

В.Г. Майданник, член-корреспондент АМН України, доктор медичинських наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Глютен-чуттєвельна ентеропатія у дітей: сучасні погляди на патогенез і критерії діагностики

Проведені в останні роки скринінгові дослідження дозволили установити, що поширеність глютен-чуттєвельної ентеропатії значно зростає, причому на кожен діагностований випадок цього захворювання припадає більше 50 недиагностованих випадків внаслідок значної варіабельності клінічних проявів хвороби.

Глютен-чуттєвельна ентеропатія (целиакія, глютеніт) — це імуніопосередована ентеропатія, обумовлена підвищеною чуттєвістю до глютену у дітей з генетичною схильністю, яка може проявлятися в будь-якому віці (Benkebil, Nydegger, 2007; Sood, 2007). Тяжкі випадки розвиваються в ранньому віці в формі ознак мальабсорбції. Кількість калу при целиакії перевищує 5% від маси їжі. Атипічні випадки проявляються незначними, часто екстраінтестинальними симптомами. Сховані випадки виявляються при серологічному скринінгу. Потенціальні випадки манифестують виключно позитивними серологічними тестами і в результаті — типовими інтестинальними порушеннями в подальшому.

В останні роки для позначення захворювання найчастіше використовують термін «глютен-чуттєвельна ентеропатія» (gluten-sensitive enteropathy). Іменно цей термін використовується в МКБ-10 (1995), а також в 18-му виданні *Textbook of Pediatrics* (Sood, 2007).

Епідеміологія. Глютен-чуттєвельна ентеропатія зустрічається як у дорослих, так і у дітей, причому в дитячому віці це захворювання зустрічається значно частіше. Епідеміологічні дослідження, проведені в Європі та США, свідчать про поширеність глютен-чуттєвельної ентеропатії частіше всього коливається в межах 0,5-1% в загальній популяції населення (Sood, 2007; Rodrigues, Jenkins, 2008), хоча існують дані про більш високу поширеність (до 3%) захворювання (Rewers, 2005). Серед дітей в віці 2,5-15 років, проживаючих в Європі та США, поширеність глютен-чуттєвельної ентеропатії коливається в межах від 3 до 13 на 1000 дітей або від 1:300 до 1:80 дітей (Hill et al., 2005; Sood, 2007; Rodrigues, Jenkins, 2008).

Наблюдается высокая частота встречаемости (1:300-1:476) глютен-чуттєвельної ентеропатії серед дітей, проживаючих в Італії, Швеції, Ірландії, Австрії (табл. 1). В Європі налічують близько 2,5 млн хворих глютен-чуттєвельною ентеропатією, але при цьому 85% випадків з них не розпізнані

і хворі не отримують необхідного лікування (Mearin, 2007). В США більше 2 млн людей мають глютен-чуттєвельну ентеропатію і щороку нові випадки захворювання діагностують приблизно у 60 тис. американців (Farrell, Kelly, 2002; Westerberg et al., 2006). Разом з тим захворювання дуже рідко виявляють в Африці, Японії, Китаї, Новій Зеландії, Австралії, Аргентині та Ізраїлі (Rewers, 2005; Westerberg et al., 2006).

Етіологія

Глютен-чуттєвельна ентеропатія належить до числа тих нечисленних захворювань, етіологія яких відома. В останні роки не викликає сумніву, що основною причиною розвитку захворювання є підвищена чуттєвість і несприятливий вплив глютену, що міститься в пшениці, житах і ячмені. Як відомо, пшенична мука містить від 7 до 15% білка, 90% якого становить глютен. В складі глютену входять чотири компоненти: альбумін, глобулін, проламін і глютеїн. Оказалося, що токсичним властивостями, здатним викликати целиакію, володіє тільки проламін.

Кількість проламіну в різних злаках неоднакова, найбільше його міститься в просі (55%), пшениці та житі (33-37%). В ячмені та овесі кількість проламіну не перевищує 10%, в кукурузі — 6%, а в гречці — 1%. Проламін за складом неоднорідний, і токсичність його в різних злаках відрізняється. В пшениці проламін отримав назву гліадин, в житі — секалін, в ячмені — гордеїн, в овесі — авенін, в кукурузі — зеїн. Гліадин можна розділити на 40 різних фракцій, які за електрофоретичкою рухливостю об'єднані в чотири основні сімейства: α -, β -, γ - та ω -гліадини. При цьому виявилось, що найбільш токсичні α -гліадини. Інші фракції гліадину також здатні викликати целиакію. Секалін, гордеїн та авенін, що зустрічаються в житі, ячмені та овесі, за будовою дуже близькі до гліадину і викликають на слизову оболонку тонкої кишки такий же ефект (Cognel et al., 1992). Склад і послідовність амінокислотних залишків проламіну гречки та кукурузи, не викликаючих, як

відомо, целиакію, суттєво відрізняються, зокрема не містять проліну.

В останні роки доведено, що саме α -гліадин є основним фактором, що викликає глютен-чуттєвельну ентеропатію. При цьому детальне вивчення структури α -гліадину дозволило виявити фрагмент (α_2 -гліадин), що складається з 33 амінокислотних залишків, який є найбільш цікавим в патогенетичному плані, оскільки саме його епітопи розпізнаються Т-лімфоцитами, виділеними з кишечника більшості хворих глютен-чуттєвельною ентеропатією (Qiao et al., 2004).

Недавно були отримані докази того, що фрагмент з 33 амінокислот α_2 -гліадину має три дуже важливі властивості для того, щоб бути найбільш важливим пусковим механізмом запального процесу при глютен-чуттєвельній ентеропатії (Qiao et al., 2004; Schumann et al., 2008). По-перше, він виявився стійким до внутрішньочеревного переварювання протеазами в кишечнику, а також ферментами шлункової сливики (13 з 33 залишків — це пролін). По-друге, він є субстратом для трансглютамінази 2 (TG2) як головного аутоантигена глютен-чуттєвельної ентеропатії. Три залишки глутаміну можуть піддаватися дезамінуванню під впливом TG2 і перетворюються в глутамінову кислоту в процесі дезамінування 33-мер (Qia et al., 2004). По-третє, після дезамінування TG2 33-мер послідовно містить три раніше описані специфічні для глютен-чуттєвельної ентеропатії антигенні детермінанти (епітопи) Т-лімфоцитів (Vader et al., 2002; Fleckenstein et al., 2002). Крім того, показано, що 33-мер безпосередньо активує HLA-DQ2-рестрикований клон Т-лімфоцитів, отриманих з кишечника хворих глютен-чуттєвельною ентеропатією.

Роль генетичних факторів в патогенезі глютенітної ентеропатії добре відома. Глютен-чуттєвельна ентеропатія належить до полігенно спадкової та мультифакторіальної хвороби, в розвитку якої визначальну роль грають пептиди злакових культур, екзогенні фактори ризику та спадкова схильність, що викликає імунну відповідь організму.

Згідно з сучасними концепціями, схильність індивідуума до захворювання генетично детермінована комплексом HLA-антигенів. В останні роки встановлено зв'язок між ризиком розвитку глютен-чуттєвельної ентеропатії та деякими антигенами HLA-системи II класу. Зокрема, була показана зв'язок глютен-чуттєвельної ентеропатії з такими HLA-антигенами як B8, DR7, DR3, DQ2 та DQ8 (Sood, 2007; Wolters, Wijmenga, 2008). Очевидно, що пацієнти з певними комбінаціями HLA-DR та HLA-DQ мають генетичну схильність до розвитку глютен-чуттєвельної ентеропатії.



