



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-234-2-194-206>

Лечебное питание при болезни Крона

Гулунов З.Х.¹, Соусова Я.В.^{1,2}, Корбесова Н.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

Для цитирования: Гулунов З.Х., Соусова Я.В., Корбесова Н.Г. Лечебное питание при болезни Крона. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 194–206 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-194-206

✉ Для переписки:

Гулунов Заурбек

Хазбиевич

zaurito@list.ru

Гулунов Заурбек Хазбиевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана

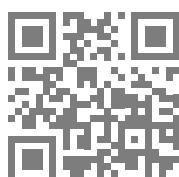
Соусова Яна Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой

Корбесова Нина Гивиевна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана

Резюме

Болезнь Крона – это хроническое воспалительное заболевание кишечника, которое может поражать любую часть желудочно-кишечного тракта (от рта до ануса). Недоедание затрагивает 65–75% пациентов с болезнью Крона, и в настоящее время общепризнано, что диета имеет первостепенное значение в лечении заболевания. В этом обзоре мы хотели бы выделить самые последние открытия в области питания для лечения БК. Наш анализ будет охватывать широкий спектр тем, от устоявшихся диет до новых теорий питания, а также недавний прогресс в новых областях исследований, таких как нутригеномика.

EDN: GDABPQ



Ключевые слова: болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, энтеральное питание, парентеральное питание, диета с низким содержанием FODMAP, диета с повышенным содержанием углеводов, нутригеномика

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic nutrition for Crohn's disease

Z.Kh. Gulunov¹, Ya.V. Sousova^{1,3}, N.G. Korbesova¹

¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, (6/8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia)

³ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

For citation: Gulunov Z.Kh., Sousova Ya.V., Korbesova N.G. Therapeutic nutrition for Crohn's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 194–206. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-194-206

✉ Corresponding author:

Zaurbek Kh.

Gulunov

zaurito@list.ru

Zaurbek Kh. Gulunov, Ph.D., Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman; ORCID: 0000-0002-1866-9736

Iana V. Sousova, Ph.D., Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman;

Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases with the clinic; ORCID: 0000-0002-3588-9669

Korbesova N. Givieva, Clinicalresident of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman

Summary

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that can affect any part of the gastrointestinal tract (from the mouth to the anus). Malnutrition affects 65–75% of patients with Crohn's disease, and it is now generally accepted that diet is of primary importance in the treatment of the disease. In this review, we would like to highlight the most recent discoveries in the field of nutrition for the treatment of Crohn's disease. Our analysis will cover a wide range of topics, from established diets to new nutritional theories, as well as recent progress in new research areas such as nutrigenomics.

Keywords: Crohn's disease, inflammatory bowel disease, enteral nutrition, parenteral nutrition, low FODMAP diet, high carbohydrate diet, nutrigenomics

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

На протяжении долгого времени питание играло второстепенную роль в лечении болезни Крона (БК). Причины отсутствия рекомендаций по питанию заключаются в ограниченном времени на клинических визитах, скучности научных данных о влиянии питания на БК и ограниченных знаниях о питании [1]. Тем не менее, в последние годы наблюдается возрастающий интерес к питанию как к важнейшему компоненту лечения БК. Осознание влияния окружающей среды на

патогенез заболевания и лучшее понимание микробиома и его роли способствовали активизации научных исследований по влиянию диеты на здоровье кишечника. В данном обзоре представлены последние диетические рекомендации по лечению БК с помощью питания, а также достижения в новых областях, таких как нутригеномика, с целью информирования гастроэнтерологов и улучшения общего состояния здоровья пациентов.

Болезнь Крона: причины и патофизиология

БК – это хроническое идиопатическое воспалительное заболевание кишечника (ВЗК), которое вызывает периодические поражения и трансмуральное воспаление от рта до ануса [2]. Распространенность БК увеличивается по всему миру среди взрослых и детей, и её начало часто сопровождается такими общими симптомами, как диарея, боль в животе, ректальное кровотечение, лихорадка, потеря веса и усталость [3]. Эндоскопия и методы попечного сечения являются золотым стандартом для постановки диагноза и определения степени тяжести БК [4]. Кроме того, лабораторные данные, такие как тромбоцитоз, С-реактивный белок (СРБ), а также фекальный кальпротектин, являются полезными скрининговыми тестами для оценки заболевания [5, 6].

Лечение БК нацелено на контроль воспаления и достижение клинической ремиссии. В зависимости от тяжести заболевания, терапия может включать использование 5-аминосалициловой кислоты/месалазина и кортикоステроидов для облегчения симптомов. Пациенты с более высоким риском получают биологические препараты, иногда совместно с иммуномодуляторами, для индукции и поддержания ремиссии [3]. Для некоторых пациентов операция является необходимостью; однако, в большинстве случаев хирургическое вмешательство не полностью эффективно, и для предотвращения рецидива БК требуется медикаментозная терапия.

Хотя точная этиология БК остается неизвестной, считается, что её начало может быть вызвано взаимодействием различных факторов, включая

генетическую предрасположенность, экологические воздействия, дисбаланс микробиоты и дефекты, влияющие на врожденный иммунитет и барьерные функции кишечника [6, 7]. Генетическая наследственность выявляется у 12% пациентов с БК, при этом риск заболевания выше в некоторых группах, таких как евреи-ашкеназы, афроамериканцы и азиаты [6]. Из 200 аллелей, связанных с ВЗК, 37 специфичны для БК. Гены NOD2, ATG16L1, LRRK2, IRGM, IL23R, HLA, STAT3, JAK2 и пути Th17 ассоциированы с взаимодействием хозяина и микробы, функцией клеток Th17 и изменением слизистого слоя, связанным с MUC2 [8]. Эти данные подчеркивают важность бактерий в развитии заболевания. Однако генетические вариации объясняют лишь небольшое число случаев, что подразумевает влияние других факторов, например, эпигенетических, на развитие целиакии.

Другие значимые механизмы включают различные экологические факторы. На самом деле, западный образ жизни (богатая жирами и бедная волокнами диета), воздействие антибиотиков в детстве и курение связаны с началом заболевания. Считается, что дисбактериоз играет ключевую роль в патогенезе БК. Исследования показали, что уровни *Bacteroides*, *Firmicutes* и *Faecalibacterium prausnitzii* снижены у пациентов с БК, тогда как количество *Gammaproteobacteria* и *Actinobacteria* увеличено [9]. Более того, у трети пациентов с БК наблюдается увеличение количества *Escherichia coli*, ассоциированной со слизистой оболочкой. Этот адгезивно-инвазивный штамм может преодолевать слизистый барьер и размножаться

в макрофагах, вызывая выработку фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Хотя манипуляция микробиотой является растущей областью исследований, данные пока недостаточны для предложении пробиотиков и пребиотиков в качестве лечения БК. Дефекты кишечного барьера могут способствовать патогенезу БК. Эмульгаторы, присутствующие в западной диете, вместе с повышенной проницаемостью плотных контактов, мутациями MUC2 и аутофагией, связанной с генами ATG16L1 и IRGM, могут способствовать повреждению барьера и воспалению, вызывая начало БК [6, 8].

Нарушение регуляции иммунной системы также связано с БК. Брожденные лимфоидные клетки (ILC) играют важную роль в поддержании целостности кишечного барьера. При попадании в организм опасного химического агента или микробы с пищей, происходит синтез и высвобождение цитокинов, таких как TNF- α , интерлейкин-17, интерлейкин-22 и интерферон- γ , рядом иммунных и воспалительных клеток. ILC, ILC1 и ILC3 прямо участвуют в патогенезе БК. Было установлено, что внутриэпителиальные и lamina propria ILC1

в большом количестве присутствуют в подвздошной кишке у пациентов с БК [10]. В воспаленных участках у пациентов с колитом Крона была выявлена повышенная экспрессия генов ключевых цитокинов ILC3 (IL-17A и IL-22), факторов транскрипции (RORC и AHR) и рецепторов цитокинов (IL23R) [11].

Проявления БК различаются в зависимости от трех фенотипов: воспалительных, стенозирующих и пенетрирующих форм. Независимо от фенотипа, у трети пациентов наблюдаются перианальные поражения, а также возможны внекишечные симптомы, затрагивающие глаза, суставы и кожу [2]. У большинства пациентов с БК наиболее подверженными участками ЖКТ являются терминальный отдел подвздошной кишки и толстая кишка, тогда как ротовая полость поражается лишь в 5% случаев [12]. В таких случаях можно обнаружить «бульжную мостовую», а также отек и инфильтрацию десен у пациентов с активной формой заболевания [12]. Поражение ротовой полости вместе с другими симптомами затрудняет соблюдение правильной диеты, что приводит к недостаточной нутритивной поддержке.

