

# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Обследование пожилого пациента с ГЭРБ; повышение эффективности эрадикационной терапии; профилактика и лечение НПВП-энтеропатии

## НУТРИЦИОЛОГИЯ

Коррекция пищевого статуса у детей с детским церебральным параличом; нутритивная поддержка в предоперационном периоде

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Неалкогольная жировая болезнь печени в свете проблемы гепатитов; ремоделирование костной ткани у детей с гликогеновой болезнью



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Гладышев Д.В.**, д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Ефремов Е.А.**, д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, кафедра педиатрии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Иванов С.А.**, д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Логотова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Мишушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Федоскова Т.Г.**, д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Геппе Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

**Хасанов Р.Ш.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**PMJ**

№ 7, 2019

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

**директор**

А.М. Шутая

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**

Л.С. Ладенкова

**редактор-корректор**

Т.В. Дека

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка**

**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 265467

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,731

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

30.09.2019

Главный редактор номера — профессор Т.В. Строкова

# Содержание

## АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

### Индивидуализированный подход к обследованию пожилого пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

О.А. Денисова, М.А. Ливзан,

А.П. Денисов, О.А. Кун

2

### Методы повышения эффективности эрадикационной терапии

Г.Р. Бикбаева, В.А. Ахмедов,

Б.М. Мухамеджанов

6

### НПВП-энтеропатия — перспективы профилактики и лечения

Е.Н. Карева

11

## НУТРИЦИОЛОГИЯ

### Опыт коррекции пищевого статуса у детей с детским церебральным параличом: клиническое наблюдение

О.Н. Титова, Т.В. Строкова, Н.Н. Таран,

Е.В. Павловская, И.А. Матинян

16

### Цели нутритивной поддержки в предоперационном периоде

Н.Г. Арыкан, А.Е. Шестопапов, А.Е. Митичкин,

О.А. Варнавин, В.С. Васин, В.А. Лапин,

Г.Ф. Каюпова

22

## СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

### Неалкогольная жировая болезнь печени в свете проблемы гепатитов невыясненной этиологии у детей и подростков

А.Р. Рейзис

26

### Синдром раздраженного кишечника — взгляд врача-хирурга

С.Е. Каторкин, С.А. Быстров, О.Е. Лисин,

А.И. Безбородов, Е.В. Шестаков, А.А. Лисина,

А.В. Арустамян, Д.Е. Лисин

30

### Ремоделирование костной ткани у детей с печеночными формами гликогеновой болезни

Е.А. Васильева, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков,

М.Э. Багаева, Е.В. Павловская, А.И. Зубович,

И.В. Прохорова

34

## СОБЫТИЕ

### III Гастро-Саммит в рамках XXVII Всероссийского конгресса «Человек и лекарство» (8–11 апреля 2019 г.)

39



# Индивидуализированный подход к обследованию пожилого пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

К.м.н. О.А. Денисова, д.м.н. М.А. Ливзан, к.м.н. А.П. Денисов, О.А. Кун

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

## РЕЗЮМЕ

Несмотря на высокую распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пожилых, все еще не разработано общих подходов к диагностике данного заболевания, принимающих во внимание специфичность возрастных особенностей данной категории пациентов.

**Цель исследования:** оптимизация тактики ведения пациентов пожилого возраста с ГЭРБ на основе разработки индивидуализированного подхода к диагностике.

**Материал и методы:** в открытое когортное проспективное контролируемое исследование были включены 120 пациентов с ГЭРБ, распределенные на две идентичные по численности группы. Основная группа — лица в возрасте 60–86 лет (средний возраст  $68,2 \pm 2,7$  года), группа сравнения — пациенты 25–59 лет (средний возраст  $46,68 \pm 2,4$  года).

