

на правах рукописи

Сафина Эльнара Рашидовна

**ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ
НАРУШЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ
С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА**

3.1.21 – Педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Казань – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Камалова Аэлига Асхатовна**

Официальные оппоненты:

Строкова Татьяна Викторовна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федулова Эльвира Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии им. Ф.Д. Агафонова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.012.01 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г.Казань, ул.Бутлерова, д.49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте (<https://kazangmu.ru>) ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49Б).

Автореферат разослан «__» _____ 2024г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г.Р. Хасанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК) неуклонно растет (Корниенко Е.А. 2019, Kuenzig M. E. и др. 2022). Патогенетическое значение при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) имеют иммунные, микробные, генетические и другие факторы (Корниенко Е.А. 2019). Питание выступает одним из таких факторов и рассматривается в профилактическом и терапевтическом аспектах. Нутритивные нарушения часто диагностируются при ВЗК. До 85% детей с БК имеют белково-энергетическую недостаточность (БЭН), из них треть – тяжелый дефицит, 10% - задержку роста (Bischoff P. и др., 2023).

Изменения нутритивного статуса детей с ВЗК могут наблюдаться, как в дебюте заболевания и при обострении, так и в стадию ремиссии (К. Pawłowska-Seredyńska и др., 2023). Недостаточность питания, возникающая вследствие хронического воспаления и сниженного поступления эссенциальных макро- и микроэлементов, приводит к нарушению полового созревания, задержке роста, БЭН и, в целом, развития ребенка (Cucinotta U. и др., 2021, Isa H.M., и др. 2022). Однако ряд исследований указывают на рост случаев ожирения и избыточной массы тела при ВЗК, особенно среди детей с ЯК (Chandrakumar A. и др., 2020). Было показано, что избыточная масса тела и ожирение могут отрицательно влиять на эффективность биологической терапии и сопровождаются более низкими показателями эндоскопической ремиссии (Brown P. и др., 2016, Guerbau L. и др., 2017).

Степень разработанности темы исследования

Оценка антропометрических показателей не позволяет диагностировать скрытые нарушения нутритивного статуса. Изучение компонентного состава тела детей с ВЗК, является важной, но нераспространенной методикой – опубликованные результаты описывают малую выборку случаев и противоречивы (Selbuz S. и др., 2020, Graffenried T., 2021). Компонентный состав тела изучали в основном у детей с БК с применением метода двойной рентгеновской абсорбциометрии всего тела, несущего дополнительную лучевую нагрузку (Thangarajah D. и др., 2015, Selbuz S. и др., 2020). В последнее время для оценки состава тела предпочтение отдается методу биоимпедансного анализа (Graffenried T. и др. 2021).

Согласно клиническим рекомендациям European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), энергия основного обмена веществ (ЭОО) у больных с ВЗК не отличается от показателей здоровых людей (Bischoff P. и др., 2023). Но имеются единичные данные, что ЭОО по результатам непрямой калориметрии была ниже у детей с ВЗК по сравнению с контролем, как в активную фазу, так и в ремиссию (Godin J.P. и др., 2020), что требует дальнейшего изучения.

Фактическое питание является важным фактором, влияющим на нутритивный статус детей с ВЗК (Gatti S., 2021). Учитывая хроническое рецидивирующее течение, необходимо внедрение современных методик анализа фактического питания,

позволяющих детально и за более продолжительный период времени оценить и скорректировать индивидуальный рацион ребенка с ВЗК.

Несмотря на множество диетологических подходов, которые предлагаются в настоящее время в международных рекомендациях, результаты изучения их эффективности в большинстве случаев противоречивы и опираются в основном на исследования у взрослых пациентов с болезнью Крона (Bischoff P. и др., 2023).

Таким образом, требуются дальнейшие исследования нутритивного статуса детей с ВЗК в динамике с обязательной оценкой компонентного состава тела, основного обмена и лабораторных показателей, с учетом форм, активности, продолжительности заболевания и проводимой терапии, включая питание и его коррекцию.

Цель исследования: оптимизация диагностики и подходов к коррекции нутритивных нарушений у детей с воспалительными заболеваниями кишечника.

Задачи исследования:

1. Определить структуру и частоту нутритивных нарушений у детей с различными формами воспалительных заболеваний кишечника на основе комплексной оценки физического развития и лабораторных параметров.
2. Исследовать компонентный состав тела детей с воспалительными заболеваниями кишечника.
3. Изучить особенности основного обмена в зависимости от формы, активности заболевания и нутритивного статуса детей с воспалительными заболеваниями кишечника.
4. Проанализировать фактическое питание детей с воспалительными заболеваниями кишечника.
5. Оценить влияние нутритивной поддержки на показатели нутритивного статуса и течение воспалительных заболеваний кишечника у детей.

Научная новизна исследования

Впервые на основании комплексной оценки состояния детей с ВЗК установлены особенности нутритивного статуса в зависимости от формы, активности, периода заболевания и терапии.

Выявлены различия компонентного состава тела в разные периоды ВЗК. Определена высокая частота дефицита активной клеточной, тощей массы и низких значений фазового угла в дебюте заболевания. Установлена частота саркопенического ожирения при ВЗК у детей по данным биоимпедансометрии.

