

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-94-105>

Патогенетическое обоснование диетотерапии болезни Крона у детей

Хавкин А. И.¹, Сорвачёва Т. Н.², Рославцева Е. А.³

¹ ФГБАУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, ул. Талдомская, д. 2, Москва, 125412, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская Медицинская Академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995 Россия

³ ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава РФ, Ломоносовский проспект д. 2 стр. 1, Москва, 119991, Россия

Для цитирования: Хавкин А. И., Сорвачёва Т. Н., Рославцева Е. А. Патогенетическое обоснование диетотерапии болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;186(2): 94–105. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-94-105

✉ Для переписки:

Хавкин Анатолий Ильич
gastropedclin@gmail.com

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии

Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой диетологии и нутрициологии.

Рославцева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории питания здорового и больного ребенка

Резюме

Болезнь Крона — хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, при котором пациенты должны получать постоянную, пожизненную терапию. Особое внимание следует уделять их нутритивному статусу. Особенности рациона питания, традиционно рекомендуемого при болезни Крона, нередко приводят к снижению потребления пациентами основных пищевых веществ. Поэтому важная роль принадлежит нутритивной поддержке специализированными смесями, эффективность которых доказана, как для индукции ремиссии, так и для оптимизации параметров физического развития и полового созревания, минерализации костной ткани. Нутритивная поддержка должна осуществляться и при впервые выявленном заболевании в виде полного энтерального питания, и в последующем — при ремиссии, обострении, в пред- и постоперационные периоды, как дополнение к стандартному рациону. Особый интерес представляет программа “CDED ModuLife”, основанная на сочетании энтерального питания с питанием специально отобранными продуктами, направленная на снижение активности воспаления кишечника при БК.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, болезнь Крона у детей, полное энтеральное питание, частичное энтеральное питание, смеси для энтерального питания

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-186-2-94-105>



Pathogenetic substantiation of diet therapy for Crohn's disease in children

A. I. Khavkin¹, T. N. Sorvacheva², E. A. Roslavtseva³

¹ FSBAI HPE "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Taldomskaya, 2, Moscow, 125412, Russia

² FGBOU DPO "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, st. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 123995, Russia

³ FGAU National Medical Research Center of Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Lomonosovsky prospect, 2, building 1, Moscow, 119991, Russia

For citation: Khavkin A. I., Sorvacheva T. N., Roslavtseva E. A. Pathogenetic substantiation of diet therapy for Crohn's disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;186(2): 94–105. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-186-2-94-105

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DrSc, Professor, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology of Research Clinical Institute of Pediatrics Academician Yu. E. Veltishchev; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Tatyana N. Sorvacheva, MD, PhD, DrSc, Head of the Department of Dietetics and Nutritionology; ORCID: 0000-0001-5587-3560

Elena A. Roslavtseva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Nutrition for Healthy and Sick Child; ORCID: 0000-0002-3993-1246

✉ Corresponding author:

Anatoly I. Khavkin

gastropedclin@gmail.com

Summary

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract in which patients should receive continuous, lifelong therapy. Particular attention should be paid to their nutritional status. The characteristics of the diet traditionally recommended for Crohn's disease often lead to a decrease in the consumption of essential nutrients by patients. Therefore, an important role belongs to nutritional support with specialized mixtures, the effectiveness of which has been proven, both for the induction of remission, and for optimizing the parameters of physical development and puberty, bone mineralization. Nutritional support should be carried out in the case of a newly diagnosed disease in the form of complete enteral nutrition, and subsequently — in remission, exacerbation, in the pre- and postoperative periods, as an addition to the standard diet. Of particular interest is the CDED ModuLife program, which is based on a combination of enteral nutrition with specially selected foods, aimed at reducing the activity of intestinal inflammation in CD.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Crohn's disease in children, complete enteral nutrition, partial enteral nutrition, enteral nutritional formula

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Болезнь Крона (БК) – хроническое, рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений. Примерно у 25% больных БК впервые манифестирует в возрасте до 18 лет [1–3]. У детей заболевание характеризуется более агрессивным течением, чем у взрослых: процесс чаще носит распространенный характер, склонен к прогрессирующему нарастанию тяжести, высок риск развития осложнений, в том числе требующих хирургического вмешательства [2, 4].

Этиология БК точно не установлена. Возможно сочетание генетической предрасположенности, дефектов врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения состояния микробиоты и влияние факторов окружающей среды. Кишечная микробиота у пациентов с БК характеризуется уменьшением видового разнообразия, уменьшением числа толерогенных видов (например, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides thetaiotaomicron*), увеличением

жгутиковых бактерий и микробов, пенетрирующих слизистый слой, изменением виома, усилением проницаемости слизистой. [2].

Выявлено более 100 генов, предрасполагающих к БК. Большинство из них контролирует взаимодействие иммунной системы с внешними антигенами: встречаются мутации *NOD2*, *IL23R*, *ATG16L1*, *IRGM*, *NKX2-3*, *1q24*, *5p13*, *HERC2*, *CCNY*, *10q21*. Более 50% генов, определяющих риск к развитию БК, ассоциированы и с другими воспалительными и аутоиммунными заболеваниями, что может объяснить развитие внекишечных проявлений [1, 2, 4]. Каких-либо специфических генетических особенностей, свойственных детям, за исключением раннего возраста, так называемые VEO-IBD – ВЗК с очень ранним началом не обнаружено [4, 5, 6].

Многочисленные исследования продемонстрировали нарушения практически во всех звеньях иммунного ответа, начиная от барьерных функций эпителия и распознавания антигена паттерн-распознающими рецепторами, передачи сигнала дендритными клетками и сигнальными

молекулами, презентации антигена HLA, и заканчивая функциями моноцитов-макрофагов, Т- и В-лимфоцитов [7, 8]. Образование инфлам-масом, активация каспазы-1 и секреции провос-палительных цитокинов IL-1, IL-17, IL-23, IL-6, TNF-а обуславливают развитие трансмуральной воспалительной инфильтрации стенки кишки. Младенческие формы БК могут быть связаны с на-рушением формирования иммунологической толе-рантности к собственной микробиоте кишечника вследствие мутации отдельных генов, например, *IL-10*, *FOXP3*, *XIAP* и др. [1, 2, 9].

Каскад гуморальных и клеточных реакций при БК приводит к трансмуральному воспалению ки-шечной стенки с образованием характерных сарко-идных гранулем, состоящих из эпителиоидных ги-стиоцитов без очагов некроза и гигантских клеток. При БК могут поражаться любые отделы ЖКТ – от полости рта до ануса. Тем не менее, в подавляющем большинстве случаев у детей доминирует пораже-ние илеоцекального отдела (70%), изолированное поражение толстой кишки встречается в 30%, ано-ректальной области – у 20%, поражение верхних отделов ЖКТ – у 5–15% [2].

