеристика больных с поливалентной пищевой аллергией в обосновании назначения аминокислотных смесей /Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура, Т.С. Окунева // Российский аллергологический журнал. – 2012. - №1. – С. 84–88.

26. Василевская, С.А. Мальнутриция: верифекация, антропометрические и лабораторные характеристики / С.А. Василевская, Ю.Х. Мараховский, В.П. Калачик // Проблемы здоровья и экологии. – 2009.- №2.- С.66-74.

27. Волкова, Е.А. Заболевания желудочно-кишечного тракта на фоне пищевой аллергии у детей раннего и дошкольного возраста, совершенствование диагностики и терапии : дис. … д-ра мед. наук : 14.00.09: защищена 2004 /

Волкова Елена Альбертовна; Нижегород. НИИ гастроэнтерологии.- Нижний Новгород, 2004 .- 264 с.

28. Волкова, Н.Н. Кишечные инфекции: этиология, клиника, лечение / Н.Н. Волкова // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 6. – С. 376-380.

29. Володина, Н.А. Обоснование применения метаболических средств в комплексном лечении гипотрофии у детей раннего возраста: дис. . канд. мед. наук : 14.00.09: защищена 2009 / Н.А. Володина ; Самарский гос. мед. университет. - Самара, 2009. - 119 с.

30. Григорович, М.С. Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации : дис. … д-ра мед. наук : 14.01.09: защищена 30.09.2011 / Григорович Марина Сергеевна; Центр. НИИ эпидемиологии. - Москва, 2011 .- 282 с.

31. Григорьева, Н.А. Оценка эффективности гипоаллергенной молочной смеси в диетопрофилактике пищевой аллергии у детей раннего возраста / Н.А. Григорьева, Н.В. Саввина // Лечащий врач. – 2012. – №8. – С.32-34.

32. Громова, О. А. Молекулярные механизмы воздействия метаболических пребиотиков на выживание позитивной микрофлоры / О.А. Громова, И. Ю. Торшин, А.Ю. Волков [и др.] // Лечащий врач. – 2013. - №6. – С. 79–83.

33. Гусева, И.М. Характеристика питания детей в возрасте 12–36 месяцев, проживающих в условиях мегаполиса России / И.М. Гусева, Т.Э. Боровик, А.В. Суржик [и др.] // Вопросы питания. – 2014. - Т.83, №3. – С.71-72.

34. Данилюк, О.А. Опыт фитотерапии вегетативной дисфункции в практике детской поликлиники / О. А. Данилюк // Лечащий врач. - 2010. - №4. - С. 39-41.

35. Детское питание : руководство для врачей / Под ред. В.А.Тутельяна, И.Я. Коня. - М.: МИА, 2009. - 952 с.

36. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / Под ред. А. А. Баранова. - М.: ПедиатрЪ, 2014. - 48 с.

37. Дубровская, М.И. Синдром мальабсорбции. Клинические случаи из амбулаторной практики / М.И. Дубровская, А.С. Боткина, Н.В. Давыденко // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т.14, №3. – С. 402-407.

38. Жерносек, В.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии у детей / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова // Медицинские новости, 2008 .- №6 .- С. 33-40.

39. Захарова, И.Н. Дефицит микронутриентов у детей дошкольного возраста / И.Н. Захарова, Н.Г. Сугян, Ю.А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 63-70.

40. Захарова, И.Н. Последствия неправильного вскармливания детей / И.Н. Захарова, Е.В. Лыкина // Вопросы современной педиатрии .- 2007 . - №1 .- С.40–46.

41. Звонкова, Н.Г. Возможности использования сухих молочных напитков в питании детей старше одного года / Н.Г. Звонкова, Т.Э. Боровик, Н.Н. Семенова [и др.] // Вопросы современной педиатрии, 2014.-N 4.- С.96-101.

42. Кармова, Э.Л. Состояние обмена белка в кишечнике у детей первого года жизни с острыми кишечными инфекциями : автореф. дис. ... канд. мед.наук : спец. 14.00.10: защищена 2005 / Кармова Эльвира Леонидовна ; [Кабард.-Балк. гос. ун-т им. Х.М. Бербекова]. – Нальчик, 2005. – 20 с.

43. Карсыбекова, Л.М. Морфофункциональные изменения тонкой кишки у детей с пищевой аллергией : автореф. дис. … канд.мед.наук: 14.00.09: защищена 1989 / Карсыбекова Лейла Мауленовна. - М.; 1989. -25 с.

44. Клиническая диетология детского возраста : руководство для врачей / Под ред. Т.Э. Боровик, К.С. Ладодо. - М.: Медицина, 2008. - 606 с.

45. Клиническая нутрициология / И.Е. Хорошилов, П.Б. Панов: под ред. А.В. Шаброва. — СПб.: ЭЛБИ-СПб. - 2009. — 284 с.

46. Клиническое обследование здоровых и больных детей : руководство для врачей / Под ред. А.М. Чередниченко, Н.А. Хрущёвой, С.Ю. Захаровой, Г.С. Кокоулина. – Екатеринбург, изд-во УГМА, 2003. - 338с.

47. Ковтун, О.П. Избранные лекции по неврологии детского возраста / О.П. Ковтун, О.А. Львова. - Екатеринбург, изд-во УГМА, 2009. – 535 с.

48. Комарова, О.Н. Недостаточность питания у детей раннего возраста: патогенез, диагностика, диетологическая коррекция / О.Н. Комарова, А.И. Хавкин // Лечащий врач .-2014. - №9. - С. 56-62.

49. Комарова, О.Н. Причины отказа от приема пищи у детей раннего возраста: дифференциально-диагностический поиск и способы коррекции / О.Н. Комарова, А.И. Хавкин // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13, №3. – С. 69-72.