Установлены разнонаправленные изменения жировой массы при ВЗК. При болезни Крона чаще встречался дефицит жировой массы, а при язвенном колите – ее избыток. Показано, что состав тела детей с активной БК характеризуется более глубоким дефицитом основных компонентов и более низкими показателями фазового угла по сравнению с больными с активным ЯК.

Доказано длительное сохранение нутритивных нарушений у детей с ВЗК, несмотря на проводимую медикаментозную патогенетическую терапию.

Впервые показано положительное влияние терапии блокаторами фактора некроза опухоли (ФНО- α) на лабораторные параметры нутритивного статуса и компонентный состав тела детей с болезнью Крона.

Установлено, что у детей с ВЗК снижены энергетическая ценность рациона и потребление всех макронутриентов относительно возрастных норм независимо от формы, периода и активности заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные о структуре нарушений нутритивного статуса у детей с ВЗК в зависимости от периода, формы, активности, терапии и фактического питания.

Комплексный мониторинг параметров пищевого статуса позволяет выделить детей с ВЗК, которым необходима нутритивная поддержка, положительно влияющая на общее состояние больных за счет улучшения показателей физического развития, компонентного состава тела и более продолжительной ремиссии.

Обоснована необходимость исследования компонентного состава тела в динамике для оценки эффективности нутритивной поддержки детей с ВЗК.

Доказана ведущая роль дефицита фактического питания в развитии и прогрессировании БЭН при ВЗК у детей.

Методология и методы исследования

Методология исследования построена в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями клинической практики. В работе использованы современное оборудование и методы исследования – биоимпедансный анализ состава тела на аппарате «АВС-01 «МЕДАСС» (Россия); измерение энергии основного обмена (ЭОО) методом непрямой калориметрии с помощью метабологафа «Спиrolан М» («Ланамедика», Россия); оценка рациона питания за один месяц с использованием программы Nutrilogic (ООО «Нутрилоджик», Россия).

В соответствии с поставленной целью и задачами был построен план этапов исследования, выбраны объекты исследования и сформирован комплекс необходимых методов исследования. Анализ полученных в работе данных проведен с помощью общепринятых методов статистики и методологии доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Форма и активность заболевания, проводимая терапия и фактическое питание влияют на показатели нутритивного статуса детей с воспалительными заболеваниями кишечника.
2. Комплексная оценка нутритивного статуса детей с воспалительными заболеваниями кишечника должна включать исследование компонентного состава тела

и анализ фактического питания в дебюте и в динамике независимо от стадии заболевания.

3. Нутритивная поддержка при воспалительных заболеваниях кишечника улучшает параметры компонентного состава тела и физического развития и способствует более продолжительной ремиссии.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется соответствием дизайна исследования поставленным цели и задачам, достаточным объемом и репрезентативностью выборки (94 ребенка с ВЗК), корректностью методик исследования и методов статистической обработки. Основные результаты работы были доложены и обсуждены на 10 конференциях и конгрессах Всероссийского и международного уровней (Международный молодежный форум «Белые цветы», 2020-2023 гг.; Российский конгресс с международным участием «Педиатрия и детская хирургия в ПФО», 2021-2023 гг.; XXIX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ, Москва, 2023 г.; VI Национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», 2023 г.; X Российская научно-практическая конференция «Детское здоровье и питание», 2023 г.; на международных конгрессах (ESPEN 2020, 2021 гг.; UEG 2020 г.). Дважды победитель республиканского конкурса «50 лучших инновационных идей для РТ» (2019, 2023).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 18 печатных работ, из них 5 статей в журналах из перечня рецензируемых научных изданий по научной специальности 3.1.21 – Педиатрия, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований, «База данных клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника в Республике Татарстан».

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Республики Татарстан, ООО РТС «Любимый доктор», ООО «Медэксперт» и используются в учебной работе кафедры госпитальной педиатрии и кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в планировании исследования и выполнении всех разделов работы. Весь процесс клинических и лабораторных

исследований, статистическая обработка и анализ клинического материала, подготовка материалов к публикации и написание диссертации проведены автором лично.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 194 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего в себя 201 источник (22 отечественных, 179 зарубежных). Работа проиллюстрирована 91 таблицей, 24 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе кафедры госпитальной педиатрии и одобрена Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

В исследование вошли 94 ребенка с ВЗК (ЯК-59, БК-35), госпитализированных в диагностическое отделение ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» в период с 2019 по 2022 гг. Среди детей с ЯК преобладали больные с тотальным колитом (64,4%) в активной стадии (76,3%) заболевания, из них в дебюте 15 детей. Рецидив наблюдался у 30 пациентов. Среди больных с БК большинство детей имели воспалительный фенотип (71%) активного заболевания (71,5%), с поражением подвздошной и толстой кишки у более чем половины детей, перианальные проявления встречались более, чем у 40% больных (15/43). 25 детей с БК находились в активной фазе заболевания, из них 18 больных в дебюте заболевания, 7 детей с рецидивом. Больные в момент включения находились на следующей терапии: 32 (54,2%) ребенка с ЯК получали препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК); лечение 5-АСК и глюкокортикостероидами (ГКС) – преднизолоном проводилось 20 (33,8%) детям с ЯК и 10 (28,5%) больным с БК; комбинация 5-АСК+ГКС+Азатиоприн чаще применялась при БК (15 (42,8%) против 6 (10,1%), $p < 0,001$), как и блокаторы фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) - 9 (25,7%) с БК против 1 (1,7%) с ЯК, $p < 0,001$. 1 больному с БК было назначено полное энтеральное питание для индукции ремиссии.

