

На правах рукописи

Коновалова Анна Михайловна

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ ДИАРЕЕЙ**

— Педиатрия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Печкуров Дмитрий Владимирович

Официальные оппоненты:

Бельмер Сергей Викторович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии №2, профессор кафедры.

Звягин Александр Алексеевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтика детских болезней и поликлиническая педиатрия, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург

Защита состоится «20» октября 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 «Б».

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Одной из актуальных проблем педиатрии и детской гастроэнтерологии является хроническая диарея (ХД) – жидкий стул чаще обычного, продолжительностью 28 и более дней [Ong J., 2019]. В педиатрической практике для суждения о наличии диареи важно учитывать возрастные особенности частоты дефекаций и консистенции стула. Так для младенца первых месяцев жизни характерен жидкий стул частотой до 6-8 раз. После года и на протяжении всей жизни стул в норме должен быть оформлен, а его частота не превышает 3 раз в сутки [Da Cruz Gouveia, 2019]. Еще одним из критериев диареи в педиатрической практике является суточный объем каловых масс - объем испражнений не должен превышать 10 мл/кг/сут при том, что у детей в ЖКТ обращается приблизительно 285 мл/кг/сут жидкости [Nemeth V., 2021].

При ХД первично, либо вторично, как правило, имеет место синдром нарушенного кишечного всасывания основных нутриентов в связи с чем, развиваются дефицитные состояния (снижение резистентности, анемия, полигиповитаминоз, остеопороз), трофические изменения кожи и слизистых, задержка физического развития и когнитивные нарушения [Захарова И.Н., 2013].

Данные о распространенности ХД у детей немногочисленные, согласно одному из источников ХД составляет 10% от всех случаев диарейного синдрома, а частота ее у детей в европейской популяции колеблется от 3 до 8% [Vernacchio L. et al., 2006]. Показатель распространенности ХД в разных странах среди взрослых варьирует от 7 до 20% [ВОЗ, 2019]. Согласно данным экспертов ВОЗ 13,2% случаев летальности в детском возрасте обусловлены диареей, при этом половина из них приходится на ХД [ВОЗ, 2019, Мухина Ю.Г., 2011].

Существует проблема дифференциальной диагностики ХД, она может быть вызвана множеством причин, которые принято делить на инфекционные и неинфекционные, инфекционный генез диарейного синдрома необходимо исключить в первую очередь [Новикова О.Г., 2018, Новикова В. П., 2021]. Неинфекционными причинами могут быть аллергическая и неаллергическая пищевая непереносимость, воспалительные заболевания кишечника, панкреатическая недостаточность и другие, более редкие причины [Булатов В.П., 2012].

Особое внимание в этом отношении привлекает гастроинтестинальная пищевая аллергия (ПА), которая особенно часто встречается у детей раннего возраста. Хроническая диарея является одним из наиболее постоянных симптомов ПА, она имеет сложный генез и связана с секрецией биологически активных веществ, дисбиозом, воспалением слизистой оболочки ЖКТ, нарушением процессов переваривания и всасывания [Печкуров Д.В., 2019].

Диагностика гастроинтестинальной ПА на современном этапе затруднительна. Симптомы со стороны ЖКТ малоспецифичны и нередко трактуются либо как функциональные расстройства ЖКТ, либо как инфекционное поражение или нарушение биоценоза кишечника [Hartog D.G., DeVries-Reilingh G., et al., 2016, Мигачева Н.Б. и соавт., 2016]. Из лабораторных тестов наиболее распространены исследования на общий IgE и пищевую панель, которые позволяют верифицировать ПА не более чем в половине случаев, так как в остальных имеют место иные типы иммунных реакций [Горелов А.В., 2022]. Морфологическое исследование слизистой отделов ЖКТ является инвазивным и малодоступным в широкой клинической практике, кроме того, оно так же не является специфическим [Osborne N.J. et al., 2011].

Диагностика гастроинтестинальной ПА при ХД детей раннего возраста требует применения дополнительных неинвазивных методов и обоснования их последовательности. В последние годы привлекают внимание различные маркеры воспаления и нарушения проницаемости кишечной стенки к которым относят кальпротектин, зонулин и эозинофильный нейротоксин (EDN). Эозинофильный нейротоксин является специфическим маркером аллергического процесса в ЖКТ, паразитарных инвазий, эозинофильного воспаления и высвобождается из гранул эозинофилов при их разрушении, повышение его концентрации в копрофильtrate может отражать участие ЖКТ в аллергическом процессе [Kalach N., 2013]. Таким образом, EDN, не являясь специфическим маркером, может использоваться в комплексе с клиническими, анамнестическими признаками и другими лабораторными тестами для первичной диагностики ПА, дифференциальной диагностики между ПА

и пищевой непереносимостью иной природы, а также для оценки эффективности элиминационной диеты, что и определило актуальность нашего исследования.

Степень разработанности темы

Проблеме диагностики гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей в последние годы уделяется значительное внимание. В работах С.В.Богдановой, Т.В.Турти, И.В.Борисовой и других исследователей изучены факторы риска и основные причины роста распространенности пищевой аллергии, эксперты ВОЗ и ведущие зарубежные ученые, в частности Y.Vandenplas подчеркивают глобальный характер проблемы. Европейская академия аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) прогнозирует, что к 2029 году более половины европейской популяции будет страдать от аллергии.

Иммунологами изучен спектр пищевых аллергенов, раскрыты многие механизмы развития ПА, в том числе и генетические (A.Irvine). Профессорами Ю.С.Смолкиным, В.А.Ревякиной показаны особенности иммунопатогенеза гастроинтестинальных форм ПА, в частности, высокий удельный вес аллергических реакция замедленного типа. Типичными формами поражения ЖКТ аллергического генеза является энтерит и колит, проявляющиеся симптомами в виде хронической диареи, обилия слизи в стуле, абдоминальных болей (K.Jarvinen, Goldberg M.).

Однако, по мнению академиков РАН А.А.Баранова, Л.С.Намазовой-Барановой и других ученых совершенно очевидно, что здравоохранение далеко от решения проблем диагностики, профилактики и лечения ПА. Несмотря на то, что постоянно предлагаются новые подходы к диагностике этого состояния, они либо недостаточно надежные, либо трудно реализуемы на практике (Т.Н.Макарова). Оральный провокационный тест - «золотой стандарт» диагностики ПА в ряде стран (N.J.Osborne), на территории РФ не получил распространения.

Поэтому в настоящее время активно идет поиск доступных на практике и надежных маркеров аллергического воспаления ЖКТ. По данным E.Ridolo в качестве маркера обострения аллергических заболеваний может быть использован эозинофильный нейротоксин (EDN). Связь выраженности клинических проявлений с повышением уровня эозинофильного нейротоксина в кале при аллергической энтеропатии обнаружена Kalach N., et al.

Сведения об эпидемиологии, патогенетических механизмах и влиянии на состояние здоровья детей ХД, особенно аллергического генеза крайне ограничены. При этом ведущие отечественные детские гастроэнтерологи, в частности С.В.Бельмер, Е.А.Корниенко полагают, что своевременная диагностика ХД аллергической природы, установление и элиминация аллергенов, противоаллергическая терапия могут не только остановить диарейный синдром, но и предотвратить формирование хронической гастроэнтерологической патологии. В связи с распространенностью проблемы ПА и существенными пробелами в ее решении, мы полагаем актуальным настоящее исследование.

Цель исследования на основе сравнительного многофакторного анализа разработать комплексный подход к диагностике гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с хронической диареей, включающий определение эозинофильного нейротоксина в копрофильtrate.

Задачи:

1. Определить особенности состояния здоровья и факторы риска хронической диареи у детей раннего возраста по данным обращения в педиатрические отделения СОКБ им. В. Д. Середавина.
2. В общем пуле детей с ХД установить долю пациентов с высоким уровнем EDN в кале и провести сравнительный анализ анамнестических, клинических и лабораторных данных в подгруппах детей с нормальным и высоким уровнем EDN как факторов, ассоциированных с пищевой аллергией.
3. Путем регрессионного анализа определить диагностическую значимость факторов, ассоциированных с хронической диареей аллергического генеза.
4. Предложить алгоритм диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с хронической диареей, включающий предварительный отбор по клинико-анамнестическим признакам и количественное определение эозинофильного нейротоксина в копрофильtrate.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Состояние здоровья детей с хронической диареей характеризуется снижением физического развития по показателям массы тела относительно роста и ИМТ, анемией, нарушениями переваривания и всасывания, наличием коли-дистального синдрома копрологически, дисбиозом кишечника с уменьшением численности облигатной флорой и контаминацией условно-патогенной флорой *Klebsiella spp.*, *E. coli* с гемолизирующими свойствами.

2. Факторами, увеличивающие риск ХД у детей раннего возраста являются наличие у матери хронической урогенитальной инфекции, роды путем Кесарева сечения, раннее искусственное вскармливание; антибиотикотерапия в неонатальном периоде, эпизоды острых кишечных инфекций на первом году жизни, а также отягощённая наследственность по аллергическим заболеваниям, патологии ЖКТ.

3. Повышение уровня EDN в кале отмечается у 54,3% детей раннего возраста с ХД, оно ассоциируется с отягощённостью семейного анамнеза по аллергии, нерациональным вскармливанием, младенческой дисхезией в анамнезе, наличием у ребенка атопического дерматита и примеси крови и слизи в стуле, повышенного уровня в сыворотке крови IgE и эозинофилии крови.