Своевременная диагностика и адекватная тера-пия способны существенно повлиять на течение БК, а выбор терапии должен осуществляться с учетом локализации и активности процесса, индивидуаль-ных особенности пациента. В настоящее время для отечественной практики разработаны протоколы диагностики и лечения БК, в основу которых легли данные Европейского доказательного консенсуса по диагностике и лечению БК у детей [2–5], пред-ставленного совместно с Европейским обществом по изучению язвенного колита и болезни Крона и Европейским обществом детской гастроэнтеро-логии, гепатологии и нутрициологии (ESPGHAN, 2018), рекомендаций Всемирной Организации Здравоохранения по воспалительным заболева-ниям кишечника (2015 г.) [3, 5, 7] данных литера-туры и Российских рекомендаций по диагности-ке и лечению болезни Крона у детей и взрослых (2017–2019 гг.) [8, 9]. Клинические рекомендации от-ражают мнение экспертов по ключевым вопросам. В практике могут возникать ситуации, выходящие за рамки представленных рекомендаций, поэтому окончательное решение о тактике ведения каждо-го пациента должен принимать лечащий врач, на котором лежит ответственность за адекватность проводимого лечения [10–12].

Несмотря на достижения в области медикамен-тозного лечения, для БК по-прежнему свойственно рецидивирующее, прогрессирующее течение, а ре-миссия достигается использованием лекарствен-ных препаратов, которые вызывают подавление активности иммунной системы, что связано с со-путствующим риском развития серьезных инфек-ций, злокачественных опухолей и аутоиммунных заболеваний [1, 13].

У пациентов с БК часто выявляются нарушения нутритивного статуса в виде задержки роста, исто-щения, задержка полового созревания, нарушение минерализации костей и различные «дефицитные» синдромы, что связано с недостаточным посту-плением энергии и питательных веществ ввиду

анорексии, тошноты, болевых ощущений после приема пищи, нарушения кишечного всасывания при поражении тонкой кишки, потери крови и бел-ка с испражнениями; системным воспалитель-ным ответом (гиперпродукция IL-1, IL-6 и TNF-а); увеличением энерготрат, подавлением синтеза факторов роста, а также лечением стероидами, что влияет на воспалительный и адаптационно-компенсаторный процессы, рост и развитие [10, 14, 15, 16].

У детей отмечается катаболизм белка, нередко имеет место отрицательный азотистый баланс. Распаду подвергается как мышечный белок, так и белки иммунного ответа (системы свертывания, комплемента и др.). При обострении потери азота составляют 20–40 г/день (600–1200 г потери массы тела в день). Выявляются нарушения углеводного (гипергликемия, инсулинорезистентность) и ли-пидного (снижение активности периферической липопротеинлипазы, гипертриглицеридемия, на-рушение перекисного окисления липидов) обмена [16–18].

Роль питания при БК можно представить в виде трех составных частей:

1. Эпидемиологические данные. Причиной рас-пространения БК в мире считается «западный» тип диеты с избыточным потреблением рафини-рованных продуктов, в частности сахара, белой муки, красного мяса, животных жиров и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), низкое потребление овощей и фруктов, цельно-зерновых продуктов (пищевых волокон).
2. Диетотерапия для индукции ремиссии при БК: исключительно энтеральное питание (EEN) в течение 8–12 недель (особенно при первичной диагностике БК)
3. Диета для поддержания ремиссии и предотвра-щения обострений БК (вызывает самое большое количество вопросов от родителей и врачей) [19, 20]

Диетотерапия – неотъемлемая составляющая лечебного процесса. При БК она ориентирована на специфику нозологической формы по ассорти-менту используемых натуральных продуктов, способу приготовления, потребности в пищевых веще-ствах и энергии. В традиционной диетотерапии при БК рекомендуется механически и химически щадящая диета с повышенным содержанием белка, витаминов, исключается цельное молоко, ограни-чивается количество балластных веществ и клет-чатки, а в период обострения исключаются фрукты и овощи. Рекомендуется пища из рафинированных продуктов. При любой форме и фазе заболевания она должна быть максимально обогащена белком из-за выраженного белкового дефицита. Диету по-степенно смягчают по мере достижения ремиссии. Такая диета имеет ограниченные возможности адекватного обеспечения пациента при тяжелых нарушениях питания и осложненном течении за-болевания.

В СССР создание системы организации лечеб-ного питания в лечебно-профилактических уч-реждениях было неразрывно связано с активной деятельностью профессора Мануила Исааковича

Певзнера, являющегося основоположником отечественной диетологии. При воспалительных заболеваниях кишечника по Певзнеру назначались диеты № 4. Показания к назначению диеты № 4 – острые и хронические воспалительные заболевания кишечника в период обострения; 4б – в период стихания воспалительного процесса; 4в – период реконвалесценции и ремиссии [21].

Среди отечественных педиатров широко распространено мнение о необходимости полного исключения молока и молочных продуктов при ВЗК. Истоки этого представления, очевидно, исходят из работ основателей отечественного учения о ВЗК у детей [22]. Однако безмолочные диеты являются дефицитными по высококачественному белку, витаминам Д, А, К₂, В₂, минеральным веществам (в особенности кальцию). Кроме того, они малокалорийные и невкусные. При внимательном рассмотрении приводимых этими авторами клинических примеров становится ясно, что за язвенный колит принимались случаи хорошо известного сегодня колита, индуцированного белками коровьего молока.

В диетах № 4 по Певзнеру молочные продукты не исключались. В перечень рекомендуемых продуктов и блюд входили: «Молоко пресное, только в блюдах, в ограниченном количестве, кисломолочные напитки (кефир, ряженка, ацидофилин) с кислотностью не выше 90°Т, сыр неострый (при хорошей переносимости), сметана нежирная, в ограниченном количестве, как приправа, творог свежеприготовленный в виде пасты или паровых пудингов, чай с молоком, соус молочный» [21]. Потенциальное влияние БК на рост, половое и эмоциональное развитие пациентов подчеркивает необходимость специфического подхода к лечению в детском возрасте. Целью терапии является не только ослабление симптомов, но также улучшение роста и качества жизни.

В последние годы получил подтверждение новый метод индукции ремиссии при БК у детей – применение полного энтерального питания (ПЭП – ЕЕН). Энтеральное питание (ЭП) – процесс субстратного обеспечения организма через ЖКТ необходимыми питательными веществами путем перорального потребления маленькими глотками (Sip feeding – сипинг) или введением через зонд (Tube feeding) специальных искусственно созданных питательных смесей (ПС) [23]. Парентеральное питание показано при невозможности обеспечения натуральных продуктами или лечебным рационом [2, 5, 14].

При первично выявленной воспалительной форме БК полное энтеральное питание (ПЭП) с использованием жидких питательных смесей, содержащих противовоспалительный фактор, может быть рекомендована для монотерапии, как альтернатива глюкокортикоидам. На выбор этого подхода должны влиять решение пациента и его родителей, тяжесть течения заболевания, характер осложнений, вкусовые предпочтения больного. Пациентам необходимо объяснить снижение риска возможных осложнений по сравнению с использованием кортикостероидов, потенциальную пользу в виде улучшения трофического статуса

и темпа роста ребёнка [4]. Парентеральное питание не рекомендуется экспертами ESPGHAN/ECCO для индукции ремиссии БК, но может назначаться дополнительно у истощенных пациентов для компенсации дефицитов основных питательных веществ и энергии [6].