Исследование включало два этапа. На первом этапе (поперечное аналитическое и ретроспективное исследования) проведена комплексная оценка нутритивного статуса детей с ВЗК. Критерии включения: наличие верифицированного диагноза «Язвенный колит», «Болезнь Крона» и информированного согласия; возраст 5 лет - 18 лет. Критерии исключения из исследования: дети до 5 лет и старше 18 лет; отсутствие добровольного информированного согласия.

Комплексная оценка нутритивного статуса включала:

1. Объективное обследование со сбором жалоб и анамнеза, с расширенной антропометрией и последующей оценкой по Международным критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ);
2. Исследование компонентного состава тела: калиперометрия с измерением толщины кожной складки над трицепсом и под лопаткой и последующим расчетом доли жировой массы (ЖМ) по формуле Slaughter и биоимпедансный анализ состава тела на аппарате «АВС-01 «МЕДАСС» (Россия);
3. Расчёт индекса MFR - muscle-to-fat ratio – отношение скелетно-мышечной массы (СММ) к ЖМ по данным биоимпедансометрии, для диагностики саркопенического ожирения;
4. Проведение лабораторных исследований: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением содержания общего белка, глюкозы, альбумина, креатинина, мочевины, холестерина, сывороточного железа, общей железосвязывающей способности (ОЖСС), ферритина, фосфора, кальция, 25-ОН витамина D, витамина В₁₂, фолиевой кислоты (В9), билирубина общего/ прямого, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы;
5. Анализ фактического питания анкетно-опросным методом и на основании пищевого дневника за три дня - два будних дня и 1 выходной день;
6. Оценка рациона питания за один месяц с использованием программы Nutrilogic (ООО «Нутрилоджик», Россия, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2018614588 от 10.04.2018);
7. Измерение энергии основного обмена (ЭОО) методом непрямой калориметрии (НК) у 28 пациентов с ВЗК, расчет ЭОО по формуле ВОЗ у всех пациентов.

На втором этапе проведено сравнительное проспективное исследование, посвященное оценке эффективности нутритивной поддержки и ее влияния на течение заболевания у 40 детей с ВЗК в возрасте от 5 до 16 лет, с показателями z-score индекса массы тела (ИМТ) тела/возраст менее -1,1. Были сформированы 2 репрезентативные группы по 20 детей, основная и контрольная, сопоставимые по форме, длительности заболевания, полу, массе тела, индексу массы тела и проводимой терапии. Дополнительно к диетологическому консультированию дети основной группы (10 с ЯК, 10 с БК) получали нутритивную поддержку изокалорийной смесью, содержащей белок молочной сыворотки и обогащенной противовоспалительным фактором роста (TGF- β 2), курсом 3 месяца в объеме от 250 до 750 мл, соответствующем выявленному дефициту в фактическом рационе ребенка. Контрольную группу составили дети (11 с ЯК, 9 с БК) без нутритивной поддержки. Интервал между I и II визитом составил в среднем 7 месяцев (Me 7; Q₁- Q₃ 6-10).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик - ООО «Статтех», Россия) и пакета программ IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных

долей. Сравнение групп по количественному показателю выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия Фишера. Корреляционные связи оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для расчета отношения шансов использовали таблицы сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Более половины детей с БК и почти 50% больных с ЯК в дебюте заболевания имели БЭН за счет дефицита массы тела. У небольшого числа детей с ЯК (4/59) и БК (3/35) отмечалась задержка роста, что говорило о течении хронической БЭН. У больных с БК чаще определяли БЭН тяжелой степени ($p=0,021$) по сравнению с ЯК.

В динамике нарушения физического развития сохраняются вне зависимости от формы ВЗК, их частота статистически значимо выше при БК (таблица 1).

Таблица 1– Физическое развитие детей с ВЗК

Физическое развитие	ЯК, n=59		БК, n=35		$p^{\text{ЯК-БК}}$
	n	%	n	%	
в дебюте заболевания					
БЭН легкой степени	18	32,2	6	17,1	>0,05
БЭН средней степени	8	13,6	7	20,0	>0,05
БЭН тяжелой степени	2	3,4	6	17,1	0,021
Нормальное физическое развитие	24	44,1	16	45,7	>0,05
Избыточная масса тела	7	6,8	-	-	
Дефицит массы тела+задержка роста*	4	6,8	3	8,6	>0,05
Нарушения физического развития	35	55,9	19	54,3	>0,05
В динамике					
БЭН легкой степени	10	16,9	12	34,3	>0,05
БЭН средней степени	10	16,9	5	14,3	>0,05
БЭН тяжелой степени	5	8,5	7	20	>0,05
Нормальное физическое развитие	28	47,5	9	25,7	0,037
Избыточная масса тела	5	8,5	2	5,7	>0,05
Ожирение	1	1,7	-	-	-
Дефицит массы тела+задержка роста*	1	1,7	2	5,7	>0,05
Нарушения физического развития*	31	52,5	26	74,3	0,037

Примечание:* эти дети вошли в группу с БЭН

Нормальное физическое развитие чаще наблюдали при ЯК. Наряду с детьми с дефицитом массы и задержкой роста, в исследование вошли 7 детей с избыточной массой тела (5 с ЯК и 2 с БК) и 1 ребенок с ЯК и ожирением (таблица 1).