50. Копанев, Ю.А. Взаимосвязь функции местного иммунитета и микробиоценоза кишечника, возможности иммунокоррекции дисбактериоза / Ю.А. Копанев // Лечащий врач .- 2009 .- №9. – С. 66-69.

51.Косенко, П.М. Основы электрофизиологической оценки моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника в клинической практике / П.М. Косенко, С.А. Вавринчук // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 111-114.

52. Кучерявый, Ю.А. Синдром избыточного бактериального роста / Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 5. – С. 63–68.

53. Кучумова, С.Ю. Физиологическое значение кишечной микрофлоры / С.Ю. Кучумова, Е.А. Полуэктова, А.А. Шептулин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. - Т.21. - №5. - С.17-27.

54. Лаврова, Т.Е. Проявления глютеновой непереносимости у детей : дис. … к-та мед. наук : 14.00.09: защищена 2006 / Лаврова Татьяна Евгеньевна; РАМН ГУ НЦЗД .- Москва, 2006. – 126 с.

55. Ладодо, К.С. Формирование правильного пищевого поведения / К.С. Ладодо, Т.Э. Боровик, Н.Н. Семенова [и др.] // Лечащий врач. – 2009. - №1. -9-13.

56. Лебедев, А.Г. К проблеме сроков и последовательности введения прикорма в национальной программе вскармливания детей первого года жизни / А.Г. Лебедев // Лечащий врач .- 2010 .- №10 .- С. 76-82.

57. Липатова, Е.С. Гипотрофия у детей: клинико-метаболические критерии диагностики : дис. … к-та мед. наук : 14.01.08: защищена 08.10.2011 / Липатова Елена Сергеевна ; Самарский гос. мед. университет. - Самара, 2011. - 156 с.

58. Лишке, Д.В. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей дошкольного возраста: совершенствование методов диагностики и профилактики : дис. … к-та мед. наук : 14.00.09: защищена 2009/ Лишке Дина Валентиновна; Пермская гос. мед. акад. им. Е.А. Вагнера. - Пермь, 2009. - 179 с.

59. Лукоянова, О.Л. Оптимальные сроки начала введения прикорма доношенным детям на исключительно грудном вскармливании: результаты обсервационного исследования / О.Л. Лукоянова, Т.Э. Боровик, В.А. Скворцова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, №4. – С. 371-378.

60. Лукушкина, Е.Ф. Особенности роста и углеводного обмена детей – последствия вскармливания неадаптированными молочными продуктами / Е.Ф. Лукушкина, О.К. Нетребенко, А.П. Дурмашкина [и др.] // Эксп. и клин. гастроэнтерология. – 2010. -№1. – С. 41–47.

61. Лялюкова, Е.А. Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: роль постпрандиальных гемодинамических нарушений, подходы к терапии / Е.А. Лялюкова, Г. И. Нечаева, М. А. Ливзан и др. // Лечащий врач.- 2015 .-№3 .- С. 65-67.

62. Маев, И.В. Заместительная ферментная терапия экзокринной панкреатической недостаточности различными препаратами панкреатина: ретроспективное фармакоэкономическое исследование / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Оганесян Т.С. [и др.] // Фарматека .- 2010 .- №10 .- С. 68-75.

63. Мазанкова, Л.Н. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Л.Н. Мазанкова // Детские инфекции. – 2010. – № 3. – С. 65-70.

64. Макарова, С.Г. Кишечный микробиоценоз, пищевая толерантность и пищевая аллергия. Современное состояние проблемы /С. Г. Макарова, М. Н.

Болдырева, Т. Е. Лаврова // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13, №3. – С. 21-29.

65. Макарова, С.Г. Пищевая аллергия: стратегия и тактика ведения больных с точки зрения доказательной медицины / С.Г. Макарова, Е.А. Вишнева, Т.Е. Лаврова // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т.13, №6. – С. 46-51.

66. Маланичева, Т.Г. Гастроинтестинальная аллергия у детей / Т. Г. Маланичева, Н. В. Зиатдинова, С. Н. Денисова // Лечащий врач .- 2014 .-№ 8. С. 57.

67. Мануйлова, Т.П. Особенности питания детей, страдающих или предрасположенных к анемии / Т.П. Мануйлова, Н.В. Потрясов, А.М. Патиева // Молодой ученый. — 2014. — №8. — С. 210-214.

68. Мачарадзе, Д.Ш. Атопический дерматит и пищевая аллергия. Что общего? / Д.Ш. Мачарадзе // Лечащий врач. – 2013. - №5. – С.46-52.

69. Маянская, И.В. Неиммунные и иммунные механизмы, участвующие в развитии хронических воспалительных заболеваний кишечника / И.В. Маянская, А.Н. Маянский // Вопр. диагностики в педиатрии. – 2013. – № 4. – С. 14-23.

70. Метелкин, И.А. Фармакоэкономический анализ проведения нутриционной поддержки в условиях современного здравоохранения в России / И.А. Метелкин, Р.И. Ягудина // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.- 2013 .- Т.6, №4.- С.46-52.

71. Микертумов, Б.Е. Клиническая психиатрия раннего детского возраста /Б.Е. Микертумов, Кощавцев А.Г., Гречаный С.В. – Санкт-Петербург : Питер, 2001. – 256 с.

72. Моисейкова, Е.Л. Особенности питания детей первых лет жизни. Проблемы и решения /Е.Л. Моисейкова // Лечащий врач.- 2016.- №6. - С. 49-53.

73. Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации / Под ред. А.А. Баранова, В.А. Тутельяна. - М., ПедиатрЪ, 2010. - 86 с.

74. Нетребенко, О.К. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2013. – Т.92, №1. - С. 85-94.