**Результаты исследования:** у пациентов старше 60 лет по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста уменьшается частота изжоги (60,2% против — 77,3%;  $p < 0,05$ ) при одновременном увеличении частоты ретростеральной боли (44,2% против 7,1% соответственно;  $p < 0,001$ ), дисфагии (16,8% против 3,9%;  $p < 0,05$ ) и кашля (56,1% против 12,5%;  $p < 0,001$ ). Более тяжелое течение ГЭРБ у лиц пожилого возраста обусловлено комплексом разнообразных факторов риска (табакокурения, мужского пола, избыточного веса и ожирения, дуоденогастрального рефлюкса, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, регулярного использования нитратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом и показателем общего времени  $pH < 4$  ( $r_{xy} = 0,420$ ,  $p < 0,05$ ), а также длительностью наиболее продолжительного рефлюкса ( $r_{xy} = 0,433$ ,  $p < 0,05$ ). При проведении альгинатного теста положительная проба определялась в 78,2% случаев у пожилых больных и в 75,2% случаев у пациентов молодого и зрелого возраста, что подтверждает возможность применения альгинатного теста в качестве раннего скринингового метода у пациентов с ГЭРБ.

**Заключение:** на основе полученных данных был разработан и внедрен индивидуализированный подход к обследованию больных с ГЭРБ, учитывающий возраст, соматический статус, а также наличие возможных предикторов, усугубляющих течение патологического процесса.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пожилые пациенты, индивидуализированный подход, диагностика, клинические особенности, альгинатный тест.

**Для цитирования:** Денисова О.А., Ливзан М.А., Денисов А.П., Кун О.А. Индивидуализированный подход к обследованию пожилого пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. РМЖ. 2019;7:2–5.

## ABSTRACT

Personalized approach for examination of an elderly patient with gastroesophageal reflux disease

O.A. Denisova, M.A. Livzan, A.P. Denisov, O.A. Kun

Omsk State Medical University

Nowadays, general approaches to the diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) have not yet been developed, taking into account the age characteristics specificity of patient's category, despite the high prevalence of this disease in the elderly patients.

**Aim:** to optimize the patient management tactics for elderly patients with GERD based on a personalized approach development to diagnosis.

**Patients and Methods:** an open cohort prospective controlled study included 120 patients with GERD, divided into two groups, identical in numerical structure. Treatment group: subjects aged 60–86 years (mean age  $68,2 \pm 2,7$  years). Control group: subjects aged 25–59 years ( $46,68 \pm 2,4$  years).

**Results:** the frequency of heartburn decreased in patients older than 60 years (60.2%), compared to young people (77.3%;  $p < 0.05$ ), during concurrent increasing of retrosternal pain (44.2% and 7.1%, respectively;  $p < 0.001$ ), dysphagia (16.8% and 3.9%;  $p < 0.05$ ) and cough (56.1% and 12.5%;  $p < 0.001$ ) incidences. The more severe GERD state in elderly patients was due to a complex of various risk factors (smoking, male sex, overweight and obesity, duodenogastric reflux, hiatal hernia, regular use of nitrates, angiotensin-converting enzyme inhibitors). A direct correlation was found between age and the total time index  $pH < 4$  ( $r_{xy} = 0.420$ ,  $p < 0.05$ ), as well as the duration of the most prolonged reflux ( $r_{xy} = 0.433$ ,  $p < 0.05$ ). When conducting an alginate test, a positive specimen was determined in 78.2% of cases in elderly patients, and in 75.2% of cases in young and mature patients, which confirms the possibility of using alginate test as an early screening method in patients with GERD.

**Conclusion:** based on the data obtained, the personalized approach to the examination of patients with GERD was developed and introduced, taking into account age, somatic status, as well as the possible predictors' presence that aggravate the pathological process course.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease (GERD), elderly patients, personalized approach, diagnosis, clinical features, alginate test.

**For citation:** Denisova O.A., Livzan M.A., Denisov A.P., Kun O.A. Personalized approach for examination of an elderly patient with gastroesophageal reflux disease. RMJ. 2019;7:2–5.

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Представители старшего поколения с медицинской и с социальной позиции являются плохо защищенной группой населения. Они в наибольшей мере подвержены воздействию многочисленных негативных факторов окружающей среды (социальная изолированность и др.), сочетание влияния которых во многих случаях осложняет течение заболеваний внутренних органов [1–4].

Одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта является гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Проблемы увеличения частоты гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) практически во всех возрастных группах вызваны разными причинами: увеличением среднего возраста населения и, соответственно, возрастанием площади кислотопродуцирующей зоны желудка, изменением характера питания, увеличением массы тела, снижением физической активности и др.

Однако, невзирая на значительное число современных научных трудов по данной тематике [5–11], до сих пор не разработано общих подходов к диагностике данного заболевания, принимающих во внимание специфичность возрастных особенностей у этой категории пациентов.