Болезнь Крона и дефицит питательных веществ

Недостаточное питание часто сопровождает воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и встречается примерно у 65–75% пациентов с БК и у 18–62% пациентов с язвенным колитом (ЯК) [13]. Это состояние можно объяснить несколькими механизмами: (1) снижением кишечной абсорбции; (2) изменением кишечной микробиоты, например, дисбактериозом (типичным проявлением является избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике); и (3) симптомами, такими как потеря аппетита, тошнота и рвота. У пациентов с БК распространен дефицит таких питательных веществ, как фолиевая кислота и витамины A и D [14]. Кроме того, пациенты, перенесшие обширную резекцию кишечника, имеют повышенный риск мальабсорбции витамина B₁₂. Дефицит также может возникать у таких ключевых элементов, как магний, цинк

и железо. У пациентов с БК, по сравнению с ЯК, наблюдаются более низкие уровни гемоглобина [14].

Особенно важны вопросы питания для подростков с неактивной формой БК, у которых повышенная потребность в энергии не компенсируется адекватным потреблением калорий [15]. У детей вспышки БК, хотя и не связаны с повышенным расходом энергии в состоянии покоя, нарушают пищевой статус, перенаправляя энергию с роста на борьбу с болезнью. По этой причине подросткам с БК рекомендуется повышенное калорийное питание для улучшения роста и потенциала развития.

В этом обзоре будут рассмотрены наиболее часто используемые диетические стратегии для лечения БК и последние достижения в области нутригеномики, чтобы предоставить практические рекомендации врачам и гастроэнтерологам.

Диеты для лечения болезни Крона

Жидкие диеты: энтеральное и парентеральное питание для предоперационной оптимизации питания при БК. Несмотря на значительные достижения в области медицинской помощи, структуры или пенетрационные осложнения очень распространены и встречаются примерно у 70% пациентов с БК, требуя плановой операции в течение первых 20 лет после постановки диагноза [16]. Послеоперационные осложнения были распространены у пациентов, перенесших резекцию кишечника, с уровнем риска 30% в эпоху, до появления биологической терапии, [17] и снизились до 21% в последнее время [18]. Плохой статус питания и снижение массы тела более чем на 10% в течение 6 месяцев, предшествующих операции, как правило, были связаны с худшими послеоперационными

результатами [17]. Нутритивная поддержка может ослабить воспалительный процесс кишечника, что приведет к покоя кишечника и улучшению послеоперационного прогноза. У пациентов с БК энтеральное питание (ЭП) и парентеральное питание (ПП) рекомендованы Европейской организацией по БК и колиту (ECCO) и Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN) для истощенных пациентов, перенесших крупную операцию на желудочно-кишечном тракте и/или в качестве незначительной поддерживающей терапии в дополнение к пероральной диете [19].

Энтеральное питание (ЭП) представляет собой жидкую диету, исключающую твердую пищу, при этом обеспечивая полный спектр необходимых калорий. Этот тип диеты особенно рекомендуется

в период рецидива заболевания, применяясь в течение 6–8 недель для индукции ремиссии. ЭП вводится перорально: в форме напитка, порошка, десертной закуски или через зонд для кормления, причем эффективность всех форм аналогична [20].

В настоящее время ЭП поставляется в трёх формах, в зависимости от содержания белков и жиров: элементарной, полуэлементарной и полимерной. Элементарные формулы содержат легко усваиваемые питательные вещества с низким содержанием жира, такие как аминокислоты, моно- и олигосахариды, и триглицериды средней цепи. Полуэлементарные формулы включают пептиды различной длины цепи, простые сахара, полимеры глюкозы или крахмала, и триглицериды средней цепи. Полимерные формулы содержат цельные белки, сложные углеводы и триглицериды длинной цепи [21].

Энтеральное питание также рекомендуется как поддерживающая диета во время фаз ремиссии БК, сочетаясь с обычной диетой. Поддерживающая энтеральная диета усиливает положительные эффекты биологической терапии (например, инфликсимаба), что помогает предотвратить рецидив заболевания после хирургически вызванной ремиссии [22].

ЭП также может использоваться в качестве единственного метода питания, известного как полное энтеральное питание (ПЭП). Помимо своей основной функции, ПЭП обладает дополнительными полезными эффектами, такими как улучшение питания и метаболизма/обмена костной ткани у детей [22]. ПЭП является основной терапией при легкой и средней степени тяжести БК у детей и подростков, способствуя ремиссии в 80–85% случаев [23] и снижая необходимость использования стероидов, которые могут замедлять рост.

Однако, несмотря на многообещающие результаты ПЭП по сравнению со стероидами при лечении детей с БК [23], у взрослых пациентов подобные результаты не были достигнуты, так как кортикоиды по-прежнему показывают лучшие показатели ремиссии по сравнению с ПЭП [24]. ПЭП также рекомендуется для ремиссии осложненной БК, улучшая воспалительные стриктуры или энтеро-кожные свищи [1].

ПЭП может оказывать влияние на микробиоту кишечника, состоящую из множества бактерий, архей, эукариот, грибов и вирусов, находящихся в кишечном просвете [25]. В настоящее время считается, что кишечный дисбактериоз (изменение богатства и разнообразия микробиоты) является одним из ключевых факторов, способствующих развитию БК. При дисбактериозе изменяется количество таких бактерий, как Bacteroidetes и Firmicutes, а также наблюдается дефицит *Faecalibacterium prausnitzii* – штамма, обладающего противовоспалительными свойствами за счет экспрессии 15kDa белка. Кроме того, распространенность Enterobacteriaceae (включая *Salmonella*, *E. Coli* и *Campylobacter* spp.) связана с ВЗК, хотя пока неясно, является ли их чрезмерный рост причиной или следствием заболевания [23].

Исследования показали, что ПЭП снижает бактериальное разнообразие у детей, уменьшает количество видов Bacteroidetes [26] и увеличивает

количество Firmicutes и Т-регуляторных клеток в кишечной *lamina propria*. ПЭП также способствует снижению уровня фекального кальпротектина, маркера воспаления кишечника [27]; однако этот эффект быстро исчезает при повторном введении пищи [26].

Снижая количество потенциально вредных видов бактерий, ПЭП также уменьшает *F. prausnitzii* и продукцию фекального бутирата через 30 дней после лечения, что подчеркивает необходимость добавления бутиратов к ПЭП. Ограничениями ПЭП являются неприятный вкус и трудности, с которыми сталкиваются пациенты при соблюдении жидкой диеты в течение длительного времени. Эти факторы затрудняют соблюдение режима лечения [21]. Для улучшения приемлемости ПЭП была предложена частичная ПЭП, сочетающая ПЭП с твёрдой пищей *ad libitum*; однако этот подход не обеспечил такой же уровень ремиссии, как полная ПЭП [1]. В исследовании Золи и др. сравнивали элементарную диету, назначаемую перорально, с высокодозовой стероидной терапией. В рандомизированном исследовании 22 взрослых пациентов с умеренно активной БК, спустя две недели лечения, пациенты, получавшие пероральную элементарную диету, достигли той же клинической и лабораторной ремиссии, что и пациенты, получавшие кортикоиды, доказывая, что пероральная элементарная диета может быть столь же эффективной, как стероиды, в индукции ремиссии БК у взрослых [28].

Парентеральное питание (ПП), включая его специализированную форму полного парентерального питания (ППП), доставляет питательные вещества (макроэлементы, микроэлементы и электролиты) через центральный венозный катетер [29]. Согласно текущей практике ECCO 2.3, «ПП у пациентов с БК может оптимизировать пищевой статус перед операцией, как дополнение к энтеральному питанию (ЭП), или как альтернатива, если использование ЭП невозможно или противопоказано» [30]. ПП обычно рекомендуется для истощенных пациентов, которые находятся в острой фазе воспаления, чтобы достичь покоя кишечника. Оно также рекомендуется, когда послеоперационные осложнения влияют на функцию ЖКТ, и пациентов трудно кормить перорально или через ЭП в течение как минимум 7 дней [31].

Другие показания к использованию ПП включают кишечную непроходимость или субокклюзию, свищи с высоким выходом, ишемию кишечника, сильное кровотечение или активное заболевание, вызывающее дисфункцию кишечника [30]. ПП улучшает показатели, такие как скорость оседания эритроцитов, уровень холестерина, общие фосфолипиды и сывороточный альбумин, не вызывая клинических симптомов гипогликемии [32].