75. Неудахин, Е.В. Характер нарушений энергообмена клетки при хроническом стрессе у детей / Е.В. Неудахин, И.Г. Морено, Е.Н. Гурьева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2012.-№57(4/2).- С. 112-118.

76. Неудахин, Е.В. Целесообразность использования препаратов карнитина при лечении хронических расстройств питания у детей / Е.В. Неудахин // Практика педиатра. - 2015.- №2. - С. 29-34.

77. Новик, Г.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей / Г.А. Новик, М.А.Ткаченко // Лечащий врач .- 2012 .- №1 .- С.16-24.

78. Новик, Г.А. Пищевая аллергия у детей раннего возраста / Г.А. Новик // Лечащий врач. – 2011. - №4. – С. 54–61.

79. Новик, Г.А. Стратегия формирования толерантности у детей с пищевой аллергией / Г.А. Новик // Вопросы современной педиатриию – 2015. – Т.14, №1. – С. 70-78.

80. Новик, Г. А. Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока / Г.А. Новик // Лечащий врач. – 2014. - №6. – С. 55–61.

81. Оценка физического развития детей и подростков : методическое пособие / Под ред. В.В. Кривонищенко. – Екатеринбург, изд-во УГМА, 2007.-117 с.

82. Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.1.-1024 с.

83. Пищевая аллергия: руководство для врачей / Под ред. А. А. Баранова. - М.: Педиатръ, 2013. - 48 с.

84. Пищевая аллергия. Серия «Болезни детского возраста от А до Я» / Под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой- Барановой, Т. Э. Боровик [и др.]. - М., 2013. - 160 с.

85. Полуэктова, Е.А. Патогенетическое значение изменений кишечной микрофлоры у больных с синдромом раздраженного кишечника и возможности их коррекции / Е.А. Полуэктова, С.Ю. Кучумова, О.С. Шифрин [и др.] //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, №3. – С. 89-97.

86. Полуэктова, Е.А. Современные методы изучения микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека / Е.А. Полуэктова, О.С. Ляшенко, О.С. Шифрин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, №5. – С. 85-91.

87. Ревякина, В.А. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления / В.А. Ревякина // Лечащий врач .-2013 .- №8 .- С. 55-60.

88. Романцов, М.Г. Коррекция иммунных нарушений, терапия кишечных инфекций и дисбиоза у детей (клинический обзор) / М.Г. Романцов, О.В. Тихомирова // Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – № 5/6. – С. 41-49.

89. Руководство по питанию детей раннего и старшего возраста / Под ред. Н.Е. Санниковой. – Екатеринбург: УГМУ, 2016. - 56 с.

90. Саванович, И. И. Нарушение толерантности к глютену и казеину у детей с расстройствами аутистического спектра: обзор литературы / И. И. Саванович, И. Г. Третьяк //Психиатрия, психотерапия и клиническая психология .-2015.-№1. - С.106-113.

91. Саванович, И.И. Лактазная недостаточность у детей и подростков / И.И. Саванович // Репродуктивно здоровье в Белоруссии.-2010 .- №3 .- С.95-104.

92. Симаненков, В.И. Интерес к проблеме постинфекционного синдрома раздраженного кишечника растет / В.И. Симаненков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. - 2008. - Т. 1, № 4. - С. 266–268.

93. Скворцова, В.А. Нарушения питания у детей раннего возраста / В.А. Скворцова, О.К. Нетребенко, Т.Э. Боровик // Лечащий врач. – 2011. -№1.- С. 35-38.

94. Скворцова, В.А. Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции / В.А. Скворцова, М.И. Баканов, Т.Э. Боровик // Вопросы современной педиатрии. – 2011. -№10.- С. 119-124.

95. Скворцова, В.А. Научное обоснование схемы введения прикорма, изложенной в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Часть I / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.К. Нетребенко [и др.] // Вопросы современной педиатрии .- 2011.-N 6.- С.128-136.

96. Скворцова, В.А. Научное обоснование схемы введения прикорма, изложенной в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Часть II / В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, О.К. Нетребенко [и др.] // Вопросы современной педиатрии . - 2012.-N 4.- С.158-166.

97. Скоблина, Н.А. Физическое развитие детей, находящихся в различных социальных условиях / Н.А. Скоблина // Российский педиатрический журнал .- 2008. - № 3. - С. 29-31.

98. Смирнова, Г.О. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике: пособие для врачей / Г.О. Смирнова, С.В. Силуянов: под ред. В.А. Ступина. – М.: 2009. – 20 с.

99. Сорвачева, Т.Н. Недостаточность питания у детей раннего возраста. Принципы нутритивной поддержки / Т.Н. Сорвачева, Т.А. Евдокимова, Е.А. Пырьева [и др.] // Российский педиатрический журнал. - 2015 . - №2 . - С. 47-53.

100. Студеникин, В.М. Нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом / В.М. Студеникин, А.А. Букш // Лечащий врач. – 2016. - №9. – С. 68-71.

101. Суржик, А.В. Результаты эпидемиологического исследования характера и особенностей питания детей в возрасте 6-36 месяцев в Российской Федерации. Часть I / А.В. Суржик, Т.Э., И.Н. Захарова [и др.] //Вопросы современной педиатрии. - 2013.-N 1.-С.30-36.

102. Тертычный, А.С. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий / А.С. Тертычный, А.И. Андреев, К. Гебоэс // Арх. патологии. – 2011. – № 1. – С. 40-47.

103. Тертычный, А.С. Трудности морфологической диагностики воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий у детей / А.С. Тертычный, П.В. Шумилов, Ю.Г. Мухина и др. // Эксперим. и клинич. гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 48-52.

104. Торшин, И. Ю., Громова О. А. 25 мгновений молекулярной фармакологии / И. Ю. Торшин, О.А. Громова. - М.: А-Гриф, 2012. - 678 с.