В большей части публикаций делается акцент на численном перевесе тяжелых форм эзофагитов [9, 10, 12–15], высокой встречаемости осложненного течения ГЭРБ у лиц пожилого возраста, утяжелении ассоциированной патологии ЛОР-органов и дыхательной системы, что вызвано, по мнению авторов, возрастными дегенеративными процессами, значительной изменчивостью клинических симптомов, поздним визитом к врачу и другими причинами [16]. Общее значение осложнений в сумме находится на уровне 14,5%, что в 2,5 раза превышает аналогичный показатель у пациентов моложе 60 лет (отношение шансов [ОШ] 2,77; 95% доверительный интервал: 1,60–3,94,  $p < 0,001$ ) [9].

Осложненное течение ГЭРБ закономерно сопровождается интенсивным падением уровня качества жизни и выраженным увеличением затраченных финансовых ресурсов, сокращением продолжительности жизни [17, 18]. Одновременно с этим в разных возрастных группах на первый план выходят особенности течения любой патологии.

С учетом всего вышесказанного большое значение для предупреждения развития осложнений у лиц старше 60 лет приобретает раннее распознавание ГЭРБ.

Так, нарушение способности слизистой оболочки пищевода к репарации обуславливает вялую эпителизацию эрозивно-язвенных повреждений, которые могут привести к возникновению жизненно опасных кровотечений [8]. Наряду с этим к наиболее важным осложнениям данного заболевания относят пищевод Барретта [19–21], аденокарциному [22] и ассоциированные психосоматические расстройства [11] на фоне длительного рецидивирующего течения ГЭРБ.

Целью исследования явилась оптимизация тактики ведения пациентов пожилого возраста с ГЭРБ на основе разработки индивидуализированного подхода к диагностике.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все пациенты, включенные в исследование, соответствовали следующим критериям включения:

- установленный диагноз ГЭРБ;
- подписанное информированное согласие;
- для женщин репродуктивного возраста — адекватная контрацепция.

Критериями исключения являлись:

- обострение язвенной болезни;
- злокачественное новообразование независимо от локализации;
- пищевод Барретта, стеноз пищевода;
- повышенная чувствительность или невосприимчивость к приему омепразола;
- низкая комплаентность;
- прием  $H_2$ -блокаторов, ингибиторов протонной помпы, прокинетиков за 10 дней до начала исследования;
- беременность.

В открытое когортное проспективное контролируемое исследование были включены 120 пациентов с ГЭРБ, распределенные на две идентичные по численности группы. В основную группу входили пожилые лица в возрасте 60–86 лет (58,0% мужчин, 42,0% женщин), в группу сравнения — лица молодого и зрелого возраста в возрасте от 25 до 59 лет (88,0% мужчин, 12,0% женщин). Средний возраст пожилых пациентов составил  $68,2 \pm 2,7$  года, пациентов молодого и зрелого возраста —  $46,68 \pm 2,4$  года.

Все пациенты, включенные в исследование, прошли развернутое обследование для подтверждения диагноза ГЭРБ. Алгоритм обследования представлен в таблице 1.

**Таблица 1.** Алгоритм диагностического обследования пациентов, включенных в исследование

Способ обследования	Полученные данные
<b>1. Клинический</b> 1.1. Опрос по стандартизированному опроснику с уточнением данных анамнеза заболевания 1.2. Объективное исследование	Определение степени выраженности ведущих симптомов ГЭРБ (слабая выраженность – 1 балл, средняя выраженность – 2 балла, значительная выраженность – 3 балла), их предполагаемой связи с факторами риска. Длительность болезни, особенность течения, лекарственный анамнез, сопутствующие патологии, табакокурение. Оценка индекса массы тела. Осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация общепринятым методом
<b>2. Инструментальный</b> 2.1. ФГДС 2.2. Суточная pH-метрия 2.3. Рентгенография пищевода и желудка 2.4. УЗИ органов брюшной полости	Изучение особенностей слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, оценка эрозий, язв, стриктуры пищевода. Оценка наличия, общего числа, характера, продолжительности эпизодов $pH < 4$ и $> 7$ в пищеводе, связи с жалобами, приемом пищи, лекарств, положением тела, табакокурением, контроль результативности лечения. Признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточности кардии. Признаки сопутствующих заболеваний (желчнокаменной болезни, панкреатита и др.)
<b>3. Фармакологический тест</b>	Альгинатный тест, который определяет наличие взаимосвязи между наличием изжоги и ГЭР, подтверждает наличие ГЭРБ в случае положительного результата