Шансы отсутствия БЭН среди детей с ЯК были выше в 2,769 раза, по сравнению с группой детей с БК, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,149 – 6,673), $p=0,014$.

В дебюте ВЗК БЭН встречалась статистически значимо чаще ($n=25$), чем в период ремиссии ($n=11$, $p=0,004$) и в рецидив ($n=13$, $p=0,013$).

Шансы выявления БЭН в период дебюта заболевания были выше в 3,693 раза, по сравнению с периодом ремиссии (ОШ = 0,271; 95% ДИ: 0,087 – 0,839).

БЭН чаще встречалась в активную фазу ВЗК, как при ЯК, так и при БК. Также в активную фазу ЯК число детей с нормальным физическим развитием было достоверно выше, чем среди детей с активной БК (таблица 2).

Таблица 2 – Частота развития БЭН в зависимости от активности ВЗК

БЭН	ЯК, n=59		БК, n=35		$p^{\text{ЯК-БК}}$
	n	%	n	%	
Активная фаза заболевания					
Есть БЭН, n=38 (1)	20	33,8	18	51,4	>0,05
Нет БЭН, n=32 (2)	25	42,3	7	20,0	0,027
p^{1-2}	0,001		0,007		
Неактивная фаза заболевания					
Есть БЭН, n=11 (3)	5	8,4	6	17,1	>0,05
Нет БЭН, n=13 (4)	9	15,2	4	11,4	>0,05
p^{3-4}	>0,05		>0,05		
p^{1-3}	<0,001		0,045		

Физическое развитие детей с ЯК не различалось в зависимости от получаемой терапии. Дети в неактивной фазе ЯК получали только монотерапию препаратами 5-АСК ($n=14$). Выявлены различия в группе детей, получавших монотерапию 5-АСК – чаще регистрировалась БЭН, чем избыток массы тела ($p<0,001$). Среди детей на терапии 5-АСК и ГКС больные чаще имели нормальные параметры физического развития по сравнению с избытком массы тела, $p=0,003$.

У детей с БК не были выявлены различия в физическом развитии в зависимости от активности и получаемой терапии, что, вероятно, связано с небольшой выборкой. Все дети с БК, находившиеся на терапии 5-АСК+ГКС, имели БЭН.

Все лабораторные маркеры нутритивного статуса были в референсных пределах только у 3/94 (3,2%) больных. У 92% детей диагностирован гиповитаминоз D. Дефицит и выраженный дефицит витамина D чаще встречался в активной фазе заболевания ВЗК, в отличие от дефицита, недостаточности и нормального уровня ($p=0,003$, $p=0,023$ и $p<0,001$, соответственно). Гипохолестеринемия диагностирована у 63%, у 53% регистрировался анемический синдром, у 47% детей наблюдался дефицит фолиевой кислоты, сниженный уровень мочевины встречался у 27% больных. Более низкие показатели гемоглобина диагностированы в активной фазе ВЗК в отличие от детей в неактивной фазе ($p=0,042$). Также получены обратные корреляционные связи умеренной тесноты между содержанием гемоглобина, альбумина, общего белка и

индексами активности ВЗК - педиатрического индекса активности ЯК - Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI): $r=-0,300$ $p=0,021$; $r=-0,287$ $p=0,029$; $r=-0,298$ $p=0,022$; и педиатрического индекса активности БК - Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI): $r=-0,490$ $p=0,003$; $r=-0,613$ $p < 0,001$; $r=-0,345$ $p=0,042$ соответственно, что указывает на взаимосвязь клинической активности, обусловленной выраженностью воспаления и лабораторными параметрами нутритивного статуса. У детей с впервые выявленной БК ($p=0,013$) и в активной фазе заболевания ($p=0,005$), показатели ОЖСС были статистически ниже, и отрицательно коррелировали с клиническим индексом активности болезни Крона ($r_{xy} = -0,440$; $p=0,008$ PCDAI), что косвенно подтверждает развитие анемии хронического заболевания при БК.

Исследование компонентного состава тела проводилось у 89 детей с ВЗК. Дефицит жировой массы обнаружен у 25% больных с ВЗК, избыток жировой массы – у 18%, дефицит тощей, активной клеточной и скелетно-мышечной масс – у 57%, 72% и 27% больных соответственно. Дефицит жировой массы чаще выявлялся при болезни Крона ($p=0,036$), избыток жировой массы – при язвенном колите ($p=0,028$) (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели компонентного состава тела детей с ВЗК