105. Тутельян, В.А. Оценка состояния питания и пищевого статуса детей грудного и раннего возраста в Российской Федерации / В.А. Тутельян, А.К. Батурин, И.Я. Конь [и др.] // Вопр. питания. – 2010. -№6. – С. 57–63.

106. Украинцев, С.Е. Профилактика аллергии: от иммунологии беременности до вскармливания детей первых месяцев жизни / С.Е. Украинцев // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т.15, №6. – С. 604-609.

107. Урсова, Н.И. Дисбактериозы кишечника в детском возрасте: инновации в диагностике, коррекции и профилактике / Н.И. Урсова. - М., 2013. - 328 с.

108. Урсова, Н.И. Дисбактериозы кишечника у детей: особенности пробиотикотерапии / Н.И. Урсова // Российский медицинский журнал. – 2013. - №8. – С. 89-94.

109. Успенский, Ю.П. Питание и интеллект /Ю.П. Успенский, А.В. Шабров //Вопросы питания. – 2014. - Т.83, №3. – С.36-37.

110. Фрицше, Р. Профилактика аллергии к белкам коровьего молока путем индукции пищевой толерантности гипоаллергенными детскими смесями / Р. Фрицше // Вопросы современной педиатрии. – 2010 . - № 3. - С. 21-24.

111. Хавкин, А. И. Микрофлора и развитие иммунной системы / А.И. Хавкин // Детская гастроэнтерология. – 2010. – Т. 4, №3. – С. 34–37.

112. Хавкин, А. И. Микрофлора пищеварительного такта / А.И. Хавкин. - М.: ФСП, 2012. - 424 с.

113. Хавкин, А.И. Продукты метаболизма кишечной микрофлоры: возможна ли избирательная коррекция? / А.И. Хавкин, О.Н. Комарова // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т.14, №2. – С. 212-219.

114. Черных, С.П. Физическое развитие и состав тела российских детей по данным биоимпедансного обследования в центрах здоровья / С.П. Черных, С.Г. Руднев, Д.В. Николаев [и др.] // Вопросы питания. – 2014. - Т.83, №3. – С.45-46.

115. Чугунова, О.Л. Корреляция динамики массы тела и активности митохондриальных ферментов у недоношенных детей различного гестационного возраста /О.Л. Чугунова, С.В. Думова, А.С. Фоктова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. - №57. – С. 14-18.

116. Шавров, А.А. (мл.). Современные методы эндоскопической диагностики и лечения болезней верхнего отдела пищеварительного тракта у детей /А.А. Шавров (мл.), А.Ю. Харитонова, А.А. Шавров // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т.14, №4. – С.497-502.

117. Шульпекова, Ю.О. Кишечный микробиом как особый орган / Ю.О. Шульпекова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2014. - Т.24. - №6. - С.82-88.

118. Юрьев, В. В. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков / В.В. Юрьев. - СПб.: «СпецЛит». - 2014. - 143 с.

119. Arkwright, P. Management of Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis / P. Arkwright , C. Motala, H. Subramanian [et al.] // Ibid. – 2013. -№1. – P. 142–151. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2012.09.002

120. Barrett, T. BioProject and BioSample databases at NCBI: facilitating capture and organization of metadata / T. Barrett, K. Clark, R. Gevorgyan [et al.] // Nucl. Acids Res. - 2012. - V. 40. – P. 57–63. doi: 10.1093/nar/gkr1163. Epub 2011 Dec 1.

121. Benson, D.A. GenBank / D.A. Benson, I. Karsch-Mizrachi, D.J. Lipman // Nucl Acids Res. - 2011. - V. 39. – P. 32–37. PMID: 10592170 PMCID: PMC102453.

122. Bercik, P. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication / P. Bercik, A.J. Park, D. Sinclair // Neurogastroenterol Motil. – 2011. – Vol. 23, №12. – P.1132-9. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01796.

123. Bercik, P. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice / P. Bercik, E. Denou, J. Collins [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141, №2. – P. 599-609. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.052

124. Bhutta, Z.A. Micronutrient needs of malnourished children / Z.A. Bhutta // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.- 2008.- V. 11, № 3.- P. 309–314. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282fbf5a0.

125. Bukharin, O. V. Microbial «friend-foe» identification in human intestine microsymbiocenosis / O.V. Bukharin, N.B. Petrunova // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. – 2011. - №6. – P. 46–51.

126. Bures, J. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures, J. Cyrany, D. Kohoutova [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16. – P. 2978–2990. doi: 10.3748/wjg.v16.i24.2978. PMCID: PMC2890937

127. Burks, A. ICON: Food allergy / A. Burks, M. Tang, S. Sicherer [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2012. - №129. - P. 906–920. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.001. Epub 2012 Feb 23.

128. Butte, N. Nutrient intake of US infants, toddlers and preschoolers meet or exceed dietary references intakes / N. Butte, M.K. Fox, R. Briefel // J. Am. Diet. Assoc. – 2010. -№110. – P. 27–37. doi: 10.1016/j.jada.2010.09.004.

129. Caubet, J.-Ch. Evaluation of food Allergy in patients with atopic dermatitis / J.-Ch. Caubet , M. Boguniewicz, Ph. Eigenmann // J Allergy Clin. Immunology: In Practice. – 2013. -№1. P. 22–28. doi: 10.1016/j.jaip.2012.11.005. Epub 2012 Dec 27.

130. Carruth, B. Prevalence of Picky Eaters among Infants and Toddlers and Their Caregivers' Decisions about Offering a New Food / B. Carruth, P. Ziegler, A. Gordon et al. // J Am Diet Assoc .- 2004 .-№104 .- P. 57-64. DOI: 10.1016/j.jada.2003.10.024. PMID: 14702019.