Диагноз ГЭРБ ставили на основании клинических данных, результатов эндоскопии, а также показателей суточной рН-метрии согласно Монреальским критериям диагностики и лечения заболевания [23], «Стандартам специализированной медицинской помощи при ГЭРБ», утвержденным приказом Минздрава России № 722н от 09.11.2012 г. [24], «Стандарту диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе ассоциированных с *Helicobacter pylori*» [25].

Пациенты, включенные в исследование, наряду с ГЭРБ страдали разнообразными заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной систем: ХОБЛ (в основной группе — 39,3%, в группе сравнения — 29%), ИБС (65% и 10% соответственно), артериальной гипертензией (68,3% и 41,7%), желчнокаменной болезнью (28,3% и 13,3%), стеатозом печени (15% и 15%), хроническим панкреатитом (58,3% и 35%), язвенной болезнью (31,7% и 26,7%) и др.

Для лечения сопутствующих заболеваний пациенты старше 60 лет получали комплексную терапию, включающую: нитраты (29,3%), блокаторы медленных кальциевых каналов (20,1%), β-блокаторы (35,3%), иАПФ (40,0%), статины (26,8%), антиагреганты (60,4%).

Для осуществления сравнительного анализа и уточнения основных закономерностей по основным показателям применялись критерий t Стьюдента, критерий соответствия  $\chi^2$  (хи-квадрат) Пирсона [26]. В качестве статистически значимых признаков выделялись те, по которым различия в исследуемых группах не превышали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования были получены новые сведения о значении влияния возраста на формирование и течение ГЭРБ. Мы установили, что у пожилых пациентов присутствуют клинические симптомы, как обусловленные принадлежностью к данной возрастной группе, так и не зависящие от возраста (табл. 2). Основные симптомы ГЭРБ — изжога (60,2% в основной группе и 76,6% в группе сравнения), регургитация (79,0% и 76,6% в основной группе и в группе сравнения соответственно) и отрыжка (74,1% в основной группе и 73,5% в группе сравнения) беспокоили пациентов во всех возрастных группах, что согласуется с научными данными [27–29].

Установлено статистически значимое уменьшение количества пациентов старше 60 лет с изжогой ( $p < 0,05$ ) при

одновременном увеличении лиц с ретростернальной болью (с 7,1% у молодых до 44,2% у пожилых;  $p < 0,001$ ), кашлем (с 12,5% до 56,1% соответственно;  $p < 0,001$ ) и дисфагией (с 3,9% до 16,8% соответственно;  $p < 0,05$ ).

Оказалось, что длительное рецидивирующее течение ГЭРБ у большей части лиц пожилого возраста способствует появлению множества разнообразных жалоб со стороны практически всех органов и систем: неприятные ощущения со стороны сердца (в основной группе — 85,2%, в группе сравнения — 41,2%;  $p < 0,001$ ), расстройства сна (в основной группе — 69,5% и в группе сравнения — 21,1%;  $p < 0,001$ ), головная боль (72,7% в основной группе и 37,2% в группе сравнения;  $p < 0,05$ ), слабость (67,6% в основной группе и 34,4% в группе сравнения;  $p < 0,05$ ).

Из потенциальных факторов, располагающих к формированию и прогрессированию ГЭРБ, стоит выделить курение (в основной группе — 64,2%, в группе сравнения — 38,9%), ожирение (49,7% в основной группе и 56,3% в группе сравнения), недостаточность кардиального сфинктера (60,4% в основной группе и 50,9% в группе сравнения), грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (32,2% и 27,2% у пациентов основной группы и группы сравнения соответственно).

