

Передовая статья leading article

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15

От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии

Харитонова Л. А., Григорьев К. И., Запруднов А. М.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

From an idea to realities: modern successes of children's gastroenterology

L.A. Kharitonova, K.I. Grigoriev, A.M. Zaprudnov

Russian National Research Medical University N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Для цитирования: Харитонова Л. А., Григорьев К. И., Запруднов А. М. От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;171(11): 4–15. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15

For citation: Kharitonova L. A., Grigoriev K. I., Zaprudnov A. M. From an idea to realities: modern successes of children's gastroenterology. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;171(11): 4–15. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-4-15

Харитонова Любовь Алексеевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей Григорьев Константин Иванович, д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей Запруднов Анатолий Михайлович, д.м.н., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей

Lubov A. Kharitonova, Doctor of Med. Sci., Professor; Scopus Author ID: 7004072783 Konstantin I. Grigoriev, Doctor of Med. Sci., Professor; Scopus Author ID: 56848239000 Anatoliy M. Zaprudnov, Doctor of Med. Sci., Professor; Scopus Author ID: 6701445410

Резюме

Статья продолжает традиции написания научных обзоров, касающихся достижений в области детской гастроэнтерологии, заложенные лидерами отечественной педиатрии и неонатологии — А. В. Мазуриным, Н. Г. Зерновым, Б. Г. Апостоловым, А. А. Барановым, В. Ф. Учайкиным, Г. В. Римарчук, Ю. Г. Мухиной, П. Л. Щербаковым, С. В. Бельмером, И. Ю. Мельниковой и др. В статье рассматриваются истоки, развитие и успехи современной отечественной детской гастроэнтерологии. Важное значение в диагностике заболеваний органов пищеварения у детей, начиная с раннего возраста (до 3-х лет), наряду с лабораторными методами сыграли методы медицинской интраскопии. Анализируются основные достижения в изучении заболеваний пищевода, желудка, кишечника, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы. Выдвигаются перспективы развития детской гастроэнтерологии как самостоятельного направления педиатрии.

Ключевые слова: гастроэнтерология, интраскопия, дети

Summary

The article continues the tradition of writing scientific reviews concerning achievements in the field of pediatric gastro-enterology, laid down by the leaders of Russian pediatrics and neonatology — A.V. Mazurin, N. G. Zernov, B. G. Apostolov, A. A. Baranov, V. F. Uchaykin, G. V. Rimarchuk, Yu. G. Mukhina, P. L. Shcherbakov, S. V. Belmer, I. Yu. Melnikova and others. The article discusses the origins, development and successes of modern Russian pediatric gastroenterology. Important in the diagnosis of diseases of the digestive system in children, beginning at an early age (up to 3 years), along with laboratory methods, have played methods of medical intrascopy. The main achievements in the study of diseases of the esophagus, stomach, intestines, hepatobiliary system, pancreas are analyzed. Prospects for the development of pediatric gastroenterology as an independent area of pediatrics are being advanced.

Keywords: gastroenterology, intrascopy, diagnostica, children

Сегодня научная жизнь в стране подвергается перманентному реформированию, направленному на повышение эффективности деятельности ученых. Огромную роль в этом процессе играет выбор стратегии и своевременная реализация научных достижений. Работа отечественных гастроэнтерологов строится с учетом международной практики. Высока публикационная активность авторов, что в равной степени касается и детских гастроэнтерологов. Об этом можно судить по публикациям в журнале «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология», формирующей регулярные в течение последних 9 лет выпуски, посвященные детской гастроэнтерологии, а также по статьям в общепризнанных «детских» журналах - «Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского», «Вопросы практической педиатрии», «Вопросы детской диетологии» и других. В рамках Российской гастроэнтерологической ассоциации работает Общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Детские гастроэнтерологи активно участвуют во всех мероприятиях педиатрических сообществ России. Несмотря на отсутствие в номенклатуре специалистов специальности детского гастроэнтеролога, сохранилась должность детского гастроэнтеролога, особенно в амбулаторно-поликлиническом звене.

Ведущую роль в исследовании проблем детской гастроэнтерологии выполняют кафедральные коллективы РНИМУ им.Н.Пирогова, Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, сотрудники НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, Научного центра здоровья детей (Москва) и др. Издается журнал «Вопросы детской диетологии, бюллетень «Детская гастроэнтерология». Детская гастроэнтерология накопила серьезный потенциал.

Тем не менее, сама детская гастроэнтерология в том современном виде как мы её представляем наука достаточно молодая. Ее становление пришлось на 70–80-е годы XX века, и было это связано с внедрением в практику интраскопических методов диагностики, прежде всего эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), впервые введенной в практику в детском гастроэнтерологическом отделении Измайловской детской больницы в 1971 году. Очень скоро по показаниям ЭГДС стала выполняться у детей раннего (до 3 лет) возраста и даже недоношенных новорожденных.

Сформировалось отличное от существовавшего новое представление об эпидемиологии поражений органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей. Получил права гражданства диагноз «гастродуоденит». Внедрение в педиатрическую практику колоноскопии, которое пришлось на середину 70-х годов XX века, изменило представление о заболеваниях кишечника, хотя применение у детей данного метода всегда ограничено техническими сложностями. Прицельная биопсия с последующим патогистологическим исследованием биоптатов пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, кишечника позволила верифицировать истинные диагнозы.

В структуре гастроэнтерологических заболеваний у детей отчетливо проявились «новые» болезни, прежде всего свойственные взрослым: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), язвенная болезнь, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), холестероз желчного пузыря, гепатопульмональный синдром, острый и хронический панкреатиты, болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и др.

Очевидным этапом развития детской гастроэнтерологии стало внедрение в практику ультразвуковой диагностики в режиме реального времени. Значительно расширился круг проблем, которые могут быть решены для пациентов при включении в диагностический поиск в 90-е годы и последующие годы лучевых методов диагностики. Сегодня спектр исследований в педиатрии достаточно широк. Включает компьютерную и магнитно-резонансную томографию, мультиспиральную компьютерную томографию с контрастным усилением, исследование печеночной ткани на аппарате Фиброскан (или одномоментная импульсная эластометрия) и др. Начинает получать распространение в детской практике трансабдоминальное УЗИ для диагностики заболеваний полых органов желудочно-кишечного тракта, в том числе при выявлении заболеваний кишечника.

Доказали свою эффективность для диагностики заболеваний ЖКТ рН-метрия, в том числе рН-мониторинг, видиокапсульная эндоскопия, конфокальная лазерная эндомикроскопия, суточная гастроэнтерография, манометрия высокого разрешения пищевода и других органов, тест-системы исследования образцов крови, включая гастропанель (антитела к Helicobacter pylori [Hp], пепсиноген I и II, гастрин-17), экспресс-тесты на целиакию (антитела к глиадину, к тканевой трансглутаминазе), тест на панкреатическую недостаточность (эластаза-1), а также тесты выполняемые во время гастроскопии (уреазные тесты, экспресс-тест для диагностики лактазной недостаточности), определение кальпротектина и др. Особую роль, особенно в XXI веке, выполняют иммунологические и генетические исследования, которые становятся востребованными в практическом здравоохранении.