Кроме того, некоторые исследования продемонстрировали значительное снижение индекса активности болезни Крона (CDAI) после введения ПП [33], хотя эти результаты не были подтверждены Ockenga et al. [34]. Тем не менее, несмотря на улучшения и сопутствующее использование иммунодепрессантов, антибиотиков и трансплантацию фекальных микробов, рецидивы мальабсорбции остаются частыми у пациентов с БК.

Энтеральное и парентеральное питание для снижения послеоперационных осложнений у взрослых с болезнью Крона. Heersing и др. [16] провели ретроспективное исследование типа случай-контроль, чтобы определить, может ли полное энтеральное питание (ПЭП), применяемое как минимум за 2 недели до операции, улучшить послеоперационные исходы у взрослых пациентов с БК, нуждающихся в операции из-за структурирующих или пенетрирующих осложнений. Результаты исследования показали, что ПЭП уменьшило необходимость в хирургическом вмешательстве у 25% (13 из 51) пациентов, сократило продолжительность пребывания в хирургическом отделении и снизило системное воспаление (в целом, уровни сывороточного С-реактивного белка (СРБ) снизились с 36 мг/л до 8 мг/л у пациентов, получавших ПЭП).

Более того, у пациентов, направленных на операцию, было девятикратное увеличение частоты послеоперационных абсцессов и/или анастомотической утечки по сравнению с теми, кто предварительно лечился с использованием ПЭП. Аналогичные результаты были получены Yamamoto и др. [35] у 24 пациентов с БК, получавших энтеральное питание (ЭП) в течение 2–4 недель до операции, по сравнению с 24 пациентами контрольной группы. В группе, получавшей ЭП, медианный уровень сывороточного альбумина увеличился, а уровень СРБ значительно снизился. Кроме того, частота септических осложнений (несостоятельность анастомоза, внутрибрюшные абсцессы, кишечные свищи или раневая инфекция) была значительно ниже у пациентов, получавших ЭП до операции (4% против 25%, $p = 0,04$).

Ретроспективное исследование 123 пациентов с БК, проведенное Ли и соавторами, показало аналогичные результаты [36]. Из общего числа пациентов 55 (44,7%) получали ПЭП в течение 3 месяцев до операции, что продемонстрировало значительно более высокий уровень сывороточного альбумина и более низкий уровень СРБ во время операции, а также более низкий риск внутрибрюшных септических осложнений (3,6% против 17,6%, $p < 0,05$). Через три месяца после операции IASC возникли у 14 пациентов (11,4% от общего числа), девять из которых имели несостоятельность анастомоза (из них только один получал предоперационную ПЭП), а пять – внутрибрюшные абсцессы (из которых только один имел предоперационную ПЭП). Тем не менее, несмотря на меньшее количество послеоперационных осложнений у пациентов, получавших ПЭП, через два года после операции кумулятивный риск внутрибрюшных септических осложнений был схожим в обеих группах ($p = 0,109$).

В ретроспективном исследовании изучалось влияние ППП на 30-дневные инфекционные осложнения у 144 истощенных пациентов с БК, перенесших крупную абдоминальную операцию; 55 пациентов получали предоперационное ППП, в то время как 89 пациентов были контрольной группой без предоперационного ППП [17]. Исследование показало, что пациенты, получавшие ППП в течение менее чем 60 дней до операции, имели значительно меньший риск послеоперационных

неинфекционных осложнений по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$).

Якобсон [32] сравнил эффект предоперационного полного парентерального питания (ППП), применяемого в течение 18–90 дней, у 15 пациентов, перенесших резекцию кишечника и первичный анастомоз, с 105 контрольными пациентами. У всех пациентов группы ППП наблюдалась клиническая ремиссия БК (улучшение общего состояния, болей в животе, лихорадки и диареи). Более того, послеоперационные осложнения возникли только в контрольной группе (у 29 пациентов из 105, что является статистически значимым результатом). Таким образом, ППП рекомендуется пациентам с умеренной или тяжелой формой БК за как минимум 18 дней до крупной операции на кишечнике.

Энтеральное и парентеральное питание. Группа экспертов ESPEN [37] провела систематический обзор, оценивая прогноз хирургических пациентов, которые получали лечение энтеральным питанием (ЭП) по сравнению с парентеральным питанием (ПП). Авторы рассмотрели двадцать рандомизированных исследований, включающих пациентов с абдоминальной хирургией, а также пациентов после трансплантации печени и травм [24]. Шесть из пятнадцати исследований, сравнивающих ПП непосредственно с ЭП, показали, что ЭП является предпочтительным методом искусственного питания из-за более низкой частоты инфекционных осложнений, более короткой длительности пребывания в больнице и лучшего соотношения затрат и выгод. Восемь исследований не выявили значительной разницы между ЭП и ПП, и поэтому они рекомендовали использовать ЭП из-за его меньшей стоимости.

Метаанализ 27 исследований ППП, проведённый Хейландом и соавторами [38], выявил меньшую частоту осложнений у хирургических пациентов, получавших ППП, по сравнению с отсутствием ППП или стандартным лечением (обычная пероральная диета с внутривенной декстрозой), особенно у пациентов с недоеданием. Высокая гетерогенность проанализированных исследований затруднила принятие решения, было ли ЭП лучше ППП или наоборот. Другой метаанализ, проведённый Брауншвейгом и соавторами [39], сравнивал ЭП с ПП в 27 исследованиях с участием 1828 пациентов и показал, что риск инфекции ниже при пероральном/энтеральном питании, тогда как в подгруппе истощённых пациентов показатели инфекций и смертности значительно снижались при использовании ПП. Питер и соавторы [40] также обнаружили более низкие показатели инфицирования и более короткую продолжительность госпитализации у пациентов, получающих ЭП.

Руководящие принципы ESPEN 2017 года гласят: «если пероральное питание недостаточно, то зондовое питание следует рассматривать как поддерживающую терапию. Энтеральное питание с использованием смесей или жидкостей всегда должно иметь предпочтение перед парентеральным питанием, если только оно не полностью противопоказано» [37]. Однако, несмотря на предпочтение ЭП перед ПП, комбинированное использование ЭП и ПП можно рассматривать у пациентов,

нуждающихся в нутритивной поддержке, и у тех, у кого более 60% энергии не может быть получено исключительно с помощью ЭП (из-за нарушенной целостности желудочно-кишечного тракта или дисфункции кишечника). Таким образом, ЭП часто является основным вариантом лечения, как в одиночку, так и в комбинации с ПП [41].

Специфическая углеводная диета (СУД). Специфическая углеводная диета (СУД) была разработана в 1920-х годах для лечения целиакии, а позже адаптирована гастроэнтерологом доктором Сиднеем Хаасом в 1951 году для лечения ВЗК [42]. СУД разрешает потребление моносахаридов, исключая дисахариды и большинство полисахаридов. Разрешённые продукты включают мясо, яйца, масло, овощи, богатые амилозой, молочные продукты с низким содержанием лактозы, например, сухой творог или домашний 24-часовой ферментированный йогурт, орехи и различные виды фруктов. Запрещёнными продуктами при СУД являются сахароза, мальтоза, изомальтоза, лактоза, картофель, икра, кукуруза, жидкое молоко, соя, сыры с высоким содержанием лактозы, пищевые добавки и консерванты.

Готтшалл предложил соблюдать СУД как минимум в течение одного года после исчезновения симптомов, что может сделать соблюдение этой диеты сложным по разным причинам (например, рабочим или социальным).

Исследования показали, что СУД улучшает симптомы и качество жизни пациентов, а в некоторых случаях поддерживает ремиссию без необходимости приёма лекарств [43]. У детей СУД также способствует заживлению слизистой оболочки, что оценивается по шкале Льюиса [1], и приводит к нормализации воспалительных маркеров, таких как СРБ, фекальный кальпротектин и сывороточный альбумин [44].

Диета с низким содержанием FODMAP. Аббревиатура FODMAP (Fermentable Oligo-Di-Monosaccharides and Polyols) расшифровывается как ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы. Изначально эта диета была создана для пациентов с синдромом раздражённого кишечника (СРК), но позже её начали рекомендовать и для лечения ВЗК. Суть диеты заключается в исключении короткоцепочечных углеводов, которые плохо усваиваются и активно ферментируются кишечными бактериями, что может вызывать диарею, вздутие живота, растяжение и боль [43].