У детей и подростков ПЭП в течение 8–12 недель является средством первого выбора для индукции ремиссии (за исключением тяжелого панколита, оральной или изолированной перианальной БК), по причине безопасности, по сравнению с глюкокортикостероидами, при равной эффективности, на восстановление СО, для нормализации роста и минеральной плотности кости. Энтеральное питание осуществляется с помощью полимерных смесей, которые лучше переносятся, имеют лучшие органолептические свойства и низкую стоимость (за исключением детей с аллергией к белкам коровьего молока). Эффективность ПЭП для индукции ремиссии при БК составляет 73%. При окончании ПЭП постепенно в течение 2–3х недель вводится обычное питание. [24]. ПЭП – эффективный метод на первом этапе лечения при легком и средне-тяжелом течении БК с поражением тонкого и толстого кишечника [2, 24] и по мнению экспертов предпочтение должно отдаваться ПЭП, а не глюкокортикостероидам при лечении у всех детей. Исключение составляют пациенты с изолированным поражением ротовой полости, перианальной области, тяжелым изолированным панколитом, внекишечными проявлениями БК, при стенозирующей и свищевой формах [1, 2, 10].

При проведении РКИ, открытых исследований у детей и мета-анализов данных, полученных в исследованиях у взрослых, было доказано, что полимерные смеси, как источник белка, хорошо переносятся, более экономичны и реже возникает необходимость их введения через назогастральный зонд [3, 12]. Рекомендуется использовать стандартную полимерную формулу с умеренным содержанием жира, если к ней нет противопоказаний (аллергии к белкам коровьего молока). Введение смесей для ПЭП через рот, по-видимому, так же эффективно, как и непрерывное их введение через назогастральный зонд. По этой причине лечение следует начинать с введения через рот полимерных смесей, а переходить к введению смеси через назогастральный зонд нужно только в случае невозможности достижения достаточной энергетической ценности потребляемой смеси, которая должна составлять примерно 120% от суточной потребности [4]. Как уже отмечалось ранее, ПЭП рекомендуется на срок не менее 8 недель и может быть использовано повторно в случае рецидива. Побочные эффекты ПЭП: «refeeding-синдром» возможен у сильно истощенных детей; тошнота/рвота, дискомфорт и вздутие живота. Эти побочные эффекты минимальны и временны [17].

У детей старше 5 лет при БК преимущество (до 80% достижения ремиссии при ПЭП) имеет смесь Modulen® IBD – специализированное полноценное сбалансированное энтеральное питание для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Смесь содержит трансформирующий фактор роста β_2 (TGF β_2), который способствует

Таблица 1.
Химический состав специального продукта для питания при болезни Крона

Table 1.
Chemical composition of a special food product for Crohn's disease

Ингредиенты	На 100 мл готового продукта
Белки (молочный казеин), г	3,6
Жиры, г	4,7
из них средне-цепочечные триглицериды – 26%	1.2
Углеводы, г	11
из них лактозы — сахарозы	0 4,2 г
Энергетическая ценность, ккал	100 (1 ккал/мл)
Осмолярность	290 мОсмоль/л

Таблица 2.
Суточный объем специального продукта для питания при болезни Крона

Примечание:
* Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.)

Table 2.
Daily amount of special food for Crohn's disease

Возраст ребенка	Суточная потребность в энергии (ккал); нормы РФ* (здоровые дети)	Суточный объем изокалорийной смеси (1 ккал/мл), мл
1–2 года	1200	1200
2–3 года	1400	1400
3–7 лет	1800	
7–11 лет	2100	2100
11–14 лет		
Мальчики	2500	2500
Девочки	2300	2300
14–18 лет		
Юноши	2900	2900
Девушки	2500	2500

местному и системному подавлению аутоиммунных реакций, уменьшению воспалительной реакции, репарации поврежденных тканей, регуляции иммунного ответа, вызывает развитие толерантности к чужеродным антигенам. То есть, состав специализированной смеси: кукурузный сироп, молочный казеин, сахароза, молочный жир, среднецепочечные триглицериды, кукурузное масло, эмульгатор (соевый лецитин), витаминно-минеральный комплекс. Содержание TGF β_2 не менее 24 ppm. Химический состав специального продукта для питания при болезни Крона приведен в таблице 1.

При её отсутствии могут использоваться и другие варианты специализированных смесей в зависимости от возраста пациента. Суточный объем смеси определяется возрастной энергопотребностью (таблица 2); при выраженной белково-энергетической недостаточности может быть увеличен на 20–30%. Суточный объем смеси делится на 5–6 приемов. Если ребенок не переносит вкус, не может выпить назначенный объем смеси, оставшееся количество может вводиться через назогастральный зонд, в том числе в режиме ночной гипералиментации (табл. 2).

Исследовательская группа Европейского общества энтерального и парентерального питания (ESPEN) и Porto IBD Group (ESPGHAN), провели анализ 7 исследований, из которых 3 были проведены на разных полимерных продуктах, а 4 были выполнены на специализированной полимерной формуле Modulen[®] IBD [16, 17]. Во всех исследованиях показано улучшение состояния слизистой, показатели полного заживления варьировались от 19 до 87%. В одном исследовании, помимо полного трансмурального заживления слизистой у 21% детей (3 из 14), было показан ранний эндоскопический результат ПЭП (полное или практически полное

заживление слизистой оболочки), с которым были связаны уменьшение обострений, госпитализаций и потребности в анти-TNF лечении на протяжении года наблюдения [18]. ECCO/ESPGHAN особенно отметили рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивали ПЭП полимерной формулой и кортикостероиды. Исследование показало явное преимущество ПЭП после 10 недель применения в отношении заживления слизистой (74% vs. 33%, соответственно) [2, 12].

Представлено несколько РКИ, в которых сравнивали ПЭП со стандартным лечением. Анализ результатов этих исследований был проведен в трех мета-анализах [12]. При этом суммарная частота достижения ремиссии составила 73% (относительный риск (ОР) 0,95, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,67–1,34 и ОР 0,97, 95% ДИ 0,7–1,4). В последний мета-анализ было включено семь РКИ с общим количеством пациентов, равным 204 (100 в группе глюкокортикостероидов, 104 в группе энтерального питания; возраст от 4 до 18,6 лет), в которых проводилось сравнительное применение элементных (аминокислотных), полужидких (гидролизированных) [1, 2] и полимерных жидких смесей и терапии глюкокортикостероидами [19]. В данных исследованиях наблюдались существенные различия в отношении продолжительности лечения (варьировала от 3 до 10 недель), локализации и продолжительности заболевания (впервые выявленное заболевание или рецидив заболевания), а также в отношении сопутствующей терапии. Тем не менее, общий вывод заключался в том, что ПЭП и глюкокортикостероиды обладают примерно равной эффективностью в достижении ремиссии у детей с БК [19].

Помимо ремиссии, отмечено влияние ПЭП на заживление слизистой оболочки кишечника, восстановление минерализации костной ткани

и улучшений показателей роста и массы тела без характерных для кортикостероидов побочных эффектов терапии [17, 19, 20].

Важным практическим выводом, сделанным ECCO/ESPGHAN в результате анализа имеющихся на сегодня результатов исследований, стало заключение о том, что благодаря положительному влиянию на заживление слизистой оболочки кишечника, восстановлению минерализации костной ткани и улучшения роста, ПЭП должно иметь преимущества перед кортикостероидами для всех детей с воспалительными заболеваниями кишечника [2, 5, 21].