4. При регрессионном анализе установлено, что наиболее высоким диагностическим коэффициентом для гастроинтестинальной пищевой аллергии обладают следующие признаки: кровь в стуле или эритроциты в копрограмме, отягощенная по аллергии наследственность, раннее искусственное вскармливание, нерациональное введение прикорма и младенческая дисхезия, наличие крови и слизи в кале, атопический дерматит и повышенный уровень IgE, при пороговой точке 20 баллов, чувствительность комплекса составляет 76%, специфичность 78%, последовательное определение уровня EDN кала при пороговой точке 10 баллов позволяет повысить чувствительность комплекса до 95%, специфичность до 80%

Научная новизна

Впервые дана комплексная оценка состояния здоровья детей раннего возраста с ХД, определены факторы риска, способствующие развитию этого патологического состояния. На основании полученных данных разработаны программа для ЭВМ «Диагностика хронической диареи у детей первого года жизни» (свидетельство о государственной регистрации №2021615660 от 05.04.2021) и «Диагностика хронической диареи у детей старше 1 года жизни» (свидетельство о государственной регистрации №2021615771 от 05.04.2021).

Впервые проведен анализ частоты копрологических симптомов и нарушений микробиоценоза у детей раннего возраста с ХД как факторов, ассоциированных с пищевой аллергией.

В ходе исследования впервые в пуле детей с ХД была установлена доля пациентов с повышенным уровнем EDN в кале, определены клинико-лабораторные особенности ХД, протекающей с повышенным уровнем EDN. Путем многофакторного регрессионного анализа выделены наиболее значимые для диагностики ПА признаки, определена их связь с повышенным уровнем EDN в кале.

С учетом полученных при статистическом анализе данных разработан комплексный подход к диагностике гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей с хронической диареей, включающий определение в кале эозинофильного нейротоксина.

Практическая значимость

Полученные данные о состоянии здоровья детей раннего возраста с ХД конкретизируют мероприятия по диспансеризации этой клинической группы. Определение группы риска по формированию ХД позволяет проводить таким детям профилактические мероприятия в определенных клинических ситуациях, таких как острые кишечные инфекции, антибиотикотерапия, направленные на предупреждение реализации предрасположенности.

Использование разработанных диагностических программ для ЭВМ оптимизирует диагностику ХД на первичном этапе, что обеспечивает раннее назначение дифференцированной терапии.

Выявленные нами особенности нарушений пищеварения и микробиоценоза у детей с ХД обосновывают введение деконтаминации кишечника и заместительной ферментной терапии в комплексном лечении ХД.

Установленные клинико-лабораторные особенности ХД, обусловленной ПА, а также разработанный нами комплексный подход к диагностике с использованием теста на EDN в кале оптимизирует первичную диагностику ПА и дифференциальную диагностику между диареей аллергического и неаллергического генеза, своевременное назначение и контроль за эффективностью гипоаллергенной диеты.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных данных обеспечивается достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов статистической обработки. Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих научных конференциях и Конгрессах: 20-й Юбилейный международный Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург – Гастро-2018» XIX Съезд научного общества гастроэнтерологов России (16-18 мая 2018г, г. Санкт-Петербург), Межрегиональная НПК «Национальная школа по инфекционным болезням» (9 февраля 2019 г, Самара), 23-й международный медицинский Славяно-Балтийский научный форум «Санкт-Петербург-Гастро 2021» (г. Санкт Петербург 21 мая 2021г.), 22-я Российская научная конференция «Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии и питания», 8-й межрегиональный НОФ по вопросам педиатрии: «Детский врач. Инновации. Наука. Практика» (19.11 2021, г. Самара), Всероссийская НПК «Актуальные вопросы педиатрии. 100 лет педиатрическому образованию в Самарской губернии» (30 сентября 2021 год, г. Самара), 4-ая Поволжская НОК «Мультидисциплинарный подход к лечению болезней органов пищеварения» (15 сентября 2021г, г. Самара), 24-й международный медицинский Славяно-Балтийский научный форум «Гастро 2022» (13 мая 2022, г. Санкт Петербург).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр детских болезней, госпитальной педиатрии, педиатрии ИПО, факультетской педиатрии, детских инфекций, акушерства и гинекологии №1, акушерства и гинекологии ИПО «14» февраля 2023 года.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в соответствии с комплексной научной темой кафедры детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Механизмы коморбидности и сочетанной патологии органов и систем в детском возрасте». Номер государственного учета НИОКТР АААА-А19-119102390077-0.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.21. – Педиатрия в области клинической медицины, изучающей физиологию и патологию детского возраста, разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней, в частности хронической диареи и гастроинтестинальной пищевой аллергии.

Публикации по теме диссертации

Автором по теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 3 статьи в журналах, входящих в базу данных SCOPUS.

Получено 2 свидетельства о государственной регистрации на программы для ЭВМ «Диагностика хронической диареи у детей первого года жизни» (свидетельство о государственной регистрации №2021615660 от 05.04.2021) и «Диагностика хронической диареи

у детей старше 1 года жизни» (свидетельство о государственной регистрации №2021615771 от 05.04.2021).

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты исследования внедрены в повседневную клиническую работу педиатрического корпуса ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина в форме комплексного алгоритма диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии.

Программа диагностики хронической диареи у детей применяется в процессе оказания амбулаторной помощи детям в ГБУЗ СО СГБ №7.

Личное участие автора

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах работы: анализ литературы по исследуемой проблеме, составление дизайна исследования, постановка цели и задач, выбор методов, оформление публикаций по результатам исследований. Клинические и лабораторные исследования выполнены автором самостоятельно. Лично диссертантом сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, глав «Материал и методы исследования» и полученных результатов с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объём работы составляет 141 страницы текста и включает 17 таблиц и 15 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели нами проведено обследование с последующим наблюдением 140 детей раннего возраста (от 1 месяца до 3-х лет) на базе консультативно-диагностической поликлиники и отделения младшего возраста ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (главный врач – д.м.н. С.Ю. Пушкин, заместитель главного врача по педиатрии – Н.Н. Короткова) в течение 2017-2021 гг.

Дизайн исследования двухэтапный, смешанный. На первом этапе он представлял собой одномоментное обсервационное исследование типа «случай-контроль». В группу «случай» входило 70 детей с ХД, в группу «контроль» входило аналогичное количество детей соответствующего возраста I и II групп здоровья, которые отбирались с максимальным соответствием методу «копи-пара». Целью данного этапа было определение особенностей анамнеза, физического развития и комплексная оценка состояния здоровья детей раннего возраста с ХД.

На втором этапе группа детей с ХД по результатам теста на EDN кала была разделена на 2 подгруппы - с нормальным уровнем EDN (1-я подгруппа) и с высоким (2-я подгруппа). Целью данного этапа была разработка алгоритма выявления аллергического генеза ХД у детей раннего возраста на основе определенных в ходе реализации исследования факторов риска и уровня EDN. Референсные значения EDN определялись по результатам обследования 30 детей соответствующего возраста из группы контроля.

Согласно полученным данным, концентрация EDN в кале у этих детей составил 95 нг/мл [95% ДИ 82 – 108 нг/мл]. Таким образом, уровень 108 нг/мл был принят нами как точка разделения детей с хронической диареей на 2 группы – «случай» (EDN >108 нг/мл) и «контроль» (EDN ≤108 нг/мл). С учетом этого порогового показателя группу с нормальным уровнем EDN составили 32 (45,7%) ребенка, с высоким уровнем – 38 (54,3%) детей.

После выделения групп сравнения по признаку уровня EDN в кале, между ними проводилось сравнение частоты факторов риска, клинических и лабораторных данных. Для оценки

значимости различий категориальных переменных применяли критерий Пирсона χ^2 , подсчитывали отношение шансов (ОШ).

В результате статистического анализа нами были определены наиболее диагностически значимые признаки, определен их диагностический коэффициент и разработан алгоритм диагностики гастроинтестинальной аллергии у детей с хронической диареей.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. С законными представителями всех детей, включенных в исследование, проведена беседа и подписано добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследуемую группу: дети раннего возраста с диареей, продолжающейся более 28 дней, согласие родителей на участие в данном исследовании. Критерием исключения было наличие паразитарных и острых инфекционных заболеваний кишечника, хронических инфекционных заболеваний, ВЗК, целиакия, наличие тяжелых пороков ЖКТ и поражений центральной и периферической нервной систем, несоблюдение родителями протокола исследования.

Всем детям проводились физикальные и лабораторные методы обследования. Оценка состояния детей включала клинический осмотр и сбор анамнеза, лабораторно-инструментальные методы, а также специальные методы исследования (определения уровня эозинофильного нейротоксина в кале). Особое внимание уделялось анализу материнских факторов риска беременности и родов, использованию антибиотиков матерью и ребенком в неонатальном периоде, виду вскармливания ребенка, срокам введения и блюдам прикорма.

Из стандартных лабораторных методов нами проводились: общий и биохимический анализ крови, копрологическое исследование, иммунологические методы, уровень общего иммуноглобулина Е в крови. Для определения референсных значений исследуемых показателей, нами обследовались дети группы сравнения.

Для решения поставленных целей и задач нами использовались принятые в доказательной медицине методы количественного и качественного анализа данных.

Материалы данного исследования были статистически обработаны с использованием методов вариационной статистики с позиции доказательной медицины (Г.П. Котельников, А.С. Шпигель, 2012). Накопление, корректирование, систематизация полученных данных и визуализация результатов осуществлялась на персональном компьютере, с использованием операционной системы Windows 7 Professional Edition, с использованием пакета программ SPSS 25 PS IMAGO 4.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, США, лицензия № 5725-A54).

Для определения необходимой численности выборки в ходе исследования, нами была использована формула, условием которой является доля признака в качестве предмета изучения.