В.Г. Майданник

В останні роки встановлено декілька важливих генетичних локусів на хромосомах, схильних до формування глютен-чуттєвельної ентеропатії. Зокрема, виявлено місце розташування локусу CELIAC1 на хромосомі 6p21.3, який містить HLA-молекулу класу II. Полагають, що саме в цьому локусі у хворих глютен-чуттєвельною ентеропатією знаходяться гени, пов'язані з певними HLA-генами II класу, відомими як HLA-DQ2 та HLA-DQ8 (Wolters, Wijmenga, 2008).

Крім того, більш пізні дослідження показали, що у хворих глютен-чуттєвельною ентеропатією виявляються гени, які не пов'язані з HLA-системою (Rodrigues, Jenkins, 2008). Зокрема, локус CELIAC2 був виявлений на хромосомі 5q31-33, а місце розташування локусу CELIAC3 було виявлено на хромосомі 2q33, хоча і не було підтверджено всіма дослідженнями. Було показано, що локус CELIAC3 містить гени, що регулюють функції Т-лімфоцитів, наприклад, предопределяють експресію деяких ко-стимулюючих молекул, які можуть бути активними антигенами (Hunt et al., 2005).

Реалізація ефекту непереносимості глютену насправді пов'язана тільки з асоціаціями між певними HLA-специфічностями та HLA-гаплотипами, а також імунною відповіддю, а ризик розвитку глютен-чуттєвельної ентеропатії обумовлений вкрайню мірою двома генетичними локусами, які беруть участь в кінцевому ефекті імунної відповіді. Зокрема, численними дослідженнями було показано, що в середньому 90-95% хворих глютен-чуттєвельною ентеропатією несуть HLA-DQ2 і тільки 5-10% несуть молекулу DQ8 (Rodrigues, Jenkins, 2008). При цьому HLA-DQ2 алельна комбінація знайдена у 98% хворих глютен-чуттєвельною ентеропатією, проживаючих в Північній Європі, а в Південній Європі DQ2 присутній у 92% хворих з підтвердженою глютен-чуттєвельною ентеропатією (Sood, 2007). Слід звернути увагу, що у пацієнтів з глютен-чуттєвельною ентеропатією без HLA-DQ2 (~5%) зустрічається DQ8 молекула, кодирувана алелями DQB1*0302 та DQA1*0301 і нерівноважно пов'язана з гаплотипом HLA-DR4 (Hill et al., 2005).

Глютен-чуттєвельна ентеропатія малоймовірна у дітей з негативними результатами виявлення DQ2 та DQ8, і ризик її розвитку дуже низький. Однак слід зауважити, що 15-20% населення в загальній популяції несуть молекулу DQ2 і 20% населення DQ8-положителні (Rodrigues, Jenkins, 2008).

В останні роки відомі два способи успадкування гетеродимера HLA-DQ2, який пов'язаний з глютен-чуттєвельною ентеропатією. DR17 гаплотип (раніше називався DR3) несуть в цис-формі (тобто, на тій же самій хромосомі) алелі HLA-DQB1*0201, які кодирують β -цепь, і HLA-DQA1*05, які ко-

Таблиця 1. Поширеність глютен-чуттєвельної ентеропатії в загальній популяції дитячого населення (van Heel, West, 2006)

Територія	Вік	Кількість дітей, %	Кількість хворих	Загальна вибірка	Поширеність (95% ДІ)	Автори
Італія	13	50	11	3351	0,33% (0,16-0,59)	Catassi et al., 1994
Італія	6-14	53	17	1607	1,06% (0,62-1,69)	Meloni et al., 1999
Алжир (Сахара)	7,4	53	56	989	5,66% (4,31-7,27)	Catassi et al., 1999
Фінляндія	7-16	-	37	3654	1,01% (0,71-1,39)	Maki et al., 2003
Велика Британія	7,5	-	54	5470	0,99% (0,74-1,29)	Bingley et al., 2004

Примітка. 95% ДІ — 95% довірливий інтервал.

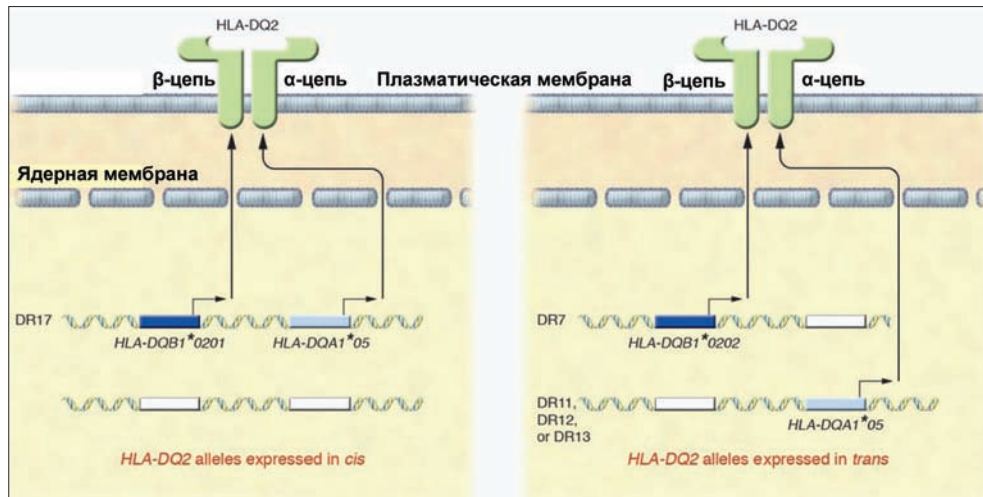


Рис. 1. Схема формирования гетеродимера HLA-DQ2, связанного с глютен-чувствительной энтеропатией (Kagnoff, 2007)

кодируют α -цепь. α - и β -цепи формируют гетеродимер HLA-DQ2 (рис. 1), который связан с глютен-чувствительной энтеропатией. DR7 гаплотипы несут очень близко связанную HLA-DQB1*0202 аллель на 1 хромосоме. Если другая хромосома несет DR11, DR12 или DR13 (прежде называемый DR5) гаплотип, который имеет HLA-DQA1*05 аллель, то α - и β -цепи, кодируемые этими аллелями, могут соединиться в клетке и формировать ассоциированный с глютен-чувствительной энтеропатией HLA-DQ2 гетеродимер (рис. 1).

Аналогично формируется HLA-DQ8 гетеродимер (рис. 2). Он также имеет α - и β -цепи, кодируемые аллелями HLA-DQA1*0301 и DQB1*0302 соответственно (Hill et al., 2005).

Следует отметить еще одну очень важную особенность формирования гетеродимеров HLA-DQ2 HLA-DQ8 из α - и β -полипептидных цепей. Эти цепи образуют пептидсвязывающую бороздку («карман»), в формировании которой принимают участие поровну α - и β -домены α - и β -полипептидных цепей. При этом их

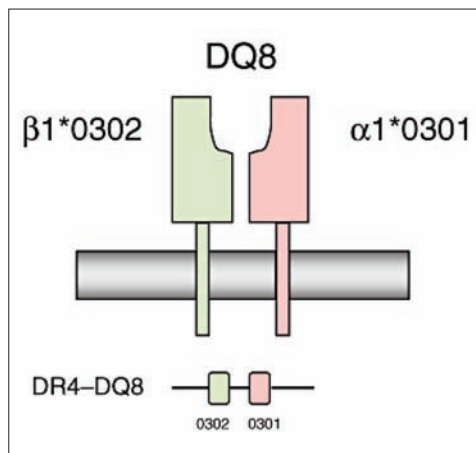


Рис. 2. Классическая комбинация аллелей, кодирующих гетеродимер HLA-DQ8, связанный с глютен-чувствительной энтеропатией (Dubois, van Heel, 2008)