По данным мета-анализа, подтверждена эффективность применения ПЭП для индукции ремиссии у всех пациентов с воспалительной формой заболевания независимо от зоны поражения [2, 3, 22]. Тем не менее, сравнительного исследования с эффективностью глюкокортикостероидов в случае изолированного тяжелого колита у пациентов с болезнью Крона не проводилось. Отсутствуют также данные, подтверждающие эффективность применения ПЭП при активном артрите и других внекишечных проявлениях заболевания, а также при пенетрирующем течении заболевания.

Несмотря на очевидные преимущества ПЭП для индукции ремиссии при БК у детей, применение данного метода, в отличие от европейских стран, не нашло широкого применения, причем не только в нашей стране, но и в США [20, 23]. Отказ от применения ПЭП объясняется как субъективными, так и объективными причинами: вкусовыми предпочтениями, «приедаемостью» жидкой ПС, отсутствием комплаентности (легче выпить таблетку, чем соблюдать диету), высокой стоимостью ПС и отсутствием механизмов по обеспечению детей с БК смесями на дому. Поэтому решение о применении данного или альтернативных методов лечения следует принимать индивидуально с учетом качества жизни пациента. Если эффективность при использовании ПЭП в течение 2 недель отсутствует, следует решить вопрос о применении других методов лечения.

До сих пор недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать стандартную схему повторного введения обычных продуктов по достижении ремиссии.

Эксперты ESPGHAN и Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов предлагают постепенное введение обычной пищи одновременно с уменьшением объема питательной смеси каждые 2–3 дня в течение 2–3 недель [2, 12, 17, 24]. Дополнительное питание стандартной полимерной формулой может рассматриваться в дополнение к обычным (медикаментозным) методам индукции ремиссии. Энтеральное питание способствует пролонгированию достигнутой ремиссии на фоне специализированной диеты [13–17].

Информация о продолжительности ремиссии после применения ПЭП, представленная в литературных источниках, противоречива, при этом в некоторых исследованиях период времени до возникновения рецидива был более коротким [2, 25] по сравнению с глюкокортикостероидами, а в некоторых – более продолжительным [1, 4, 9].

В течение 10 месяцев после ПЭП у 39% пациентов наблюдался рецидив заболевания.

Сильными рекомендациями по диете в период ремиссии БК, с точки зрения доказательной медицины, являются следующие: увеличение потребления овощей и фруктов, рыбы, птицы; бобовых, цельнозернового хлеба, овсяной крупы, бурого риса, пасты, семян и орехов, молочных продуктов (при их переносимости); уменьшение – красного мяса (говядина, свинина, баранина), мясных продуктов промышленного производства (колбасы, мясные полуфабрикаты), сладких напитков, соков, сладостей, рафинированных сахаров; транс-жиров (маргарины) и растительных масел, богатых ω -6 жирными кислотами (сафлоровое, подсолнечное, кукурузное), а также ежедневный прием витамина D в дозе 1000–1500 МЕ [25].

Эксперты ESPGHAN/ECCO не рекомендуют использование каких-либо элиминационных или ограничительных диет, таких, как диета FODMAP [26] или диета со специфическим углеводным составом [27], у детей и подростков с ВЗК, так как потенциальные выгоды не перевешивают потенциальные риски их применения [17].

Несмотря на то, что ПЭП признано методом выбора при индукции ремиссии при БК у детей, оно создает проблемы с комплаенсом у пациентов и родителей: 70% пациентов считают ПЭП неприемлемым, 69% ощущают недостаточную поддержку, 43% не уверены в эффективности такого способа лечения [28].

Учитывая: побочные явления и недостатки медикаментозной терапии (кортикостероидами, цитостатиками, антицеллюлярной терапии) и трудности соблюдения ПЭП длительно пациентами и родителями, группой профессора Арье Левина (Arie Levine) создан компромиссный вариант сочетания энтерального питания с обычным питанием с целью выработки оптимальной схемы диетотерапии как для индукции ремиссии, так и поддержания ремиссии у детей и взрослых с БК.

В основу легли эпидемиологические данные о высокой распространенности БК в развитых странах, где преобладает «западный» тип питания – рацион, бедный овощами и фруктами, богатый животными жирами, животным белком, рафинированными продуктами (очищенные злаки, белая мука, сахар), с повсеместным использованием пищевых добавок, подсластителей, стабилизаторов и эмульгаторов, что, в конечном итоге, нарушает кишечную микробиоту, повышает проницаемость кишечного барьера и ведет к развитию хронического воспаления [29].

В моделях на экспериментальных животных было показано, что несбалансированный рацион, в том числе, и с высоким содержанием жиров и сахара:

- нарушает функцию кишечного барьера увеличивает колонизацию инвазивными *E. Coli*,
- приводит к увеличению кишечной проницаемости, бактериальной колонизации в пространстве между кишечными ворсинками, особенно в подвздошной кишке, увеличивает количество *Proteobacteria* в составе толстокишечной микробиоты [29, 30, 31, 32],

- содержащиеся в рационе белки пшеницы глютены увеличивает кишечную проницаемость через плотные контакты посредством зонулина),
- вызывают развитие илеита у БК – компроментированных у мышей ингибиторы амилазы-трипсина (АТТ's) усиливая кишечное воспаление [33],
- наиболее часто используемые эмульгаторы карбоксиметилцеллюлоза, полисорбат-80, глицерола монолаурат увеличивают количество бактерий в пристеночном слое слизи; уменьшают его толщину; увеличивают уровень флагеллина), усиливают бактериальную транслокацию через СО [34],
- мальтодекстрины – разветвленные полисахариды, содержащие цепочки от 3 до 20 молекул глюкозы (результат химической либо ферментативной дигестии крахмала) нарушают клеточный антибактериальный ответ, подавляют кишечные антимикробные защитные механизмы, усиливают клеточную адгезию и формирование биопленок в кишке, способствуют более близкому расположению микробов к кишечному эпителию, нарушают кишечный микробиом [35, 36],
- карагинан (высокомолекулярный линейный сульфатированный галактан; который получают из красных морских водорослей и используют как загуститель и стабилизатор, в т.ч. в детских молочных продуктах, сырах, энтеральных питательных смесях) нарушает протеолиз, увеличивает кишечную проницаемость, нарушает функцию плотных контактов [37, 38].

У детей с БК усилен рост следующих родов условно-патогенных микроорганизмов: *Veilonella*, *Escherichia*, *Haemophylus*, *Fusibacterium*, сульфидредуцирующие бактерии. Питательными субстратами для них, по данным различных авторов, являются: избыток жира и сахара, молочный жир; пшеница, животный белок, красное мясо (гем), таурин, никотинамидадениндинуклеотид (им богаты молочные продукты, дрожжи). К росту условно-патогенной флоры ведет также отсутствие пищевых волокон [39, 40, 41, 42].

При БК часто рекомендуют диету, лишенную пищевых волокон. Такая диета вызывает катаболизм пристеночного слизистого слоя, рост числа и активности бактерий, деградирующих слизистый слой, а также патогенов [43]. В рандомизированном контролируемом исследовании продемонстрировано, что диета, обогащенная пищевыми волокнами (включая хлопья из цельнозерновых отрубей) и ограниченная в отношении рафинированных углеводов, хорошо переносилась больными БК и не вызывала побочных эффектов. Пациенты, употреблявшие цельнозерновые отруби, сообщили об улучшении связанного со здоровьем качества жизни ($p = 0,028$) и функции желудочно-кишечного тракта ($p = 0,008$) [44].