Для разработки прогностической шкалы предварительно оценивали информативность признаков путем расчета расстояния Кульбака-Лейблера (Kullback, S. 1951) (Kullback-Leibler divergence). При разработке самой шкалы учитывали полученные информативности Кульбака-Лейблера, а также экспертные оценки специалистов. Прогностическую способность полученной шкалы тестировали с помощью ROC-анализа. Для всех видов анализов результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика детей проводилась по комплексу данных. Особое внимание уделялось отягощенности антенатального анамнеза, наследственной отягощенности по аллергическим заболеваниям и патологии ЖКТ, приему антибиотиков в неонатальном периоде и другим факторам. При анализе данных материнского анамнеза выявлено, что у большинства женщин в обеих группах отмечалась достаточно высокая распространенность неблагоприятных факторов, таких как хроническая урогенитальная инфекция, анемия беременных, ранний токсикоз, острые респираторные инфекции во время беременности.

При сборе анамнеза выявлено, что у детей с ХД достоверно чаще, чем среди условно-здоровых отмечается отягощённость по аллергическим заболеваниям, патологии ЖКТ, в том числе пищевой непереносимости ($p=0,003$) (Рисунок 1).

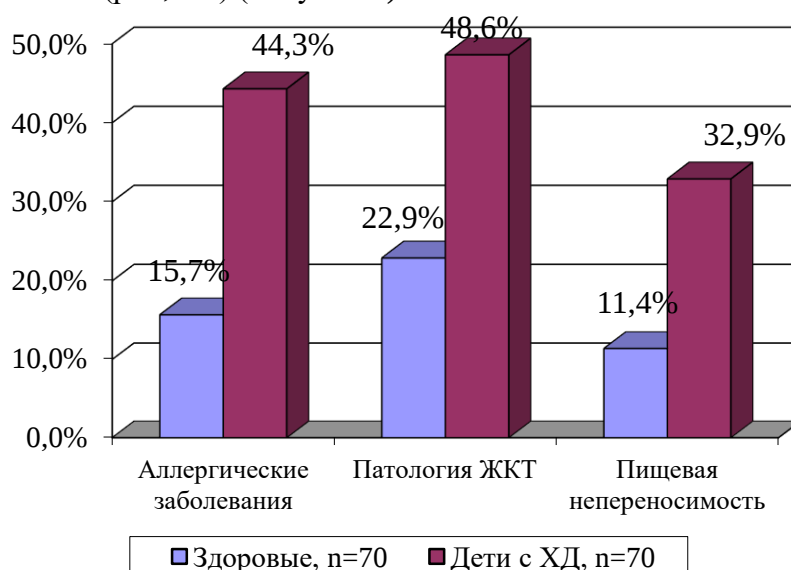


Рисунок 1 - Наследственная отягощённость по заболеваниям ЖКТ, аллергической патологии и пищевой непереносимости у здоровых и детей с ХД

Тот факт, что у детей с ХД наследственность практически в равной мере отягощена по патологии ЖКТ и аллергическим заболеваниям, позволяет предположить, что в развитии ХД участвуют как аллергические, так и неаллергические механизмы. При этом в обеих группах с одинаковой частотой встречались гастриты, язвенная болезнь и холециститы, а наличие пищевой непереносимости у родственников детей с ХД отмечается достоверно чаще ($\chi^2=9,3$; $p=0,003$). Нами получены результаты, свидетельствующие о значимости рождения путём Кесарева сечения в развитии ХД у детей раннего возраста (ОШ 4,79 95% ДИ 2,05-11,2; $\chi^2=14,4$; $p<0,001$) и, напротив, протективном действии самостоятельных срочных родов без осложнений (Таблица 1).

Таблица 1- Частота встречаемости некоторых перинатальных факторов у здоровых и детей с ХД

Факторы риска	Условно-здоровые (n=70)		Дети с хронической диареей (n=70)		ОШ 95% ДИ; χ^2 ; p
	Абс.	%	Абс.	%	
Рождение путем Кесарева сечения*	9	12,8	29	41,4	4,79 (2,05-11,2) $\chi^2=14,4$; $p<0,001$
Самостоятельные срочные роды без осложнений*	59	84,3	33	47,1	0,17 (0,08-0,4) $\chi^2=21,4$; $p<0,001$
Преждевременные роды	2	2,86	8	11,4	4,39 (0,49-21,5) $\chi^2=3,87$; $p=0,04$
Слабость родовой деятельности	15	21,4	13	18,6	0,84 (0,36-1,92) $\chi^2=0,18$; $p=0,67$
Длительный безводный период (более 6 часов)	4	5,71	9	12,8	2,43 (0,71-8,31) $\chi^2=2,12$; $p=0,15$

* – разница статистически значима ($p<0,05$)

Рациональное и сбалансированное питание растущего организма ребёнка является основной составляющей его физического и психического развития. Несомненно, что грудное молоко является естественным биологическим продуктом питания для ребёнка первого года жизни, и чем раньше ребёнок будет приложен к груди матери, тем меньше риск колонизации ЖКТ патогенной флорой окружающей среды [Ишкова Н.С., 2014].

Согласно полученным в ходе исследования данным, в группе условно-здоровых детей в 1,5 раза чаще отмечалось прикладывание к груди в родовом зале, в то же время у детей с ХД чаще отмечалось прикладывание к груди позже первых суток или искусственное вскармливание с рождения; во всех перечисленных случаях различия достоверны ($p < 0,05$) (Рисунок 2).

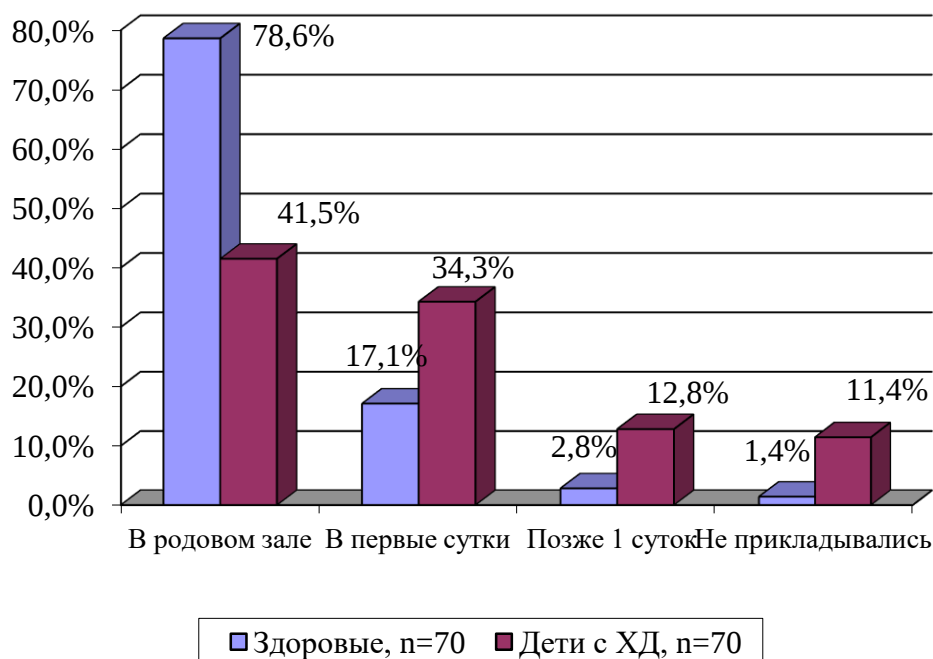


Рисунок 2 - Сроки прикладывания к груди здоровых и детей с ХД

Так же нами проанализирована возможная взаимосвязь между риском формирования ХД и продолжительностью грудного вскармливания. Согласно полученным данным ранний, до 3 месяцев, перевод на искусственное вскармливание повышает риск ХД, различия достоверны (ОШ 2,94 95% ДИ 1,27-6,77, $p=0,01$). Напротив, продолжительное, свыше 6 месяцев естественное вскармливание со своевременным адекватным введением прикорма обладает протективным по отношению к ХД эффектом (Таблица 2).

Таблица 2 - Продолжительность грудного вскармливания у здоровых и детей с ХД

Продолжительность	Условно-здоровые дети (n=70)		Дети с ХД (n=70)		ОШ 95% ДИ; χ^2 ; p
	Абс.	%	Абс.	%	
Искусственное с рождения	1	1,43	8	11,4	8,9 (1,08-73,2); $\chi^2=5,8$; $p=0,02$
До 3 месяцев	10	14,3	23	32,8	2,94 (1,27-6,77); $\chi^2=5,9$; $p=0,01$
3-6 месяцев	17	24,3	23	32,8	1,5 (0,7-3,2); $\chi^2=1,26$; $p=0,26$
Более 6 месяцев	42	60	16	22,9	0,2 (0,1-0,4); $\chi^2=19,9$; $p<0,01$

При анализе особенностей неонатального периода в группе детей с ХД выявлена большая частота локальных гнойно-воспалительных заболеваний в виде везикулопустулёза, омфалита, конъюнктивита – 31,4% (22 ребенка) по сравнению с группой условно-здоровых детей – 10,0% (7 детей) ($\chi^2=9,78$; $p=0,002$).

Известно, что антибиотикотерапия в неонатальном периоде, особенно в раннем, является важным фактором нарушения контаминации кишечника и формирования иммунологической реактивности ребенка. По нашим данным антибактериальную терапию в неонатальном периоде по поводу локальных гнойно-воспалительных заболеваний и по иным причинам получали 40,0% (28 детей) группы ХД и 15,7 % (11 детей) из группы сравнения, различие достоверно (ОШ 3,5 95% ДИ 1,6-7,9, $p=0,002$).

У детей с ХД на первом году жизни чаще регистрировались рахит (ОШ 7,58 95% ДИ 3,05-18,8), анемия (ОШ 1,5 95% ДИ 0,62-3,65), а также эпизоды острых кишечных инфекций (ОКИ) (ОШ 4,35 95% ДИ 2,08-9,12), дефицит массы тела (ОШ 2,49 95% ДИ 0,99-6,22) (Рисунок 3).