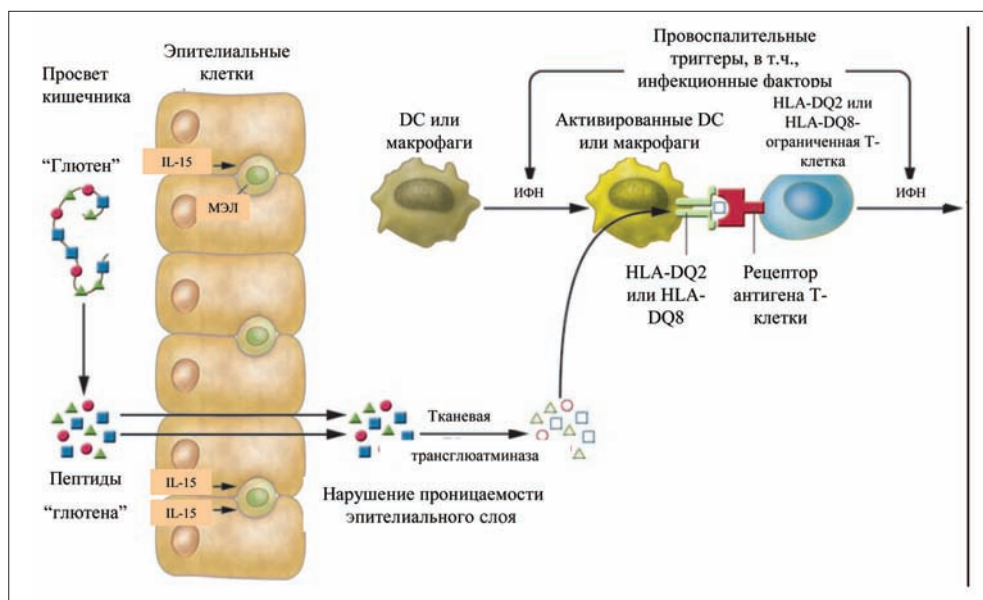


Рис. 3. Патогенез глютен-чувствительной энтеропатии

DC – дендритные клетки, ИФН – интерферон.

и модификации с помощью фермента трансглутаминазы 2 (TG2), который еще очень часто называют тканевой трансглутаминазой 2 (EC. 2.3.2.13) (Stenberg et al., 2008).

Для того чтобы быть представленным T-лимфоцитам, пептиды глютена должны связаться с молекулами HLA. Для этого молекулы HLA-DQ2 и HLA-DQ8 имеют пептидсвязывающее углубление (бороздку) и дискретные связывающие «карманы» (P1, P4, P6, P7 и P9), в которых могут помещаться аминокислотные цепи («якорные остатки»). При этом HLA-DQ2 и HLA-DQ8 имеют предпочтение к связыванию пептидов с отрицательно заряженными якорными остатками. В частности, HLA-DQ2 связывают якорные остатки в позициях P4, P6 или P7, а HLA-DQ8 в позициях P1 или P9 (Jabri, Sollid, 2006).

Следует отметить, что возможен также приобретенный вариант развития глютен-чувствительной энтеропатии, при котором синдром мальабсорбции возникает после перенесенных кишечных инфекций, длительного применения антибиотиков (неомицина, мономицина) или как проявление коллагенозов (Devlin et al., 2004).

Недавно были получены достаточно убедительные доказательства роли ротавирусов в развитии глютен-чувствительной энтеропатии (Zanoni et al., 2006). Имеются также убедительные данные,

энтеропатии, то есть имеющих аллели DQ2 или DQ8 молекул HLA класса II, глиадиновый пептид, состоящий из 33 аминокислот (α_2 -глиадин-33mer), поступает неповрежденным в тонкую кишку, где подвергается дезаминированию тканевой трансглутаминазой (TG2). Посредством эндоцитоза дезаминированный комплекс пептид глиадин-TG2 внедряется в макрофаги, экспрессирующие HLA-DQ2 или DQ8. Далее комплекс взаимодействует с α/β -рецепторами CD4+ T-хелперов. Эти клетки также активируют другие лимфоциты, которые вырабатывают γ -интерферон, IL-4 и TNF- α , вызывающие повреждение кишечного эпителия.

TG2 дезаминирует пептиды глиадина, преобразуя их через глутаминовую кислоту до нейтральных глутаминов (рис. 4). Образуются отрицательно заряженные остатки глутаминовой кислоты. Остатки глутаминов, находящиеся в позициях 4, 6, и 7 бороздок молекул HLA-DQ2, связывающих антиген, прочно соединяют дезаминированный глиадин с T-клетками (А.И. Парфенов, 2007). Эти лимфоциты активируют другие лимфоциты, которые вырабатывают цитокины интерферон- γ , IL-4 и TNF- α , повреждающие энтероциты. Индукция образования поверхностных антигенов HLA класса II на энтероцитах может приводить к образованию дополнительных антигенов, сенсибилизирующих лимфоциты (А.И. Парфенов, 2007).

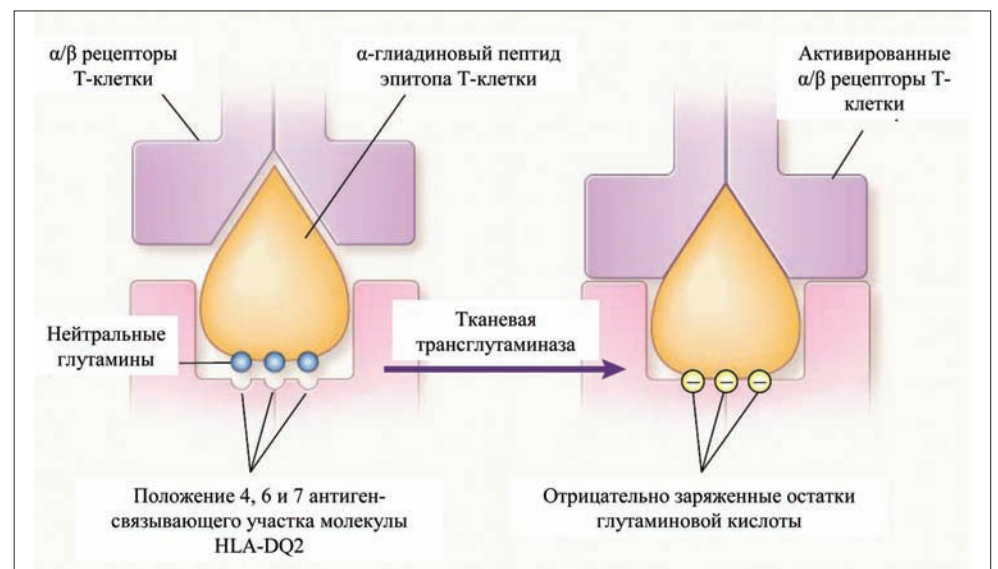


Рис. 4. Распознавание α -глиадина α/β -рецепторами CD4+ T-лимфоцитов (Wolters, Wijmenga, 2008)

подтверждающие участие аденовируса 12 типа в генезе глютен-чувствительной энтеропатии. На возможность провоцирующего воздействия аденовируса 12-го типа указывает как высокий процент обнаружения последнего у больных (85-90%) по сравнению с контролем (не более 17%), так и высокий титр антител к данному вирусу в период разгара заболевания и его снижения на фоне безглиадиновой диеты (Devlin et al., 2004). Интересно, что последовательность аминокислотных остатков α -глиадина гомологична ряду, который имеет аденовирус-12.

Уровень бактериоидов, клостридий и стафилококков в кале больных глютен-чувствительной энтеропатией достоверно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы (Collado et al., 2007).

Таким образом, многочисленные результаты проведенных исследований убедительно доказывают, что глютен-чувствительная энтеропатия является полигенным и мультифакториальным расстройством, которое довольно распространено (1:100-200) в Европе и в Северной Америке (Hernandez-Charro et al., 2008).