Известно, что патогенез БК связан с изменением микробиома, а также нарушением барьерной функции кишечника при сопутствующей неэффективности клиренса бактерий [1]. Поэтому подход к терапии, нацеленный на микробиом, а не на иммунную систему, является альтернативой, поскольку рацион может влиять на индукцию

воспаления за счет изменения микробиома, плотных контактов, а также слизистого слоя [45]. То есть, альтернативная экологическая гипотеза, объясняющая рост встречаемости ВЗК и особенно БК, заключается в том, что изменения состава продуктов питания, составляющих основу рациона, как и их промышленное производство, может вызывать изменения микробиома и неблагоприятно влиять на барьерную функцию слизистого слоя и кишечного эпителия. В результате бактерии получают возможность фиксации на поверхности энтеро- и колоноцитов, а измененный микробиом слизистой запускает ответную иммунную реакцию [1, 45]. Частичное энтеральное питание (ЧЭП), при котором допускается потребление других продуктов, оказалось неэффективным с точки зрения снижения воспаления или индуцирования ремиссии. Это позволило предположить, что полное исключение продуктов питания играет важную роль для успеха ПЭП, которое может приводить к ремиссии, за счет удаления специфических пищевых ингредиентов, провоцирующих воспаление или формированию более противовоспалительного микробиома [46, 47]. Однако широкое использование диетотерапии ограничивается отсутствием пищи с более приятными вкусовыми характеристиками и устойчивой стратегией питания, которая позволяла бы получить позитивные результаты.

Поэтому рацион для лечения БК, основанный на исключении определенных продуктов питания в сочетании с ЧЭП, должен привести к уменьшению воздействия пищевых компонентов с предположительно негативным влиянием на микробиом, кишечный барьер, а также иммунную систему кишечника [48]. Этот подход перспективен для индукции ремиссии и снижения воспаления у детей и взрослых с БК, включая пациентов с вторичной потерей ответной реакции на лечение, мишенью которого является фактор некроза опухоли [49, 50].

В ходе мультицентрового рандомизированного клинического исследования была проведена оценка переносимости и эффективности ограничительного рациона (ОР) в сочетании с ЧЭП, с одной стороны, и ПЭП – современным «золотым стандартом» индукции ремиссии, с точки зрения возможности стимулирования и поддержания ремиссии без применения кортикостероидов, с другой стороны [1]. Было показано, что обе диеты ассоциировались с высокими и сопоставимыми частотами клинической ремиссии и значимым и сходным снижением степени воспаления и аналогичными изменениями в микробиоме. Однако после 6 недели результаты в двух группах начинали различаться (по мере того, как группу на ПЭП переводили на ЧЭП с постепенным возвращением к свободному рациону) по таким признакам, как устойчивая ремиссия, поддержание ремиссии, а также ремиссия на фоне нормализации СРБ на 12 неделе. Все указанные показатели были значительно лучше в группе ОР+ЧЭП. Снижение уровня кальпротектина продолжалось с 6 до 12 недели в группе ОР+ЧЭП в противоположность увеличению в группе на ПЭП с 6 недели. Эти данные подтвердили гипотезу, согласно которой исключение компонентов,

содержащихся в обычном рационе, необходимо для поддержания ремиссии [1, 50]. Однако при возобновлении потребления этих продуктов происходит повторное развитие воспаления на фоне снижения длительности устойчивой ремиссии. Это также подтвердилось данными микробиологических исследований: при переходе к обычному рациону питания, одновременно с возвращением к уровням кальпротектина, СРБ и утратой устойчивой ремиссии в группе с ПЭП между 6 и 12 неделями происходит изменение состава микробиома с восстановлением структуры, выявленной при первичном обследовании (в частности, по количеству *Proteobacteria*). Использование ЧЭП после курса ПЭП не было эффективным с точки зрения поддержания положительных микробиологических изменений, индуцированных специальным лечебным питанием.

Это позволило предположить, что продукты питания, исключенные из обычного рациона при ОР (имеются в виду, характерные для «западного»), скорее всего, являются факторами, способными вызывать воспаление, в основе которого лежит дисбиоз. Подобный эффект не был отмечен в группе на ОР+ЧЭП несмотря на добавление других продуктов питания.

Многие компоненты микробиома, характерные для активной формы БК поддаются коррекции с помощью диетотерапии, о чем свидетельствовали результаты изучения проб пациентов, достигших ремиссии. Выявлено снижение количества бактерий родов *Haemophilus*, *Veillonella*, *Anaerostipes* и *Prevotella*, с одновременным ростом *Roseburia* (важный продуцент бутирата) и *Oscillibacter* [1, 48]. Хотя сходные изменения по составу таксонов были выявлены в течение первых 6 недель, паттерны в 2 изучаемых группах были разными: в группе ОР+ЧЭП продолжали отмечаться изменения между 6 и 12 неделями, тогда как в группе, получающей ПЭП на 12 неделе обычно происходил возврат к уровням, отмечавшимся до начала лечения. Эти данные объясняют вероятную причину и сценарий развития эффекта лечения для этой когорты, где исключение пищевых компонентов при применении ПЭП или ОР снижало количество *Proteobacteria* и особенно бактерий родов, ранее ассоциировавшихся с детской формой БК на фоне более интенсивного роста *Firmicutes* [1, 48]. При возобновлении воздействия компонентов обычного рациона питания численность бактерий этих родов возвращалась к предшествующему состоянию, начиналось воспаление. Следствием было появление клинических признаков заболевания, хотя нарастание воспаления также может быть драйвером этих изменений. В целом, изменения микробиома коррелировали с уменьшением интенсивности воспаления и улучшением симптомов. При этом, к изменению микробиома также может приводить само уменьшение воспаления как таковое, либо сочетание уменьшения воспаления с изменениями рациона.

Важно отметить, что <10% пациентов в каждой из групп мультицентрового исследования получали иммуномодулятор на начальном этапе участия в исследовании. Это подтверждало, что

наблюдаемый эффект связан с рационами питания, а не сопутствующим применением лекарственных препаратов. В некоторых случаях при лечении пациентов с меньшей степенью поражения кишечника или более легкой формой заболевания предпочтение может отдаваться нутрициологическим интервенциям. Дети, принявшие участие в масштабном исследовании, характеризовались выраженным воспалением в кишечнике при первичном посещении (показатель СРБ в некоторых случаях превышал норму в 30 раз, кальпротектин был больше нормы на 17000 мг/г). Обнаружено снижение проницаемости кишечника уже на ранней стадии лечения, что было в большей степени выражено в группе ОР+ЧЭП.

Было показано, что лечение с помощью ПЭП более эффективно для индукции ремиссии на фоне нормального СРБ, чем кортикостероиды, и его использование позволяет в течение длительного времени обходиться без применения стероидов и улучшать рост в течение критически важного периода пубертатного развития [51–53]. Проведенные ранее исследования, которые не ограничивали качество компонентов перорального рациона питания, продемонстрировали значительно более низкие показатели достижения ремиссии 46, 54, 55].