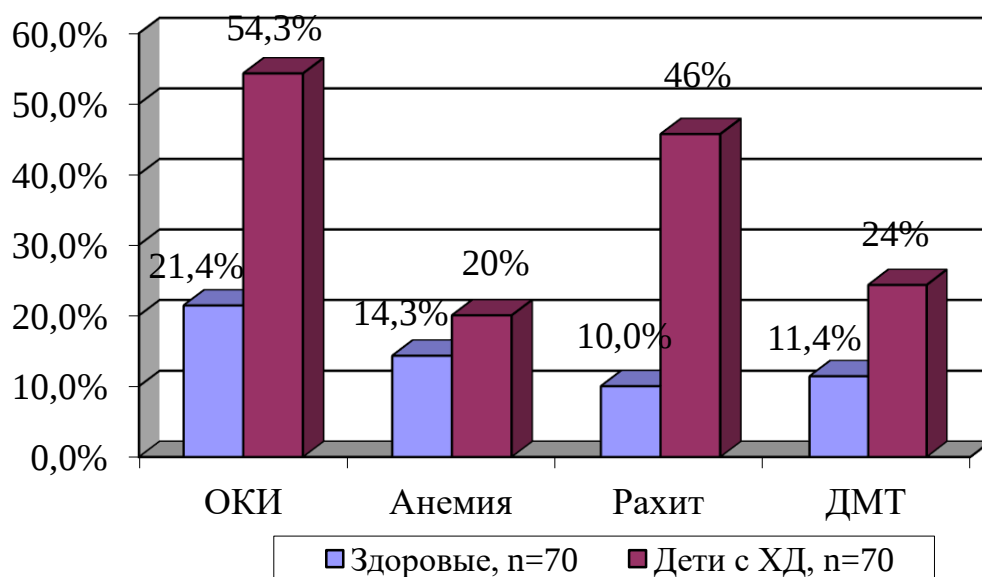


Рисунок 3 - Частота регистрации некоторых патологических состояний на первом году жизни у детей с ХД и здоровых

Так же нами выявлены особенности состояния здоровья детей с ХД. Важным компонентом в комплексной оценке состояния здоровья является физическое развитие ребенка. Согласно полученным нами результатам у детей с ХД отмечается определенный дефицит массо-ростовых показателей.

Мы проанализировали антропометрические показатели детей с помощью программы ВОЗ Anthro по показателям Z-score роста, массы тела и индекса массы тела относительно возраста, а также Z-score массы тела относительно роста. Было выявлено, что дети с ХД имели диапазон массы тела в пределах – от 4,51 до 19 кг, рост – 56 -104 см. Z-score роста относительно возраста - 0,37 [-1,69; 4,29]; Z-score массы тела относительно возраста – 0,33 [-2,62; 3,52]; Z-score массы тела относительно роста – -0,15 [-2,69; 3,52]. Z-score индекса массы тела относительно возраста – -0,28 [- 2,96; 2,52].

При сравнении показателей физического развития в группах детей раннего возраста с ХД и условно-здоровых детей установлено, что в группе детей с ХД достоверно чаще наблюдается дефицит массы тела относительно роста и ИМТ ребенка (Таблица 3).

Таблица 3 - Частота низких и очень низких показателей физического развития среди здоровых и детей с ХД

Показатели	Условно-здоровые дети (n=70)		Дети с ХД (n=70)		χ^2 ; p
	Абс.	%	Абс.	%	
Рост/возраст	8	11,4	11	15,7	0,54; p = 0,46
Масса тела/возраст	4	5,71	6	8,57	0,43; p = 0,51
Масса тела/рост	8	11,4	17	24,3	3,94; p = 0,04
ИМТ	6	8,57	14	20,0	3,73; p = 0,05

При лабораторном исследовании крови в группах детей с ХД выявлено снижение гемоглобина у 22 детей (31,4%), в этой группе достоверно снижен не только уровень гемоглобина, но и содержание гемоглобина в одном эритроците (МСН). Кроме этого, практически у половины детей с ХД отмечена эозинофилия у 33 детей (47,1%). Установлено достоверное различие между числом эозинофилов в лейкоформуле у детей с ХД и здоровых ($p < 0,05$).

У 72,9% детей с ХД при копрологическом исследовании были выявлены существенные отклонения: в 42,2% - большое количество жирных кислот и нейтрального жира (стеаторея), признаки воспаления - большое количество лейкоцитов у 37,0% (ОШ 3,54 95% ДИ 1,55-8,1; $\chi^2=9,57$; $p=0,02$), слизи 28,6% (ОШ 2,4 95% ДИ 1,03-5,59; $\chi^2=4,2$; $p=0,04$), эритроциты 24,3% (ОШ 10,9 95% ДИ 2,41-49,3; $\chi^2=13,7$; $p < 0,01$), всего коли-дистальный синдром выявлялся у 48,6% детей с ХД (Рисунок 4).

Сравнение микробного пейзажа в фекалиях детей обеих групп показало, что при ХД отмечается снижение роста облигатной флоры бифидобактерий (68,6% детей) и лактобактерий (47,1% детей) и избыточный рост условно-патогенной флоры *Klebsiella* spp. (34,3%), *E. coli* с гемолизирующими свойствами (31,4%); во всех случаях различия с группой условно-здоровых детей достоверны ($p < 0,05$).

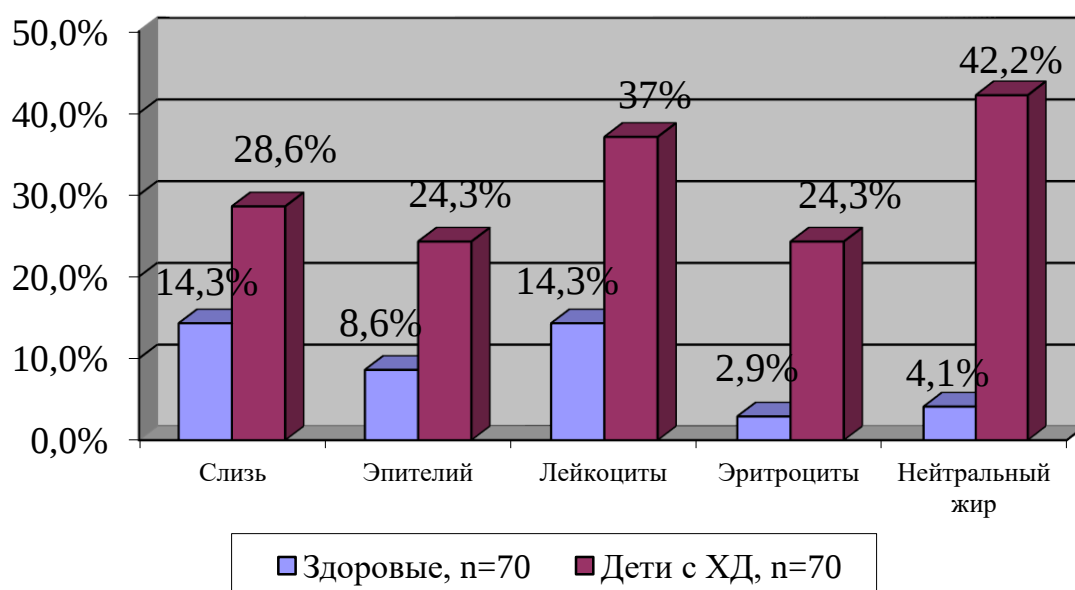


Рисунок 4 - Частота копрологических симптомов у здоровых и детей с ХД

Очевидно, что контаминация условно-патогенной флоры, наряду с подавлением роста облигатных микроорганизмов является не только следствием ХД, но и поддерживает диарейный синдром, приводя к персистирующему воспалению в кишечнике, что подтверждено нами копрологически, а также усугубляет мальабсорбцию, учитывая пищеварительные функции облигатной флоры.

Итак, состояние здоровья детей раннего возраста с хронической диареей характеризуется снижением физического развития по показателям массы тела относительно роста и ИМТ ребенка, анемией, нарушениями переваривания и всасывания, наличием коли-дистального синдрома копрологически у половины детей, дисбиозом кишечника с уменьшением численности облигатной флоры и контаминацией условно-патогенной флоры *Klebsiella spp.*, *E. coli* с гемолизирующими свойствами.

Факторами, увеличивающими риск ХД у детей раннего возраста, является наличие у матери хронической урогенитальной инфекции, рождение путем Кесарева сечения, раннее искусственное вскармливание, антибиотикотерапия в неонатальном периоде, эпизоды острых кишечных инфекций на первом году жизни, а также отягощённая наследственность по аллергическим заболеваниям, патологии ЖК

Результаты данного раздела исследований свидетельствуют о том, что ХД оказывает значительное влияние на состояние здоровья ребенка, его развитие. При этом не всегда сами родители определяют наличие ХД у ребенка. В части случаев (24 ребенка - 34,3%) диарейный синдром выявлялся медицинскими работниками путем активного опроса при обращении в связи с атопическим дерматитом, дефицитом массы тела, абдоминальными болями и другими проблемами ребенка. Такая ситуация обуславливает необходимость активного выявления диарейного синдрома у детей при обращении с любой патологией.

Еще одним важным аспектом при ХД является нозологическая диагностика, так как это позволяет проводить эффективную обоснованную терапию, включая диету. При анализе литературных источников нами установлено, что значительное место в структуре ХД принадлежит гастроинтестинальной ПА, в связи с этим актуальна оптимизация алгоритмов диагностики этого состояния, что было проведено нами на следующем этапе исследования.

В настоящее время встаёт вопрос о маркерах ПА, обладающих большей чувствительностью и специфичностью [Макарова С.Г., 2017]. Привлекает внимание эозинофильный нейротоксин (EDN - eosinophil-derived neurotoxin) или эозинофильный протеин X, один из протеинов эозинофилов, высвобождающийся из гранул в ответ на стимуляцию аллергеном [Nomura I., 2009]. Повышение его концентрации в копрофильtrate отражает участие ЖКТ в аллергическом процессе [Kalach N., 2013]. Эозинофилы являются универсальными маркерами аллергических реакций, независимо от их типа, следовательно, и повышение концентрации эозинофильного нейротоксина в биологическом субстрате отражает накопление этих клеток в тканях органа мишени, в данном случае кишечника.