По тому как активно развивается детская гастроэнтерология можно судить, если сопоставить эту статью с предыдущим нашим обзором, опубликованным в журнале «Педиатрия» в 2016 году [1]. Постоянно возникают новые идеи, нельзя не отметить, что многие из них приходят из взрослой практики. Хотя с самого начала было очевидно, что экстраполировать достижения взрослых гастроэнтерологов в педиатрию невозможно. Результаты клинико-лабораторных и методов медицинской интраскопии анализируются с учетом анатомо-физиологических особенностей детей, вариабельности темпов развития ребенка, состояния иммунитета, наследственной предрасположенности и пр.

Существует у детской гастроэнтерологии и своя специфика – высока роль инфекционной патологии. Кишечные инфекции занимают прочное третье место среди всех заболеваний детского возраста, в то же время вирусный гепатит имеет стойкую тенденцию к сокращению в детской популяции.

Одной из особенностей, свойственных детям, является частый аллергический фон, морбидное ожирение, высокий уровень нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств, что обеспечивает полиморбидность или синтропию поражения органов пищеварения. Наличие синтропии обусловливает проблему первичности и вторичности поражения органов пищеварения.

Кстати, семантические проблемы обозначения множества заболеваний являются темой для широкого обсуждения как в мировом медицинском сообществе, так и в России [2]. Но то что касается детской гастроэнтерологии, то коморбидность болезней органов пищеварения у детей близка по частоте распространенности к болезням органов пищеварения у лиц пожилого возраста. Например, при хроническом гастродуодените у 45% детей одновременно регистрируется более 3 сопутствующих заболеваний органов системы пищеварения. При ГЭРБ, как правило, выявляется поражение дистальных отделов кишечника (колит). Патологические процессы в кишечнике неизбежно оказывают влияние на состояние поджелудочной железы – формируется энтеропанкреатический синдром, что существенно влияет на течение заболевания. Заболевания билиарного тракта, особенно в сочетании с аномалиями его развития, также сопровождаются морфофункциональными изменениями поджелудочной железы, обеспечивая полиморбидность.

Как прогностический фактор введено понятие индекса коморбидности (ИК) у детей, указывающего на необходимость проведения дополнительных мер реабилитации у детей со средними и высокими показателями ИК в направлении восстановления кишечной микробиоты, антиоксидантного статуса и психоэмоционального состояния [3].

Клинические симптомы у детей даже с типичными гастроэнтерологическими заболеваниями не укладываются в пропедевтические каноны и в значительной степени отличаются от клинических проявлений у взрослых. Боли в животе у детей носят часто универсальный характер, а определить так называемые точечные/ локальные болевые симптомы бывает просто невозможно. Трудности представляет своевременная диагностика гастроинтестинальной аллергии, занимающей второе место среди всех аллергических заболеваний. Клиническая картина у детей с гастроинтестинальной пищевой аллергией характеризуется выраженными диспепсическими проявлениями, чаще всего диареей, рвотой, стекловидной слизью и даже кровью в стуле.

Тем не менее не следует преуменьшать роль анамнеза, а наоборот сбору анамнеза в детской практике уделяют больше внимания и чем меньше ребенок, тем больше времени. При непосредственном обследовании больного ребенка приходится применять широкий диапазон диагностических приемов. Именно сопоставления клинических проявлений заболеваний в сочетании с результатами новых диагностических подходов, в первую очередь методов медицинской интраскопии, логично обусловили развитие гастроэнтерологии как оригинальной дисциплины в педиатрии.

Важно отметить, что интерес к гастроэнтерологии проявляют детские кардиологи, пульмонологи, нефрологи, аллергологи, неврологи и другие специалисты в связи с необходимостью лечения сопутствующих заболеваний органов пищеварения или осложнений, возникающих при приеме лекарственных средств, обладающих выраженными, в том числе побочными фармакологическими эффектами. Известны поражения ЖКТ, связанные с нежелательными побочными эффектами фармакотерапии: НПВС-гастропатии, антибиотик-ассоциированная диарея, синдром холестаза и цитолиза, гепатит и др.

Появилась возможность диагностировать редкие заболевания: пищевод Барретта, болезни Вильсона-Коновалова, Гоше, Кароли, Уиппла, Менетрие, синдром Пейтца-Егерса-Турена, папиллит, добавочная (аберрантная) поджелудочная железа в теле желудка и др.), врожденная натриевая диарея, экссудативная энтеропатия, артериомезентериальная непроходимость и др. Являясь наследственно-обусловленными, эти заболевания могут манифестироваться в различные периоды детства и требуют применения специальных диагностических приемов и методов лечения.

В плане диагностики наследственных заболеваний сделано много важных находок. Так, впервые установлена нижняя граница количества полипов, позволяющая дифференцировать MutYH-ассоциированный полипоз со спорадическими полипами [4], стало возможным диагностировать врожденную малабсорбцию глюкозы и галактозы с аутосомно-рецессивным типом наследования, определяя мутантный ген SGLT1, кодирующий Na+/ко-транспортеры глюкозы и локализующийся в регионе длинного плеча 22 хромосомы (22q13.1) [5] и т.д. При отсутствии своевременной диагностики врожденной малабсорбции глюкозы и галактозы не исключен летальный исход. А лечение состоит лишь в строгой элиминации глюкозы и галактозы и употреблении фруктозосодержащей диеты при весьма благоприятном прогнозе.

Достоверная диагностика предопределяет и своевременное выполнение хирургических вмешательств. По-существу нет прежних представлений об исходах, нередко неблагоприятных, многих заболеваний органов пищеварения у детей, начиная с периода новорожденности. В первую очередь это касается атрезии анального отверстия (ААО), представляющей собой клинически разнообразную и этиологически гетерогенную группу пороков развития. Большинство случаев ААО сочетается с другими пороками развития (неизолированные формы), входят в состав хромосомных и генных синдромов - VACTERL ассоциация, синдром Дауна, моногенный синдром Паллистера-Холл [6]. Более того, в качестве альтернативы хирургической пилоромиотомии для лечения врожденного пилоростеноза у новорожденных и младенцев предложена новая методика - пероральная подслизистая пилоромиотомия или пероральная эндоскопическая миотомия желудка (G-POEM). На теле пациента после операции отсутствуют даже минимальные рубцы [7].

Безусловным отечественным приоритетом и достижением последних лет является выделение у больных детей диспластического фенотипа: дети с синдромом дисплазии соединительной ткани (ДСТ)

имеют явно повышенную склонность к деструктивным процессам в ЖКТ, а энерготропная терапия значительно улучшает фоновые показатели со стороны органов пищеварения у пациентов с ДСТ [8].

Болезни пищевода

Особое внимание педиатры уделяют гастроэзофагеальному рефлюксу – по сути физиологическому явлению у детей, хотя он безусловно является предшественником развития ГЭРБ. Типичная клиническая симптоматика ГЭРБ у детей бывает редко. Исходом ГЭРБ у детей часто служат респираторные, гастроэнтерологические, стоматологические, кардиологические осложнения. У детей в последнее время стали применяться в целом схожие схемы лечения ГЭРБ, аналогичные у взрослых пациентов.

У детей и подростков наблюдается рост заболеваемости эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ). Хроническое течение заболевания с необходимостью длительной поддерживающей терапии делают ЭоЭ значимой проблемой детской гастроэнтерологической практики. Клинически заболевание характеризуется дисфункцией пищевода, а гистологически – эозинофильным воспалением. Заболевание достоверно чаще встречается у лиц, имеющих различные атопические заболевания в анамнезе (пищевая аллергия, бронхиальная астма, атопический ринит). Доказана мутация в гене

TSLP (хромосома 5q22), кодирующий синтез тимического стромального лимфопоэтина, а также мутация в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в сцепленных с полом хромосомах Xp22.3 и Yp11 [9]. Дополнительным фактором в патогенезе ЭоЭ является ГЭРБ, облегчающая проникновение антигенов через повреждённую кислотно-пептическим рефлюктатом слизистую оболочку пищевода [10].