Сочетание ОР+ЧЭП, которое значительно лучше переносилось пациентами, позволило достигнуть ремиссии без применения кортикостероидов к 6 неделе у 75% детей. При этом положительные изменения отмечались на фоне более устойчивого состояния, которое характеризовалось снижением воспаления и достижением ответной реакции на лечение до 12 недели.

Вскоре после завершения применения ПЭП почти у половины пациентов возникали клинические проявления воспаления при переходе на неограниченный пероральный рацион [56, 57]. Благодаря структурированной многоэтапной нутрициологической интервенции, рацион ОР+ЧЭП позволяет достигнуть значительно более высоких показателей ремиссии к 12 неделе, по сравнению с ПЭП (эффективность лечения с помощью ОР+ЧЭП по сравнению со схемой ПЭП+свободный рацион превышает 27.5%).

Стратегия диетотерапии, основанная на сочетании ограничительного рациона и частичного энтерального питания (Проект ModuLife) включает 3 фазы:

1 фаза – индукция ремиссии: 6 недель (табл. 3):

50% суточной энергопотребности за счет ЭП (смесь Modulen IBD) + 50% – за счет определенного набора продуктов

2 фаза – поддержание и закрепление ремиссии: 25% энергопотребности за счет ЭП: Modulen IBD + 75% – расширенный набор продуктов (табл. 4).

3 фаза – (желательно) постоянная приверженность диетическому режиму: 25% энергопотребности за счет Modulen IBD + 75% энергопотребности за счет расширенного набора продуктов + 1–2 дня в неделю «свободные» – без диеты [1, 18, 22, 23].

Продукты, рекомендуемые и запрещенные в 1 фазе проекта, приводятся в таблице 3.

Продукты, рекомендуемые и запрещенные во 2–3 фазах проекта, приводятся в таблице 4.

Таблица 3.
Продукты, рекомендуемые и запрещенные в 1 фазе проекта Modulife

Table 3.
Products recommended and prohibited in the 1st phase of the Modulife project

Разрешенные продукты	Запрещенные продукты
Куриная грудка (без кожи, отварная или запеченная) минимум 150–200 г в день (неограниченно) Или: 2 яйца в день	Мясные и рыбные продукты (из магазина), в т.ч. приготовленные или копченые (имеются в виду колбасы, мясные деликатесы, соленая рыба в упаковке и тп) Морепродукты
2 картофелины: очистить, сварить, охладить в холодильнике перед употреблением	Красное мясо (говядина, баранина), свинина, индейка; другие части курицы (кроме грудки)
2 банана, 1 яблоко (очистить)	Соевые продукты, Молочные продукты, Мороженое «Не-молоко» (соевые, рисовые, миндальные и пр. напитки)
Один раз в неделю – одна порция свежей (не мороженной) нежирной рыбы, вместо курицы	Продукты из пшеницы (крупы, готовые завтраки, мюсли, хлопья, хлеб и выпечка любого вида) дрожжи для выпечки
Белый рис (без ограничений), рисовые макароны/вермишель, рисовая мука для выпечки (без ограничений)	Безглютеновые продукты промышленного производства Соевые продукты
1 авокадо (на более ½ шт на 1 прием пищи), 5 свежих клубничин, 1 ломтик дыни, 2 помидора или 6 черри- помидоров, 2 огурца (очистить), 1 морковь Шпинат – 1 чашка свежих листьев Салатные листья – 3 шт.	Бобовые (чечевица, горошек, маш, нут, бобы, фасоль) Кукуруза
Масло: оливковое, рапсовое	Замороженный картофель
Приправы: соль, перец, паприка, корица, зира, куркума, лук (все виды), чеснок, имбирь, свежесжатый лимонный сок	Все другие виды муки (кроме рисовой) Замороженные овощи, капуста кейл, порей, спаржа, артишоки И все остальные овощи, не перечисленные среди разрешенных
Сладости: мед (3 столовые ложки в день), сахар (4 чайные ложки в день)	Маргарины, готовые соусы, готовые салатные заправки Сиропы (кленовый сироп, кукурузный сироп и тп), Джем/варенье, Искусственные подсластители Смеси специй, Другие виды масел (например, соевое, подсолнечное, кукурузное), Все сладкие напитки (из магазина), промышленные фруктовые соки, алкогольные напитки, кофе, продукты в банках/упаковках Картофельные чипсы, сухарики, конфеты, шоколад, кексы, печенье (из магазина), Жевательная резинка Все типы орехов

Таблица 4.
Продукты, рекомендуемые и запрещенные во 2–3 1 фазах проекта Modulife

Table 4.
Products recommended and prohibited in phases 2–3 1 of the Modulife project

Разрешенные продукты	Дополнительно можно вводить:
Куриная грудка (без кожи, отварная или запеченная) минимум 150–200 г в день (неограниченно) Или: 2 яйца в день	1 раз в неделю – 1 порция рыбы вместо курицы или 1 упаковка (банка) тунца в оливковом масле; красное мясо не рекомендуется (редко разрешается свежий – необработанный – говяжий стейк из вырезки – 200 г – 1 раз в неделю)
2 картофелины: очистить, сварить, охладить в холодильнике перед употреблением	½ шт сладкого картофеля (батат) в день
2 банана, 1 яблоко (очистить)	Цельнозерновой хлеб (1 кусочек/день)
Один раз в неделю – одна порция свежей (не мороженной) нежирной рыбы, вместо курицы	Чечевица/фасоль/горох/нут/ – ½ чашки в день (сухих, не приготовленных) Киноа – не ограничено; ½ чашки овсяных хлопьев
Белый рис (без ограничений), рисовые макароны/вермишель, рисовая мука для выпечки (без ограничений)	Фрукты: персик, груша или киви – могут быть добавлены с 7–9 недели, 10 ягод голубики/черники – вместо клубники, с 10 недели – любые фрукты в небольшом количестве
1 авокадо (на более ½ шт на 1 прием пищи), 5 свежих клубничин, 1 ломтик дыни, 2 помидора или 6 черри- помидоров, 2 огурца (очистить), 1 морковь Шпинат – 1 чашка свежих листьев Салатные листья – 3 шт.	Овощи: + домашний томатный соус, цукини (кабачок) 1 большой или 2 маленьких, 4–6 шампиньонов, 2 головки брокколи или цветной капусты
Масло: оливковое, рапсовое	С 10 недели могут быть добавлены все овощи, за исключением запрещенных (красный сладкий перец, капуста, свекла)
Приправы: соль, перец, паприка, корица, зира, куркума, лук (все виды), чеснок, имбирь, свежесжатый лимонный сок	
Сладости: мед (3 столовые ложки в день), сахар (4 чайные ложки в день)	

В заключение необходимо отметить, что как ОР+ЧЭП (50% суточной дозы), так и ПЭП (100%), позволяли добиться высоких показателей ремиссии без применения кортикостероидов при существенном снижении интенсивности воспаления; однако режим лечения ОР+ЧЭП характеризовался лучшей переносимостью, устойчивой ремиссией, а также снижением воспаления к 12 неделе. Эти данные подтверждают обоснованность использования ОР+ЧЭП в качестве метода терапии первой линии для детей с люминальной

активной формой БК с легким и средне-тяжелым течением [1].
При необходимости оперативного вмешательства наряду с медикаментозной терапией необходима и нутритивная поддержка, как в предоперационном, так и послеоперационном периоде. Недостаточное питание является значительным фактором риска послеоперационных осложнений, включая несостоятельность анастомоза, поскольку адекватное питание обеспечивает трофические свойства тканей, помогая заживлению ран [2–4].