Статистически значимое увеличение продолжительности наиболее длительного рефлюкса ( $c^2 = 4,6$ ;  $p < 0,05$ ) у 41,5% пациентов старше 60 лет сопровождалось более значительным по времени контактом рефлюксата со слизистой оболочкой пищевода, что субъективно выражалось появлением ретростернальной боли ( $r_{xy} = 0,742$ ;  $p < 0,05$ ), аритмии и тошноты ( $r_{xy} = 0,461$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные статистические данные убедительно показывают, что у пациентов пожилого возраста на фоне процессов старения изменяется типичная клиническая картина, а также кислотосекреторная функция желудка, что в конечном итоге сопровождается утяжелением течения ГЭРБ, препятствует стандартному алгоритму обследования.

Поэтому следующим шагом нашего исследования было проведение модификации стандартных подходов к диагностике ГЭРБ с учетом выявленных возрастных особенностей пожилых пациентов и создание индивидуализированной программы для данного контингента.

Первая ступень предложенного подхода — тщательный опрос пациента с уточнением характера жалоб и анамнеза с обязательным исключением следующих тревожных признаков: дисфагии, похудания, анемии, рвоты с примесью крови, мелены, ускорения СОЭ, лихорадки, которые требуют незамедлительного уточняющего обследования на предмет причины их появления.

Затем следует подробный анализ симптомов с упором на потенциальные внепищеводные проявления ГЭРБ. Как считает большая часть современных исследователей, они довольно часто тревожат пациентов старших возрастных групп [10, 30–32], их появление во многих случаях становится причиной визита к врачу, что в полной мере подтверждается полученными данными.

Так, оказалось, что 42,0% пожилых больных беспокоила ретростернальная боль, 56,1% — кашель. По данным амбулаторных карт, 39,1% таких пациентов с ГЭРБ с загрудинными болями одновременно страдали ИБС, а 40,8% — ХОБЛ. Исходя из этого, всем пациентам с ГЭРБ и жалобами на загрудинные боли необходимо исключить ИБС (консультация кардиолога, регистрация ЭКГ покоя, ЭКГ во время

**Таблица 2.** Выраженность клинических проявлений у больных ГЭРБ в баллах ( $M \pm m$ ) и %

Симптом	Основная группа		Группа сравнения		p
	$M \pm m$	%	$M \pm m$	%	
Изжога	1,7±0,154	60,2	2,4±0,162	77,3	<0,05
Отрыжка	2,2±0,164	74,1	2,3±0,171	73,5	>0,05
Регургитация	2,5±0,156	79,0	2,3±0,178	76,6	>0,05
Ретростернальная боль	2,5±0,155	44,2	1,9±0,162	7,1	<0,001
Кашель	2,1±0,168	56,1	1,3±0,098	12,5	<0,001
Дисфагия	1,2±0,116	16,8	0,7±0,053	3,9	<0,05

**Примечание.** 0 баллов — симптом отсутствует, 1 балл — слабая выраженность симптома, 2 балла — умеренная выраженность.  $M \pm m$  — среднее ± стандартная ошибка среднего.



проб с физической нагрузкой и т. д.) в связи с достаточным частым сочетанием ГЭРБ с данным заболеванием.

В свою очередь, при появлении кашля у пациентов с ГЭРБ следует провести дополнительное обследование для выяснения наличия или отсутствия ХОБЛ (рентгенография органов грудной клетки, спирография, консультация пульмонолога и др.), поскольку перечисленные заболевания требуют проведения специфической патогенетической терапии, а также могут являться одной из причин частых рецидивов ГЭРБ.

Дальнейшая последовательность действий предопределяется разновидностью начала ГЭРБ. Если у пациента дебют заболевания в молодом (18–44 года) или среднем возрасте (45–59 лет), то следует действовать согласно современным диагностическим стандартам [24, 25]. Однако если симптомы ГЭРБ впервые появились в возрасте 60 лет и старше, необходим особый, индивидуализированный подход, принимающий во внимание специфичность возрастных особенностей заболевания у данной категории пациентов. Лицам пожилого возраста с жалобами на изжогу на фоне обострения сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем затруднительно незамедлительное проведение ФГДС и суточной рН-метрии, которые являются стандартами диагностики ГЭРБ. В этом случае с целью скрининговой диагностики показано назначение альгинатного теста. Поскольку использование альгинатного теста практически не ограничено наличием противопоказаний, для его проведения не нужны особая квалификация, помещение и аппаратура, большие временные и финансовые затраты [33]. Прием препарата не сопровождается появлением системных побочных эффектов, что имеет особое значение с учетом полиморбидности большинства пациентов старших возрастных групп.