Пищевод Барретта стал диагностироваться у подростков. Метаплазия по интестинальному типу, характерная для пищевода Барретта, является базисом для возникновения аденокарциномы пищевода у взрослых. Отсюда необходимость проведения морфологического исследования для раннего выявления пренеопластических изменений слизистой оболочки пищеводно-желудочного перехода, определяющих течение и прогноз ГЭРБ в детском возрасте. В отношении пищевода Барретта перспективны трансэндоскопические методы лечения.

Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК)

В структуре патологии органов пищеварения у детей занимают первое место. Эндоскопия позволяет диагностировать поражения желудка и ДПК у детей на ранних этапах. Что касается изолированных поражений, в частности желудка, а тем более двенадцатиперстной кишки, то у детей они встречаются исключительно редко. Стартуя в детском возрасте, эти заболевания нередко приобретают прогредиентное течение.

Частный пример – язвенная болезнь ДПК. До середины 90-х годов прошлого века, т.е. до внедрения современных антисекреторных препаратов и схем эрадикации, язвенная болезнь часто, главным образом мальчиков, осложнялась желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК). Внезапно развившиеся ЖКК представляют большую угрозу для жизни ребенка, поскольку кровопотеря, даже умеренная по объему, существенным образом отражается на состоянии жизненно важных органов и систем, но может за короткое время привести к геморрагическому шоку и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови. Источники кровотечений, помимо желудка и ДПК, могут определяться в пищеводе, тонкой и толстой кишках.

Распознавание источника кровотечения у детей методически сложный процесс и обусловливает выполнение экстренных диагностических приемов, включая эндоскопию, лапароскопию, ангиографию. Сама по себе проблема ЖКК оказалась практически новой для педиатрии, так как ранее такие дети наблюдались детскими хирургами. Благодаря

использованию современных антисекреторных препаратов и эрадикационных схем лечения врачи-педиатры сталкиваются с ЖКК в последние годы редко.

Безрецептурная продажа лекарственных средств привела к росту применения населением, включая детей, лекарственных препаратов с ульцерогенными свойствами. Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – основа «НПВС-гастропатий», хотя подобным действием обладают также глюкокортикоиды, цитостатики, препараты железа, диуретики и др. Новые генерации лекарственных препаратов ставят новые задачи в рамках фармакоэкономического моделирования, где в равной степени учитываются эффективность препарата, его безопасность и стоимость. Со стороны педиатров этому аспекту уделяется особое внимание.

Выявление роли инфекции Helicobacter pylori (Нр) в генезе гастрита и язвенной болезни выявила очевидную условность разделения гастроэнтерологии на инфекционную и неинфекционную. Подчеркнем, что в педиатрической практике редко соблюдаются все правила первичной диагностики Нр-инфекции, а тем более фазы оценки контроля за эффективностью лечения, рекомендуемые международными документами, такими как Киотский конценсус, конценсус Маастрихт-V Европейской группы по изучению Нр и микробиоты.

Проблема поиска высокоинформативных и неинвазивных методов диагностики *H. pylori* сохраняет свою актуальность. Методом анализа кала на Нр бактерия выявлена у 43% детей, что ниже, чем популяционные показатели инфицированности по России (60-80%). Оценка чувствительности и специфичности изучаемых методов диагностики Нр показала, что наиболее достоверным является тест на уреазную активность биоптата «HELPIL» (87%). Серологический метод определения IgM-AT к Hp продемонстрировал слабые показатели чувствительности и специфичности. В то же время у детей до 6 лет серологический метод определения специфических к Hp IgM имел максимальные значения чувствительности – 97%. Этот факт объясняется возрастными особенностями иммунного ответа и тем, что инфицирование слизистой оболочки ЖКТ у детей происходит на фоне формирующейся толерантности к микробиоте, что ограничивает воспалительную реакцию в ответ на внедрение Нр, способствует длительной персистенции бактерии на слизистых и формированию хронического воспалительного процесса [11].

Существенное снижение инфицированности и поражения Нр-ассоциированными заболеваниями населения – основа канцеропревенции желудка, смысл мультициплинарного подхода к проблеме Нр-патологии. Разработаны и утверждены схемы (протоколы) эрадикации НР применительно к детскому возрасту. Тем не менее, современный этап характеризуется снижением эффективности классических «тройных» и «квадро-схем» эрадикационной терапии Нр-инфекции, и каждому ребенку в случае обнаружения Нр вопрос о целесообразности лечения следует решать индивидуально.

Отдавая приоритет Нр-инфекции, не будем забывать и о других причинно-значимых факторах возникновения гастрита и язвенной болезни у детей. Положение, которое профессор Я.С. Циммерман [12] определил, как «стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии». Это в равной степени касается и педиатрии. В настоящее время накапливаются данные о возможном повреждающем (прямом либо опосредованном) действии цитомегаловирусной инфекции, вирусов герпеса 1-го и 2-го типов, Эпштейна-Барра и их роли в поражении желудка и ДПК. Допускается их ведущая патогенная роль в развитии аутоиммунного гастрита [13-14]. Вполне вероятно, что ассоциации инфекционных патогенов способны дать своеобразный толчок к началу заболевания: желудочная диспепсия → гастрит; желудочная диспепсия → язвенная болезнь.

Заслуживает внимания феномен «упреждения», когда язвенная болезнь диагностируется у детей дошкольного и раннего школьного возраста и характеризуется упорным течением. Явление наблюдают у детей, родители которых сами страдают язвенной болезнью. Представляется необходимым вернуть в широкую практику рН-метрию (многоканальную, внутрижелудочную), которую используют не только для диагностики рефлюксов, индивидуальных особенностей желудочного кислотообразования, но также для индивидуального подбора режима назначения антисекреторных препаратов, адекватной терапии кислотозависимых состояний.

Болезни кишечника

Использование интестиноскопии, колоноскопии, двухбалонной энтероскопии, а в последние годы видеокапсульной эндоскопии позволяет осуществлять топическую диагностику заболеваний. Возникла возможность определения и уточнения характера поражения толстой кишки, а также проксимальных (еюнит) и дистальных (илеит) отделов тонкой кишки. Все это не случайно привело к обособлению энтерологии и колопроктологии как отдельных научно-практических направлений.

Особая задача для педиатров – своевременная диагностика лактазной недостаточности (ЛН), распространенность которой в детской популяции достигает 10–14%. Преобладает вторичная ЛН в основном у младенцев с НБКМ. Подтверждается ЛН тестом на остаточную осмолярность стула. Проблема лечения тем не менее была решена назначением высокоэффективной жидкой лактазы (Бэби-Док, Лактаза Бэби и др.). Врожденная патология встречается реже. Важными факторами, ассоцированными с ЛН, являются пищевая аллергия и малабсорбция жиров.

Проблема целиакии – одна из ведущих в исследованиях детских гастроэнтерологов в последние 25 лет, что подтверждают серьезные монографические работы [15 и др.]. Это в то время, когда выход любой монографии сам по себе сейчас большая редкость. Целиакия встречается чаще, чем диагностируется. Своевременная диагностика и правильное лечение делают жизнь больного целиакией

полноценной и безопасной с точки зрения развития угрожающих жизни осложнений.