131. Celakovska, J. The effect of hypoallergenic diagnostic diet in adolescents and adult patients suffering from atopic dermatitis / J. Elakovska, K. Ettlerova, K. Ettler [et al.] // Indian J Dermatol. -2012. -№57. – P. 428–433. DOI: 10.4103/0019-5154.103065.

132. Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust 2010, Screening Tool for Assessment of Malnutrition in Paediatrics (STAMP) instruction. http://www. stampscreeningtool. org/data/pdfs/stamp.

133. Chatoor, I. Diagnosis and Treatment of Feeding Disorders in Infants, Toddlers, and Young Children / I. Chatoor. - Washington, DC: Zero to Three, 2009. - 256 p. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S1056-4993(01)00002-5.

134. Cornelio-Nieto, J.O. The effects of protein-energy malnutrition on the central nervous system in children / J.O. Cornelio-Nieto // Rev. Neurol. - 2007.- №44. - P.71-74. PMID: 17347950.

135. Cryan, J.F. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior / J.F. Cryan, T.G. Dinan // Nat Rev Neurosci. – 2012. – Vol. 13, №10. – P. 701-12. doi:10.1038/nrn3346.

136. Diaz Heijtz, R. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior / R. Diaz Heijtz, S. Wang, F. Anuar // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2011. – Vol. 108, №7. – P. 3047-52. doi: 10.1073/pnas.1010529108. PMCID: PMC3041077.

137. Dore, O. Hot topics in gut microbiota / O. Dore, M. Simren, L. Buttle [et al.] // United European Gastroenterol J. – 2013. - №5. – P. 311-8. doi: 10.1177/2050640613502477. PMCID: PMC4040776.

138. Eigenmann, P. A. Testing children for allergies: why, how, who and when: an apdated statement of the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI-clements von pirquet foundation / P. A. Eigenmann, M. Atanaskovic-Markovic, J. O'B Hourihane [et al.] // Pediatric Allergy and Immunology. – 2013. – Vol. 24, №2. – P. 195–209. DOI: 10.1111/pai.12066.

139. Elizur, A. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study / A. Elizur, M. Cohen, M.R. Goldberg, [et al.] // Pediatr Allergy Immunol .- 2012 .- №23 .- P. 766. doi: 10.1111/pai.12009. Epub 2012 Oct 11.

140. Elizur, A. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow’s milk allergy / A. Elizur. N. Rajuan, M.R. Goldberg [et al.] // J. Pediatr. 2012. – Vol. 161, №3. – P. 482–487. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.02.028. PMID:22480700.

141. Everard, A. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice / A. Everard, V. Lazarevic, M. Derrien [et al.] // Diabetes. – 2011. Vol. 60, №11. – P. 2775-86. doi: 10.2337/db11-0227. Epub 2011 Sep 20. PMCID: PMC3198091.

142. Feng, T. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog / T. Feng, C.O. Elson // Mucosal Immunol. – 2011. -№ 4. – P. 15–21. doi: 10.1038/mi.2010.60. Epub 2010 Oct 13.

143. Fleischer, D. Oral food challenges in children with a diagnosis of food allergy / D. Fleischer, S. Bock, G. Spears [et al.] // J Pediatr. – 2011. - №158. – P. 578–583. doi: 10.3345/kjp.2011.54.1.6. PMCID: PMC3040366.

144. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. EAACI. - 2014. - 278 p. doi: 10.1111/all.12398. Epub 2014 Apr 3.

145. Gerasimidis, K. A four-stage evaluation of the Paediatric Yorkhill Malnutrition Score in a tertiary paediatric hospital and a district general hospital / K. Gerasimidis, O. Keane, I. Macleod [et al.] // Br J Nutr. – 2010. - №104(5). – P. 751-756. doi: 10.1017/S0007114510001121. Epub 2010 Apr 19.

146. Gluckman, P.D. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health / P.D. Gluckman, M.A. Hanson, F.M. Low // Birth. Defects Res. Part C: Embrio Today. – 2011. - №93. - P. 12–18. doi: 10.1002/bdrc.20198.

147. Green, A. Consequences of a compromised intrauterine environment on islet function / A. Green, P. Rozance, S. Limesand // J. Endocrin. – 2010. -№205. - P. 211–224. doi: 10.1677/JOE-09-0399. PMCID: PMC3526069.

148. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel // J Allergy Clin Immunol., 2010.- V. 126, № 6.- P. 1-58. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.007. PMCID: PMC4241964.

149. Hall, B. Infantile colic: A systematic review of medical and conventional therapies / B. Hall, J. Chesters, A. Robinson // J. Paediatr. Child. Health. – 2011. – Vol. 10, N 11. – P. 1440–1754. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02061.x. Epub 2011 Apr 7.

150. Hall, R. A. The quorumsensing molecules farnesol/homoserine lactone and dodecanol operate via distinct modes of action in Candida albicans / R.A. Hall, K.J. Turner, J. Chaloupka [et al.] // Eukaryot. Cell. – 2011. – Vol. 10, №8. – P. 1034–1042. doi: 10.1128/EC.05060-11. Epub 2011 Jun 10. PMCID: PMC3165441.

151. Heine, R. G. Cow's milk allergy in infancy / R.G. Heine, S. Elsayed, D.J. Hill // Curr Opin Allergy Clin Immunol.- 2002 .- № 2 .- P. 217–225. PMID: 12045418.

152. Hogan, S. P. Chemokines in eosinophil-associated gastrointestinal disorders / S.P. Hogan, M.E. Rothenberg, E. Forbes et al. // Curr Allergy Asthma Rep.- 2004 .- №4 .-P. 74. doi:10.1007/s11882-004-0047-8.