У пациентов пожилого возраста, включенных в наше исследование, положительный результат теста был получен в 78,2% случаев, у пациентов моложе 60 лет в 75,2% случаев соответственно. Все пациенты пробу перенесли удовлетворительно, непереносимости препарата не отмечалось.

Если изжога сохраняется, несмотря на прием альгината (результат пробы отрицательный), мы предлагаем проводить дальнейшее обследование с помощью опросника SF-36 и визуально-аналоговой шкалы для определения проявлений психической дезадаптации. Далее в случае подтверждения признаков психической дезадаптации необходима последующая консультация психиатра для определения показаний к должным методам лечения.

Если в результате клинического и инструментального обследования были установлены факторы высокого риска осложнений ГЭРБ, то в этом случае, невзирая на изжогу, рекомендуем незамедлительно назначить ФГДС, при наличии вероятных признаков грыжи пищеводного отверстия диафрагмы — рентгенографию пищевода и желудка.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования с целью повышения эффективности тактики ведения пожилых пациентов с ГЭРБ были проанализированы клинические особенности течения данного заболевания в разных возрастных группах, установлены причинно-следственные отношения между наиболее значимыми факторами риска и вариантом течения данного заболевания, выявлены при-

знаки многофакторного влияния возрастных изменений на формирование и специфику проявлений. На основе полученных данных был разработан и внедрен индивидуализированный подход к обследованию больных с ГЭРБ, учитывающий возраст, соматический статус, а также наличие возможных предикторов, усугубляющих течение патологического процесса.

## Выводы

Диагностика ГЭРБ у лиц пожилого возраста является сложной многогранной проблемой, затрагивающей интересы практических специалистов различных специальностей (гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики). Не случайно в настоящее время значительно возрос интерес к исследованиям, посвященным изучению специфики течения ГЭРБ в возрастном аспекте. Этот интерес в большей степени обусловлен растущей распространенностью данной патологии, объективными проблемами диагностики, не полной удовлетворенностью от результатов проведенной терапии и другими причинами [34], что заставляет вести активный поиск оптимальных подходов, учитывающих своеобразие возрастных изменений. Одним из возможных способов совершенствования тактики ведения пожилых пациентов является использование индивидуализированного подхода к обследованию данной категории пациентов.

## Литература

1. Ляпин В.А., Казаковцев В.П., Семенова Н.В. Особенности заболеваемости населения крупного промышленного города. Современные проблемы науки и образования. 2014;2:375. [Lyapin V.A., Kazakovtsev V.P., Semenova N.V. Features of the incidence of the population of a large industrial city. Modern problems of science and education. 2014;2:375 (in Russ.).]
2. Ляпин В.А., Степанов А.П., Абрамова И.А. Комплексные показатели заболеваемости населения города Омска. 20 лет системе обязательного медицинского страхования Омской области: достижения и перспективы. Сборник статей. Омск: Типография «Интел»; 2013. [Lyapin V.A., Stepanov A.P., Abramova I.A. Comprehensive indicators of the morbidity of the population of the city of Omsk. 20 years of the system of compulsory health insurance in the Omsk region: achievements and prospects. Digest of articles. Omsk: Intel Printing House; 2013 (in Russ.).]
3. Ливзан М.А., Денисова О.А. Особенности курации больных пожилого и старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Лечащий врач. 2015;8:36–40. [Livzan M.A., Denisova O.A. Features of curation of elderly and senile patients with gastroesophageal reflux disease. Attending doctor. 2015;8:36–40 (in Russ.).]
4. Кононов А.В., Ливзан М.А. Медицина, основанная на доказательствах, в практике клинического патолога. Сибирский Консилиум. 2002;2:18–22. [Kononov A.V., Livzan M.A. Evidence-based medicine in the practice of a clinical pathologist. Siberian Consilium. 2002;2:18–22 (in Russ.).]
5. Голованова Е.В., Лазебник Л.Б. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: особенности диагностики, клиники, лечения. Клиническая геронтология. 2016;22(1–2):31–36. [Golovanova E.V., Lazebnik L.B. Gastroesophageal reflux disease in the elderly: features of diagnosis, clinic, treatment. Clinical Gerontology. 2016;22(1–2):31–36 (in Russ.).]
6. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В. и др. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. Терапевтический архив. 2014;86(2):23–26. [Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Vasyutin A.V. et al. Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in the elderly: results of a 5-year prospective study. Therapeutic Archive. 2014;86(2):23–26 (in Russ.).]
7. Машарова А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых. Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2011;1:6–7. [Masharova A.A. Gastroesophageal reflux disease in the elderly. Effective pharmacotherapy in gastroenterology. 2011;1:6–7 (in Russ.).]
8. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Кислотозависимые заболевания и возраст. Consilium medicum. 2011;13(8):16–20. [Osipenko M.F., Bikbulatova E.A. Acid-dependent diseases and age. Consilium medicum. 2011;13(8):16–20. (in Russ.).]
9. Онучина Е.В., Брикова С.И., Беликова Ю.В., Гонтаренко С.С. Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых. Врач. 2015;6:54–58. [Onuchina E.V., Brikova S.I., Belikova Yu.V., Gontarenko S.S. Complications of gastroesophageal reflux disease in the elderly. Doctor. 2015;6:54–58 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Методы повышения эффективности эрадикационной терапии