Пациентам на низко-FODMAP диете следует ограничить потребление меда и некоторых фруктов, таких как яблоки, финики и арбузы (источник фруктозы), а также лука и чеснока (источник фруктанов), фасоли, чечевицы и бобовых (источник галактанов). При этом ограничения на использование сахарозы нет. Хотя эта диета помогает улучшить желудочно-кишечные симптомы [1], нет доказательств того, что она снижает уровень кальпротектина или воспаление кишечника [45].

Диета с низким содержанием FODMAP рекомендуется пациентам с неактивным ВЗК, так как симптомы СРК проявляются у 57% пациентов с БК. Недостатком этой диеты является уменьшение потребления инулина, фруктоолигосахаридов

и фруктозы, которые являются известными пребиотиками. Более того, диета FODMAP снижает популяцию *Bifidobacterium*, что может усилить дисбактериоз [43].

Полувегетарианская диета (ПВД) также известная как «флекситарианство», представляет собой преимущественно вегетарианский режим питания, который остаётся «гибким», то есть позволяет ограниченное употребление мяса и рыбы. Основанная на овощах, фруктах, злаках, яйцах, йогурте и молоке, ПВД исключает все обработанные и рафинированные продукты [42].

Чиба и др. [46] провели двухлетнее клиническое исследование, в ходе которого пациенты с БК, находящиеся в медикаментозно или хирургически вызванной ремиссии, придерживались ПВД. Ремиссия сохранялась у 15 из 16 пациентов с ПВД (94%) по сравнению с двумя из шести (33%) пациентов, соблюдающих обычную диету. Показатели ремиссии у пациентов, соблюдающих ПВД, составили 100% через один год и 92% через два года, что доказывает эффективность ПВД в предотвращении рецидивов БК.

В случае, описанном Сандефуром и др. [47], пациент, страдающий БК в течение трёх лет и принимающий инфликсимаб в течение двух лет, полностью избавился от симптомов после 40-дневного соблюдения вегетарианской диеты и отказа от обработанных продуктов по религиозным соображениям. Пациент продолжил придерживаться вегетарианской диеты, с редкими отклонениями, которые всегда сопровождались рецидивом симптомов. Через шесть месяцев после перехода на полностью растительную диету илеоколоноскопия показала полное заживление слизистой оболочки без признаков БК.

Та же группа [48] изучала уровень поддержания ремиссии у пациентов с БК, которые следовали лакто-ово-вегетарианской диете с включением рыбы раз в неделю и мяса раз в две недели. Эта диета была особенно богата волокнами ($6,8 \pm 0,7$ г растворимых и $23,3 \pm 1,6$ г нерасторимых волокон), что превышает рекомендуемую суточную норму в Японии (17 г/день для женщин и 20 г/день для мужчин). Ремиссия сохранялась у 92% пациентов, соблюдающих лакто-ово-вегетарианскую диету, в течение двух лет без биологической терапии, что позволяет предположить, что диета с высоким содержанием клетчатки может быть полезна при лечении подгруппы пациентов с целиакией.

Другие диеты. В последние годы появились новые подходы к диетам. Однако отсутствие клинических испытаний и научных данных требует осторожного подхода к их неконтролируемому применению. Вот некоторые из них:

- Диета с низким содержанием жиров/клетчатки (LOFFLEX-Low Fat Fibre Limited Exclusion Diet), которая основывается на элементарной (жидкой) формуле и служит способом постепенного повторного введения продуктов, исключённых из-за их возможной связи с БК. Эта диета помогает структурировать исключение питательных веществ в хорошо организованном протоколе.
- Палеолитическая, веганская диеты, диета создателя – режимы, применяемые с предполагаемой эффективностью и популяризируемые СМИ или

непрофессиональной прессой, хотя и не имеющие достаточных научных доказательств.

Среди элиминационных диет безглютеновая диета (БГД) привлекла значительное внимание. Действительно, генетическая предрасположенность к целиакии может способствовать развитию ВЗК, хотя причинно-следственная связь между целиакией и ВЗК до конца не установлена [49]. На сегодняшний день, несмотря на экспериментальные данные на животных моделях, показывающие, что глютен может вызывать воспаление кишечника и увеличивать проницаемость эпителиального барьера, клинические испытания не дали четких доказательств влияния БГД на БК.

В интернет-опросе, проведенном в Соединенных Штатах среди 1647 пациентов с ВЗК, 65,6% тех, кто впервые придерживался БГД, сообщили о улучшении симптомов заболевания (тошнота, вздутие живота, диарея, боли в животе, усталость) [50]. В то же время, швейцарское исследование не выявило значительных клинических улучшений после соблюдения БГД [51]; в частности, пациенты, придерживавшиеся БГД, сообщали об ухудшении психологического состояния.

В целом, ограниченность данных и значительные различия между исследованиями не позволяют сделать однозначный вывод о влиянии БГД на ВЗК и, в частности, на БК. С нетерпением ожидаются дополнительные исследования БГД у пациентов с ВЗК.

Пробиотики, пребиотики и симбиотики

Пробиотики – это живые бактерии, которые могут достигать тонкого и толстого кишечника, оказывая благоприятное воздействие на микробиоту хозяина. Пробиотики проявляют антимикробное действие, поддерживают целостность кишечного эпителиального барьера и улучшают иммунный ответ хозяина [52]. Поэтому их все чаще рекомендуют использовать в дополнение к изменениям диеты во время заболеваний (например, при диарее), использования антибиотиков или других состояний, вызывающих дисбактериоз кишечника. Пробиотики также могут быть рекомендованы здоровым людям для поддержания физиологических функций и/или предотвращения патологических состояний [53].

На сегодняшний день пробиотики вызывают все больший интерес, и исследования сосредоточены на их влиянии на ВЗК. Хотя применение пробиотиков отдельно или в сочетании с 5-АСК кажется многообещающим для лечения ЯК, их эффективность для лечения БК остается неопределенной [54]. В частности, формула VSL#3, содержащая смесь из восьми видов бактерий, была исследована как у пациентов с ЯК, так и у пациентов с БК. Хотя формула VSL#3 оказывала тот же эффект, что и лечение месалаксином у пациентов с ЯК [55], подобные результаты не были достигнуты при БК.

Федорак и др. [56] обнаружили, что формула VSL#3 снижала уровень воспалительных цитокинов в слизистой оболочке и задерживала рецидив заболевания у пациентов с БК, которые получали её в течение всего года. Однако статистически значимой разницы в эндоскопических показателях рецидива на 90-й день между пациентами, получавшими формулу VSL#3, и пациентами, получавшими плацебо, не было. Противовоспалительные свойства этого штамма позволяют рассматривать его как перспективный пробиотический адьювант к терапии БК.

Результаты использования пробиотиков у детей с БК противоречивы. У детей с легкой и средней степенью БК *Lactobacillus GG* показала эффективность в улучшении барьерной функции кишечника. Однако другое исследование выявило, что *Lactobacillus GG* не смогла предотвратить рецидивы БК у детей [57].

Yilmaz и др. исследовали влияние кефирного напитка, ферментированного молочного продукта, на пациентов с БК и ЯК [58]. Кефир содержит смесь пробиотиков, которые расщепляют лактозу, что делает его пригодным для потребления людьми с непереносимостью лактозы. Исследователи выделили и идентифицировали шесть штаммов *Lactobacillus* в кефире: *L. pentosus*, *L. brevis*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. kefiri* и *L. lindneri*. Пациенты употребляли 400 мл кефира дважды в день на протяжении четырех недель. Через месяц пациенты с БК сообщили о статистически значимом уменьшении боли в животе и вздутия живота, а также о повышении общего самочувствия по сравнению с пациентами с ЯК. Более того, лечение кефиром привело к значительному снижению воспалительных показателей, таких как скорость оседания эритроцитов и СРБ, а также повысило уровень гемоглобина. Кефир может обладать потенциальным иммуномодулирующим действием благодаря способности пробиотиков восстанавливать проницаемость кишечника.

Пребиотики, определяемые как пищевые соединения, способные питать полезные бактерии, не улучшили индекс активности БК, эндоскопические показатели или иммуногистохимию. Исследование Бенджамина и соавторов, в котором участвовали 103 пациента с БК, рандомизированные для получения либо фруктоолигосахаридов, либо плацебо, показало, что, хотя фруктоолигосахариды улучшают *Bifidobacteria* и *F. prausnitzii* у здоровых людей, они не оказывают такого же эффекта на пациентов с активной БК [59].

В исследовании, проведенном Halmos и др. [45], изучался пребиотический эффект диеты с низким содержанием FODMAP у пациентов с БК, рандомизированных в перекрестном дизайне на получение либо диеты с низким содержанием FODMAP, либо типичной австралийской диеты в течение 21 дня. Кал собирался в конце каждой диеты и анализировался на кальпротектин, pH, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК, SCFA – ShortChainFattyAcids) и количество бактерий. Желудочно-кишечные симптомы регистрировались ежедневно.