153. Hoppu, U. Breast milk – immunomodulatory signals against allergic diseases / U. Hoppu, M. Kalliomaki, K. Laiho // Allergy .- 2010.- V. 56. - P. 23-29. PMID: 11298002

154. Jacobi, C. Is picky eating an eating disorder? / C. Jacobi, G. Schmitz, W. Agras // Int J Eat Disord.- 2008 .-№7 .- P. 626-34. doi: 10.1002/eat.20545. PMID: 18454484.

155. Jauneikaite, E. Prevalence of Streptococcus pneumoniae serotypes causing invasive and non-invasive disease in South East Asia: a review / E. Jauneikaite, J.M. Jefferies, M.L. Hibberd [et al.] // Vaccine. - 2012. - V. 30, №24. - P. 3503–3514. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.03.066. Epub 2012 Apr 1.

156. Kar, B. Cognitive development in children with chronic protein energy mal nutrition / B. Kar, S. Rao, B. Chandramouli // Behav Brain Funct.-2008 .- №4.- P. 1-12. doi: 10.1186/1744-9081-4-31. PMCID: PMC2519065.

157. Kau, A. L. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system / A.L. Kau, P.P. Ahern, N.W. Griffin [et al.] // Nature. – 2011. – Vol. 474. – P. 327-336. doi: 10.1038/nature10213. PMCID: PMC3298082.

158. Kilkkinen, A. Use of oral antimicrobials decreases serum enterolactone concentration / A. Kilkkinen, P. Pietinen, T. Klaukka [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2002. - №155. – P. 472–477.

159. Koletzko, S. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI committee practical guidelines / S.

Koletzko, B. Niggemann, A. Arato [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2012. - №55. – P. 221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482. PMID: 22569527.

160. Konya, T. Associations between bacterial communities of house dust and infant gut / T. Konya, B. Koster. H. Maughan [et al.] // Environ Res. – 2014. - №131. – P. 25-30. doi: 10.1016/j.envres.2014.02.005. Epub 2014 Mar 15.

161. Koo, H.L Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases / H.L. Koo, H.L. DuPont // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 26, N 1. – P. 17–25. doi: 10.1097/MOG.0b013e328333dc8d. PMCID: PMC4737517.

162. Kruis, W. Effect of diets low and high in refined sugars on gut transit, bile acid metabolism, and bacterial fermentation / W. Kruis, G. Forstmaier, C. Scheurlen [et al.] // Gut. – 1991. - №032. – P. 367–371. PMID: 2026335 PMCID: PMC1379072.

163. Lack, G. Update on risk factors for food allergy / G. Lack // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. - №129. – P. 1187–1197. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.036. Epub 2012 Mar 30. PMID: 22464642.

164. Lake, A.M. Food-induced eosinophilic proctocolitis / A.M. Lake // J Pediatr Gastroenterol Nutr .- 2000 .- №3 .- P. 58. PMID: 10634300.

165. Levine, A. Screening criteria for diagnosis of infantile feeding disorders as a cause of poor feeding or food refusal / A. Levine, L. Bachar, Z. Tsangen [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2011. – Vol. 52, №5), - P. 563–568. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181ff72d2.

166. Liu, L. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // The Lancet. – 2014. - №10. – P. 430–440. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60560-1.

167. Locksley, R.M. Asthma and allergic inflammation / R.M. Locksley // Cell. 2010. - V. 140, №6. - P. 777–783. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.004. PMCID: PMC3134388.

168. Lucarelli, S. Allergic proctocolitis refractory to maternal hypoallergenic diet in exclusively breast-fed infants: a clinical observation / S. Lucarelli, G. Di Nardo, G.

Lastrucci, [et al.] // BMC Gastroenterol .-2011 .- №11 .- P. 82. DOI: 10.1186/1471-230X-11-82.

169. Martin, R. Milk and linear growth: programming of the IGF-1 axis and implication for health in adulthood / R. Martin, J. Holly, D. Gunnell // NNW pediatric series «Milk and Milk products in human nutrition». – 2011. -№67. – P. 79–98. doi: 10.1159/000325577. Epub 2011 Feb 16.

170. Mayer, E.A. The Brain-gut axis in abdominal pain syndromes / E.A. Mayer, K. Tillisch // Ann Rev Med. – 2011. – №62. – P. 381-96. doi: 10.1146/annurev-med-012309-103958. PMCID: PMC3817711.

171. Morgan, X. C., Huttenhower C. Chapter 12: Human microbiome analysis/ X.C. Morgan, C. Huttenhower // PLoS Comput Biol. - 2012. - №8: e1002808 doi:10.1371/journal.pcbi.1002808.

172. Mshvildadze, M. The infant intestinal microbiome: Friend or foe? / M. Mshvildadze, J. Neu // Early Hum. Dev.— 2010. — Vol. 86, №1. — P. 67–71. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.018. PMCID: PMC3586601.

173. Muraro, A. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy / A. Muraro, S. Halken, S.H. Arshad [et al.] // Allergy. – 2014. - №69. – P. 590–601. doi: 10.1111/all.12429. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24909706.

174. Novembre, E. Milk allergy intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood / E. Novembre , A. Verucci // Allergy .- 2010. - V. 57 . - P. 105-108. PMID: 11298023.

175. Nwaru, B. I. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis / B.I. Nwaru, L. Hickstein, S.S. Panesar [et al.] // Allergy. – 2014. - №69. – P. 62–75. doi: 10.1111/all.12305. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24205824.

176. Olivares, M. Human milk composition differs in healthy mothers and mothers with celiac disease / M. Olivares, S. Albrecht, G. De Palma [et al.] // Eur J Nutr. - 2014. - 54(1). P. 119-128. doi: 10.1007/s00394-014-0692-1. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24700375.