Потеря 10% массы тела или более в течение 3-месячного периода, считается выраженным дефицитом веса, сопровождается задержкой физического развития. Нутритивную поддержку (НП) необходимо проводить, начиная с ранних этапов, особенно у детей с недостаточностью питания, например, за несколько недель до оперативного вмешательства в виде сиппинга, энтерального зондового или сочетанного энтерально / парентерального питания (индивидуально с учетом тяжести состояния и показателей метаболизма). Вариант выбора ЭП в зависимости от возраста ребенка – Модулен IBD или полуэлементные смеси. Длительность – минимум 5 дней до нормализации клинико-лабораторных показателей [5].

В послеоперационный период в настоящее время применяется протокол ускоренного восстановления и возврат к обычному уровню поступления пищевых веществ в течение 24–48 часов. Показано, что прием пищи через несколько часов после операции способствует снижению частоты послеоперационных осложнений и длительности пребывания в стационаре. Целесообразность отдаления приема пищи или жидкости до начала отхождения газов или стула не доказана. Необходим контроль за балансом жидкости и электролитов (перегрузка жидкостью и натрием – отеки, замедление восстановления моторики ЖКТ). Нутритивная поддержка

проводится индивидуально в виде ЭП (сиппинг, зондовое), при необходимости сочетанное энтеральное/парентеральное.

Таким образом, в связи с прогрессирующим характером заболевания пациенты, страдающие БК, должны получать постоянную терапию и проходить регулярный мониторинг активности заболевания. Должное внимание следует уделять нутритивному статусу пациента. Особенности рациона питания, рекомендуемого при БК (исключение ряда продуктов, особенно при наличии пищевой аллергии, необходимости формирования механически и химически щадящего рациона и др.) нередко приводят к снижению потребления пациентами основных пищевых веществ и энергии необходимых при ВЗК. В этом контексте, безусловно, важная роль принадлежит нутритивной поддержке специализированными смесями, эффективность которой доказана на течение заболевания, достижение ремиссии, оптимизацию параметров физического развития, состояние минерализации костной ткани, оптимизацию рациона питания. Нутритивная поддержка должна индивидуально осуществляться на всех этапах, как при впервые выявленном заболевании в виде ПЭП, так и в последующем: при ремиссии, обострении, в пред- и послеоперационные периоды как дополнение к стандартному рациону [2, 13, 24].

Литература | References

- Levine Arie, Wine E, Assa A, Sigall Boneh R1 Shaoul R, Kori M. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157:440–450. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.04.021
- Kornienko E.A., Khavkin A.I., Fedulova E.N., et al. Crohn's disease in children: diagnosis and treatment. Collection: Selected Works of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists "Pediatric Gastroenterology 2019". Moscow-Saint Petersburg, 2019;77–131. (In Russ.)
Корниенко ЕА, Хавкин АИ, Федуллова ЕН, Волюнец ГВ, Габруская ТВ, Скворцова ТА, и др. Болезнь Крона у детей: диагностика и лечение. Сборник: Избранные труды Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов «Детская гастроэнтерология 2019». Под ред. Хавкина АИ, Новиковой ВП, Волюнец ГВ. М.-СПб., 2019;77–131.
- Kornienko E. A. Inflammatory bowel disease in children. Moscow, Prima Print, 2014, 208 p. (In Russ.)
Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей – М., Прима Принт, 2014–208с.
- Kornienko E.A., Krupina A. N., Gabruskaya T. V., Kalinina N. M. Inflammatory bowel disease with very early onset. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016; 44 (6): 719–733. (In Russ.)
Корниенко Е. А., Крупина А. Н., Габруская Т. В., Калинина Н. М. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом. Альманах клинической медицины. 2016;44(6):719–733.
- Kelsen JR, Sullivan KE, Rabizadeh SR, Singh N, Snapper S, Elkadri A, Grossman AB. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Evaluation and Management for Patients With Very Early-onset Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Mar;70(3):389–403.
- Uhlig HH, Charbit-Henrion F, Kotlarz D, Shouval DS, et al. Paediatric IBD Porto group of ESPGHAN. Clinical Genomics for the Diagnosis of Monogenic forms of Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper from The Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Dec 16; Publish Ahead of Print
- Levine A., Koletzko S., Turner D. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J. Pediatric Gastroenterol Nutr*. 2014, v.58 (6), p.795–806.
- Bel'mer S.V., Razumovskii A. Yu., Khavkin A. I., et al. *Bolezni kishechnika u detei*. Vol. 1. Moscow. "MEDPRAKTIKA-M" Publ., 2018. (In Russ.)
Бельмер СВ, Разумовский АЮ, Хавкин АИ, Алхасов А.Б., Бехтерева МК, Волюнец ГВ, и др. Болезни кишечника у детей. Том 1. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2018.
- Rachkova N.S., Khavkin A.I. Inflammatory bowel disease. Differential diagnosis and treatment problems. *RMZh*. 2006;14(3):154. (In Russ.)
Рачкова НС, Хавкин АИ. Воспалительные заболевания кишечника. Проблемы дифференциальной диагностики и лечения. РМЖ. 2006;14(3):154.
- Khavkin A.I., Rachkova N. S. Bolezn' Krona. *RMZh*. 2005;18(13):1202. (In Russ.)
Хавкин АИ., Рачкова НС, Болезнь Крона. РМЖ. 2005;18(13):1202.
- Pechkurov D.V., Tyazheva A. A., Polkanova V. A., Romanova A. A. A rare cause of abdominal pain in a 9-year-old child. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2020; 10(2): 27–30 (In Russ.) DOI: 10.20953/2224-5448-2020-2-27-30