Помимо улучшения желудочно-кишечных симптомов (таких как боль в животе, вздутие живота и метеоризм), значительной разницы в pH стула и уровнях общих или специфических фекальных КЦЖК у пациентов, питавшихся диетой с низким содержанием FODMAP, по сравнению с теми, кто придерживался австралийской диеты, не было обнаружено. Общая микробиота кишечника не изменилась между двумя группами, но изменился состав специфических бактерий у тех, кто находился в группе диеты FODMAP. Так, *A. muciniphila*, бактериальная популяция, связанная с полезными эффектами при БК, уменьшилась, а *R. torques*, которая обильно присутствует у пациентов с ВЗК, увеличилась. *Lactobacilli* и *Bifidobacteria* spp., типичные маркеры пребиотической активности, не изменились между двумя группами.

Таким образом, диета с низким содержанием FODMAP у пациентов с БК может облегчить типичные функциональные симптомы, но её использование должно быть осторожным, поскольку долгосрочное ограничение потребления FODMAP снижает пребиотический эффект, что может привести к опасным изменениям микробиоты кишечника. Наконец, результаты

исследования Halmos следуют тщательно рассматривать из-за ограниченного числа обследованных пациентов.

Совместное использование пребиотиков и пробиотиков, называемых симбиотиками, продемонстрировало интересные результаты. Steed и др. использовали симбиотическую формулу, содержащую *Bifidobacterium longum* и *Synergy1*, которые случайным образом назначались 35 пациентам с БК по сравнению с плацебо [60]. Результаты показали значительное улучшение CDAI, проведенного через 3 и 6 месяцев, и гистологических показателей. Хотя симбиотик не оказывал значительного влияния на IL-18, INF- и IL-1 слизистой оболочки, он снижал экспрессию TNF- α (только через 3 месяца лечения) и способствовал пролиферации *Bifidobacteria* в слизистой оболочке.

В заключение, пребиотики, пробиотики и симбиотики представляют собой потенциальную диетическую интеграцию для пациентов с БК, но существующая научная литература указывает на их слабое влияние на клинические и лабораторные улучшения у пациентов с БК. Для определения их фактической эффективности требуются дополнительные исследования.

Нутригеномика

Термин «нутригеномика» относится к области исследований, изучающей влияние продуктов питания на экспрессию генов. В соответствии с концепцией «не существует универсального подхода», основная цель нутригеномики заключается в разработке «индивидуального» питания. Этот персонализированный подход позволяет создавать диеты, адаптированные к генотипу каждого человека, используя данные биохимии, физиологии, эпигенетических модификаций, микробиома, питания и дисциплин «омики», таких как геномика, протеомика, метаболомика и транскриптомика [61].

Таким образом, генетика может выявить пораженный ген, и для него может быть рекомендован определенный пищевой компонент (например, длинноцепочечные н-3 ПНЖК или рыбий жир в случае мутации гена интерлейкина или пребиотики/пробиотики в случае поражения гена NOD2 или ATG16L1). Влияние продуктов питания, как отдельно, так и в сочетании с другими терапевтическими стратегиями, можно определить с помощью транскриптомики. Долгосрочные эффекты диеты можно исследовать с помощью протеомных и/или метаболомных подходов [62].

БК было одним из первых заболеваний, изученных с использованием исследований ассоциаций по всему геному (GWAS – Genome-Wide Association Studies). Более 200 генов были связаны с восприимчивостью к ВЗК, некоторые из них также вовлечены в иммуноопосредованные расстройства, такие как анкилозирующий спондилит и псориаз, в то время как другие модулируют взаимодействия между хозяином и микробиотой [63].

Исследования пищевых компонентов показали их ключевую роль в модуляции экспрессии генов, активации метаболических путей, факторов

транскрипции и эпигенетических модификаций. Микроэлементы, такие как витамин D, витамин Е, кальций, фолиевая кислота, ретинол и никотиновая кислота, связаны с уменьшением повреждения ДНК и настоятельно рекомендуются в соответствующих дозах для лечения пациентов с БК, так как они играют важную роль в воспалении и иммунном ответе. Действительно, было показано, что полиморфизмы, влияющие на рецептор витамина D, способствуют восприимчивости к ВЗК [64].

Среди пищевых компонентов, полифенол зелёного чая, эпигаллокатехин галлат (EGCG – epigallocatechin-3-gallate), помимо своих антиоксидантных свойств, способен влиять на множество функций, связанных с патогенезом БК, таких как метилирование, передача сигналов, факторы транскрипции, митохондриальная функция и аутофагия, а также ограничивает активацию путем трансдуктора сигнала и активатора транскрипции 3 (STAT3 – Signal Transducer And Activator Of Transcription 3), вовлечённого в развитие БК [65].

Другие питательные вещества, такие как клетчатка, могут модулировать сигнализацию генов. При обострении БК клетчатка не рекомендуется, так как ограничение потребления клетчатки снижает выработку КЦЖК бактериями, ферментирующими клетчатку [66], подавляя экспрессию гена рецептора свободных жирных кислот 2 (FFAR2 – Freefattyacidreceptor 2). FFAR2 участвует в поддержании здоровой микробиоты кишечника, и мутации, влияющие на этот ген, могут ухудшить толерантность к клетчатке у пациентов с БК [67].

Однако другое исследование показало, что крестоцветные овощи (капуста, брокколи), обычно считающиеся полезными из-за своих противоопухолевых свойств, могут быть вредны для некоторых

пациентов с БК. Лэйнг и др. продемонстрировали, что однонуклеотидный полиморфизм в главном комплексе гистосовместимости отвечает за неблагоприятные эффекты, которые крестоцветные овощи могут оказывать на пациентов с БК [14]. Эта мутация, распространённая у пациентов с БК, объясняет, почему крестоцветные овощи полезны для большинства людей, но не для пациентов с БК.

Кроме того, пациенты с БК, имеющие однонуклеотидный полиморфизм (L503F, с. 1672 C > T) гена-транспортера органических катионов OCTN1 (Organic Cation Transporter Gene 1), показывают более высокую чувствительность к грибам по сравнению с людьми, имеющими ту же мутацию, но не страдающими БК [68]. Другие компоненты рациона, влияющие на геном, включают фруктозу, искусственные подсластители, детские смеси, пищевые эмульгаторы и антибиотики. Высокое потребление фруктозы является одним из факторов, способствующих началу ВЗК. Фруктоза усиливает экспрессию гена белка, взаимодействующего с тиоредоксинами (TXN1 – Thioredoxin-interacting Protein), что вызывает воспаление печени и способствует регуляции NF-кБ [69]. Искусственные подсластители, детские смеси, пищевые эмульгаторы и антибиотики связаны с дисбактериозом кишечника, который является ещё одним важным фактором, способствующим развитию ВЗК [70].

Генетические факторы могут способствовать или препятствовать развитию БК. Например, ген PPAR- γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma), участвующий в хранении жирных кислот и регулировании метаболизма глюкозы, оказывает защитное действие на БК, снижая воспаление и рост раковых клеток [71]. Кроме того, продукты гена PPAR- γ организуют антимикробный иммунный ответ, поддерживая эпителиальную экспрессию толстокишечного бета-дефензина DEFB1 (Defensin beta 1), уровень которого снижается при БК. Исследования показали, что вариант Pro12Ala гена PPAR- γ оказывает защитную роль против БК в европейской популяции [72]. Таким образом, носители этого варианта имеют пониженный риск развития заболевания по сравнению с теми, у кого его нет.

Определенные генетические признаки могут усугублять состояние БК. Например, абсорбция бета-каротина, предшественника витамина A, регулируется геном 15,15'-монооксигеназы (BCMO1 – Beta-carotene 15,15'-prime-monoxygenase) [73]. Фермент, кодируемый BCMO1, расщепляет бета-каротин на две молекулы ретиналя. Льюнг и др. обнаружили, что люди, несущие один из двух полиморфизмов этого гена, не способны преобразовывать бета-каротин в ретинол [74]. Эта генетическая вариация широко распространена в общей популяции (например, 45% людей в исследовании были носителями одного из двух полиморфизмов). Таким образом, пациенты с БК, имеющие такой генетический признак, могут испытывать ограниченную выработку витамина A, что ухудшает их состояние, так как адекватная выработка витамина A необходима для правильной регуляции адаптивной иммунной системы и врожденного иммунного ответа [75].