На данном этапе исследования детям с ХД было проведено определение уровня эозинофильного нейротоксина в кале, для чего был использован количественный метод, основанный на иммуноферментном анализе по методу «сэндвич» [Инструкция]. Согласно полученным данным, уровень EDN в контрольной группе составил 95 нг/мл [95% ДИ 82 – 108] нг/мл. Таким образом, уровень >108 нг/мл был принят нами как повышенный. Среди детей с хронической диареей были выделены 2 группы с нормальным (45,7%) и высоким (54,3%) показателями EDN (Рисунок 5).

Выявлены достоверные различия в анамнестических данных в группах детей раннего возраста с высоким и нормальным показателем EDN. В группе с высоким уровнем EDN отягощённость семейного анамнеза по аллергии наблюдался в 57,9% (n=22), по сравнению с группой детей с нормальным уровнем EDN 28,1% (n=9) ($\chi^2=6,24$, $p=0,01$).

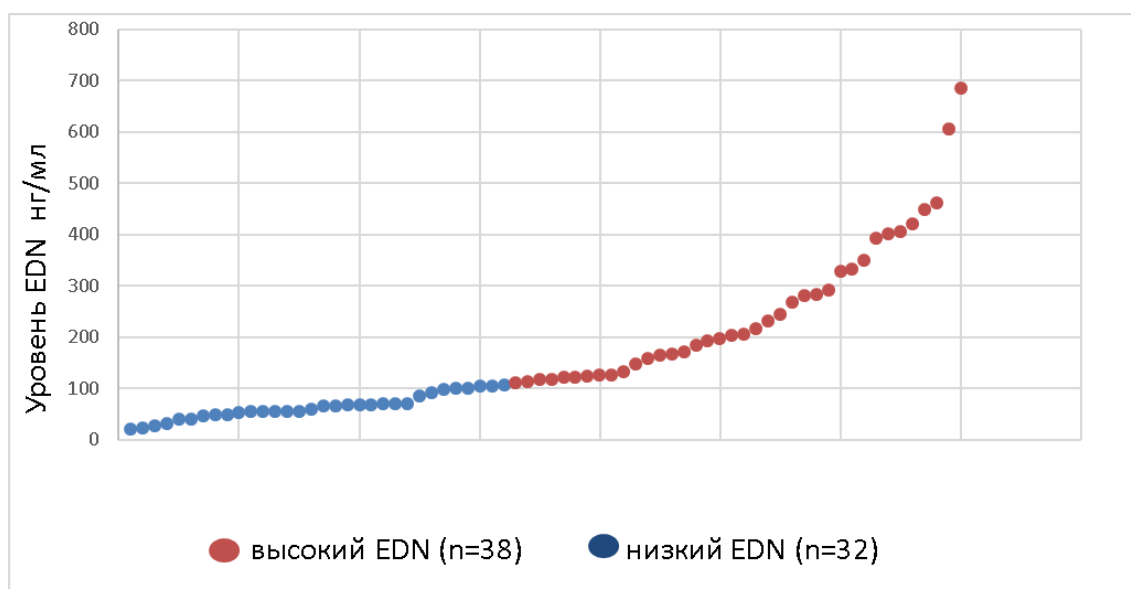


Рисунок 5 - Разброс показателей уровня EDN у детей раннего возраста с хронической диареей

Было установлено, что рождение путем Кесарева сечения преобладали в группе с нормальным уровнем EDN ($n=17$, 44,7%) соответственно ($n=12$, 37,5%) различия не достоверны ($\chi^2=0,37$, $p=0,54$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Частота факторов риска у детей раннего возраста с высоким и нормальным показателем EDN

Фактор	Дети с высоким уровнем EDN ($n=38$)		Дети с нормальным уровнем EDN ($n=32$)		Коэффициент сопряженности χ^2	Значимость различий, p
	N	%	N	%		
Отягощенный по аллергии анамнез	22	57,9	9	28,1	6,24	0,01*
Заболевания ЖКТ у родственников	20	52,6	14	43,8	0,55	0,46
Рождение путем Кесарева сечения	17	44,7	12	37,5	0,37	0,54
Прием антибиотиков ребенком до года	13	34,2	15	46,9	1,2	0,28
Прием антибиотиков матерью при грудном вскармливании	10	26,3	4	12,5	2,07	0,15
Ранний перевод на искусственное вскармливание	21	55,3	10	31,3	4,1	0,04

Примечание* - статистически значимые различия при сравнении показателей в группе детей с нормальным и высоким EDN при $p<0,05$

При оценке характера вскармливания и сроков введения прикорма, нами установлено, что раннее прикладывание к груди было отмечено с одинаковой частотой в обеих группах, достоверности различий не выявлено ($\chi^2=0,98$, $p=0,3$). Очевидно, это способствует нарушению формирования иммунологической толерантности кишечника, это опосредует развитие ПА.

Однако у детей с высоким уровнем EDN в кале нерациональное введение прикормов наблюдалось чаще (53%), чем у детей с нормальным уровнем EDN (25%) ($\chi^2=5,5$, $p=0,02$) (Таблица 5).

Таблица 5 - Характер и сроки вскармливания детей в группах с высоким и нормальным показателем EDN в копрофильtrate

Фактор		Дети с высоким уровнем EDN (n=38)		Дети с нормальным уровнем EDN (n=32)		Коэффициент сопряженности χ^2	Значимость различий, p
		N	%	N	%		
Приложен к груди	До 1х суток	27	71,1	26	81,2	0,98	0,3
	Позже 1х суток	6	15,7	3	9,4	0,63	0,42
	Не приложен	5	13,2	3	9,4	0,24	0,62
Длительность грудного вскармливания	До 3х мес	21	55,3	10	31,3	4,16	0,04*
	3-6 мес	10	26,3	13	40,6	1,6	0,21
	>6 мес	7	18,4	9	28,1	0,93	0,34
Нерациональное введение прикорма		20	53	8	25	5,5	0,02*

Примечание* - статистически значимые различия между группами детей с нормальным и высоким EDN при $p<0,05$

Согласно мнению ряда авторитетных исследователей, помимо диарейного синдрома, гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей может проявляться коликами, срыгиваниями и расстройствами дефекации [Корниенко Е.А., 2018, Бельмер С.В., 2017]. В ходе выполнения работы мы нашли статистически значимое различие между группами детей с повышенным и нормальным уровнями EDN по частоте младенческой дисхезии; она оказалась больше у детей с высоким уровнем EDN ($\chi^2=9,41$, $p=0,003$) (Рисунок 6).

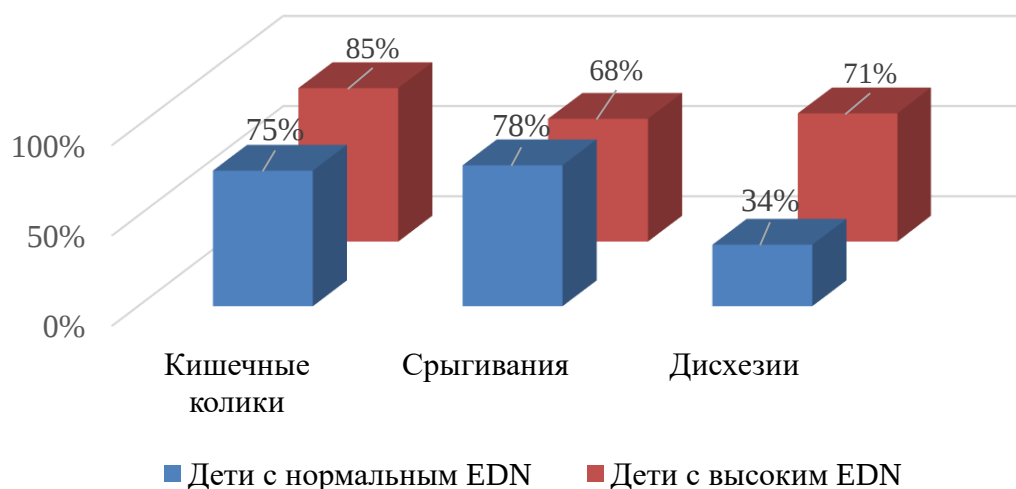


Рисунок 6 - Частота колик, срыгиваний и дисхезии в анамнезе детей с высоким и нормальным показателем EDN в кале

Характерным признаком диарейного синдрома при аллергии является наличие крови и большого количества слизи в стуле, что характерно для такой формы поражения ЖКТ, как аллергический проктоколит/проктосигмоидит. Нами выявлено, что указанный симптом достоверно чаще обнаруживается у детей с высоким уровнем EDN в кале. Кроме того, по нашим данным, аллергический генез ХД у детей с повышенным уровнем EDN достоверно сопряжен с атопическим дерматитом (АтД), в том числе отмечалось сочетание проявлений аллергического проктоколита и АтД (Таблица 6).

Таблица 6 - Частота отдельных клинических проявлений аллергии у детей в группах с высоким и нормальным показателем EDN в кале

Клиническое проявление	Дети с высоким уровнем EDN (n=38)		Дети с нормальным уровнем EDN(n=32)		Коэффициент сопряженности χ^2	Значимость различий, p
	N	%	N	%		
Атопический дерматит	22	57,9	4	12,5	15,3*	<0,001
Кровь и слизь в стуле	12	31,6	3	9,4	5,08 *	0,03
Сочетание проявлений АтД и наличие крови и слизи в стуле	9	23,7	0	0	8,69*	0,004

Копрологическое исследование является доступным, но недостаточно специфическим методом дифференциальной диагностики ХД. Копрологическим признаком воспалительного процесса, в том числе и аллергического, в нижних отделах толстой кишки является колидистальный синдром (эритроциты, лейкоциты, слизь, йодофильная флора в кале). При сравнительном анализе данных копрологического исследования детей двух групп наблюдения нами выявлено достоверное различие по показателю наличия эритроцитов в кале (36%) детей с высоким уровнем EDN ($p<0,001$).