Если в отношении ЛН и целиакии удалось выработать, как принято считать, консенсус, то другие причины синдрома малабсорбции требуют разработки диагностических и лечебных программ и применения их в практическом здравоохранении.

Нельзя обойти вниманием проблему нарушения микробиоты кишечника у детей. Идеологема «микробиота – кишка – мозг» четко демонстрирует взаимосвязь кишечника с функциональными расстройствами ЖКТ. Кишечный микробиом как особый орган выполняет роль «буфера» между телом и окружающей средой, реагируя на изменения во внешней среде, варьирует свой состав и активность и передает сигналы клеткам «хозяина».

Разнообразные показатели микробиоты в детском возрасте в немалой степени зависят от характера вскармливания и вида пищи, приема антибиотиков, факторов экосреды, состояния ЦНС, для новорожденных – способа родоразрешения и др. Особенности неонатальной гастроэнтерологии во многом связаны с изучением эволюционной взаимосвязи между развитием пищеварительной системы и формированием кишечного микробиома [16]. Поменяло наше представление о микрофлоре кишечника новорожденных доказательство процесса внутриутробной бактериальной транслокации.

Главный фактор поддержания стабильности и резистентности нормобиоты – это микробные

аутометаболиты. Поэтому наиболее перспективным направлением пробиотических биотехнологиий в настоящее время считается разработка метаболитных пробиотиков (метабиотиков), а также пробиотиков в комплексе с пребиотиками (синбиотиков) [17].

У детей вопреки логике редко диагностируют синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (SIBOS - Small intestinal bacterial overgrowth syndrome). В основе синдрома лежит повышенное заселение тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой (кишечная палочка и штаммы облигатных анаэробов: бактероиды и клостридии), сопровождающееся хронической диареей и малабсорбцией, в первую очередь жиров и витамина В12. Данный синдром характерен для язвенной болезни, желчнокаменной болезни, панкреатита, синдрома «раздраженного кишечника». SIBOS - своего рода парадигма, когда сочетание внешних и внутренних факторов, характер иммунного ответа, состояние нейрогуморальной регуляции и ЦНС создают ситуацию перехода условнопатогенной флоры в патогенную, что еще раз подчеркивает условность деления болезней органов пищеварения на инфекционные и неинфекционные.

Младенческие колики (МК) остаются серьезной проблемой как для родителей, так и педиатров. Нозологический термин, введенный в последние 15 лет, пока не позволил ввести согласованные подходы к терапии МК. Во многом это обусловлено многофакторным характером их формирования. Рассматриваются различные подходы к профилактике и коррекции МК. Дискутируется роль новых факторов (продукты реакции гликации и липополисахариды), способных провоцировать развитие МК у ребенка на искусственном вскармливании за счет индукции метеоризма, боли и неблагоприятного влияния на кишечную микробиоту [18–19].

Продолжает оставаться актуальной проблемой детского возраста хронический запор (X3), что стимулирует исследования, направленные на изучение

причин рецидивов заболевания и развития осложнений, сопровождающих это состояние. Важно исключить болезнь Гиршпрунга, аноректальные мальформации (полипоз толстой кишки, ахалазию внутреннего анального сфинктера), то есть заболевания, требующие хирургического лечения. Диагностика диссинергической дефекации у детей проводится с помощью аноректальной манометрии [20]. У пациентов, не имеющих хирургической патологии старше 4 лет анализ механизмов формирования X3 показал, что чаще всего запоры наблюдаются на фоне долихосигмы и мега-долихоколон, реже наблюдаются функциональные запоры, синдром раздраженного кишечника и т.д. Диагноз заболевания влияет на выбор проводимой терапии [21].

Многое изменилось в отношении коррекции синдрома короткой кишки (СКК) у детей - состояния, ассоциированного с нарушением ассимиляции нутриентов. Развивается данное состояние после резекции значительных участков тонкой кишки из-за врожденных аномалий или воспалительных заболеваний, таких как гастрошизис, болезнь Гиршпрунга, незавершенный поворот и атрезия кишечника, некротизирующий энтероколит, болезнь включения микроворсин и др. Кишечная недостаточность и витальная потребность в парентеральном питании (ПП) возникает при наличии менее 25% протяженности тонкой кишки от ожидаемой для гестационного возраста, что служит определенным критерием короткой кишки у детей. Несмотря на то, что ПП может спасти жизнь, зависимость от него связана с серьезными осложнениями. Тем не менее, разработанные методы помощи детям с СКК, весьма эффективны. Среди них как хирургические методы, позволяющие увеличить поверхность всасывания в кишке, так и консервативные, в частности, использование синтетического аналога глюкагоноподобного пептида-2 тедуглутида [22]. Угрожающая или реальная печеночная недостаточность, обусловленная ПП, является актуальным показанием для трансплантации кишечника [23].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК)

Представляют серьезную проблему педиатрической гастроэнтерологии ввиду роста заболеваемости, в первую очередь в группе детей до 6 лет [24]. Хотя их распространенность по сравнению со взрослыми несопоставима.

Для детей характерны преимущественное поражение толстой кишки, низкая прогностическая ценность ANCA, ASCA, затруднена дифференциальная диагностика ЯК и БК. Большинство детей с ранним началом заболевания имеют нетяжелое течение ВЗК, однако процент пациентов, нуждающихся в иммуносупрессивной терапии, выше. При дебюте до 6 лет наиболее высока частота моногенных ВЗК-подобных заболеваний, к которым относятся первичные иммунодефициты и врожденные дефекты эпителия, протекающие с ВЗК-подобной клинической картиной.

У детей дебют ВЗК часто приходится дифференцировать с инфекционными заболеваниями.

Острые кишечные инфекции (сальмонеллез и др.), генерализованные бактериальные (псевдотуберкулез) и вирусные (энтеровирусная инфекция, цитомегаловирусная инфекция, корь и др.) нередко являются триггерами развития и выявления БК в условиях инфекционного стационара.

Возможность прицельной биопсии измененной слизистой оболочки кишечника с последующим морфологическим исследованием – основа диагностики ВЗК на ранних этапах с назначением соответствующей терапии. УЗИ стандартное и с контрастным усилением может быть хорошим альтернативным неинвазивным методом диагностики ЯК и оценки эффективности консервативной терапии [25]. Помимо базисной терапии, включающей аминосалицилаты, глюкокортикоиды и иммунодепрессанты, в детской практике стали применяться биологические препараты: инфликсимаб (ремикейд) и адалимумаб. Сузились показания

к хирургическим вмешательствам. Э. Н. Федулова и соавт. [26] выделили ранние прогностические морфологические признаки осложненных форм развития БК, обнаружение которых позволяет невилировать тактику лечения, чтобы избежать хирургических осложнений, на более агрессивный вариант.

Различные приемы терапевтической модуляции иммунной системы и коррекции микробиоты находятся в центре внимания детских гастроэнтерологов. Наиболее эффективным средством в отношении ВЗК, согласно данным зарубежной литературы, признан пробиотик VSL#3. появились рекомендации по использованию Faecalibacterium prausnitziia (семейство Ruminococcaceae) в качестве нутрицевтика или живого лекарственного препарата больным с ЯК и БК [27]. Рассматриваются и другие нелекарственные приемы, и стратегии профилактики ВЗК. Для этих целей предлагаются биотерапевтические продукты на основе бифидобактерий, лактобацилл, сахаромицетов, стрептококков или новые штаммы живых анаэробных бактерий (например, F. prausnitziia, Akkermansia muciniphila и др.) или такие приемы нелекарственной терапии,

как различные диеты, пищевые добавки, гипноз, физические упражнения и т.д. [28–29]. Пока эти приемы и технологии получили ограниченное применение.