177. Orpana, M. BMI and Mortality: Results From a National Longitudinal Study of Canadian Adults Heather / M. Orpana, J.M. Berthelot, M.S. Kaplan et al. // Obesity. - 2009. - 18(1). – P. 214-218. doi: 10.1038/oby.2009.191. Epub 2009 Jun 18. PMID: 19543208.

178. Osborne, N. J. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants / N.J. Osborne, J.J. Koplin, P.E. Martin [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. - №127. – P. 668–676. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.039. PMID: 21377036.

179. Picot, J. The effectiveness of interventions to treat severe acute malnutrition in young children: a systematic review / J. Picot, D. Hartwell, P. Harris [et al.] // Health Technol Assess. – 2012 .- 16(19). P. 1-316. doi: 10.3310/hta16190. PMCID: PMC4781582.

180. Platts-Mills, T.A. Allergy in evolution / T.A. Platts-Mills // Chem. Immunol. Allergy. - 2012. - V. 96. - P. 1–6. doi: 10.1159/000331802. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22433364.

181. Ponnusamy, K. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces / K. Ponnusamy, J.N. Choi, J. Kim [et al.] // J. Med. Microbiol.— 2011. — Vol. 60, №6. — P. 817–827. doi: 10.1099/jmm.0.028126-0. Epub 2011 Feb 17. PMCID: PMC3167923.

182. Portha, B. Early-life origins of type 2 diabetes: fetal programming of beta-cells mass / B. Portha, A. Chavey, K. Movassat // Experimental Diabetes Res. - 2011. - №16. – P. 35-39. http://dx.doi.org/10.1155/2011/105076.

183. Prakash, S. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics / S. Prakash // Biologics.— 2011. — Vol. 5 — P. 71–86. doi: 10.2147/BTT.S19099. Epub 2011 Jul 11. PMCID: PMC3156250.

184. Prescott, S. L. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic / S.L. Prescott, K. Allen // Pediatr. Allergy Immunol. – 2011. - №22. – P. 155–160. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x.

185. Prescott, S. Strategies to prevent or reduce allergic disease / S. Prescott, A. Nowak-Wegrzyn // Ann. Nutr. Metab. – 2011. - №59. – P. 28–42. doi: 10.1159/000334150. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22189254.

186. Psoter, W. Effect of early childhood malnutrition on tooth eruption in Haitian adolescents / W. Psoter, B. Gebrian, S. Prophete, [et al.] // Community Dent Oral Epidemiol.- 2008. -№ 2. - P. 179-189. doi: 10.1111/j.1600-0528.2007.00386.x.

187. Qin, J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. MetaHIT Consortium / J. Qin, R. Li, J. Raes [et al.] // Nature.— 2010. — Vol. 464, №7285. — P. 59–65. doi:10.1038/nature08821.

188. Rankin, S. M. Eotaxin and eosinophil recruitment: Implication for human disease / S.M. Rankin, D.M. Conroy, T.J. Williams, [et al.] // Mol Med Today. -2000 .-№6 .- P. 20. PMID: 10637571.

189. Ravelli, A. Dietary protein-induced proctocolitis in childhood / A. Ravelli, V. Villanacci, S. Chiappa et al. // Am J Gastroenterol.- 2008 .-№103 .- P. 2605. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02035.x. Epub 2008 Aug 5. PMID: 18684195.

190. Reginald, K. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients / K. Reginald, K. Westritschnig, T. Werfel [et al.] // Clin. Exp. Allergy. - 2011. - V. 41, No. 3. - P. 357–369. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03655.x. PMCID: PMC3057935.

191. Rehfeldt, C. Limited and excess dietary protein during gestation affects growth and compositional traits in gilts and impairs offspring fetal growth / C. Rehfeldt, I. Lang, S. Gors [et al.] // J. Animal. Sci. – 2011. -№89. – P. 329–341. doi: 10.2527/jas.2010-2970. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20889684.

192. Roduit, C. Development of atopic dermatitis according to age of onset and association with early-life exposures / C. Roduit, R. Frei, G. Loss [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – V.130, №1. – P. 130–136. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.043. Epub 2012 Apr 21. PMID: 22521248.

193. Santacruz, A. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women / A. Santacruz, M.

Collado, L. Garcia-Valdes [et al.] // Br. J. Nutrition. – 2010. - №104. – P. 83–92. doi: 10.1017/S0007114510000176. Epub 2010 Mar 8. PMID: 20205964.

194. Savilahti, E. M. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy / E.M. Savilahti, E. Savilahti // Pediatr. Allergy Immunol. - 2013. - №24. – P. 114–121. doi: 10.1111/pai.12004. Epub 2012 Sep 9. PMID: 22957704.

195. Sawaya, A.L. Malnutrition, long term health and the effect of nutritional recovery / A.L. Sawaya, G. Dallal, G. Solimos, [et al.] // Nestle Nutrition Institute. – 2009. – № 63. – P. 95-108. doi: 10.1159/000209975. PMID: 19346770.

196. Sekirov, I. Gut microbiota in health and disease / I. Sekirov, S.L. Russell, M. Caetano [et al.] // Physiol. Rev.— 2010. — Vol. 90, N 3. — P. 859–904. doi: 10.1152/physrev.00045.2009. PMID: 20664075.

197. Sermet-Gauelus, I. Simple pediatric nutritional risk score to identify children ar risk of malnutrition / I. Sermet- Gauelus, A.S. poisson-Salomon, V. Colomb, [et al.] // AJCN.- 2000. - № 72. - P. 64–70.

198. Shah, E.D. Abnormal breath testing in IBS: A meta-analysis / E. D. Shah, R.J. Basseri, K. Chong [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55, N 9. – P. 2441–2449. doi: 10.1007/s10620-010-1276-4. Epub 2010 May 14. PMID: 20467896.