Патогенез

В настоящее время основные звенья патогенеза глютен-чувствительной энтеропатии рассматривают так, как они представлены на рисунке 3. У лиц, predisposed к глютен-чувствительной

Особый интерес представляет механизм, который позволяет пептидам глиадина пересекать эпителиальный барьер. В настоящее время предполагают, что этот процесс может быть обусловлен двумя, не обязательно взаимно исключательными путями. Первый из них предполагает внутриклеточный мембранный транспорт пептидов глиадина при глютен-чувствительной энтеропатии (Matysiak-Budnik et al., 2003). Другой механизм предполагает, что проникновение белков через такой серьезный барьер, как кишечный эпителий, осуществляется из-за повышения проницаемости межклеточных плотных контактов (tight junction), наблюдаемого при глютен-чувствительной энтеропатии (Fasano et al., 2000; Utech et al., 2006).

Что касается трансэпителиального механизма, то в последнее время был достигнут значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов внутриклеточного мембранного транспорта, который оказывает влияние на различные клеточные процессы, включая внутриклеточную передачу сигналов. Недавно при глютен-чувствительной энтеропатии была показана важная патогенетическая роль 33-mer фрагмента α_2 -глиадина (Schumann et al., 2008). В частности, авторами

Продолжение на стр. 24.

В.Г. Майданик, член-корреспондент АМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Глютен-чутлива энтеропатія у дітей: сучасні погляди на патогенез і критерії діагностики

Продолжение. Начало на стр. 22.

было установлено, что 33-мер фрагмент α_2 -глиадин дозозависимо пересекает эпителиальный барьер от апикальной части энтероцитов к базальной. Причем после преинкубации с интерфероном- γ перемещение 33-мер фрагмента α_2 -глиадин увеличивается на 40%. В биоптатах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки содержание 33-мер фрагмента α_2 -глиадин, а следовательно, поглощение эпителием, было значительно выше у нелеченных больных глютен-чувствительной энтеропатией, чем у здоровых людей или у больных, находящихся на безглютеновой диете (Schumann et al., 2008). Авторы полагают, что эпителиальное перемещение 33-мер фрагмента α_2 -глиадин происходит посредством трансцитоза (transcytosis) после частичной деградации через Rab5-опосредованный эндоцитоз компартмента и регуляцию интерфероном- γ (Schumann et al., 2008).

Что касается повышенной проницаемости эпителия, то благодаря исследованию, осуществленному Wang et al. (2000), был открыт человеческий протеин – зонулин, который оказался основным белком плотных контактов. Они обнаружили, что зонулин регулирует проницаемость кишечных стенок через механизм контроля открытия и закрытия специализированных структур, которые действуют как своего рода ворота между клетками. Когда организм производит слишком много зонулина, эти «ворота» распахиваются на слишком продолжительное время и позволяют непереваренным пищевым продуктам, токсинам и другим бактериологическим и вирусным частицам получать доступ к иммунной системе. При глютен-чувствительной энтеропатии увеличивается секреция зонулина, что приводит к его связыванию с поверхностью клетки и перестройке цитоскелета, потери взаимодействия окклюдин-зонулин и, как следствие, увеличению проницаемости эпителия (Drago et al., 2006). Авторы полагают, что перестройка цитоскелета осуществляется путем активации киназного пути. При этом протеинкиназа C (PKC) фосфорилирует MARCKS (myristoylated alanine-rich C kinase substrate – в нефосфорилированной форме плотно связан с актином), что вызывает

нарушение связи с актином и перестройку цитоскелета и увеличение проницаемости клеточного барьера.

Недавно было показано, что проницаемость эпителия кишечника обусловлена также повышенной экспрессией хемокиновых рецепторов CXCR3, которые были обнаружены в эпителии кишечника и собственной пластинке (Lammers et al., 2008). Причем было показано, что экспрессия CXCR3 значительно повышена у больных с глютен-чувствительной энтеропатией, но при использовании аглиадиновой диеты возвращается к норме (Lammers et al., 2008). Глиадин индуцирует физическую ассоциацию между CXCR3 и MyD88 в энтероцитах. Глиадин увеличивает выделение зонулина и проницаемость кишечника. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о связывании глиадин с CXCR3, что приводит к MyD88-зависимому выделению зонулина, увеличивая проницаемость кишечника (Lammers et al., 2008).

В настоящее время в патогенезе глютен-чувствительной энтеропатии важное значение придают цитокинам. Основными цитокинами являются IL-15, INF- γ , NF- κ B и др. Цитокиновый каскад запускается в ответ на проникновение глютен в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника (рис. 5).

Среди множества цитокинов, которые активно участвуют в развитии глютен-чувствительной энтеропатии, особое значение придают IL-15 (рис. 5). Как известно, IL-15 вырабатывается макрофагами, моноцитами, дендритными клетками, а также эпителиальными клетками кишечника. По своим биологическим свойствам очень сходен с IL-2 и во многом является его синергистом. Рецептор для IL-15 имеет общие β – и γ -цепи с рецептором для IL-2. По своему действию он близок IL-2: активирует макрофаги, повышает синтез ими TNF- α , потенцируя действие последнего. IL-15 участвует в активации Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками, стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов в клетки-эффекторы, синтез цитокинов, иммуноглобулинов, защищает гепатоциты от апоптоза. IL-15 усиливает противоопухолевую активность Т-киллеров и NK-клеток, продукцию цитокинов CD4+лимфоцитами и может проявлять себя как хемоаттрактант для

Т-лимфоцитов. Продукция эндогенного IL-15 является одним из ключевых условий для синтеза INF- γ . На цитотоксических Т-лимфоцитах и NK-клетках экспрессируются рецепторы семейства MHC I класса, которые ингибируют их киллерную активность – киллинг-ингибирующие рецепторы (KIR). IL-15 способен влиять на экспрессию KIR. Кроме того, IL-15 способствует развитию Т-лимфоцитов и естественных киллеров вне вилочковой железы.

В настоящее время при глютен-чувствительной энтеропатии в патогенезе наиболее изучена роль IL-15, который сверхэкспрессирован как в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, так и в его эпителии (Di Sabatino et al., 2006). Mention et al. (2003) обнаружили, что IL-15 был представлен на поверхности энтероцитов, предполагая его роль в регулировании межэпителиальных лимфоцитов через контакт клетка-клетка. Полагают, что IL-15 активирует межэпителиальные лимфоциты (МЭЛ), которые начинают секретировать INF- γ и приобретают фенотип натуральных киллеров. Кроме того, было показано, что у больных глютен-чувствительной энтеропатией повышена экспрессия рецепторов к IL-15 (Bernardo et al., 2008).

У больных глютен-чувствительной энтеропатией ранний ответ после употребления глютен характеризуется высоким уровнем INF- γ , что обусловлено, вероятно, влиянием IL-18 и IL-15 (Leon et al., 2006).

Недавно Harris et al. (2008) установили, что глиадин, полученный из пшеницы, вызывает значительно большее образование IL-23, IL-1 β и TNF- α в культуре моноцитов, выделенных от больных глютен-чувствительной энтеропатией по сравнению с HLA-DQ2(+) здоровыми людьми, подтверждая роль IL-23 в патогенезе заболевания. Кроме того, авторами было показано, что один только IL-1 β вызывал секрецию IL-23. Полученные результаты позволяют предположить, что глиадин стимулирует секрецию IL-23 через индукцию сигнального пути IL-1, и впервые показали, что система IL-1 регулирует секрецию IL-23 у больных глютен-чувствительной энтеропатией.