Проведенные исследования у пациентов с ВЗК, а также с эозинофильным и микроскопическим колитами показали эффективность и перспективность фекальной микробной трансплантации. Однако, учитывая микробиологическую и иммунологическую гетерогенность воспалительных заболеваний кишечника лишь при их фенотипическом сходстве; метод нуждается в доработке, создании нескольких протоколов лечения.

Между тем современные методы исследования не всегда позволяют верифицировать характер поражения кишечника, что обусловило появление диагноза «неопределенный колит». Продолжается поиск причин развития заболеваний, прежде всего БК у взрослых, а также и у детей, роли генетических и инфекционных факторов. Динамический контроль за пациентами с ВЗК осуществляют при помощи кальпротектина и эндоскопических исследований. Остаются нерешенными до конца проблемы перехода больных с ЯК и БК во взрослую сеть.

Заболевания гепатобилиарной системы

Успехи в детской гепатологии связаны с изучением вирусных поражений печени; установлены особенности клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов А, В, С, D, Е. Рассматривается возможная этиологическая роль вирусов G, F, Sen, TTV, цитомегаловируса. Улучшилась диагностика хронического гепатита, цирроза печени.

Изучается проблема аутоиммунного гепатита (АИГ). В соответствии с результатами серологических исследований у детей выделяют два типа АИГ: АИГ 1-го типа при выявлении аутоантител к гладкой мускулатуре (ASMA) и/или антинуклеарных аутоантител (ANA) и АИГ 2-го типа – при выявлении аутоантител к микросомам печени и почек (anti-LKM-1) и/или аутоантител к цитозольному антигену печени (anti-LC-1). Для АИГ типично агрессивное течение; у 50% больных манифестация АИГ является клиническим проявлением декомпенсации хронического гепатита [30]. Паренхиматозное воспаление печени хорошо отвечает на стандартную иммуносупрессивную терапию преднизолоном и азатиоприном, хотя возможны рецидивы заболевания. В настоящее время накапливается опыт лечения детей с АИГ ритуксимабом.

Немалые диагностические трудности представляют метаболические, наследственного характера болезни печени: галактоземия, болезнь Вильсона-Коновалова, синдром Алажиля, болезнь Гоше и др. Они требуют выполнения сложных в техническом и методическом отношении диагностических подходов, целенаправленной патогенетической терапии. Например, дефицит α 1-антитрипсина (α 1-АТ) у больных с ZZ фенотипом часто поражается печень. Однако, в детском и подростковом возрасте только у 10-15% носителей генетического дефекта

развиваются клинические признаки болезни. Варианты: тяжелый неонатальный холестаз, неонатальный печеночный синдром, бессимптомная умеренная гиперферментемия у детей младшего возраста [31].

Диагностика α_1 -АТ недостаточности заключается в определении его уровня в крови и фенотипировании. Возможна генетическая диагностика. Лечение при α_1 -АТ недостаточности нерешенная проблема, но новые стратегии позволяют иногда влиять на отдельные патологические механизмы, вызывающие поражение печени.

Поздняя диагностика наследственных заболеваний обусловливает неблагоприятный исход, что приводит к единственному методу терапии – ортотопической трансплантации печени.

Гепатопульмональный синдром (ГПС) характеризуется артериальной гипоксемией вследствие артериовенозного шунтирования в сосудах легких при различных заболеваниях печени. Диагностируется у 20% больных детей с конечной стадией заболевания печени. Диагноз верифицируют по результатам биопсии печени, компьютерно-томографических находок, патофизиологическим изменениям (сатурация крови кислородом при дыхании комнатным воздухом и др.). На сегодняшний день основные методы лечения ГПС – кислородотерапия и трансплантация печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте по сравнению со взрослыми встречается реже. Ранее под этим заболеванием подразумевали гепатоз и жировую дистрофию печени. Внимание к этому заболеванию в последнее время обусловлено увеличением таких причинно-значимых факторов, как ожирение и метаболический синдром. Тенденция к росту случаев избыточной массы тела, а затем ожирения в детской популяции

вызывает необходимость разработки и внедрения в практическое здравоохранение соответствующих лечебно-профилактических программ. Перспективным является установление генетических факторов заболевания.

В связи с появлением новой рабочей классификации болезней желчных путей, составленный на основании изучения причин патоморфоза заболеваний билиарного тракта в детском возрасте, существенно изменились прежние представления о структуре данной патологии в детском возрасте. ЖКБ прочно утвердилась среди других заболеваний билиарного тракта и стала определяться у детей всех возрастов. Следует отметить существенное улучшение диагностики ЖКБ, особенно с учетом широты использования УЗИ в качестве скрининг-теста. Конкременты в желчном пузыре выявляют случайно в процессе диспансеризации либо при наличии у детей абдоминального болевого синдрома, но без типичной желчной колики. Примечательно, что в отличие от взрослых у детей

значительно чаще (40%) встречаются билирубиновые по составу камни, конкременты обнаруживаются одновременно в желчном пузыре и в желчных протоках.

Накопленный в нашей стране опыт свидетельствует об особенностях клинических проявлений заболевания у детей, иных механизмах формирования конкрементов в желчном пузыре и желчных протоках, и необходимости применения отличных, чем у взрослых, лечебно-профилактических подходов.

Не утратили своего значения прежние заболевания, в частности, речь идет о хроническом бескаменном холецистите. Его наличие подтверждается при патогистологическом исследовании желчного пузыря, удаленного у детей с желчнокаменной болезнью. Начался новый (терапевтический) период в изучении постхолецистэктомного синдрома у детей. В последние годы немаловажное значение придается аутоиммунным процессам, когда, помимо желчного пузыря, поражаются желчные протоки.

Панкреатология

Интерпретация результатов лабораторных, функциональных и инструментальных методов исследования поджелудочной железы у детей остается довольно сложной задачей. Причина методических разночтений и клинических ошибок – анатомо-топографические особенности расположения поджелудочной железы, невозможность получить материал для морфологического исследования органа.

Приоритет в развитии хронического панкреатита отдают аномалиям развития дуоденопанкреатобилиарной зоны пищеварительного тракта, заболеваниям желудка и ДПК, холелитиазу. Причиной развития хронического идиопатического панкреатита является мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S [32].

Высок риск поражения поджелудочной железы при вирусных гепатитах В и С, ветряной оспе, эпидемическом паротите, кори, герпесе 1-го и 2-го типов. Опасен прием таких лекарственных средств, как азатиоприн, глюкокортикоиды и др. В последние годы допускается возможность поражения поджелудочной железы как одно из проявлений IgG4-болезни, представляющей собой самостоятельную нозологическую форму.

Некоторые этиологические факторы повреждения поджелудочной железы обобщены в классификации хронического панкреатита, названной по аббревиатуре TIGAR-O: токсический, идиопатический, генетический, аутоимунный рецидивирующий и обструктивный. Педиатры не всегда учитывают морфогенез хронического панкреатита,

важна оценка внешнесекреторной деятельности поджелудочной железы. Неоднозначная трактовка полученных результатов исследования допускает терминологическое разнообразие: хронический панкреатит, реактивный панкреатит, диспанкреатизм и др. Отсюда условия и для гипердиагностики, и для гиподиагностики поражения поджелудочной железы.