Диагноз			ЯК, n=57 (1)	БК, n=32 (2)	p^{1-2}
ЖМ, кг	норма	n	33	18	>0,05
		%	57,9	56,2	
	дефицит	n	10	12	0,036
		%	17,5	37,5	
	избыток	n	14	2	0,028
		%	24,6	6,2	
ТМ, кг	норма	n	26	13	>0,05
		%	45,6	40,6	
	дефицит	n	31	19	
		%	54,4	59,4	
АКМ, кг	норма	n	20	7	>0,05
		%	35,1	21,9	
	дефицит	n	37	25	
		%	64,9	78,1	
СММ, кг	норма	n	42	23	>0,05
		%	73,7	71,9	
	дефицит	n	15	9	
		%	26,3	28,1	
Фазовый угол (50 кГц)	<4,4°	n	5	7	>0,05
		%	8,8	21,9	
	≥4,4° - 5,4°	n	19	9	>0,05
		%	33,3	28,1	
	≥5,4°	n	33	16	>0,05
		%	57,9	50,0	

У 37/89 (42%) детей по результатам оценки антропометрии диагностировано нормальное физическое развитие. Из них у 11/37 (30%) обнаружен избыток жировой массы (ЖМ), у 12/37 (33%) - дефицит тощей массы (ТМ) и 16/37 (43%) - дефицит активной клеточной массы (АКМ). Данные результаты указывают на скрытые нарушения нутритивного статуса, которые не выявляются рутинными методами.

Результаты оценки показателей компонентного состава тела в зависимости от периода заболевания выявили следующее. Дети в дебюте ВЗК чаще имели дефицит АКМ ($p=0,003$) и ЖМ ($p=0,002$). В зависимости от формы заболевания, у детей с БК в дебюте чаще регистрировался дефицит ТМ ($p=0,047$) и АКМ ($p=0,003$) (таблица 4). Данные результаты указывают на необходимость своевременной диагностики и коррекции нутритивных нарушений у детей с ВЗК с момента установления диагноза.

Таблица 4 – Показатели компонентного состава тела детей с ВЗК в зависимости от периода заболевания

ВЗК	ТМ, кг		АКМ, кг		ЖМ, кг		
	норма	снижена	норма	снижена	норма	снижена	избыток
	n	n	n	n	n	n	n
Дебют							
ЯК, n=15 (1)	6 (40%)	9 (60%)	3 (20%)	12 (80%)	9 (60%)	4 (27%)	2 (13%)
БК, n=17 (2)	3 (18%)	14 (82%)	0 (0%)	17 (100%)	8 (47%)	8 (47%)	1 (6%)
Все, n=32 (3)	9 (28%)	23 (72%)	3 (9%)	29 (91%)	17 (53%)	12 (38%)	3 (9%)
Ремиссия							
ЯК, n=13 (4)	7 (54%)	6 (46%)	5 (39%)	8 (62%)	9 (69%)	0 (0%)	4 (31%)
БК, n=9 (5)	5 (56%)	4 (44%)	4 (44%)	5 (56%)	6 (67%)	2 (22%)	1 (11%)
Все, n=22 (6)	12 (55%)	10 (46%)	9 (41%)	13 (59%)	15 (68%)	2 (9%)	5 (23%)
Рецидив							
ЯК, n=29 (7)	13 (45%)	16 (55%)	12 (41%)	17 (59%)	15 (52%)	6 (21%)	8 (28%)
БК, n=6 (8)	5 (83%)	1 (17%)	3 (4%)	3 (4%)	4 (67%)	2 (33%)	0 (0%)
Все, n=35 (9)	18 (51%)	17 (49%)	15 (43%)	20 (57%)	19 (54%)	8 (23%)	8 (23%)
p	$p^{2-5}=0,047$ $p^{2-8}=0,004$	$p^{2-5}=0,047$ $p^{2-8}=0,004$	$p^{3-6}=0,007$ $p^{3-9}=0,003$	$p^{3-6}=0,007$ $p^{3-9}=0,003$ $p^{2-5}=0,003$	$p>0,05$	$p^{3-6}=0,020$	$p>0,05$

Саркопеническое ожирение по индексу- muscle-to-fat ratio (MFR) диагностировано у 9/89 детей с ВЗК (10%), среди них 2/57 больных ЯК (3,5%) и 7/32 детей с БК (22%).

В группе детей с БК, получающих блокаторы ФНО- α реже регистрировался дефицит ТМ ($p=0,038$) и АКМ ($p=0,047$) по сравнению с детьми, не принимающих данные препараты. Все дети на терапии блокаторами ФНО- α имели высокие показатели фазового угла. Мы предполагаем, что это связано с выраженным противовоспалительным действием данной группы препаратов, восстановлением целостности слизистой кишки, и, как следствие, расширением рациона детей с ВЗК.

Показатели ЭОО детей с ВЗК, измеренные с помощью метода непрямой калориметрии, были выше расчетных величин по формуле ВОЗ (1871 ккал против 1100 ккал, $p < 0,001$). У детей с БЭН ЭОО составила 1803 ккал против 2575 ккал у детей без БЭН ($p < 0,001$). У больных с дефицитом АКМ ЭОО составила 1818 ккал против 2634 ккал без дефицита АКМ ($p=0,036$). Обнаружена прямая корреляция ЭОО с индексом активности язвенного колита – PUSAI ($r=0,560$, $p=0,03$). Нами не выявлены различия ЭОО в зависимости от периода, формы заболевания и терапии.