Надежными маркерами атопического процесса в организме считается повышение в сыворотке крови общего IgE и числа эозинофилов в лейкоформуле периферической крови. По нашим данным, у детей с высоким EDN достоверно чаще отмечались следующие изменения этих показателей: лейкоцитоз, эозинофилия, высокие уровни иммуноглобулина E в сыворотке крови (Таблица 7).

Таблица 7 - Лабораторные показатели анализов крови у детей с высоким и нормальным уровнем EDN

Лабораторные показатели	Дети с высоким уровнем EDN (n=38)	Дети с нормальным уровнем EDN (n=32)	Уровень значимости P
*Hb (г/л)	122,2 (8,87)	120,8 (12,9)	0,59
**Эритроциты($n \cdot 10^{12}$)	4,55 (4,0; 5,0)	4,3 (3,0; 5,0)	0,342
**Лейкоциты ($n \cdot 10^9$)	9 (4,75; 9,0)	7,35 (4,75; 8,0)	0,037
**СОЭ (мм/ч)	4,5 (3,0; 7,5)	6,5 (3,0; 7,75)	0,718
**Тромбоциты ($n \cdot 10^9$)	285 (231; 342)	233,5 (204,7; 295,2)	0,017
**Эозинофилы (%)	3 (0,75; 5,0)	1 (0; 2,5)	0,022
**Ig E (МЕ/мл)	9 (6; 105,2)	2 (1,0; 6,0)	<0,001

*- нормальное распределение, M (σ), t критерий Стьюдента

** - распределение, отличное от нормального Me (Q_1 ; Q_3), U критерий Манна-Уитни

Нами была проанализирована специфичность и чувствительность этих тестов для диагностики аллергической этиологии ХД, причем в качестве стандарта диагностики гастроинтестинальной аллергии рассматривался уровень EDN кала. Выявлено, что перечисленные тесты обладают низкой чувствительностью, но достаточно высокой специфичностью, за исключением количества лейкоцитов в кале, так как этот копрологический признак характерен для колидистального синдрома любой этиологии.

Тест на уровень общего IgЕв сыворотке крови оказался высокоспецифичным маркером аллергической природы ХД, однако из полученных нами результатов следует, что он положителен только у 34,2% детей с повышенным уровнем EDN (Таблица 8). Это, на наш взгляд, подтверждает представления о том, что среди патогенетических механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладают не IgЕ зависимые. Указанный факт доказывает актуальность поиска более чувствительных маркеров аллергии, одним из «кандидатов» на эту роль представляется EDN кала.

Таблица 8 - Чувствительность и специфичность некоторых лабораторных маркеров для диагностики гастроинтестинальной аллергии у детей с хронической диареей

Критерии	Дети с высоким уровнем EDN (n=38)	Дети с нормальным уровнем EDN (n=32)	Чувствительность теста (%)	Специфичность теста (%)
Эритроциты в копрограмме	14	3	36,8%	90,6%
Лейкоциты в копрограмме	16	10	42,1%	68,7%
Повышение общего IgЕ в крови	13	2	34,2%	93,8%
Эозинофилия крови	10	2	26,3%	93,8%

В ходе данного этапа исследования была проведена оценка количественного содержания EDN в кале у детей с ХД. После сопоставления с полученными нами в группе условно-здоровых детей референсными значениями EDN в кале, из 70 детей с ХД была выделена группа из 38 пациентов с высоким уровнем EDN, которая сравнивалась нами по ряду параметров с группой из 32 детей с ХД и с низким уровнем EDN в кале. Дана сравнительная оценка физического развития, распространенности клинико-анамнестических и лабораторных маркеров аллергии при нормальном и высоком уровне EDN в кале.

Выявлена статистически значимая связь повышения EDN в кале с основными предикторами аллергии: отягощенность семейного анамнеза по аллергии, нерациональным введением прикорма, младенческой дисхезией в анамнезе, наличием атопического дерматита и примеси крови в стуле. Установлена статистическая связь между высоким уровнем EDN в кале и другими маркерами аллергии: повышенного уровня в сыворотке крови общего IgЕ и «эозинофилии» крови. По нашим данным тест на общий IgЕ в сыворотке крови в диагностике ПА при высокой специфичности обладает низкой чувствительностью (34,2%), что указывает на то, что среди патогенетических механизмов гастроинтестинальной аллергии преобладают не IgЕ-зависимые. Полученные результаты обосновывают целесообразность использования теста на EDN как неинвазивного метода диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей.

Полученные на предыдущих этапах исследования результаты позволили нам предложить и клинически апробировать алгоритм диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста с ХД. Нами было установлено, что ряд клинико-анамнестических и лабораторных симптомов обладают достаточно высокой специфичностью для того, чтобы их

наличие обосновывало необходимость проведения теста на количественное содержание EDN в кале. Выявлена средняя положительная корреляционная связь ($r=0,39$, при $p=0,001$) количества эозинофилов крови в лейкоформуле периферической крови с показателями EDN в копрофильtrate (Рисунок 7). Уравнение регрессии: $EDN = 92,3 + 30,6 \times Eoz$.

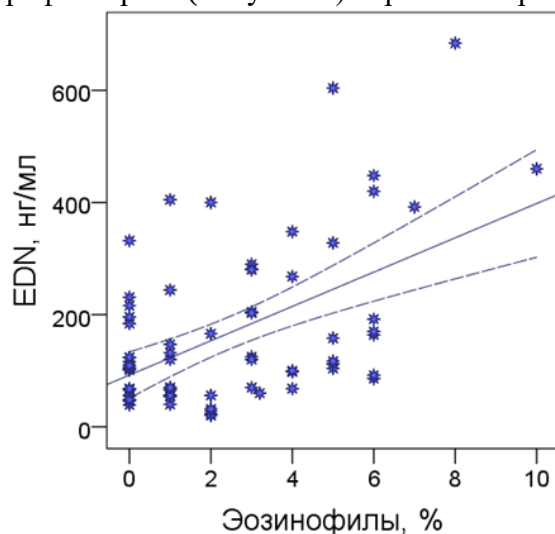


Рисунок 7 - Скаттерограмма зависимости EDN от процентного содержания эозинофильных гранулоцитов в крови: точки — отдельные пациенты, сплошная линия — аппроксимация парной линейной регрессией, пунктирные линии — 95% ДИ линии регрессии.

Из построенного уравнения следует, что с увеличением содержания эозинофилов в периферической крови на каждый процентный пункт концентрация EDN увеличивается на 30,6 нг/мл. Оба регрессионных коэффициента статистически значимы при $p<0,001$. Коэффициент детерминации модели $R^2=27\%$, стандартная ошибка регрессии — 121,6 нг/мл.

Нами была установлена средняя степень положительной корреляции количественного содержания EDN в кале с уровнем Ig E в сыворотке крови ($r=0,65$, при $p<0,05$) (Рисунок 8). Уравнение регрессии: $EDN = 115,2 + 2,24 \times IgE$. Из уравнения следует, что с увеличением IgE на каждую МЕ/мл концентрация EDN увеличивается на 2,24 нг/мл. Это увеличение статистически значимо при $p<0,001$. Коэффициент детерминации модели $R^2=44\%$, стандартная ошибка регрессии 106,9 нг/мл.

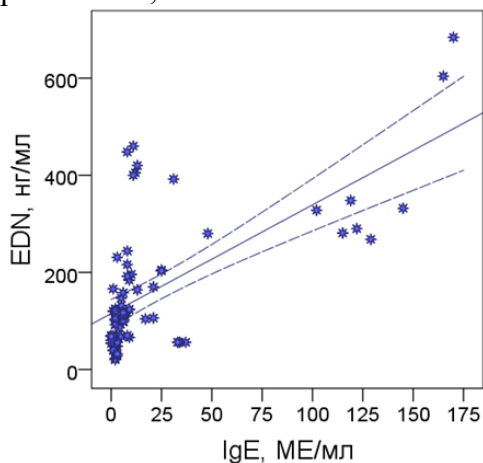


Рисунок 8 - Скаттерограмма зависимости EDN от сывороточного IgE: точки — отдельные пациенты, сплошная линия — аппроксимация парной линейной регрессией, пунктирные линии — 95% доверительный интервал (ДИ) линии регрессии.

Установлена средняя положительная корреляционная связь ($r=0,55$, при $p<0,001$) количества эритроцитов в кале с показателями EDN в копрофильtrate (Рисунок 9). Уравнение регрессии: $EDN = 130,9 + 23,2 \times Er$.

Из построенного уравнения следует, что с увеличением содержания эритроцитов в кале на каждую единицу в поле зрения концентрация EDN в копрофильtrate увеличивается на 23,2 нг/мл. Оба регрессионных коэффициента статистически значимы при $p<0,001$. Коэффициент детерминации модели $R^2=41\%$, стандартная ошибка регрессии — 109,4 нг/мл.