Экзокринная панкреатическая недостаточность (ЭПН) - состояние, при котором активность ферментов, секретируемых в просвет ДПК, недостаточна для поддержания нормального переваривания пищи. Этот синдром у детей может развиваться как первично при муковисцидозе, хроническом панкреатите, так и вторично, при нарушении стимуляции панкреатической секреции или ухудшении условий, необходимых для действия пищеварительных ферментов. Основные клинические проявления ЭПН - мальдигестия и малабсорбция, приводящие к развитию трофологической недостаточности. На практике диагноз ЭПН устанавливают на основании снижения показателей эластазного теста. В лечении используют принципы заместительной ферментной терапии, причем для детей используют только препараты в виде капсул, содержащих микрочастицы, защищённые энтеросолюбильной оболочкой.

Перспективным направлением панкреатологии признается разработка принципов нутритивной поддержки при заболеваниях поджелудочной железы у детей.

Выводы и перспективы

Проведена серьезная модернизация гастроэнтерологической службы: сокращено количество детских гастроэнтерологических коек в стационарах, открыты соответствующие койки дневного содержания – упор сделан на обследование детей с абдоминальным

болевым синдромом в амбулаторных условиях: в детской поликлинике, консультативно-диагностических отделениях и др. Правда сокращение ставок детских гастроэнтерологов в поликлиниках не совсем соответствует объявленным тенденциям.

Медико-социальное значение гастроэнтерологической патологии у детей не вызывает сомнения. Ранняя диагностика ГЭРБ, язвенной болезни, ЖКБ, глютеновой энтеропатии, БК и других потенциально инвалидизиующих заболеваний позволяет своевременно назначать лечение и существенным образом скоррегировать их течение. Ранняя диагностика и лечение гастроэнтерологических нарушений у детей с болезнью Дауна, детским церебральным параличом, другими наследственными и метаболическими болезнями существенно повышают качество жизни пациентов и членов их семей.

Следует учитывать низкий комплаенс выполнения профилактических мер защиты, в частности диеты, правил приема лекарств. Это может являться самостоятельным фактором риска возникновения осложнений как собственно от терапии этими препаратами, так и основного заболевания. Необходимо дальнейшее изучение готовности родителей и больных детей к вынужденному пищевому поведению в условиях реальной клинической практики.

Детская гастроэнтерология как одно из неуклонно развивающихся направлений современной педиатрии не только не утратила, а, напротив, укрепила взаимосвязь с другими медицинскими дисциплинами. С нутрициологами созданы совместные кафедры (РНИМУ им.Н.И.Пирогова и др.). Достижением последних лет является доказательство того, что питание в раннем возрасте оказывает не только кратковременный эффект, но и программирует физическое и психическое развитие, в целом здоровье ребенка. Основные теории старения человека и связь процессов старения человека рассматриваются сегодня в связи с характером питания в период младенчества. Важный вопрос задает профессор О. К. Нетребенко [33]: питание в младенчестве – это дорога к долгой жизни или к ранней болезненной старости?

С расчетом на повышение здоровья населения в 2015 г. была запущена «Национальная программа оптимизации питания детей в возрасте от 1 года до 3 лет в Российской Федерации». В 2019 г. выходит уже 4-я, переработанная в соответствии с последними достижениями педиатрической науки, редакция этой программы [34]. Разработаны научно обоснованные рационы питания школьников с 1 по 11 класс [35].

Принципы нутрициологии открывают перед педиатрами возможности длительного контроля с последующим анализом количественно-качественных нарушений питания в различные периоды детства. С позиций нутригеномики ученые приступили к разработке принципиально новых видов пищевых продуктов для детей не только с редкими наследственно обусловленными заболеваниями, но также и с наиболее распространенными болезнями органов пищеварения. Например, питательные смеси с низким гликемическим индексом, «липидный» маршрут инноваций в детском питании [36] и др. Созданы специализированные низкобелковые продукты для коррекции рациона лечебного питания детей раннего возраста с фенилкетонурией, хронической почечной недостаточностью и др.

Помимо нутрициологов, детские гастроэнтерологи работают в тесном контакте с аллергологами, иммунологами, пульмонологами, нефрологами и другими специалистами. Особые отношения сложились с детскими инфекционистами. Важную роль в качестве этиологического агента острых кишечных инфекций (ОКИ) играют вирусы, однако и бактериальные инфекции (сальмонеллезы, эшерихиозы) не потеряли своей актуальности. Все большую значимость приобретают ОКИ сочетанной этиологии, вызванные двумя и более возбудителями. Активно изучаются клинические особенности различных сочетаний ОКИ: ротавирусной, норовирусной инфекций, сальмонеллеза, эшерихиоза и др. Удельный вес сочетанных кишечных инфекций достигает 26% в структуре всех ОКИ [37].

Проблема кишечных инфекций не может игнорироваться при оценке клинического статуса ребенка с соматическими гастроэнтерологическими жалобами. Функциональные расстройства и многие хронические заболевания ЖКТ являются исходом кишечных инфекций.

Высок риск смертности недоношенных новорожденных при псевдомембранозном колите, увеличивается количество зарегистрированных случаев антибиотикоассоциированной инфекции, обусловленной грампозитивной спорообразующей облигатной анаэробной бактерией Clostridium (Clostridioides) difficile, являющейся главной причиной развития нозокомиальной диареи. Подтвержденный факт высокой резистентности к основным препаратам (ванкомицину, метронидазолу и др.), рекомендованным в качестве этиотропной терапии клостридиальной инфекции, подтверждает необходимость проведения соответствующего мониторинга [38].

Многие вопросы детской гастроэнтерологии решаются совместно с хирургами, поскольку в процессе диагностики возникает альтернатива терапевтического (консервативного) либо хирургического (радикального) метода лечения. Нельзя забывать о таком диагнозе как инородное тело ЖКТ, поскольку существуют объективные трудности ранней диагностики этого заболевания для врача-педиатра на доклиническом этапе. Для своевременного выявления сочетанных пороков развития и снижения рисков осложнений необходимо комплексное обследование новорожденных детей с участием неонатологов, педиатров, детских хирургов и генетиков.

Сравнивая демографические и медицинские показатели Российской Федерации, такие как младенческая, детская и материнская смертность, отражающих уровень государственной организации здравоохранения и здоровье сбережения населения, с развитыми странами можно говорить о последовательном их улучшении. В этой связи фундаментальные научные исследования в области биологии развития плода и ребенка, формирования его иммунной системы, микробиоты и органов пищеварения выходят на первый план, делая детскую гастроэнтерологию одним из перспективных педиатрических направлений.