Важным этапом оценки и коррекции нутритивного статуса у детей с ВЗК является анализ фактического питания. При сравнении двух методов анализа фактического питания с помощью дневников и программы Nutrilogic, выявлены различия, которые обусловлены длительностью периода, за который оценивали рацион ребенка. Согласно анализу фактического питания по дневникам получена более высокая частота гипокалорийного рациона по сравнению с данными программы Nutrilogic (96,5% против 57,4%), дефицита белка (80,5% против 43,4%), недостаточности потребления жира (96,3% против 50,7%) и углеводов (85% против 58%). Согласно результатам Nutrilogic почти у 50% детей с ВЗК выявлено избыточное потребление сахара и у более 70% – дефицит поступления пищевых волокон. Дефицит потребления Омега-3 ПНЖК, витамина К, витамина Е был зарегистрирован у более 80% пациентов с ВЗК. Все дети с ВЗК недостаточно получали витамин D с пищей. Рацион более половины пациентов был дефицитен по витаминам группы В и С. Дефицит поступления кальция и цинка зафиксирован у 80%, йода у 90%, а фтора у 100% детей с ВЗК.

Выявлены различия потребления нутриентов от активности заболевания. Дети с активной БК потребляют меньше жиров ($p=0,024$). Дети с дефицитом массы тела имели меньшую калорийность рациона ($p < 0,001$), потребление белков ($p < 0,001$) и углеводов ($p=0,021$).

Сравнительное проспективное исследование эффективности нутритивной поддержки у детей с ВЗК показало, что в основной группе отмечалось статистически значимое увеличение массы тела ($p=0,026$), роста ($p=0,034$), ИМТ ($p=0,035$), z -score ИМТ ($p=0,026$). Также положительная динамика отмечалась в компонентном составе тела, преимущественно за счет тощей массы, активной клеточной массы, скелетно-мышечной массы. Кроме того, у детей основной группы повысился фазовый угол, что косвенно свидетельствует об улучшении нутритивного статуса (таблица 5).

Таблица 5 – Анализ показателей компонентного состава тела основной и контрольной групп в динамике

Показатели	I визит		II визит		p
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Жировая масса, кг					
Основная группа, n=20	5,6	4,6 – 9,1	7	5,2 – 8,3	>0,05
Контроль, n=20	5,75	3,4 – 7,9	7,05	5,1 – 8,6	>0,05
Тощая масса, кг					
Основная группа, n=20	21,9	18,3 – 27,8	25,95	20,5 – 32,2	0,008
Контроль, n=20	23,9	21,9 – 24,9	28	23,4 – 29,0	0,022
Активная клеточная масса, кг					
Основная группа, n=20	11,2	8,1 – 14,2	13,7	10,9 – 16,4	<0,001
Контроль, n=20	11,7	9,4 – 12,8	13,3	12,0 – 14,2	>0,05
Скелетно-мышечная масса, кг					
Основная группа, n=20	12,00	8,9 – 16,9	14,05	10,3 – 17,9	0,002
Контрольная группа, n=20	12,55	11,6 – 13,9	14,95	12,1 – 16,1	>0,05
Фазовый угол, град.					
Основная группа, n=20	4,59	4,2 – 5,2	5,74	4,6 – 6,2	0,016
Контрольная группа, n=20	4,95	4,4 – 5,1	5,02	4,0 – 5,8	>0,05

На фоне нутритивной поддержки выявлены статистически значимые различия в структуре ВЗК по активности. В динамике в основной группе количество детей в активной фазе уменьшилось, в отличие от группы контроля, $p < 0,05$ (Рисунок 1).

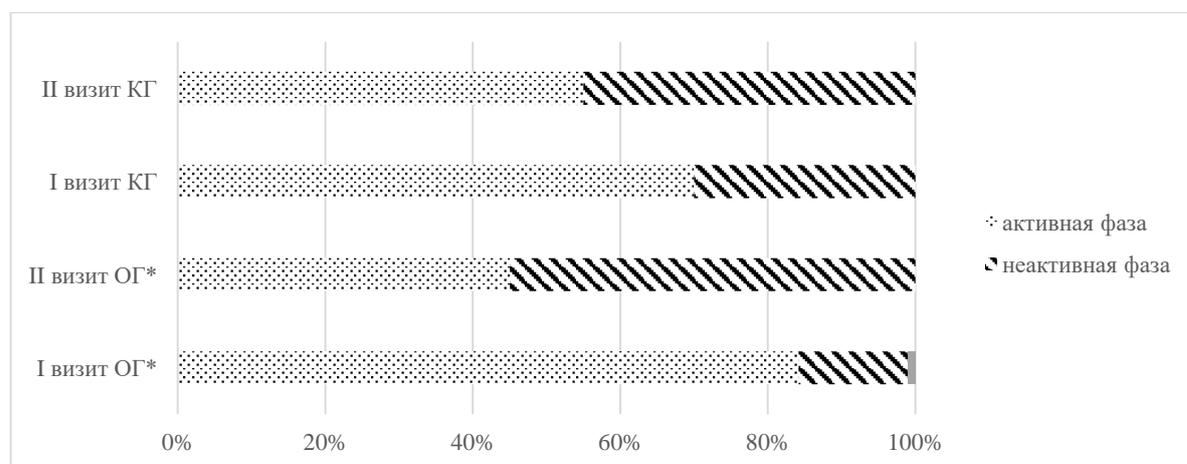


Рисунок 1 - Структура детей основной (ОГ) и контрольной групп (КГ) в динамике в зависимости от активности заболевания