Эпигенетические изменения играют ключевую роль в развитии БК. Недавнее исследование выявило взаимодействие между miRNA (Micro Ribonucleic Acid) и эпигенетическими механизмами, участвующими в развитии БК, обнаружив 26 miRNA, высоко экспрессируемых у пациентов с БК, которые модулируют эпигенетические изменения, предположительно связанные с прогрессированием заболевания [76]. В частности, miR-21, контролирующая врожденную и адаптивную иммунную систему и гипометилирование её локуса, коррелирует с повышенной первичной экспрессией miR-21 в лейкоцитах и воспалённой слизистой оболочке кишечника. Помимо miR-21, другие микроРНК (miR-122, miR-29, miR-192, miR-146a) также могут играть роль в развитии БК; особенно высокие уровни циркулирующих miR-595 и miR-1246 связаны с более агрессивной формой БК [77].

Западная диета характеризуется высоким потреблением насыщенных жирных кислот и низким потреблением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и длинноцепочечных ПНЖК (ДЦ-ПНЖК) [78], что делает её одной из причин системного воспаления. В западных популяциях соотношение омега-6 (воспалительных) к омега-3 кислотам составляет 10:1–20:1, в то время как оптимальное соотношение оценивается как 4:1, что связано с равнозначным потреблением растительных масел (например, соевого, сафлорового, кукурузного и подсолнечного) [78]. Это соотношение также зависит от генотипа. Мутации или варианты в генах десатуразы жирных кислот (FADS1, FADS2 – Fatty Acid Desaturase 1, 2), генах рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPARA, PPARG – Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, gamma), гене перекрёстно-комплементирующего белка 1 reparации рентгеновских лучей (XRCC1 – X-Ray Repair Cross Complementing 1) и гене десатуразы стеароил-КоА (SCD1 – Stearoyl-CoA desaturase-1) влияют на уровни длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот омега-3 и омега-6 в сыворотке, влияя на метаболические пути, воспаление и риск рака [75]. Наличие мутаций в этих генах может быть особенно неблагоприятным для пациентов с БК, которые уже имеют ограниченное потребление рыбы и рыбьего жира и низкое соотношение омега-3 к омега-6 ПНЖК.

Дисбактериоз кишечника может усугубляться в зависимости от генотипа: потеря функции гена фукозилтрансферазы 2 (FUT2 – Fucosyltransferase 2), связанного с восприимчивостью к БК [74], снижает богатство и численность микробиоты. Люди с этой генетической особенностью называются «несекреторами» и имеют низкую колонизацию *Bifidobacterium bifidum*, *B. adolescentis* и *B. catenulatum/pseudocatenulatum* [79]. Поскольку *Bifidobacterium* играют ключевую роль в развитии здоровой детской микробиоты и защите от патогенов [80], у «несекреторов» с ВЗК выше риск развития воспаления кишечника. Это может усугубляться некоторыми диетами, такими как низко-FODMAP диета, которая снижает богатство микробиома и уменьшает количество *Bifidobacterium* [83].

Среди людей с ВЗК 10–20% имеют чувствительность к молочным продуктам [81]. Это состояние

не зависит от активности заболевания и связано с наличием или отсутствием фермента лактазы, который расщепляет молочный дисахарид лактозу на галактозу и глюкозу. У большинства млекопитающих лактаза теряет активность после отлучения от груди, однако у людей она может сохраняться и во взрослом возрасте. Это состояние, называемое «персистентностью лактазы», встречается у людей, гетерозиготных или гомозиготных по аллелю Т варианта ДНК, rs4988235, расположенного на 14 кб выше локуса гена гидролазы флюоризина лактазы (LCT),

в то время как гомозиготы по аллелю С rs4988235 проявляют неперсистентность лактазы [82].

Нолан и др. показали, что у белых людей в Новой Зеландии существует сильная связь между генотипом устойчивости к лактазе и риском развития БК. У людей, гомозиготных по аллелю Т, риск развития БК выше, чем у тех, кто гомозиготен по аллелю С [83]. Эти результаты свидетельствуют о том, что начало БК может быть вызвано различными факторами, включая сложные взаимодействия между компонентами пищи и генотипом.

Выводы

Совокупные данные показывают, что БК является результатом сложного взаимодействия различных факторов, таких как генетические аномалии, измененный иммунный ответ, а также изменения окружающей среды и кишечной микробиоты. В этом контексте питание, включая диетические вмешательства и энтеральное/парентеральное питание, играет важную роль в лечении воспалительных заболеваний кишечника и болезни Крона в частности.

Действительно, становится очевидным, что компоненты пищи могут модулировать метаболические пути, стимулировать экспрессию генов и изменять состав микробиоты. Жидкие диеты являются важным элементом терапии при лечении БК, поскольку они уменьшают воспаление,

способствуют заживлению слизистой оболочки и снижают послеоперационные осложнения.

Помимо классических диетических подходов, исследуются новые функциональные продукты питания и разрабатываются новые технологии, обозначаемые суффиксом «омик», для изучения связи между пищей и генами. Хотя применение этих технологий к лечению болезни Крона находится на начальном этапе, идея о том, что каждый пациент уникален, стимулирует создание индивидуальных методов лечения, основанных на конкретных диетах и потреблении питательных веществ.

Будем надеяться, что в ближайшие годы комплексный подход позволит лечить пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с помощью персонализированных методов питания.

Литература | References

1. Damas O.M., Garces L., Abreu M.T. Diet as Adjunctive Treatment for Inflammatory Bowel Disease: Review and Update of the Latest Literature. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019 Jun;17(2):313–325. doi: 10.1007/s11938-019-00231-8.
2. Uspenskiy Yu.P., Gulunov Z. Kh., Korbesova N.G. Crohn's disease: lesion of the esophagus, stomach and duodenum. *University Therapeutic Journal.* 2024;6(2):32–45. (in Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2024.32.24.004.
3. Успенский Ю.П., Гулунов З.Х., Корбесова Н.Г. Болезнь Крона: поражение пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 2. С. 32–45. doi: 10.56871/UTJ.2024.32.24.004.
4. Uspensky Yu.P., Dreval R.O., Ivanov S.V. Crohn's disease: pharmacoeconomic aspects of patient management. *University Therapeutic Bulletin.* 2021;2(1):98–99. (in Russ.)
5. Успенский Ю.П., Древаль Р.О. Иванов С.В. Болезнь Крона: фармакоэкономические аспекты ведения пациентов. Университетский терапевтический вестник. 2021;2(1):98–99.
6. Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Ivanov S.V. et al. Differential diagnosis of immunoinflammatory lesions of the colon in ulcerative colitis and Crohn's disease in the early period of the disease course: clinical, endoscopic and histological features. *University Therapeutic Journal.* 2024;6(2):82–96. (in Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2024.84.96.010.
7. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Иванов С.В. и др. Дифференциальная диагностика иммуновоспалительного поражения толстой кишки при язвенном колите и болезни Крона в раннем периоде течения заболевания: клинические, эндоскопические и гистологические аспекты. Университетский терапевтический вестник. 2024;6(2):82–96. doi: 10.56871/UTJ.2024.84.96.010.
8. Budzinskaya A.A., Belousova E.A., Tereschenko S.G., Levitskaya A.V. Ulcerative colitis and Crohn's disease: problems of differential diagnosis. *University therapeutic journal (St. Petersburg).* 2023;5(3):31–40. (in Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2023.92.54.003.
9. Будзинская А.А., Белоусова Е.А., Терещенко С.Г., Левитская А.В. Язвенный колит и болезнь Крона: проблемы дифференциальной диагностики. Университетский терапевтический вестник. 2023;5(3):31–40. doi: 10.56871/UTJ.2023.92.54.003.
10. Torres J., Mehandru S., Colombel J.F., Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017 Apr 29;389(10080):1741–1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
11. Uspenskiy Yu.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A., Segal A.M., Magomedova A.M. Features of the complicated course and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *University therapeutic journal (St. Petersburg).* 2023;5(2): 68–83. (in Russ.) doi: 10.56871/UTJ.2023.72.18.006.
12. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Сегаль А.М., Магомедова А.М. Особенности осложненного течения и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Университетский терапевтический вестник. 2023; 5(2): 68–83. doi: 10.56871/UTJ.2023.72.18.006.