Литература | References

- 1. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонова Л.А., Богомаз Л.В., Юдина Т.М. Проблемы и перспективы изучения современной детской гастроэнтерологии. Педиатрия. 2016; 95 (6): 10–18.
 - Zaprudnov A. M., Grigoriev K. I., Haritonova L. A., Bogomaz L. V., Yudina T. M. Problems and perspectives of modern pediatric gastroenterology. Pediatria (Rus.). 2016; 95 (6): 10–18.
- 2. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 154(6): 4–9. Lazebnik L. B., Konev Yu. V. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;154(6): 4–9.
- 3. Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В. П. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков. Педиатрия. 2018; 97 (6): 19–25.
 - Khavkin A. I., Gurova MM, Novikova V. P. The use of the comorbidity index to assess the effect of comorbidity on the course of chronic gastroduodenitis in adolescents. Pediatrics (Rus.). 2018; 97 (6): 19–25.
- 4. Цуканов А.С., Шубин В. П., Кузьминов А. М., Тобоева М. Х., Савельева Т. А., Кашников В. Н., Шелыгин Ю.А. Дифференциальный диагноз МutYH-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(6):51–57. https://doi.org/10.22416/1382–4376–201828–6–51–57

 Tsukanov A. S., Shubin V. P., Kuzminov A. M., et al. Differential Diagnosis of MutYH-Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018; 28(6): 51–57. https://doi.org/10.22416/1382–4376–2018–
- Иванов Д.О., Новикова В. П. Врожденная малабсорбция глюкозы и галактозы у новорожденных. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(3): 38–42.
 Ivanov D. O., Novikova V. P. Congenital malabsorption of

28-6-51-57

- *Ivanov D. O., Novikova V. P.* Congenital malabsorption of glucose and galactose in newborns. Vopr. of children's nutrition. 2018; 16(3): 38–42.
- 6. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С., Асанов А.Ю. Клиническое разнообразие и нозологическая структура атрезий аноректального отдела. Педиатрия. 2018; 97(6): 63–69.
 - Demikova NS, Podolnaya MA, Lapina AS, Asanov A. Yu. Clinical diversity and nosological structure of atresia of the anorectal department. Pediatrics (Rus.). 2018; 97(6): 63–69.
- Козлов Ю.А., Смирнов А.А., Новожилов В.А., Распутин А.А., Барадиева П.А., Ковальков К.А., Михайлов Н.И. Пероральная эндоскопическая миотомия желудка (G-POEM) у пациента с врожденным гипертрофическим пилоростенозом первый клинический опыт. Педиатрия. 2018; 97(5): 8–13.
 - Kozlov Yu.A., Smirnov A.A., Novozhilov V.A., Rasputin A.A., et al. Oral endoscopic gastric myotomy (G-POEM) in a patient with congenital hypertrophic pyloric stenosis is the first clinical experience. Pediatrics (Rus.). 2018; 97(5): 8–13.

- Иванова И.И., Гнусаев С. Ф., Сухоруков В. С. Опыт применения препарата L-карнитина у детей с хроническим гастродуоденитом и дисплазией соединительной ткани. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(6): 72–78.
 - *Ivanova I. I., Gnusaev S. F., Sukhorukov V. S.* Experience with L-carnitine in children with chronic gastroduodenitis and connective tissue dysplasia. Vopr of practical pediatrics. 2018; 13 (6): 72–78.
- 9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Андреев Д.Н., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Тертычный А.С., Пирогов С.С., Шептулин А.А., Абдулганиева Д.И., Дичева Д.Т., Заборовский А.В., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Параскевова А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28(6): 84–98. https://doi.org/10.22416/1382–4376–2018–28–6–84–98
 - Ivashkin V. T., Maev I. V., Trukhmanov A. S., Lapina T. L. et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Russian Journal of Gastroentorology, Hepatology, Coloproctology. 2018; 28(6):84–98. https://doi.org/10.22416/1382–4376–2018–28–6–84–98
- Эрдес С.И., Антишин А.С., Олдаковский В.И., Полотнянко Е.Ю., Борисова Е.В. Эозинофильный эзофагит у детей. Педиатрия. 2018; 97(6): 113–123.
 Erdes S. I., Antishin A. S., Aldakovsky V. I., Polotnyanko E. Yu., Borisova E. V. Eosinophilic esophagitis in chil-

dren. Pediatrics (Rus.). 2018; 97(6): 113-123.

- 11. Аминова А.И., Акатова А.А., Гумбатова З.Ф., Возгомент О.В., Абдуллаева Г.Д. Клинико-патогенетическое обоснование серологических методов диагностики Helicobacter pylori в детском возрасте. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(6): 40–49. DOI: 10.20953/1817–7646–2018–6–40–49
 - Aminova A. I., Akatova A. A., Gumbatova Z. F., Vozgoment O. V., Abdullaeva G. D. Clinical and pathogenetic rationale for serological methods for the diagnosis of Helicobacter pylori in children. Vopr of practical pediatrics. 2018; 13(6): 40–49. DOI: 10.20953 / 1817–7646–2018–6–40–49
- 12. *Циммерман Я. С.* Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии. Клин. фармакол. и тер. 2016(5): 5–12.
 - Zimmerman Ya. S. Persistent errors of modern gastroenterology. Clin pharmacol. ter. 2016(5): 5–12.
- 13. Новикова В.П., Крулевский В.А., Петровский А.Н. Эпштейн-Барр вирусная инфекция при нехеликобактерном хроническом гастрите у лиц разного возраста. Профилактическая и клиническая медицина. 2008 (3): 87–90.
 - Novikova V. P., Krulevsky V. A., Petrovsky A. N. Epstein-Barr virus infection with non-Helicobacter chronic gastritis in people of different ages. Preventive and clinical medicine. 2008 (3): 87–90.
- Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaiou MG, Rigopoulou EI, Sakkas LI, Bogdanos DP. Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or bystander. World J Gastroenterol. 2014; 20: 613–629.

- Целиакия у детей. Под ред. С.В. Бельмера и М.О. Ревновой. 2-е изд. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2013: 416 с.
 Celiac disease in children. Ed. S. V. Belmer and M. O. Revnova. 2nd ed. Moscow, MEDPRAKTIKA-M, 2013: 416 р.
- Гурова М.М., Новикова В. П. Эволюционные аспекты неонатальной гастроэнтерологии: формирование кишечного микробиома и значение фактора питания в первые месяцы жизни. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(1): 34–41.
 - *Gurova M.M*, *Novikova V.P.* Evolutionary aspects of neonatal gastroenterology: the formation of the intestinal microbiome and the importance of the nutritional factor in the first months of life. Vopr of children's nutrition. 2018; 16(1): 34–41.
- Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Борзакова С. Н. Микробиота человека: как новая научная парадигма меняет медицинскую практику. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;161(1): 55–63. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1-55–63
 - Kharitonova L. A., Grigoriev K. I., Borzakova S. N. Human microbiote: how a new scientifi c paradigm changes medical practice. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;161(1): 55–63. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-161–1-55–63
- Давыдовская А. А., Гордеева Е. А., Пырьева Е. А., Панфилова В. Н., Гаранкина Т. И. Младенческие колики: все ли так очевидно? Педиатрия. 2019; 98(2): 192–197.
 - Davydovskaya A. A., Gordeeva E. A., Pyryeva E. A. et al. Infant Colic: Is Everything So Obvious? Pediatrics (Russ.). 2019; 98(2): 192–197.
- 19. *Григорьев К. И.* Синдром младенческих кишечных колик: диагностика, лечение, уход. Медицинская сестра. 2011; 8: 15–20.
 - *Grigoriev K. I.* Infant intestinal colic syndrome: diagnosis, treatment, care. Nurse (Rus.). 2011; 8: 15–20.
- Пименова Е.С., Морозов Д. А., Фоменко О. Ю., Гусева Н. Б., Яковенко Д. Д. Диагностика диссинергической дефекации у детей с помощью аноректальной манометрии. Педиатрия. 2017; 96(6): 14–18.
 - Pimenova E. S., Morozov D. A., Fomenko O. Yu., Guseva N. B., Yakovenko D. D. Diagnosis of dissynergic defecation in children using anorectal manometry. Pediatrics (Russ.). 2017; 96(6): 14–18.
- 21. Цветкова Л.Н., Мухина Т.Ф., Цветков П.М., Горячева О.А. Механизм формирования и особенности течения хронического запора у детей. Педиатрия. 2017; 96 (6): 8–13.
 - Tsvetkova L. N., Mukhina T. F., Tsvetkov P. M., Goryacheva O. A. Mechanism of formation and peculiarities of chronic constipation in children. Pediatrics (Russ.). 2017; 96 (6): 8–13.
- Чубарова А.И., Ерпулёва Ю. В. Современное ведение детей с синдромом короткой кишки и другими формами хронической кишечной недостаточности. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 88 с.
 - *Chubarova A.I., Erpuleva Yu. V.* Modern management of children with short bowel syndrome and other forms of chronic intestinal failure. M.: GEOTAR-Media, 2016: 88 p.
- Сухотник И. Г. Синдром короткой кишки у детей Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017. 7(3): 98–115.
 - Sukhotnik I. G. Short bowel syndrome in children. Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation. 2017. 7(3): 98–115.