ВЫВОДЫ

1. Нутритивные нарушения выявлялись у 60,6% детей с ВЗК: БЭН у 52% детей, избыточная масса тела у 8,5%, ожирение у 1,7% и задержка роста у 3,2% детей. БЭН регистрируется чаще в дебюте и при рецидиве, чем в период ремиссии ($p < 0,05$). Тяжелая БЭН чаще развивается у детей при манифестации болезни Крона в сравнении с язвенным колитом ($p = 0,021$). В динамике частота нарушений физического развития выше при БК, чем при ЯК ($p = 0,037$).
2. Особенности витаминного статуса при ВЗК являются гиповитаминоз D и B9, выявленный у 92% и 47% больных соответственно. Выраженный дефицит витамина D чаще обнаруживался в активную фазу ЯК ($p < 0,001$). В биохимическом анализе крови гипохолестеринемия наблюдалась у 63% детей, у 27% - сниженный уровень мочевины. Анемия диагностирована у 53% детей с ВЗК. Уровень гемоглобина различался при ЯК и был ниже в активную фазу заболевания ($p = 0,026$). Показатель гемоглобина отрицательно коррелирует с клиническими индексами активности язвенного колита (PUSAI) и болезни Крона (PCDAI). ОЖСС снижена в активную фазу БК ($p = 0,005$), и отрицательно коррелирует с клиническим индексом активности болезни Крона (PCDAI).
3. Нарушения компонентного состава тела при ВЗК проявляются дефицитом жировой массы у 25% больных, избытком жировой массы – у 18%, дефицитом скелетно-мышечной, тощей, активной клеточной масс у 27%, 57% и 72% соответственно. Дефицит ТМ и АКМ чаще диагностируется при манифестации БК, чем в ремиссию. Дефицит жировой массы чаще выявляется при болезни Крона ($p = 0,036$), избыток жировой массы – при язвенном колите ($p = 0,028$). Активная фаза болезни Крона характеризуется более низкими значениями ЖМ ($p = 0,024$), ТМ ($p = 0,006$), АКМ ($p = 0,048$) и фазового угла ($p = 0,032$) в отличие от детей с активным ЯК. Саркопеническое ожирение диагностировано у 9/89 детей с ВЗК (10%), среди них у 2 больных с ЯК (3,5%) и у 7 детей с БК (22%). У детей с БК, получающих блокаторы ФНО- α , реже выявляются дефицит ТМ и АКМ по сравнению с детьми без блокаторов ФНО- α ($p = 0,038$ и $p = 0,047$ соответственно).
4. У детей с БЭН и дефицитом активной клеточной массы энергия основного обмена ниже по сравнению с детьми с нормальным физическим развитием. Показатели основного обмена не зависят от периода, формы заболевания, получаемой терапии и выше расчетных величин по формуле ВОЗ (1871 ккал против 1100 ккал, $p < 0,001$). Энергия основного обмена коррелирует с индексом активности язвенного колита – PUSAI ($r = 0,560$, $p = 0,03$).
5. Анализ методов оценки фактического питания выявил более высокую частоту гипокалорийного рациона (у 96,5% против 57,4%), дефицита белка (у 80,5% против 43,4%), жира (у 96,3% против 50,7%) и углеводов (у 85% против 58%) по данным пищевых дневников по сравнению с программой Nutrilogic. Дети с болезнью Крона потребляли меньше жиров в активную фазу заболевания ($p = 0,024$). Калорийность рациона, потребление белков и углеводов были ниже у детей с БЭН.

6. Использование изокалорийной полимерной смеси, обогащенной противовоспалительным фактором роста (TGF- β 2), в течение трех месяцев у детей с воспалительными заболеваниями кишечника и сопутствующей белково-энергетической недостаточностью приводит к увеличению показателей физического развития, включая массу тела ($p = 0,026$), рост ($p = 0,034$) и индекс массы тела ($p = 0,035$) преимущественно за счет увеличения активной клеточной массы, тощей массы, скелетно-мышечной массы и повышению фазового угла, что благоприятно сказывается на продолжительности ремиссии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Педиатрам и гастроэнтерологам рекомендовано проводить антропометрию, оценку фактического питания и биоимпедансометрию для анализа компонентного состава тела и расчета индекса MFR – muscle-to-fat ratio (СММ/ЖМ) у детей с воспалительными заболеваниями кишечника для профилактики и своевременной коррекции нутритивных нарушений.
2. Для точной оценки основного обмена, последующего расчета фактического расхода энергии и персонализированного назначения нутритивной поддержки рекомендуется использовать метод непрямой калориметрии, при ее отсутствии – возрастные нормативы, особенно при БЭН и в активную фазу воспалительных заболеваний кишечника.
3. При сопутствующей воспалительным заболеваниям кишечника белково-энергетической недостаточности рекомендовано назначить нутритивную поддержку изокалорийной полимерной смесью, обогащенной противовоспалительным фактором роста (TGF- β 2) в объеме, соответствующем выявленному дефициту между возрастными потребностями и фактическим питанием, на период не менее 3 месяцев.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Необходимы дальнейшие исследования нутритивного статуса детей с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне применения различных схем терапии, в том числе, генно-инженерных биологических препаратов, и в зависимости от уровня физической активности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Камалова А. А. Компонентный состав тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А. А. Камалова, Э. Р. Сафина, А. Р. Гайфутдинова // Практическая медицина. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 67-73.
2. Камалова А. А. Нутритивный статус детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А. А. Камалова, Э. Р. Сафина // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18, № 4. – С. 63-68.
3. Нутритивный статус детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Э. И. Киршина, А. А. Камалова, Э. Р. Сафина [и др.] // Российский вестник

перинатологии и педиатрии: тезисы XVIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. – 2019. – № 64 (4). – С. 178.