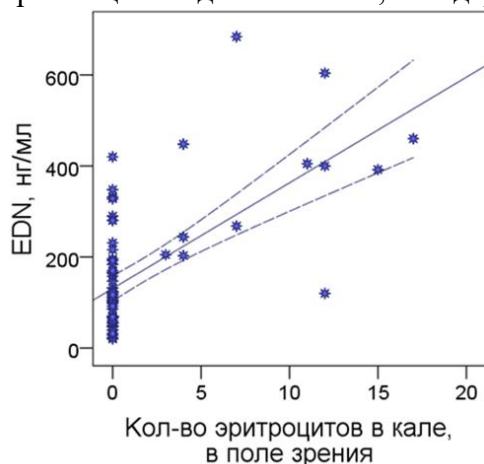


Рисунок 9 - Скаттерограмма зависимости EDN от количества эритроцитов в кале: точки — отдельные пациенты, сплошная линия — аппроксимация парной линейной регрессией, пунктирные линии — 95% ДИ линии регрессии

Нами была проведена сравнительная оценка наглядности анамнестических, клинко-параклинических данных, определяемых с использованием меры Кульбака. Была разработана таблица создания групп риска по развитию гастроинтестинальной ПА у детей раннего возраста с ХД, основанная на логистической регрессии. В созданную таблицу включены следующие этапы: предварительный отбор анамнестических и клинко-параклинических, лабораторных критериев, по которым достоверно отличались группы детей с хронической диареей; оценка уровня информативности (I, усл.ед.) этих признаков по формуле Кульбака; подсчет диагностических коэффициентов (ДК, балл) для принятых градаций признака. По итогам проведенного анализа признаки разделены на несколько модулей: анамнестические; клинческие; лабораторные. В 1-м модуле, наибольшей информативностью обладают данные: ранний перевод на искусственное вскармливание, отягощенность аллергологического анамнеза, нерациональное введение прикорма. Во 2-м модуле: наличие крови и слизи в кале, младенческая дисchezия, атопический дерматит. В 3 модуле — эритроциты в кале, эозинофилы крови, иммуноглобулин Е (Таблица 9).

Таблица 9 - Критерии формирования групп риска по гастроинтестинальной ПА у детей раннего возраста с хронической диареей

Наименование признака	Диагностический коэффициент (балл)	Мера Кульбака
Анамнестические признаки		
Раннее искусственное вскармливание	3,6	0,18
Отягощенность аллергологического анамнеза	5,6	0,28
Нерациональное введение прикорма	5	0,25
Клинические признаки		
Наличие крови и слизи в кале	6	0,3

Младенческая дисхезия	8,2	0,41
Атопический дерматит	16,8	0,84
Лабораторные показатели		
Эритроциты в кале	14	0,70
Эозинофилия крови	3,6	0,18
Высокий уровень IgE в крови	5,8	0,29

После суммирования полученных диагностических коэффициентов, проводится тестирование box-plot (Рисунок 10). На графике можно заметить, что большая часть наблюдений из каждой группы не перекрываются (при сумме баллов более 20), но и есть ошибочные заключения по разработанной шкале, примерно в четверти случаев в каждой группе.

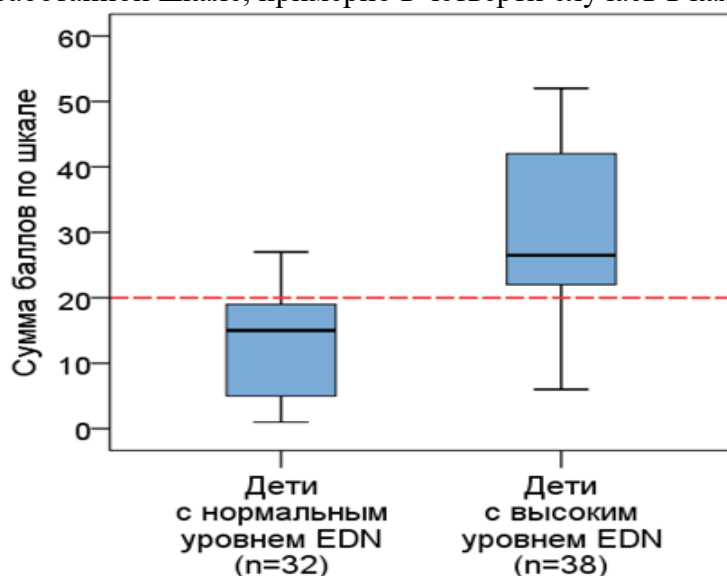


Рисунок 10 - Распределение средних показателей, суммы ДК в группах детей раннего возраста с ХД

Протестировав данные показатели ДК с помощью ROC-кривой, можно отметить, что площадь под графиком (AUC) равна $0,85 \pm 0,04$, при $p < 0,001$ (Рисунок 11). При пороговой точке 20 баллов, чувствительность (Se) составила 76%, специфичность (Sp) 78%, при 10 баллах Se возрастает до 95%, Sp снижается до 47%.

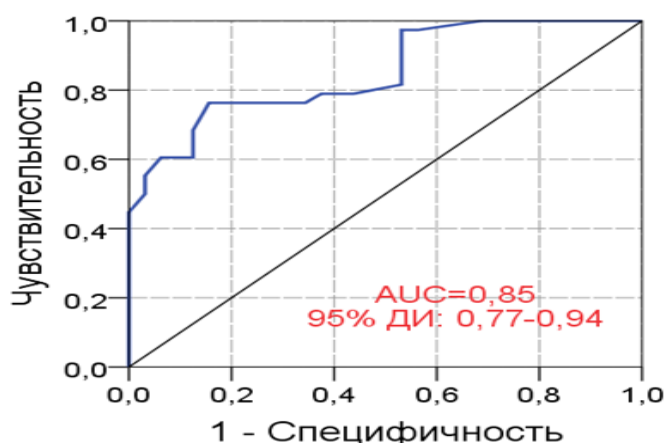


Рисунок 11 - Специфичность и чувствительность ДК с пороговой точкой ≥ 20 баллов у исследуемых детей

Таким образом, принципиально алгоритм диагностики может выглядеть следующим образом (Рисунок 12). Этот предложенный нами вариант, основан на клинико-анамнестических,

лабораторных показателях, включает данные копрограммы, общего анализа крови, анализа сыворотки крови на IgE и, в случае достижения ДК пороговой точки 20 баллов имеет чувствительность 76%, специфичность 78%. Положительная прогностическая ценность теста составляет 78,1 %, то есть вероятность наличия болезни составляет 78,1 % при положительном результате исследования.

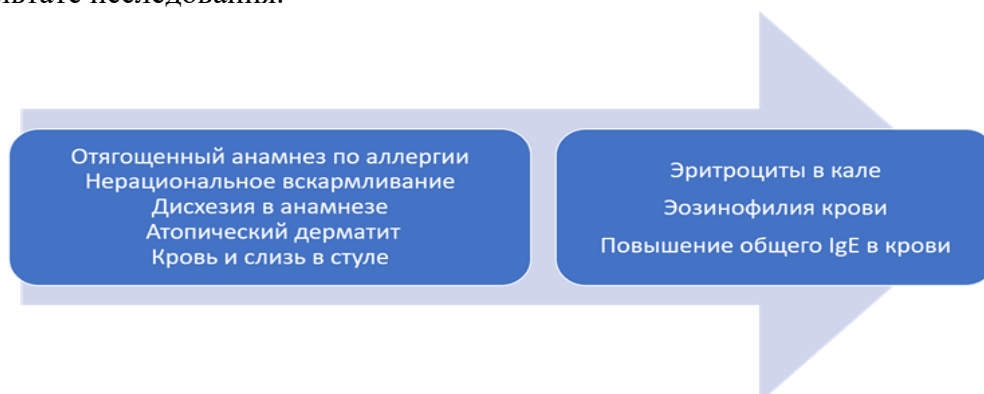


Рисунок 12 - Алгоритм диагностики ГИПА у детей раннего возраста с ХД при пороговой точке ДК 20 баллов: Se = 76%, Sp = 78%

С целью повышения диагностической значимости предложенного алгоритма, мы применили клинико-anamnesticheskie и лабораторные данные в совокупности с количественным содержанием EDN в кале. При пороговой точке ДК 10 баллов - чувствительность теста повышается до 95%, специфичность составляет 80% (Рисунок 13). Положительная прогностическая ценность теста составляет 95%, то есть вероятность выявления больных детей увеличивается до 95% при положительном результате исследования.

По нашему мнению, данный алгоритм может наиболее востребован при первичной и дифференциальной диагностике пищевой аллергии, в этом случае достигается ускорение диагностики при снижении затрат на проведение достаточно дорогостоящего и не всегда доступного теста на количественное содержание EDN в кале.

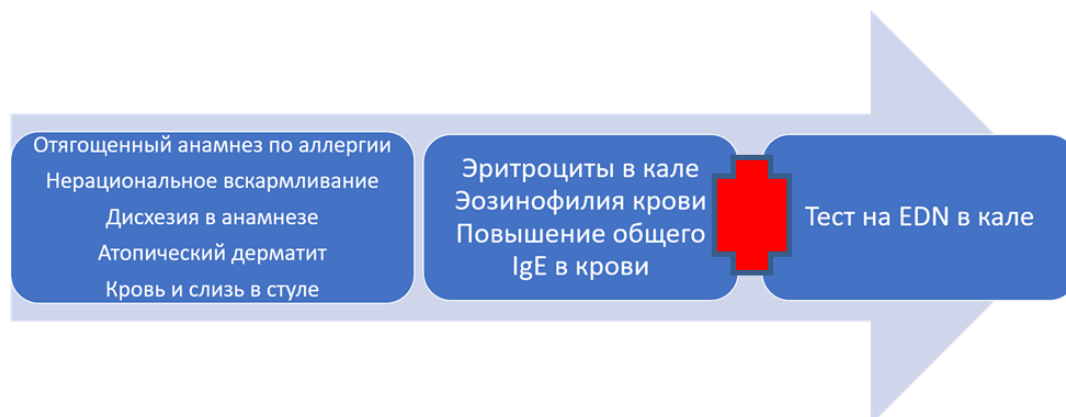


Рисунок 13 - Алгоритм диагностики ГИПА у детей раннего возраста с ХД с предварительным отбором и определением EDN в кале (при пороговой точке ДК 10 баллов: Se = 95%, Sp = 80%)

Среди детей с высоким EDN согласно предложенному алгоритму комплексной диагностики, аллергический проктоколит выставлен в 32%, аллергическая энтеропатия в 68%.