- 24. Щиголева А.Е., Шумилов П.В., Шумилов А.П. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. Педиатрия. 2018; 97(6): 141–146.
 - Schigoleva A. E., Shumilov P. V., Shumilov A. P. Inflammatory bowel disease with very early onset. Pediatrics (Russ.). 2018; 97(6): 141–146.
- 25. Халиф И. Л., Шапина М. В., Орлова Л. П., Евграфов П. Г. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в оценке эффективности консервативной терапии больных язвенным колитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 153(5): 32–37 Khalif I. L., Shapina M. V., Orlova L. P., Evgrafov P. G. Ulcerative colitis treatment efficiency assessed by ultrasonography with contrast enhancement. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 32–37.
- 26. Федулова Э.Н., Шумилова О.В., Тутина О.А., Медянцева Г.В. Прогностический алгоритм неблагоприятного течения болезни Крона в педиатрической практике. Педиатрия. 2017; 96(6): 19–24.
 - Fedulova E. N., Shumilova O. V., Tutina O. A., Medyantseva G. V. The prognostic algorithm of the adverse course of Crohn's disease in pediatric practice. Pediatrics (Russ.). 2017; 96(6): 19–24.
- 27. Cani P. D. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. Gut. 2018; 1-10. Doi:10.1136/gut-jnl-2018-316723
- 28. Шендеров Б.А., Юдин С. М., Загайнова А. В., Шевырева М.П. Роль комменсальной кишечной микробиоты в этиопатогенезе хронических воспалительных заболеваний: Akkermansia muciniphila. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11): 4–13. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-159–11–4–13
 - Shenderov B. A., Yudin S. M., Zagaynova A. V., Shevyreva M. P. The role of commensal gut bacteria in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease: Akkermansia muciniphila. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;159(11): 4–13. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-159–11–4–13
- Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, Yang ZY, Wu S, Luo WW, et al. Relationship between intestinal microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal microbiota transplantation. World J Gastroenterol 2018; 24(1): 5–14
- Строкова Т.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э., Зубович А.И., Павловская Е.В., Матинян И.А. Варианты манифестации аутоиммунного гепатита у детей. Педиатрия. 2018; 97(6): 8–13.
 - Strokova T. V., Surkov A. G., Bagaeva M. E. et al. Options for the manifestation of autoimmune hepatitis in children. Pediatrics (Russ.). 2018; 97(6): 8–13.
- Власов Н.Н., Корниенко Е. А., Мельник С. И. Заболевание печени у детей, вызванное α1-антитрипсиновой недостаточностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;150(2): 89–99.
 - *Vlasov N. N., Kornienko E. A., Melnik S. I.* Liver disease in children caused by α 1-antitrypsin deficiency. Experimental and clinical gastroenterology. 2018; 150(2): 89–99.
- 32. Кучерявый Ю.А., Петрова Н. В., Тибилова З. Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011(7):712
 - Kucheryavy Yu.A., Petrova N. V., Tibilova Z. F. Mutations of a pancreatic secretory trypsin inhibitor gene N34S in

- idiopathic chronic pancreatitis. Eksp klin gastroenterol. 2011(7):7–12.
- 33. Нетребенко О.К. Питание в младенчестве: дорога к долгой жизни или к ранней болезненной старости? Педиатрия. 2017; 96(1): 67–74.
 - *Netrebenko O. K.* Nutrition in infancy: the road to a long life or to an early painful old age? Pediatrics (Russ.). 2017; 96(1): 67–74.
- 34. Боровик Т.Э., Скворцова В. А., Лукоянова О. Л., Яцык Г. В., Пырьева Е. А., Гмошинская М. В., Булатова Е. М., Сорвачева Т. Н., Захарова И. Н., Белоусова Т. В., Звонкова Н. Г., Бушуева Т. В., Нетребенко О. К., Казюкова Т. В., Мироненко И. И., Рославцева Е. А., Гусева И. М., Фурцев В. И. Консенсус по вопросам вскармливания детей первого года жизни, вошедшим в обновленную редакцию «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019). Педиатрия. 2019; 98(1): 210–216.
 - Borovik T. E., Skvortsova V. A., Lukoyanova O. L. et al. The consensus on infant feeding in the first year of life, which was included in the updated version of the National Program for the Optimization of Feeding Children in the First Year of Life in the Russian Federation (2019). Pediatrics. 2019; 98(1): 210–216.
- 35. Кучма В.Р., Горелова Ж. Ю., Иваненко А. В., Петренко А. О., Соловьева Ю. В., Летучая Т. А., Углов С. Ю. Научное обоснование и разработка современных

- рационов питания школьников. Педиатрия. 2019; 98(3): 124–134.
- Kuchma V. R., Gorelova Z. Yu., Ivanenko A. V., Petrenko A. O., Soloveva Yu.V., Flying TA, Uglov S. Yu. Scientific substantiation and development of modern rations for schoolchildren. Pediatrics (Russ.). 2019; 98(3): 124–134.
- Захарова И.Н., Лаврова Т.Е., Талызина М.Ф. Дорога к совершенству грудного молока: «липидный» маршрут инноваций в детском питании. Вопросы детской диетологии. 2018; 16(6): 23–30.
 - Zakharova I. N., Lavrova T. E., Talyzina M. F. The road to perfection of breast milk: the "lipid" route of innovation in baby food. Vopr of children's nutrition. 2018; 16(6): 23–30.
- Николаева С.В., Горелов А.В. Клинические особенности острых кишечных инфекций сочетанной этиологии у детей. Педиатрия. 2019; 98(1): 174–177.
 - *Nikolaeva S. V., Gorelov A. V.* Clinical features of acute intestinal infections of combined etiology in children. Pediatrics (Russ.). 2019; 98(1): 174–177.
- 38. Мазанкова Л. Н. Clostridium diffcile-инфекция. В кн.: А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова, К. И. Григорьев, А. Ф. Дронов. Заболевания кишечника в детском возрасте. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 51–59.
 - Zaprudnov AM et al. Clostridium diffcile infection. In: Bowel diseases in childhood. Moscow, GEOTAR-Media, 2018: 51–59.