13. Jostins L., Ripke S., Weersma R.K. et al; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC); Silverberg M.S., Annese V., Hakonarson H. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119–24. doi: 10.1038/nature11582.
14. Kostic A.D., Xavier R.J., Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014 May;146(6):1489–99. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.009.
15. Bernink J.H., Peters C.P., Munneke M. et al. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues. *Nat Immunol*. 2013 Mar;14(3):221–9. doi: 10.1038/ni.2534.
16. Geremia A., Arancibia-Cárcamo C.V., Fleming M.P. et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med*. 2011 Jun 6;208(6):1127–33. doi: 10.1084/jem.20101712.
17. Laube R., Liu K., Schifter M., Yang J.L., Suen M.K., Leong R.W. Oral and upper gastrointestinal Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Feb;33(2):355–364. doi: 10.1111/jgh.13866.
18. Scaldaferri F., Pizzoferrato M., Lopetuso L.R. et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017: 8646495. doi: 10.1155/2017/8646495.
19. Laing B., Han D.Y., Ferguson L.R. Candidate genes involved in beneficial or adverse responses to commonly eaten brassica vegetables in a New Zealand Crohn's disease cohort. *Nutrients*. 2013 Dec 12;5(12):5046–64. doi: 10.3390/nu5125046.
20. Zoli G., Katalaris P.H., Garrow J., Gasbarrini G., Farthing M.J. Increased energy expenditure in growing adolescents with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1996 Sep;41(9):1754–9. doi: 10.1007/BF02088741.
21. Heerasing N., Thompson B., Hendy P. et al. Exclusive enteral nutrition provides an effective bridge to safer interval elective surgery for adults with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(5):660–669. doi: 10.1111/apt.13934.
22. Ayoub F., Kamel A.Y., Ouni A. et al. Pre-operative total parenteral nutrition improves post-operative outcomes in a subset of Crohn's disease patients undergoing major abdominal surgery. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Apr;7(2):107–114. doi: 10.1093/gastro/goy033.
23. Fumery M., Seksik P., Auzolle C. et al; REMIND study group investigators. Postoperative Complications after Ileocecal Resection in Crohn's Disease: A Prospective Study From the REMIND Group. *Am J Gastroenterol*. 2017 Feb;112(2):337–345. doi: 10.1038/ajg.2016.541.
24. Adamina M., Bonovas S., Raine T. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Feb 10;14(2):155–168. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz187.
25. Di Caro S., Frakos K.C., Keetarut K. et al. Enteral Nutrition in Adult Crohn's Disease: Toward a Paradigm Shift. *Nutrients*. 2019 Sep 14;11(9):2222. doi: 10.3390/nu11092222.
26. Yamamoto T., Shimoyama T., Kuriyama M. Dietary and enteral interventions for Crohn's disease. *Curr Opin Biotechnol*. 2017 Apr;44:69–73. doi: 10.1016/j.copbio.2016.11.011.
27. Critch J., Day A.S., Otley A., King-Moore C., Teitelbaum J.E., Shashidhar H; NASPGHAN IBD Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Feb;54(2):298–305. doi: 10.1097/MPG.0b013e318235b397.
28. Green N., Miller T., Suskind D., Lee D. A Review of Dietary Therapy for IBD and a Vision for the Future. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5):947. doi: 10.3390/nu11050947.
29. Wall C.L., Day A.S., Gearry R.B. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7652–60. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7652.
30. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017 May 16;474(11):1823–1836. doi: 10.1042/BCJ20160510.
31. Schwerd T., Frivolt K., Clavel T. et al. Exclusive enteral nutrition in active pediatric Crohn disease: Effects on intestinal microbiota and immune regulation. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;138(2):592–6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1331.
32. Quince C., Ijaz U.Z., Loman N. et al. Extensive Modulation of the Fecal Metagenome in Children With Crohn's Disease During Exclusive Enteral Nutrition. *Am J Gastroenterol*. 2015 Dec;110(12):1718–29; quiz 1730. doi: 10.1038/ajg.2015.357.
33. Zoli G., Carè M., Parazza M., Spanò C., Biagi P.L., Bernardi M., Gasbarrini G. A randomized controlled study comparing elemental diet and steroid treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Aug;11(4):735–40. doi: 10.1046/j.1365–2036.1997.t01-1-00192.x.
34. Limketkai B.N., Wolf A., Parian A.M. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018 Mar;47(1):155–177. doi: 10.1016/j.gtc.2017.09.007.
35. Adamina M., Gerasimidis K., Sigall-Boneh R. et al. Perioperative Dietary Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2020 May 21;14(4):431–444. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz160.
36. Braga M., Ljungqvist O., Soeters P., Fearon K., Weimann A., Bozzetti F; ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):378–86. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.002.
37. Jacobson S. Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol*. 2012 Feb;47(2):170–7. doi: 10.3109/00365521.2011.648954.
38. Greenberg G.R., Fleming C.R., Jeejeebhoy K.N., Rosenberg I.H., Sales D., Tremaine W.J. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1988 Oct;29(10):1309–15. doi: 10.1136/gut.29.10.1309.
39. Ockenga J., Borchert K., Stüber E., Lochs H., Manns M.P., Bischoff S.C. Glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Nutr*. 2005 Nov;59(11):1302–9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602243.
40. Yamamoto T., Nakahigashi M., Shimoyama T., Umegae S. Does preoperative enteral nutrition reduce the incidence of surgical complications in patients with Crohn's disease? A case-matched study. *Colorectal Dis*. 2020 May;22(5):554–561. doi: 10.1111/codi.14922.
41. Li G., Ren J., Wang G., Hu D., Gu G., Liu S., Ren H., Wu X., Li J. Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Apr;68(4):441–6. doi: 10.1038/ejcn.2014.16.
42. Weimann A., Braga M., Carli F. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017 Jun;36(3):623–650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
43. Heyland D.K., Montalvo M., MacDonald S., Keefe L., Su X.Y., Drover J.W. Total parenteral nutrition in the