По данным Fina et al. (2008), у больных глютен-чувствительной энтеропатией выражена экспрессия IL-21 в слизистой оболочке кишечника (рис. 5). При этом авторы убедительно показали, что IL-21 образуется исключительно CD4+ Т-клетками собственной пластинки кишечника, и нет никаких доказательств того, что МЭЛ могут быть также источником этого цитокина. Как известно, IL-21 выполняет важную роль в регуляции гемопоэза и иммунном ответе, влияет на развитие лимфоцитов. Он по своей биологической активности наиболее близок к IL-2 и IL-15. IL-21 способствует быстрому увеличению

Т-лимфоцитов, вызывает быстрое увеличение и созревание NK-клеток, а также быстрое увеличение популяции В-лимфоцитов-памяти. Полагают, что у больных глютен-чувствительной энтеропатией IL-21, который образуется CD4+ Т-лимфоцитами, в собственной пластинке под влиянием глютен опосредует через STAT1-Tbet синтез INF- γ (Meresse et al., 2008).

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что IL-21 обладает провоспалительной активностью, повышая CD4+ ответ Th1-лимфоцитов, стимулируя выделение металлопротеиназ фибробластами кишечника и энтероцитами, а также стимулируя выделение хемокинов CCL20 энтероцитами и таким образом привлекая дендритные клетки (Meresse et al., 2008). Кроме того, IL-21 способен синергично с IL-15 активировать CD8+ Т-лимфоциты, а также ингибировать способность CD4+ эффекторных клеток отвечать на CD4+CD25+ FoxP3+ Т-клетки. Одновременно IL-21 обладает противовоспалительной активностью, ингибируя созревание дендритных клеток и регулируя активность NKG2D рецепторов естественных киллеров (Meresse et al., 2008).

В последнее время появились новые факты о значимости сигнального пути Янус-киназы (Janus Kinases – JAK) и сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции (Signal Transducer and Activator of Transcription – STAT) в развитии глютен-чувствительной энтеропатии (рис. 6).

Как известно, JAK-STAT система передает информацию от внеклеточных пептидных сигналов через трансмембранные рецепторы непосредственно к промоторам генов-мишеней в ядре без участия вторичных мессенджеров (рис. 6). Передача внеклеточных сигналов происходит при этом на цитокиновые рецепторы. Цитокины, связываясь с этими рецепторами, могут активировать различные пути сигнальной трансдукции, включая митоген-активированный-протеин-киназный и фосфоинозитид-3'-киназный.

JAK-тирозинкиназы (Janus kinase) названы так благодаря присутствию в одной молекуле двух киназных доменов. Семейство JAK-тирозинкиназ в клетках является малочисленным и представлено только четырьмя JAK-белками: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2, которые были идентифицированы в начале 90-х годов. Вскоре после их открытия была установлена их функциональная роль в передаче сигналов от интерферонов и цитокинов.

JAK-тирозинкиназы способны фосфорилировать STAT-белки и ассоциированы с рецепторами цитокинов, но они неактивны пока (аналогично рецепторам факторов роста) рецепторы не агрегируют под действием цитокинов (Briscce et al.,

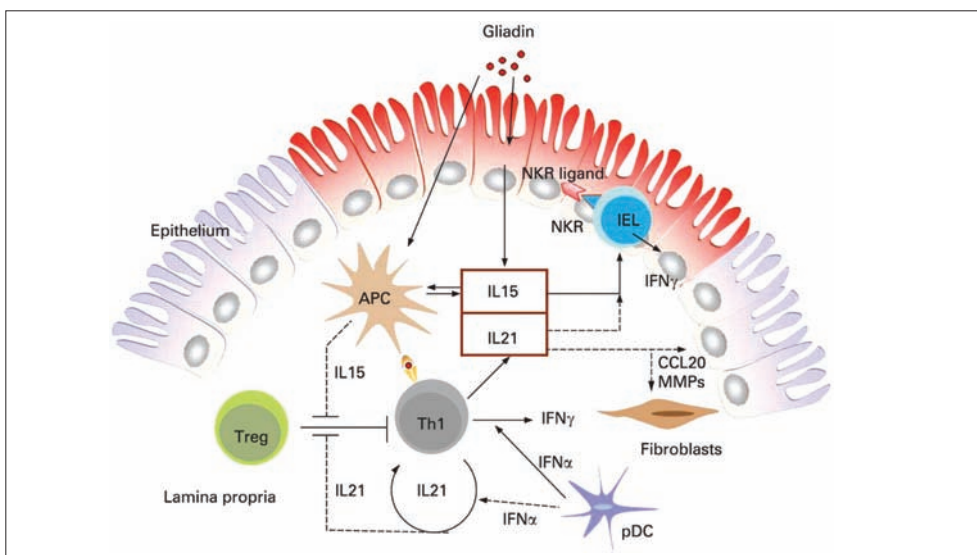


Рис. 5. Гипотетическая роль интерлейкинов (IL-15, IL-21) при глютен-чувствительной энтеропатии (Meresse et al., 2008)

APC – антигенпрезентирующие клетки; IEL – межэпителиальные лимфоциты; NKR – рецепторы естественных клеток-киллеров; pDC – плазматикоидные дендритные клетки; CCL20 – хемокины; MMPs – металлопротеиназы; INF – интерфероны; Treg – Т-лимфоциты-регуляторы; Th1 – Т-лимфоциты-хелперы 1 типа.

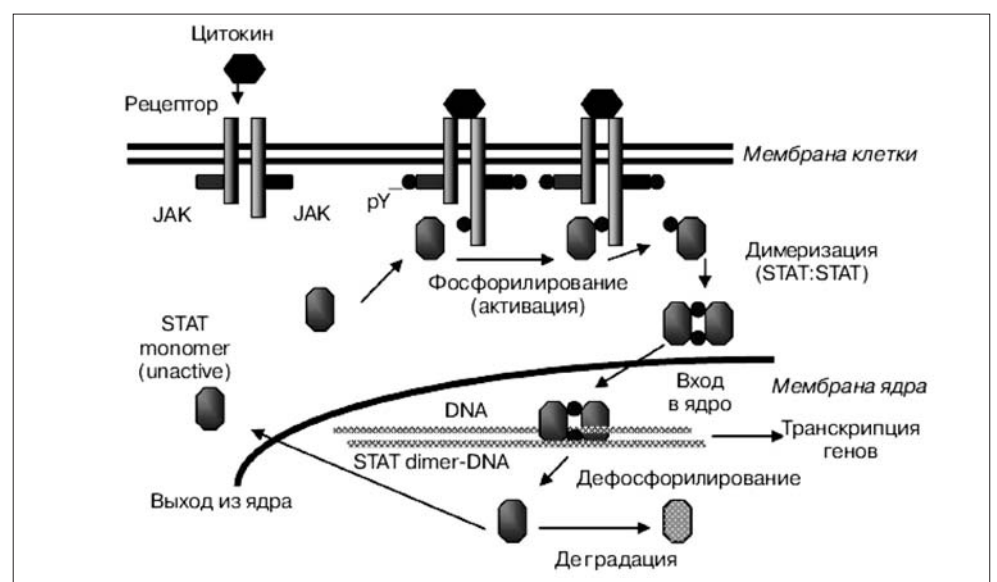


Рис. 6. Механизм трансдукции сигнала посредством активации STAT (Garrote et al., 2008)

1996). После агрегации происходит активация JAK за счет их трансфосфорилирования. Активированные JAK фосфорилируют множество тирозинов в цитоплазматической части рецепторов. К этим фосфотирозинам присоединяются молекулы белков STAT (Becker et al., 1998).

В настоящее время известно семь STAT белков: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b и STAT6 (Leonard, Lin, 2000). Они локализованы в цитоплазме. Большинство STAT белков состоят из 750 аминокислотных остатков и только STAT2 и STAT6 состоят из 850 аминокислотных остатков. Эти транскрипционные факторы были объединены в новое семейство, отличительными чертами которого считается наличие SH2 доменов и способность к фосфорилированию входящего в их состав тирозина. Тогда же был описан принцип функционирования этого сигнального пути. STAT белки находятся в цитоплазме в неактивном состоянии. После связывания цитокина с рецептором рецептор-ассоциированные JAK активируются и активируют STAT, создавая участок связывания для STAT белков, которые при этом димеризуются (рис. 6). Активированные STAT-димеры покидают рецептор и транслоцируются в ядро. В ядре они прямо связываются с ДНК в регуляторных районах генов-мишеней и активируют транскрипцию тех генов, которые должны индуцироваться данным цитокином (рис. 6). Этим достигается специфичность сигнализации, осуществляемой через разные рецепторы цитокинов (Leonard, Lin, 2000).