199. Shimazaki, J. L-Tryptophan pre vents Escherichia coli biofilm formation and triggers biofilm degra dation / J. Shimazaki, S. Furukawa, H. Ogihara [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012.- Vol. 419, №4. – P. 715–718. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.02.085. Epub 2012 Feb 22.

200. Sicherer, S. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2014 / S. Sicherer, D. Leung // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – 135. - P. 357–367. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1906.

201. Simenthal-Mendia, L. Birth-weight, insulin level and HOMA-IR in newborns at term / L. Simenthal-Mendia, A. Castaneda, M. Rodrigues-Moran [et al.] // BMC Pediatrics. – 2012. - №12. – P. 94–99. doi: 10.1186/1471-2431-12-94. PMCID: PMC3407515.

202. Simrén, M. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report / M. Simren, G. Barbara, H. Flint [et al.] // Gut.— 2013. — Vol. 62, №1. — P. 159–176. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167. Epub 2012 Jun 22. PMCID: PMC3551212.

203. Soares-Weiser, K. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis / K. Soares-Weiser, Y. Takwoingi, S.S. Panesar [et al.] // Allergy. – 2014. - №69. – P. 76–86. doi: 10.1111/all.12333. Epub 2013 Dec 14. PMID: 24329961.

204. Socha, P. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response and growth in infancy: data from a randomized clinical trial / P. Socha, V. Grote, D. Gruszfeld [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2011. - №94 (6). – P. 765–845. doi: 10.3945/ajcn.110.000596. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21849603.

205. Spergel, J. Natural history of cow's milk allergy / J. Spergel // J Allergy Clin Immunol. – 2013. - №131. – P. 813–814. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.027

206. Spiller, R. An Update on post-infectious irritable bowel syndrome: Role of genetics, immune activation, serotonin and altered microbiome / R. Spiller, C. Lam // J Neurogastroenterol Motil. – 2012. – Vol. 18, №3. – P. 258-68. doi: 10.5056/jnm.2012.18.3.258. PMCID: PMC3400813.

207. Stratton, R.J. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults / R. J. Stratton // Br. J. Nutr. — 2004. — P. 92, 799–808. PMID: 15533269.

208. Surawicz, C.M. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections / C.M. Surawicz, L.J. Brandt, D.G. Binion [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 108, №4. – P. 478-98. doi:10.1038/ajg.2013.4.

209. Tillisch, K. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity / K. Tillisch, J. Labus, L. Kilpatrick // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144, №7. - P. 1394-401. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.043. Epub 2013 Mar 6. PMCID: PMC3839572.

210. Tilg, H. Microbiota and diabetes: an evolving relationship / H. Tilg, A.R. Moschen // Gut. – 2014. – Vol. 63, №9. – P. 1513-21. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928. Epub 2014 May 15. PMID: 24833634.

211. Tulic, M. Differences in the developmental trajectory of innate microbial responses in atopic and normal children: new insights into immune ontogeny / M. Tulic, A. Forsberg, M. Hodder [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. -2011. - №127. – P. 470–478.

212. Vacheva, A. Released products of pathogenic bacteria stimulate biofilm formation by Escherichia coli K-12 strains / A. Vacheva, R. Ivanova, T. Paunova-Krasteva // Antonie Van Leeuwenhoek. – 2012. – Vol. 102, №1. – P. 105–119. doi: 10.1007/s10482-012-9718-y. Epub 2012 Mar 15.

213. Vandenplas, Y. Soy infant formula: is it that bad? / Y. Vandenplas, E. De Greef, T. Devreker, [et al.] // Acta Paediatr.- 2011 .-№2.- P. 162–166. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02021.x. Epub 2010 Oct 13.

214. Vickers, M. Strategies for reversing the effect of metabolic disorders induced as consequence of developmental programming / M. Vickers, D. Sloboda // Frontiers in Physiol. – 2012. -№3. – P. 1–11. doi: 10.3389/fphys.2012.00242. PMCID: PMC3387724.

215. von Berg, A. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study / A. von Berg, B. Filipiak-Pittroff, U. Kramer [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 131, № 6. – P. 1565–1573. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.006. Epub 2013 Mar 16.

216. Vrieze, A. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A. Vrieze, E. VanNood, F. Holleman [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 143, №4. – P. 913-6. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22728514.

217. World Allergy Organization (WAO). Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): A World Allergy Organization Position Paper / WAO J. – 2012. - №5. P. 148–167. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182784ee0.

218. World Allergy Organization (WAO). Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines // Pediatr Allergy Immunol. - 2010 .- №21.- P. 1–125.

219. World Allergy Organization (WAO). White Book on Allergy / Eds R. Pawankar, G.W. Canonica, S.T. Holgate, R.F. Lockey. - Milwaukee, Wisconsin: World Allergy Organization. - 2011. - P. 1-12.

220. World Health Organization. Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Guidelines. - Geneva: World Health Organization.–2013. http: www.who.int/nutrition/publications/guidelines/updates_management_SAM_infantandchildren/en/

221. Wu, L. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility/ L. Wu, Y. Cao, C. Liao [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 46, N 2. – P. 227–235. doi: 10.3109/00365521.2010.525714. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20977386.

222. Yazbeck, N. Effect of Malnutrition at Diagnosis on Clinical Outcomes of Children With Acute Lymphoblastic Leukemia / N. Yazbeck, L. Samia, R. Saab [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. – 2015. - №15. – P. 32-38. doi: 10.1097/MPH.0000000000000428.

223. Yuan, Q. Postnatal pancreatic islet β cell function and insulin sensitivity at different stages pf lifetime in rats born with intrauterine growth retardation / Q. Yuan, L. Chen, C. Liu [et al.] // PPOS one. – 2011. -№6. – P. 167–174. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025167.