- surgical patient: a meta-analysis. *Can J Surg.* 2001 Apr;44(2):102–11. PMID: 11308231.
44. Braunschweig C.L., Levy P., Sheean P.M., Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001 Oct;74(4):534–42. doi: 10.1093/ajcn/74.4.534.
45. Peter J.V., Moran J.L., Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2005 Jan;33(1):213–20; discussion 260–1. doi: 10.1097/01.ccm.0000150960.36228.c0.
46. Klek S., Forbes A., Gabe S. et al. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. *Clin Nutr.* 2016 Dec;35(6):1209–1218. doi: 10.1016/j.clnu.2016.04.009.
47. Kakodkar S., Mutlu E.A. Diet as a Therapeutic Option for Adult Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):745–767. doi: 10.1016/j.gtc.2017.08.016.
48. Kakodkar S., Farooqui A.J., Mikolaitis S.L., Mutlu E.A. The Specific Carbohydrate Diet for Inflammatory Bowel Disease: A Case Series. *J Acad Nutr Diet.* 2015 Aug;115(8):1226–32. doi: 10.1016/j.jand.2015.04.016.
49. Obih C., Wahbeh G., Lee D. et al. Specific carbohydrate diet for pediatric inflammatory bowel disease in clinical practice within an academic IBD center. *Nutrition.* 2016 Apr;32(4):418–25. doi: 10.1016/j.nut.2015.08.025.
50. Halmos E.P., Christophersen C.T., Bird A.R., Shepherd S.J., Muir J.G., Gibson P.R. Consistent Prebiotic Effect on Gut Microbiota With Altered FODMAP Intake in Patients with Crohn's Disease: A Randomised, Controlled Cross-Over Trial of Well-Defined Diets. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016 Apr 14;7(4):e164. doi: 10.1038/ctg.2016.22.
51. Chiba M., Abe T., Tsuda H., Sugawara T., Tsuda S., Tozawa H., Fujiwara K., Imai H. Lifestyle-related disease in Crohn's disease: relapse prevention by a semi-vegetarian diet. *World J Gastroenterol.* 2010 May 28;16(20):2484–95. doi: 10.3748/wjg.v16.i20.2484.
52. Sandefur K., Kahleova H., Desmond A.N., Elfrink E., Barnard N.D. Crohn's Disease Remission with a Plant-Based Diet: A Case Report. *Nutrients.* 2019 Jun 20;11(6):1385. doi: 10.3390/nu11061385.
53. Chiba M., Tsuji T., Nakane K., Komatsu M. High amount of dietary fiber not harmful but favorable for Crohn disease. *Perm J.* 2015 Winter;19(1):58–61. doi: 10.7812/TPP/14–124.
54. Shah A., Walker M., Burger D. et al. Link Between Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Aug;53(7):514–522. doi: 10.1097/MCG.0000000000001033.
55. Herfarth H.H., Martin C.F., Sandler R.S., Kappelman M.D., Long M.D. Prevalence of a gluten-free diet and improvement of clinical symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Jul;20(7):1194–7. doi: 10.1097/MIB.0000000000000077.
56. Schreiner P., Yilmaz B., Rossel J.B. et al; Swiss IBD Cohort Study Group. Vegetarian or gluten-free diets in patients with inflammatory bowel disease are associated with lower psychological well-being and a different gut microbiota, but no beneficial effects on the course of the disease. *United European Gastroenterol J.* 2019 Jul;7(6):767–781. doi: 10.1177/2050640619841249.
57. Triantafyllidis J.K., Tzouvala M., Triantafyllidi E. Enteral Nutrition Supplemented with Transforming Growth Factor- β , Colostrum, Probiotics, and Other Nutritional Compounds in the Treatment of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2020 Apr 10;12(4):1048. doi: 10.3390/nu12041048.
58. Pace F., Pace M., Quartarone G. Probiotics in digestive diseases: focus on *Lactobacillus GG*. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2015 Dec;61(4):273–92. PMID: 26657927.
59. Bjarnason I., Sission G., Hayee B. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a multi-strain probiotic in patients with asymptomatic ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflammopharmacology.* 2019 Jun;27(3):465–473. doi: 10.1007/s10787-019-00595-4.
60. Derwa Y., Gracie D.J., Hamlin P.J., Ford A.C. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Aug;46(4):389–400. doi: 10.1111/apt.14203.
61. Fedorak R.N., Feagan B.G., Hotte N. et al. The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 May;13(5):928–35.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2014.10.031.
62. Bousvaros A., Guandalini S., Baldassano R.N. et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Sep;11(9):833–9. doi: 10.1097/01.mib.0000175905.00212.2c.
63. Yilmaz İ., Dolar M.E., Özpinar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol.* 2019 Mar;30(3):242–253. doi: 10.5152/tjg.2018.18227.
64. Benjamin J.L., Hedin C.R., Koutsoumpas A. et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut.* 2011 Jul;60(7):923–9. doi: 10.1136/gut.2010.232025.
65. Steed H., Macfarlane G.T., Blackett K.L., Bahrami B., Reynolds N., Walsh S.V., Cummings J.H., Macfarlane S. Clinical trial: the microbiological and immunological effects of synbiotic consumption – a randomized double-blind placebo-controlled study in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Oct;32(7):872–83. doi: 10.1111/j.1365–2036.2010.04417.x.
66. Ferguson J.F., Allayee H., Gerszten R.E., Iderabdullah F., Kris-Etherton P.M., Ordovás J.M., Rimm E.B., Wang T.J., Bennett B.J.; American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council, Nutrigenomics, the Microbiome, and Gene-Environment Interactions: New Directions in Cardiovascular Disease Research, Prevention, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Genet.* 2016 Jun;9(3):291–313. doi: 10.1161/HCG.0000000000000030.
67. Bennike T., Birkelund S., Stensballe A., Andersen V. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: current status and proteomics identification strategies. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 28;20(12):3231–44. doi: 10.3748/wjg.v20.i12.3231.
68. Goyette P., Boucher G., Mallon D. et al; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Australia and New Zealand IBDGC; Belgium IBD Genetics Consortium; Italian Group for IBD Genetic Consortium; NIDDK Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; United Kingdom IBDGC; Wellcome Trust Case Control Consortium; Quebec IBD Genetics Consortium; Daly M.J., Van Steen K., Duerr R.H. et al. High-density mapping of the MHC identifies a shared role

- for HLA-DRB1*01:03 in inflammatory bowel diseases and heterozygous advantage in ulcerative colitis. *Nat Genet.* 2015 Feb;47(2):172–9. doi: 10.1038/ng.3176.
69. Gruber L., Lichti P., Rath E., Haller D. Nutrigenomics and nutrigenetics in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2012 Oct;46(9):735–47. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825ca21a.
70. Lin C.H., Chao L.K., Hung P.H., Chen Y.J. EGCG inhibits the growth and tumorigenicity of nasopharyngeal tumor-initiating cells through attenuation of STAT3 activation. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014 Apr;15(7):2372–81. PMID: 24966947.
71. Maslowski K.M., Vieira A.T., Ng A. et al. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature.* 2009 Oct 29;461(7268):1282–6. doi: 10.1038/nature08530.
72. Sivaprakasam S., Gurav A., Paschall A.V. et al. An essential role of Ffar2 (Gpr43) in dietary fibre-mediated promotion of healthy composition of gut microbiota and suppression of intestinal carcinogenesis. *Oncogenesis.* 2016 Jun 27;5(6):e238. doi: 10.1038/oncsis.2016.38.
73. Petermann I., Triggs C.M., Huebner C. et al. Mushroom intolerance: a novel diet–gene interaction in Crohn’s disease. *Br J Nutr.* 2009 Aug;102(4):506–8. doi: 10.1017/S0007114509276446.
74. Kim M.J., Kim W.S., Kim D.O. et al. Macrophage migration inhibitory factor interacts with thioredoxin-interacting protein and induces NF-κB activity. *Cell Signal.* 2017 Jun;34:110–120. doi: 10.1016/j.cellsig.2017.03.007.
75. Broussard J.L., Devkota S. The changing microbial landscape of Western society: Diet, dwellings and discordance. *Mol Metab.* 2016 Jul 21;5(9):737–42. doi: 10.1016/j.molmet.2016.07.007.
76. Cooney J.M., Barnett M.P., Brewster D., Knoch B., McNabb W.C., Laing W.A., Roy N.C. Proteomic analysis of colon tissue from interleukin-10 gene-deficient mice fed polyunsaturated Fatty acids with comparison to transcriptomic analysis. *J Proteome Res.* 2012 Feb 3;11(2):1065–77. doi: 10.1021/pr0200807p.
77. Hume G.E., Fowler E.V., Griffiths L.R., Doecke J.D., Radford-Smith G.L. Common PPAR γ variants C161T and Pro12Ala are not associated with inflammatory bowel disease in an Australian cohort. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012 Dec;21(4):349–55. PMID: 23256116.
78. Barua A.B., Olson J.A. beta-carotene is converted primarily to retinoids in rats in vivo. *J Nutr.* 2000 Aug;130(8):1996–2001. doi: 10.1093/jn/130.8.1996.
79. Leung W.C., Hessel S., Méplan C. et al. Two common single nucleotide polymorphisms in the gene encoding beta-carotene 15,15'-monoxygenase alter beta-carotene metabolism in female volunteers. *FASEB J.* 2009 Apr;23(4):1041–53. doi: 10.1096/fj.08-121962.
80. Laing B.B., Lim A.G., Ferguson L.R. A Personalised Dietary Approach-A Way Forward to Manage Nutrient Deficiency, Effects of the Western Diet, and Food Intolerances in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients.* 2019 Jul 5;11(7):1532. doi: 10.3390/nu11071532.
81. Fernández-Ponce C., Navarro Quiroz R., Díaz Perez A. et al. MicroRNAs overexpressed in Crohn’s disease and their interactions with mechanisms of epigenetic regulation explain novel aspects of Crohn’s disease pathogenesis. *Clin Epigenetics.* 2021 Feb 18;13(1):39. doi: 10.1186/s13148-021-01022-8.
82. Krissansen G.W., Yang Y., McQueen F.M. et al. Overexpression of miR-595 and miR-1246 in the sera of patients with active forms of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Mar;21(3):520–30. doi: 10.1097/MIB.0000000000000285.
83. Simopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr.* 1991 Sep;54(3):438–63. doi: 10.1093/ajcn/54.3.438.
84. Wacklin P., Mäkivuokko H., Alakulppi N. et al. Secretor genotype (FUT2 gene) is strongly associated with the composition of Bifidobacteria in the human intestine. *PLoS One.* 2011;6(5): e20113. doi: 10.1371/journal.pone.0020113.
85. Milani C., Duranti S., Bottacini F. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017 Nov 8;81(4):e00036–17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17.
86. Mishkin S. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr.* 1997 Feb;65(2):564–7. doi: 10.1093/ajcn/65.2.564.
87. Enattah N.S., Sahi T., Savilahti E., Terwilliger J.D., Peltonen L., Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet.* 2002 Feb;30(2):233–7. doi: 10.1038/ng826.
88. Nolan D.J., Han D.Y., Lam W.J., Morgan A.R., Fraser A.G., Tapsell L.C., Ferguson L.R. Genetic adult lactase persistence is associated with risk of Crohn’s Disease in a New Zealand population. *BMC Res Notes.* 2010 Dec 19;3:339. doi: 10.1186/1756-0500-3-339.