Недавно Garrote et al. (2008) в гомогенатах слизистой оболочки тонкого кишечника у больных глютен-чувствительной энтеропатией обнаружили повышенную экспрессию STAT1, STAT3 и STAT5b, хотя статистически мало значимую, а также IL-21 и IL-27.

результатом иммунопатологического процесса. При этом большую роль в патогенезе глютен-чувствительной энтеропатии играют МЭЛ.

Диагностика

В настоящее время для диагностики глютен-чувствительной энтеропатии у детей используют критерии, разработанные в 1990 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), а несколько позже, в 2004 г., Североамериканским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (NASPGHAN), которые были дополнены в 2006 г. специалистами Американской ассоциации гастроэнтерологов (AGA) (Walker-Smith et al., 1990; Hill et al., 2005; Rostom et al., 2006).

Несмотря на отсутствие патогномичных для глютен-чувствительной энтеропатии признаков, анамнез позволяет заподозрить заболевание, а комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование является следующим этапом диагностики. Основные симптомы – те, которые встречаются у 40% и более пациентов, остальные – дополнительные.

Как уже отмечалось ранее, типичная форма глютен-чувствительной энтеропатии проявляется в возрасте 6-24 месяцев гастроинтестинальными симптомами после включения в рацион продуктов, содержащих глютен (Hill et al., 2005).

У детей раннего возраста основными симптомами, которые наиболее типичны для глютен-чувствительной энтеропатии, являются хроническая диарея с изменением частоты и характера стула (обильный, зловонный, плохо отмывающийся, два и более раз в сутки), анорексия, тошнота, иногда рвота, увеличение окружности живота, рецидивирующие боли в животе, нарушение скорости роста,

сумеречного зрения, кожный зуд, рецидивирующий стоматит, гипопропротеинемические отеки, наличие у родственников сахарного диабета I типа, полиэндокринопатии, заболевания соединительной ткани и др.

Иммунологические методы. Для постановки диагноза глютен-чувствительной энтеропатии используют две группы иммунологических тестов. К первой группе относятся тесты, основанные на определении уровня антител к α -глиадину классов IgA и IgG, т.е. антиглиадиновые антитела (AGA). Ко второй группе относятся тесты, с помощью которых обнаруживают аутоантитела (то есть антитела, направленные против эндогенного антигена) – антиретикулиновые (ARA), антиэндомизимальные (АЕМА) и антиканевые трансглутаминазные (ТТГ) антитела (Hill, McMillan, 2006). Как известно, эндомизий – это соединительная ткань, расположенная между мышечными волокнами, а ретикулин – белок ретикулярных волокон, по составу близкий к коллагену. Особенно большое внимание в настоящее время уделяется определению антител класса IgA к тканевой трансглутаминазе (ТТГ) вследствие их высокой чувствительности и специфичности. Концентрация антител к тканевой трансглутаминазе остается повышенной на протяжении всей жизни пациента.

В таблице 2 представлены результаты оценки диагностической ценности иммунологических тестов при глютен-чувствительной энтеропатии у детей. Из представленных данных следует, что прогностичность положительных результатов при наличии повышенных титров IgG или IgA-антител к глиадину находится в пределах 20-100%, тогда как антител к тканевой трансглутаминазе – 91-99%. Это означает, что 91-99% детей, имеющих повышенный титр антител к тканевой трансглутаминазе, страдают глютен-чувствительной энтеропатией. При этом прогностичность отрицательного результата при отсутствии антител к тканевой трансглутаминазе колеблется в пределах 93-98% (табл. 2). Это означает, что в 93-98% случаев отрицательные результаты теста на повышенный титр антител к тканевой трансглутаминазе позволяют отвергнуть диагноз глютен-чувствительной энтеропатии у ребенка. Следует отметить, что высокие показатели прогностичности отрицательного результата являются непереносимым условием любого диагностического метода, направленного на выявление редкого заболевания, так как по условию большая часть обследуемых лиц не страдает данным заболеванием.

Показатели прогностичности отчасти зависят от характеристик валидности теста, т.е. от его чувствительности и специфичности. Действительно, чем чувствительнее тест, тем меньше вероятность того, что пациент, имеющий отрицательные диагностические результаты, страдает заболеванием, и, следовательно, тем выше прогностичность отрицательного результата. Аналогично, чем выше специфичность теста, тем меньше вероятность того, что у пациента с положительными диагностическими результатами отсутствует заболевание, т.е. тем выше прогностичность положительного результата. Однако нужно отметить, что прогностичность диагностического исследования при прочих равных условиях существенно образом зависит от распространенности распознаваемого заболевания (патологического состояния), которая не учитывается при расчете показателей чувствительности и специфичности. Это положение особенно актуально при диагностике относительно редких заболеваний, с чем сталкиваются исследователи при проведении скрининга.

Следовательно, в настоящее время не вызывает сомнения, что наиболее

информативным при диагностике глютен-чувствительной энтеропатии является определение антител к тканевой трансглутаминазе, в то время как наиболее доступным является определение IgG или IgA-антител к глиадину (Abdulkarim, Murray, 2003; Polanco, 2008). В случае определения AGA обязательна оценка двух подклассов антител (IgA и IgG), так как до настоящего времени методы определения перечисленных выше антител не являются унифицированными, единые нормативные значения не приводятся и могут быть получены из описания соответствующего диагностического набора реактивов.

Вместе с тем следует отметить, что при использовании иммунологических методов диагностики глютен-чувствительной энтеропатии имеются некоторые ограничения. В частности, диагностические возможности иммунологических методов ограничены у детей до 5-летнего возраста (Hill et al., 2005). Предполагается также более низкая чувствительность и специфичность метода у детей по сравнению со взрослыми (М.О. Ревнова, 2002). Иммунологические методы диагностики глютен-чувствительной энтеропатии информативны только в активный период заболевания. Кроме того, иммунологическая верификация диагноза глютен-чувствительной энтеропатии в случае соблюдения ребенком строгой безглютеновой диеты более 1 месяца затруднена. Следует отметить, что дети с глютен-чувствительной энтеропатией очень часто имеют низкий уровень IgA в сыворотке крови, и в этом случае оценка уровня IgA-AGA является недостоверной. Поэтому перед исследованием IgA-AGA рекомендуется провести определение уровня сывороточного IgA (М.О. Ревнова, 2002; Westberg et al., 2006).

Рентгенологическое исследование при глютен-чувствительной энтеропатии является дополнительным диагностическим методом. С его помощью выявляют в основном неспецифические изменения функционального состояния тонкой кишки в периоды обострения заболевания.

Однако у ряда больных рентгенологическое исследование может иметь существенное значение. Это определяется тем, что в большинстве случаев при глютен-чувствительной энтеропатии типично поражение верхних отделов тонкой кишки и отсутствие изменений в подвздошной кишке. Изменения тонкой кишки начинаются с постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки и захватывают в основном проксимальные отделы тощей кишки. Эти отделы кишки расширяются, тонус их снижается, в просвете появляется умеренное или значительное количество жидкости. Контуры кишки выпрямляются, становятся гладкими. Исчезает присущая тощей кишке зубчатость, обусловленная круговыми складками. Складки слизистой оболочки становятся редкими. Расстояние между ними увеличивается. Они укорачиваются, уплощаются. Все это типично для рентгенологических проявлений атрофии слизистой оболочки (А.И. Парфенов, 2002; Abdulkarim, Murray, 2003). В общем картина таких гипотоничных, туго заполненных контрастной взвесью петель тощей кишки с выпрямленными контурами напоминает слепок кишки, и рядом авторов описывается как симптом восковой фигуры или муляжа (рис. 7).