4. Обеспеченность витамином D детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Э. Р. Сафина, А. А. Камалова, А. Р. Гайфутдинова [и др.] // Научно-практический журнал для студентов и молодых ученых FORCIP: материалы VII Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». – 2023. – Т. 6, № 1. – С. 554.

5. **Опыт применения полного энтерального питания для индукции ремиссии у ребенка с болезнью Крона / А. А. Камалова, А. Р. Гайфутдинова, Э. Р. Сафина [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2022. – Т. 20, № 6. – С. 81-87.**

6. Оценка компонентного состава тела у детей с язвенным колитом и болезнью Крона / Э. Р. Сафина, А. А. Камалова, Р. А. Низамова [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии: сборник тезисов XXIII Конгресса педиатров России с международным участием, Москва, 5-7 марта 2021 г. – 2020. – С.194.

7. **Питание при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / А. А. Камалова, Э. Р. Сафина, Р. А. Низамова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, №5. – С. 145-151**

8. Показатели физического развития и компонентного состава тела детей с воспалительными заболеваниями кишечника / А. А. Камалова, Э. Р. Сафина, Р. А. Низамова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XXVII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М.: ИД «МедПрактика-М», 2020. – С.118-119.

9. **Практическое руководство ESPEN: клиническое питание при воспалительных заболеваниях кишечника / А. А. Камалова, Э. Р. Сафина, Г. А. Гарина, А. Р. Гайфутдинова // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 5. – С. 67-75.**

10. Применение фекального кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у детей / А. А. Камалова, Г. А. Гарина, Е. В. Кулакова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XXX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2023. – С. 211-213.

11. Сафина Э. Р. Возможности применения биоимпедансометрии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Э. Р. Сафина, А. Р. Гайфутдинова, Р. Ф. Рахмаева // IX Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы»: сборник тезисов / отв. ред. Д. И. Абдулганиева. – Казань: Изд-во Каз. гос. мед. ун-та, 2022. – С. 811-812.

12. Сафина Э. Р. Клинические, лабораторные и инструментальные показатели пищевого статуса детей с язвенным колитом / Э. Р. Сафина, Э. И. Киршина // VII Международный молодежный научно-медицинский форум «Белые цветы»: сборник тезисов / отв. ред. Д. И. Абдулганиева. – Казань: Изд-во Каз. гос. мед. ун-та, 2020. – С. 120-121.

13. Сафина Э. Р. Компонентный состав тела у детей с воспалительными заболеваниями кишечника / Э. Р. Сафина // Актуальные проблемы педиатрии: сборник тезисов XXII Конгресса педиатров России с международным участием, Москва, 21-23 февраля 2020 г. – 2020. – С.188.

14. Сафина Э. Р. Оценка компонентного состава тела детей с язвенным колитом и болезнью Крона / Э. Р. Сафина, А. А. Камалова // VIII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы»: сборник тезисов / отв. ред. Д. И. Абдуганиева. – Казань: Изд-во Каз. гос. мед. ун-та, 2021. – С. 1044.

15. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2023621260. База данных клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов детского возраста с воспалительными заболеваниями кишечника в Республике Татарстан : 2023620898 : заявл. 03.04.2023 : опубл. 19.04.2023 / А. А. Камалова, Г. А. Гарина [и др.] ; правообладатели Каз. гос. мед. ун-т, Камалова А. А., Гарина Г. А. – 1 с.

16. Body composition analysis in children with inflammatory bowel disease / E. Safina, A. Kamalova [et al.] // Clinical Nutrition ESPEN. – 2020. – Vol. 40. – P. 647.

17. Body composition analysis in children with inflammatory bowel disease / E. Safina, A. Kamalova [et al.] // UEG Journal. – 2020. – Vol. 8. – P. 373.

18. Evaluation of nutritional status using bioelectrical impedance analysis in children with inflammatory bowel disease / E. Safina, A. Kamalova, A. Gaifutdinova [et al.] // Clinical nutrition ESPEN. – 2021. – Vol. 46. – P. 672.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКМ – активная клеточная масса

БК – болезнь Крона

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖМ – жировая масса

ИМТ – индекс массы тела

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

СММ – скелетно-мышечная масса

ТМ – тощая масса

ФНО - фактор некроза опухоли

ЭОО – энергия основного обмена

ЯК – язвенный колит

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

MFR - - muscle-to-fat ratio

PCDAI – Pediatric Crohn’s Disease Activity Index

PUCAI – Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

TGF- β – Transforming growth factor beta