Итак, проведение теста на EDN кала целесообразно в ряде клинических ситуаций. Прежде всего, это первичная диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии и проведение дифференциальной диагностики с иными причинами хронической диареи. Вторым важным аспектом использования теста является ранняя оценка эффективности диетотерапии и, при

необходимости, коррекция питания либо лечебных мероприятий. Мы полагаем, что диагностика гастроинтестинальной аллергии должна проводится в комплексе клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных методов, такой подход позволит избежать ошибок в диагностике.

ВЫВОДЫ

1. Состояние здоровья детей с хронической диареей характеризуется снижением показателей физического развития, прежде всего дефицитом массы тела к росту (24,3%) и низким индексом массы тела (20,0%), анемией (20,0 %), нарушением процессов переваривания и всасывания (42,2%), копрологически наличием коли-дистального синдрома (48,6%), уменьшением численности облигатной флоры бифидобактерий (68,6%) и лактобактерий (47,1%), контаминацией условно-патогенной флорой *Klebsiella* spp. (34,3%), *E. coli* с гемолизирующими свойствами (31,4%), во всех случаях различия с группой условно-здоровых детей достоверны ($p<0,05$).

2. Факторами риска ХД у детей раннего возраста являются наличие у матери хронической урогенитальной инфекции (ОШ 4,5 95% ДИ 2,04-10,02), рождение путем Кесарева сечения (ОШ 4,79 95% ДИ 2,05-11,2), раннее искусственное вскармливание (ОШ 2,94 95% ДИ 4,27-6,77); антибиотикотерапия в неонатальном периоде (ОШ 3,5 95% ДИ 1,6-7,9), эпизоды острых кишечных инфекций на первом году жизни (ОШ 4,35 95% ДИ 2,08-9,12), а так же отягощённая наследственность по аллергическим заболеваниям, патологии ЖКТ, в том числе пищевой непереносимости ($\chi^2=9,3$; $p=0,003$).

3. Высокий уровень EDN кала имеют 54,3% детей раннего возраста с ХД, нормальный 45,7%; в подгруппе с высоким уровнем EDN в кале отягощённость семейного анамнеза по аллергии наблюдалась в 57,9% у детей с нормальным уровнем EDN 28,1% ($\chi^2=6,24$, $p=0,01$), нерациональное введение прикорма отмечалось соответственно в 53% и 25% ($\chi^2=5,5$, $p=0,02$), младенческая дисхезия соответственно в 71% и 34% ($\chi^2=9,41$, $p=0,003$); высокий уровень EDN ассоциируется с наличием у ребенка атопического дерматита и крови в стуле ($\chi^2=8,69$, $p=0,004$), повышенным уровнем IgE в сыворотке крови и эозинофилией в периферической крови ($p<0,05$).

4. При регрессионном анализе установлено, что наиболее высоким диагностическим коэффициентом для гастроинтестинальной пищевой аллергии обладают следующие признаки: атопический дерматит (16,8 баллов), кровь в стуле или эритроциты в копрограмме (14 баллов), отягощённая по аллергии наследственность (5,6 баллов), нерациональное введение прикорма (5 баллов), наличие крови и слизи в кале (6 баллов), младенческая дисхезия (8,2 балла), и повышенный уровень IgE (5,8 баллов), эозинофилы крови (3,6 баллов), при пороговой точке 20 баллов, чувствительность комплекса 76%, специфичность 78%, при пороговой точке 10 баллов чувствительность комплекса составляет 95%, специфичность 80%.

5. Комплексный подход к диагностике гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей с хронической диареей предусматривает предварительный отбор по анамнестическим и клиническим признакам, лабораторное обследование первого уровня, включающее копрограмму, общий анализ крови, анализ крови на IgE и, в случае достижения пороговой точки, определенной при ROC-анализе, исследование на EDN в кале. Согласно предложенному алгоритму комплексной диагностики среди детей с высоким EDN, аллергический проктоколит выставлен в 32%, аллергическая энтеропатия в 68%.

Практические рекомендации

1. Для оптимизации диагностики и терапии ХД у детей на первичном этапе рекомендуется использовать программы для ЭВМ «Диагностика хронической диареи у детей первого года жизни» (Свидетельство о государственной регистрации №2021615660 от 05.04.2021) и «Диагностика хронической диареи у детей старше 1 года жизни» (Свидетельство о государственной регистрации №2021615771 от 05.04.2021)

2. У детей, имеющих факторы риска ХД, рекомендуется после перенесенных эпизодов ОКИ и антибиотикотерапии проводить профилактические меры, направленные на восстановление микробиоценоза, пищеварительных нарушений.

3. При диспансеризации детей с ХД рекомендуется учитывать выявленные нами особенности состояния здоровья этой клинической группы обращая особое внимание на нарушения физического развития, пищеварения и микробиоценоза кишечника.

4. Всем детям раннего возраста с ХД рекомендуется проводить первичный клинико-лабораторный скрининг на аллергический генез диареи, а при наличии признаков, в соответствии с разработанным нами комплексным подходом, использовать тест на EDN в кале.

Перспективы дальнейшего изучения темы.

Дальнейшее совершенствование подходов к диагностике ГИПА может заключаться в поиске и изучении диагностических качеств иных маркеров аллергического воспаления, оптимизации комплексного подхода. Крайне актуальными представляются исследования в области эпидемиологии и патогенеза ХД, а так же возможностей дифференциальной диагностики и дифференцированного подхода к лечению этого состояния.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Коновалова, А.М.** Эозинофильный нейротоксин кала в диагностике пищевой аллергии у детей раннего возраста [текст] /**А.М. Коновалова**, Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина// Материалы 20 Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 16-18 февраля 2018г, С.144

2. Печкуров, Д.В. Маски пищевой аллергии у детей [текст] /Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, **А.М. Коновалова**, Е.С. Липатова//Вопросы детской диетологии. -2018. – №2(113). –С.5-10

3. Печкуров, Д.В. Клинические проявления и диагностика гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей раннего возраста [текст] / Д.В. Печкуров, **А.М. Коновалова**// В сборнике: Инновации как стратегия совершенствования медицинской помощи детям. Сборник научных работ научно-практической конференции, посвящённой 110-летию СОКБ им. В.Д. Середавина и 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Под редакцией Е.А. Корымасова; С.А. Вдовенко. 2018. С. 84-85

4. Печкуров, Д.В. Факторы риска пищевой аллергии у детей раннего возраста: выявление, элиминация, коррекция последствий [текст] / Д.В. Печкуров, **А.М. Коновалова** // Журнал «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». 2018. № 2. С. 72-72b.

5. **Коновалова, А.М.** Диагностика гастроинтестинальных форм пищевой аллергии у детей раннего возраста [текст] / **А.М. Коновалова**, Д.В. Печкуров// В книге: Аспирантские чтения - 2019. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию Самарского государственного медицинского университета. Самара, 2019. С. 181-183

6. **Коновалова, А.М.** Особенности физического развития детей раннего возраста с пищевой аллергией [текст] / **А.М. Коновалова**, Д.В. Печкуров // Материалы IX-го конгресса педиатров стран СНГ ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания «Формирование здоровья детей в современных условиях здравоохранения» и III форума по питанию. №3(43), 2019. С.138-139

7. **Коновалова, А.М.** Эозинофильный нейротоксин в диагностике пищевой аллергии у детей с персистирующей диареей [текст] /**А.М. Коновалова** // Аспирантские чтения -2020. Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые: научные исследования и инновации с международным участием, посвященной 90-летию з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева. С. 193-195

8. Печкуров, Д.В. Современные возможности диагностики гастроинтестинальной пищевой аллергии [текст] / Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, **А.М. Коновалова**, Г.Ю. Порецкова//Практическая медицина. -2020. –Т.18, с.57-61

9. **Коновалова, А.М.** Новые возможности диагностики гастроинтестинальной формы пищевой аллергии у детей раннего возраста [текст] /**А.М. Коновалова**, А.А. Тяжева, Д.В. Печкуров,

Г.Ю. Порецкова, Е.Н. Воронина// Материалы 23 Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 5-7 марта 2021г, С.87

10. **Коновалова, А.М.** Персистирующая диарея как проявление гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей раннего возраста: возможности диагностики [текст] / **А.М. Коновалова**, А.А. Тяжева, Д.В. Печкуров, О.Н. Зайнуллина//Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2021.- Т.66, №2, С.62-68

11. **Коновалова, А.М.** Питание детей с хронической диареей, как предиктор формирования пищевой аллергии [текст] /**А.М. Коновалова**// Сборник материалов «Всероссийская НПК с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине. SIMS -2021. Самара: ООО«СамЛюксПринт», 2021. – 492с. С. 186-188

12. **Коновалова, А.М.** Предикторы формирования хронической диареи у детей раннего возраста [текст] / Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева, **А.М. Коновалова**// Вопросы практической педиатрии. -2022.- 17(2), С.72-76

13. **Коновалова, А.М.** Хроническая диарея как симптом дебюта болезни Крона у ребенка первого года жизни: клинический случай [текст] / **А.М. Коновалова**, Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева // Вопросы современной педиатрии. -2023.- 22(1), С.64-68

Список изобретений и рационализаторских предложений

1. Свидетельство о государственной регистрации №2021615660 от 05.04.2021 «Диагностика хронической диареи у детей первого года жизни»

2. Свидетельство о государственной регистрации №2021615771 от 05.04.2021 «Диагностика хронической диареи у детей старше 1 года жизни».

Список сокращений.

АлАТ - аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АтД – атопический дерматит
БКМ – белок коровьего молока
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИФА – иммуноферментный анализ
ПА – пищевая аллергия

ОКИ – острые кишечные инфекции
УПФ – условно-патогенная флора
ХД – хроническая диарея
EDN – eosinophil-derived neurotoxin