Таким образом, у больных глютен-чувствительной энтеропатией рентгенография тонкого кишечника характеризуется гипотонической дилатацией тощей кишки, грубыми и утолщенными складками слизистой оболочки, рельеф которой замыт, а также замедлением пассажа через тонкий кишечник бариевой взвеси.

Продолжение на стр. 26.

Таблица 2. Диагностическая ценность иммунологических тестов при глютен-чувствительной энтеропатии у детей (Farrell, Kelly, 2002; Hill, McMillan, 2006; Polanco, 2008)

Тесты	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %
IgG-антитела к глиадину	57-100	42-98	20-95	41-88
IgA-антитела к глиадину	53-100	65-100	28-100	65-100
IgA-антитела к эндомизию (метод ПИФ)	75-98	96-100	98-100	80-95
IgA-антитела к ретикулину	35-75	95	-	-
Антитканевые (морской свинки) трансглутаминазные антитела (ELISA)	90,2-98	94-95	91-95	96-98
Антитканевые человеческие трансглутаминазные антитела (ELISA)	93-98,5	98-99	99	93

Примечание. PPV – прогностичность положительного результата; NPV – прогностичность отрицательного результата; ПИФ – метод прямой иммунофлюоресценции; ELISA – метод твердофазного иммуноферментного анализа.

Известно, что белок STAT1 активируется IL-18 и IL-27, STAT3 – IL-6 и IL-23 или IL-27, а STAT5 связан с γ -цепью цитокинов (семейство IL-2, IL-9 или IL-21). Все они имеют сильную провоспалительную активность. При этом STAT4, как фактор транскрипции, активированный IL-12, оставался неизменным. Это указывает на то, что передача сигналов через IL-12 не вовлечена в патогенез глютен-чувствительной энтеропатии (Garrote et al., 2008).

Таким образом, в настоящее время большинство исследователей считают, что при глютен-чувствительной энтеропатии глютен, попадающий в кишечник, с помощью пептидаз расщепляется до пептидов, которые способны пересекать эпителиальный барьер кишечника. Это происходит в результате механизмов как внутриклеточного мембранного транспорта пептидов, так и из-за повышения проницаемости межклеточных плотных контактов. Повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника при глютен-чувствительной энтеропатии является

снижение массы тела и роста, мышечная слабость, раздражительность, беспокойный сон, изменения в поведении, анемия и гипопропротеинемия. Иногда наблюдаются кризы, которые проявляются водянистым стулом, значительным напряжением мышц брюшной стенки, дегидратацией, гипотонией, летаргией и сопровождаются глубокими электролитными нарушениями, включая выраженную гипокалиемию (Hill et al., 2005).

У детей более старшего возраста при глютен-чувствительной энтеропатии гастроинтестинальные симптомы включают наличие диареи, тошноты, рвоты, болей в животе и чувства распирания, потери массы тела и запоров (Hill et al., 2005).

Дополнительными признаками, указывающими на наличие глютен-чувствительной энтеропатии, могут быть частые ОРВИ (более 3 раз в год), стойкие запоры, повторяющиеся мышечные судороги, частые кровотечения из носа, нарушение менструальной функции, фолликулярный гиперкератоз, нарушение

В.Г. Майданник, член-корреспондент АМН України, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету ім. А.А. Богомольця, г. Київ

Глютен-чуттєвельна ентеропатія у дітей: сучасні погляди на патогенез і критерії діагностики

Продолжение. Начало на стр. 22.

При езофагогастродуоденоскопии у больных глютен-чувствительной энтеропатией отмечается атрофический дуоденит, еюнит, отсутствует перистальтика и складки (вид «трубы»), слизистая бледно-серого цвета, имеется отек и поперечная исчерченность, тонкий белый налет (симптом «иней»), подчеркнута лимфофолликулярная гиперплазия. При клинико-лабораторной ремиссии изменения



Рис. 7. Рентгенограмма тонкого кишечника с классическими признаками глютен-чувствительной энтеропатии: гипотоническая дилатация тонкой кишки, выпрямление контуров углов и увеличение содержания жидкости (Abdulkarim, Murray, 2003)

тощей кишки представлены как атрофический еюнит, с наличием мелких складок, вялой перистальтикой, плотная белая слизистая приобретает бледно-розовый цвет. Однако сохраняется ячеистость слизистой оболочки тощей кишки, налет на стенках, напоминающий «манную крупу», сосудистый рисунок слабо выражен. На фоне соблюдения антиглютенной диеты наблюдается уменьшение отека, налета; один из длительно наблюдающихся симптомов — поперечная исчерченность слизистой оболочки.

У больных с подозрением на глютен-чувствительную энтеропатию обязательно взятие биопсии слизистой оболочки двенадцатиперстной и/или тощей кишки с последующим гистологическим исследованием.

Морфологическая диагностика глютен-чувствительной энтеропатии основана на изменении слизистой оболочки постбульбарного отдела двенадцатиперстной и тощей кишки.

Для постановки диагноза непременным условием является ремиссия на фоне аглютеновой диеты, а также типичные гистологические изменения. При этом достаточный объем материала составляет от двух (диагноз в 90% случаев) до четырех (100% диагностика) кусочков. В предоставленном материале морфологи оценивают:

- состояние ворсин: атрофия или субатрофия (высота кишечных ворсин при заболевании не превышает 200 мкм при норме 270-300 мкм);
- состояние крипт: гипертрофия и увеличение глубины крипт-250-600 мкм;
- увеличение числа межэпителиальных лимфоцитов более 40 на 100 эпителиоцитов;

• усиление лимфо-плазмочитарной инфильтрации собственной пластинки.

Для оценки восстановления слизистой оболочки целесообразна повторная морфологическая оценка слизистой оболочки тощей кишки на фоне соблюдения диеты (через 3 и 6 мес). Оценивается показатель скорости прироста ворсин, который определяет течение болезни, эффективность проводимой терапии. Благоприятное течение определяется при 280 мкм/год, волнообразное — 50 мкм/год, торпидное — при отсутствии прироста.

К сожалению, гистологическое исследование имеет определенные диагностические ограничения. В частности, сходная гистологическая картина может наблюдаться при некоторых других заболеваниях (Abdulkarim, Murray, 2003), а восстановление слизистой оболочки на фоне соблюдения безглютеновой диеты может затруднять интерпретацию данных первичного гистологического исследования, если оно до назначения диеты не проводилось (С.М. Бельмер и соавт., 2004).

Видеокапсульная эндоскопия. Совершенно новым методом визуального исследования слизистой оболочки, который только начинает делать первые шаги в детской гастроэнтерологии, является видеокапсульная эндоскопия. Суть ее заключается в том, что изображение поверхности всех отделов желудочно-кишечного тракта фиксируется специальной видеокапсулой.

Проведенные исследования показали безопасность и высокую диагностическую эффективность видеокапсульной эндоскопии у детей в возрасте до 10 лет с латентно протекающими тонкокишечными расстройствами (Biagi et al., 2006; Hopper et al., 2007). По данным Spada et al. (2008), эндоскопическими маркерами глютен-чувствительной энтеропатии при видеокапсульной эндоскопии являются изменения слизистой оболочки тонкой кишки в виде фестончатости, мозаичности, микробугристости и уменьшения складчатости (рис. 8).