- Печкуров Д. В., Тяжева А. А., Полканова В. А., Романова А. А. Редкая причина абдоминальной боли у ребенка 9 лет. Вопросы диетологии. 2020; 10(2): 27–30 DOI: 10.20953/2224–5448–2020–2–27–30
12. Whitten K.E., Rogers P., Ooi C. Y., Day A. S. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis.* 2012; 13 (2):107–12.
 13. Kornienko E.A., Khavkin A.I., Fedulova E.N., et al. Draft recommendations of the Russian Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;11(171):100–34. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-171–11–100–134
Корниенко ЕА, Хавкин АИ, Федуллова ЕН, Волюнец Г.В., Габруская ТВ, Скворцова ТА, и др. Проект рекомендаций Российского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по диагностике и лечению болезни Крона у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;11(171):100–34. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-171–11–100–134
 14. Eckert D., Mensing S., Sharma S. et al. Pharmacokinetics of Adalimumab in Paediatric Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease. *ECCO.* 2013 P411.
 15. Matsumoto T., Motoya S., Watanabe K., et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J CrohnsColitis.* 2016 Nov;10(11):1259–1266
 16. Rubio A., Pigneur B., Garnier-Lengline H., et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(12):1332–1339
 17. Miele E., Shamir R., Aloï M., et al. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):687–708.
 18. Grover Z., Muir R., Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2014;49(4):638–645.
 19. Van Limbergen J., Haskett J., Griffiths A. M., et al. Toward enteral nutrition for the treatment of pediatric Crohn disease in Canada: a workshop to identify barriers and enablers. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2015;29:351–356.
 20. Lawley M., Wu J. W., Navas-Lopez V.M., et al. Global variation in use of enteral nutrition for pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67: e22–e29.
 21. Kaganov B. S. Nutritional therapy for chronic diseases. Organization of medical nutrition for children in hospitals: Moscow, 2001. 240 p. (In Russ.)
Каганов Б. С. Лечебное питание при хронических заболеваниях. в кн. Организация лечебного питания детей в стационарах: Пособие для врачей. Под ред. А. А. Баранова, К. С. Ладодо. М., 2001. 240 с.
 22. Kanshina O.A., Kanshin N. N. Ulcerative colitis in children. Moscow. Medicine Publ., 1974. 144 p. (In Russ.)
Каншина О. А., Каншин Н. Н. Неспецифический язвенный колит у детей. М: Медицина, 1974. 144 с. /
 23. Luft V.M., Luft A. V., Nazarov V.E., Lapitsky A. V., et al. Enteral nutrition. In the book. Clinical Nutrition Guide. SPb "Art-Express" 2016. 217 P. (In Russ.)
Луфт В. М., Луфт А. В., Назаров В. Е., Лапицкий А. В. и др. Энтэральное питание. В кн. Руководство по клиническому питанию. Под ред. проф. Луфта В. М. СПб «Арт-Экспресс» 2016. – С. 217
 24. Ruemmele F.M., Veres G., Kolhoe K. L., et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014; 8: 1179–1207
 25. Haskey N., Gibson D. L. An examination of diet for the maintenance of remission in IBD. *Nutrients.* 2017; 9: 259.
 26. Gibson, PR; Shepherd, SJ. Personal view: food for thought-western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(12): 1399–1409
 27. Braly K, Williamson N, Shaffer ML, et al. Nutritional adequacy of the Specific Carbohydrate Diet. *JPGN.* Nov 2017, Vol. 65 N 5, P. 533–8
 28. Navas-Lopes VM et al. Prescription of enteral nutrition in pediatric Crohn's disease in Spain. *Nutr. Hosp.* 2014; (29) 537–46.
 29. Chen Sarbagili-Shabat, Rotem Sigall-Boneh. Arie Levine Curr Opin. *Gastroenterol.* 2015;31(4):303–308.
 30. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, Darfeuille-Michaud A, Barnich N. Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonization. *Gut.* 2014 Jan;63(1):116–24.
 31. Agus A, Denizot J, Thévenot J, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E. coli infection and intestinal inflammation. *Sci Rep.* 2016 Jan 8;6:19032. doi: 10.1038/srep19032.
 32. Julie Tomas, Céline Mulet, Azadeh Saffarian, et al. High-fat diet modifies the PPAR-γ pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine. *PNAS.* October 4, 2016 113 (40) E5934–E5943
 33. Stefan J Wagner 1, Annemarie Schmidt, Manuel J P Effenberger, Lisa Gruber, Jürgen Danier, Dirk Haller Semisynthetic diet ameliorates Crohn's disease-like ileitis in TNFAARE/WT mice through antigen-independent mechanisms of gluten. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 May;19(6):1285–94
 34. Chassaing B, Van de Wiele T, De Bodt J, Marzorati M, Gewirtz AT Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut.* 2017 Aug;66(8):1414–1427.
 35. Kourtney P. Nickerson, Craig R. Homer, Sean P. Kessler, et al. The Dietary Polysaccharide Maltodextrin Promotes Salmonella Survival and Mucosal Colonization in Mice. *PLoS ONE.* 9(7): e101789.
 36. Kourtney P Nickerson, Rachael Chanin, Christine McDonald Deregulation of intestinal anti-microbial defense by the dietary additive, maltodextrin. *Gut Microbes.* 2015; 6(1): 78–83
 37. Lulu Fahoum, Alice Moscovici, Shlomit David, Ron Shaoul, Geila Rozen, Esther G Meyron-Holtz, Uri Lesmes. Digestive fate of dietary carrageenan: Evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Mar;61(3)
 38. Mehta R.S., Nishihara R., Cao Y., et al. Association of Dietary Patterns With Risk of Colorectal Cancer Subtypes Classified by Fusobacterium nucleatum in Tumor Tissue. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 1;3(7):921–927.

39. Devkota S., Wang Y., Musch M., et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature* 2012; 487:104–108.
40. Vazeille E., Chassaing B., Buisson A., et al. GpA Factor Supports Colonization of Peyer's Patches by Crohn's Disease-associated *Escherichia Coli*. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jan;22(1):68–81. doi: 10.1097/MIB.0000000000000609
41. Viennois E, Bretin A, Dubé PE, Maue AC, Dauriat CJG, Barnich N, Gewirtz AT, Chassaing B. Dietary Emulsifiers Directly Impact Adherent-Invasive *E. coli* Gene Expression to Drive Chronic Intestinal Inflammation. *Cell Reports*. 2020 Volume 33, Issue 1, 108229.
42. Gérard, P. Metabolism of Cholesterol and Bile Acids by the Gut Microbiota. *Pathogens*. 2014; 3: 14–24
43. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016 Nov 17;167(5):1339–1353.
44. Brotherton CS, Taylor AG, Bourguignon C, Anderson JG. A High-Fiber Diet May Improve Bowel Function and Health-Related Quality of Life in Patients With Crohn Disease. *Gastroenterology Nursing*. 2014; 37:206–16
45. Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2018;67:1726–1738.
46. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, et al. Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut*. 2006;55:356–361.
47. Svolos V, Hansen R, Nichols B, et al. Treatment of active Crohn's disease with an ordinary food-based diet that replicates exclusive enteral nutrition. *Gastroenterology*. 2019;156:1354–1367.
48. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15:382–392.
49. Sigall-Boneh R, Pfeffer-Gik T, Segal I, et al. Partial enteral nutrition with a Crohn's Disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20:1353–1360. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.021.
50. Sigall Boneh R, Sarbagili Shabat C, Yanai H, et al. Dietary therapy with the Crohn's Disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1205–1212. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.021.
51. Lee D, Baldassano RN, Otley AR, et al. Comparative effectiveness of nutritional and biological therapy in North American children with active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1786–1793.
52. Cohen-Dolev N, Sladek M, Hussey S, et al. Differences in outcomes over time with exclusive enteral nutrition compared with steroids in children with mild to moderate Crohn's disease: results from the GROWTH CD study. *J Crohns Colitis*. 2018;12:306–312.
53. Grover Z, Burgess C, Muir R, et al. Early mucosal healing with exclusive enteral nutrition is associated with improved outcomes in newly diagnosed children with luminal Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1159–1164.
54. Connors J, Basseri S, Grant A, et al. Exclusive enteral nutrition therapy in paediatric Crohn's disease results in long-term avoidance of corticosteroids: results of a propensity-score matched cohort analysis. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1063–1070.
55. Lewis JD, Chen EZ, Baldassano RN, et al. Inflammation, antibiotics, and diet as environmental stressors of the gut microbiome in pediatric Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2015;18:489–500.
56. Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:622–629.
57. Frivolt K, Schwerdt T, Werkstetter KJ, et al. Repeated exclusive enteral nutrition in the treatment of paediatric Crohn's disease: predictors of efficacy and outcome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:1398–1407.