В таблице 3 представлены данные литературы о чувствительности, специфичности, а также прогностичности положительных и отрицательных результатов видеокапсульной эндоскопии при глютен-чувствительной энтеропатии. Представленные результаты свидетельствуют, что видеокапсульная эндоскопия имеет высокую чувствительность (в диапазоне 70-95,2%), которая значительно выше, чем при фиброэзофагогастродуоденоскопии. Кроме того, видеокапсульная эндоскопия обладает высокой специфичностью (в диапазоне 63,6-100%), а также высокой прогностичностью положительных и отрицательных результатов исследования, соответственно в пределах 96,5-100% и 71,4-88,9% (табл. 3). Это означает, что когда при видеокапсульной эндоскопии наблюдается атрофия ворсинок, то у больных имеется очень высокая вероятность наличия глютен-чувствительной энтеропатии. Однако относительно низкая прогностичность отрицательных результатов исследования предполагает, что нормальная картина слизистой оболочки тонкой кишки при видеокапсульной эндоскопии не позволяет окончательно исключить атрофию (Spada et al., 2008).

Таким образом, видеокапсульная эндоскопия является достаточно информативным методом диагностики глютен-чувствительной энтеропатии у детей.

Таблица 3. Диагностическая ценность видеокапсульной эндоскопии при глютен-чувствительной энтеропатии у детей

Авторы	Чувствительность, %	Специфичность, %	PPV, %	NPV, %
Petroniene et al., 2005	70	100	100	77
Biagi et al., 2006	90,5-95,2	63,6	100	77,8-87,5
Hopper et al., 2007	85	100	100	88,9
Rondonotti et al., 2007	87,5	90,9	96,5	71,4

PPV — прогностичность положительного результата; NPV — прогностичность отрицательного результата.

Однако при всех своих преимуществах, видеокапсульная эндоскопия имеет и недостатки. Главными ее недостатками являются невозможность взятия биопсии, отсутствие контроля за движением капсулы и невозможность проведения лечебных манипуляций, а также высокая стоимость процедуры. Кроме того, и это, вероятно, наиболее важное, видеокапсульную эндоскопию не рекомендуют применять у детей до 10-летнего возраста (Waterman, Eliakim, 2008).

В диагностике глютен-чувствительной энтеропатии используют **методы, характеризующие всасывательную функцию тонкой кишки.** Эти методы не патогномичны для больных глютен-чувствительной энтеропатией. Они характеризуют лишь степень нарушения всасывания в тонкой кишке (А.И. Парфенов, 2002).

Копрологический метод. При макроскопическом исследовании при

Таким образом, алгоритм обследования детей при подозрении на глютен-чувствительную энтеропатию должен включать определение титров IgA-антиэндомизимальных антител, IgG- и IgA-антител к тканевой трансглутаминазе или IgG- и IgA-антител к глиадину (при отсутствии возможности определения первых), а также уровень IgA в сыворотке крови, проведение гастродуоденоскопии с биопсией и гистологическим исследованием слизистой оболочки тощей кишки (или постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки), определение аллелей HLA-DQ2 и HLA-DQ8. К этому следует добавить, что Torres et al. (2007) даже считают определение HLA-DQ2 и HLA-DQ8 первым шагом к диагностике глютен-чувствительной энтеропатии. Кроме того, весьма информативной является видеокапсульная эндоскопия и рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с барием, которое позволяет

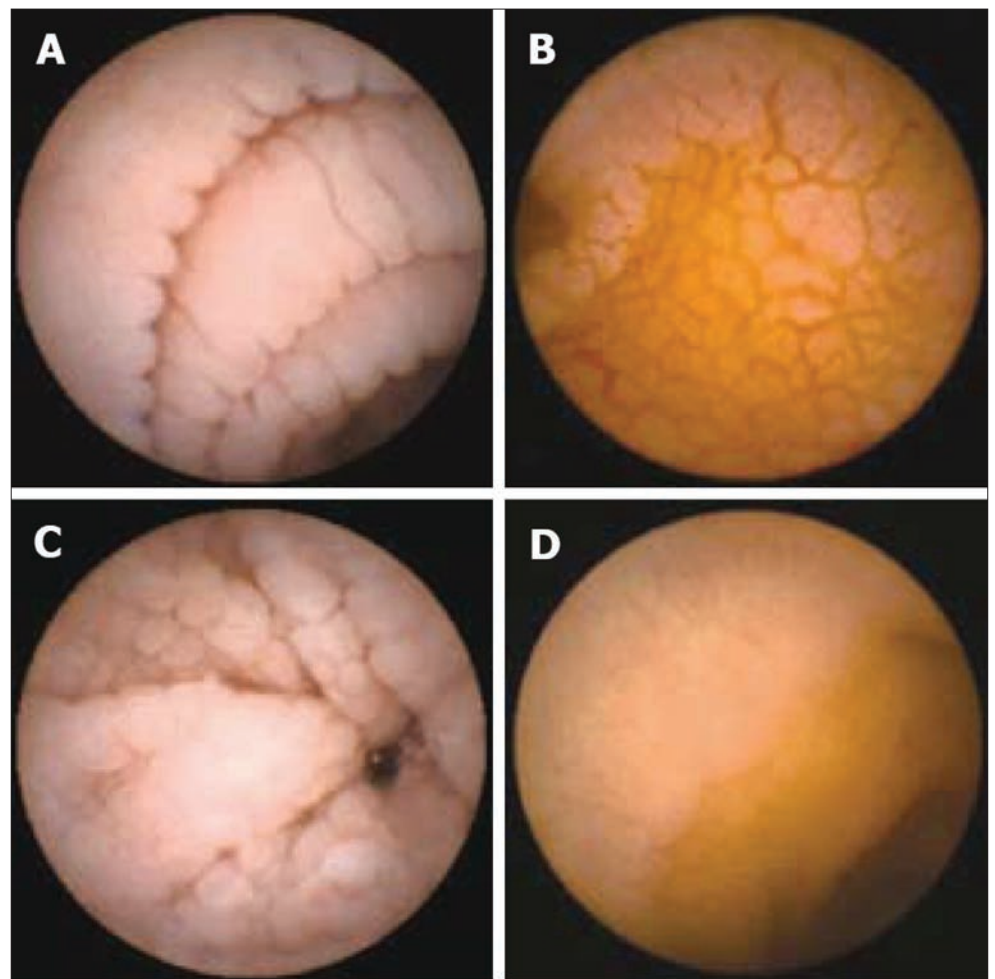


Рис. 8. Эндоскопические маркеры глютен-чувствительной энтеропатии при видеокапсульной эндоскопии: фестончатость (А), мозаичность (В), микробугристость (С) и уменьшение складчатости (D) слизистой оболочки тонкой кишки (Spada et al., 2008)

глютен-чувствительной энтеропатии, кал желто-коричневый или серо-желтый, редко оформленный, с непереваженными остатками пищи; микроскопические изменения характерны для стеатореи (наличие нейтрального жира или жирных кислот и мылов), наличие зерен крахмала, йодофильной флоры (В.Н. Турчина, Т.А. Табак, 2004). Для больных глютен-чувствительной энтеропатией характерна полифекалия со стеатореей в периоды обострения. Однако изменения в копрограмме, по мнению Abdulkarim и Murray (2003), не являются высокоспецифичными для глютен-чувствительной энтеропатии и поэтому их диагностическая ценность очень низкая.

уточнить состояние тонкой кишки. В литературе имеются предложения, в алгоритмах диагностики которых для обнаружения глютен-чувствительной энтеропатии у детей и взрослых не рекомендуется проводить биопсию при наличии типичных гастроинтестинальных признаков и высоких титров антиканевых трансглутаминазных антител. Однако в опубликованном недавно консенсусе (Fasano et al., 2008) эксперты Федерации международных обществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов обращают внимание на то, что для утверждения подобных рекомендаций необходимо проведение дальнейших исследований.