К.м.н. Г.Р. Бикбавова, профессор В.А. Ахмедов, Б.М. Мухамеджанов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

## РЕЗЮМЕ

Ключевым направлением предупреждения возникновения злокачественных новообразований желудка в настоящее время является проведение эрадикационной терапии у пациентов, имеющих в анамнезе сведения о наличии признаков хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также других заболеваний, связанных с *Helicobacter pylori*. В статье освещены аспекты проблемы устойчивости этого возбудителя к различным антибиотикам, применяемым в схемах эрадикационной терапии в различных странах мира. На основании последних данных представлены основные правила, соблюдение которых повышает эффективность эрадикационной терапии: использование больших доз ингибиторов протонной помпы; определение чувствительности к антибактериальному препарату, если он применялся ранее; а также смена ранее использовавшейся схемы эрадикационной терапии. Отмечено, что в регионах с высокой устойчивостью к антибактериальным препаратам или после неудачного применения тройной схемы с кларитромицином/левофлоксацином, а также у пациентов, имеющих в анамнезе данные о применении макролидов и хинолонов, наиболее оптимальной схемой лечения является квадротерапия с висмутом. Тройная схема терапии кларитромицином рекомендована пациентам с низкой резистентностью к данному препарату (<15%), при этом продолжительность лечения должна быть увеличена до 14 дней. Применение последовательной схемы в настоящее время настоятельно не рекомендуется.

**Ключевые слова:** эрадикационная терапия, *Helicobacter pylori*, антибиотикорезистентность, повышение эффективности.

**Для цитирования:** Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Мухамеджанов Б.М. Методы повышения эффективности эрадикационной терапии. РМЖ. 2019;7:6–10.

## ABSTRACT

Improvement methods of eradication therapy effectiveness

G.R. Bikbavova, V.A. Akhmedov, B.M. Mukhamedzhanov

Omsk State Medical University

Currently, an eradication therapy conducting is a crucial way of stomach malignant tumors prevention in patients having a history with signs of chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer, as well as other diseases associated with *Helicobacter pylori*. The article deals with the aspects of this causative agent resistance to various antibiotics used in eradication therapy regimens around the globe. Based on the latest data, the main rules that will contribute to the eradication therapy effectiveness are presented: application of proton pump inhibitors large doses; sensitivity determination to the antibacterial drug, if it was used previously; shift of the previously used eradication therapy regimen. It was noted that the most optimal regimen is quadruple therapy with bismuth in regions with high resistance to antibacterial drugs or after unsuccessful triple regimen application with clarithromycin/levofloxacin, as well as in patients having in history the data on the macrolides and quinolones use. The triple regimen with clarithromycin is recommended in patients with a low resistance to this drug (<15%), while treatment duration should be increased up to 14 days. The sequential regimen application is currently not actively recommended.

**Keywords:** eradication therapy, *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, effectiveness improvement.

**For citation:** Bikbavova G.R., Akhmedov V.A., Mukhamedzhanov B.M. Improvement methods of eradication therapy effectiveness. RMJ. 2019;7:6–10.

## ВВЕДЕНИЕ

Основой профилактики злокачественных новообразований желудка является проведение эрадикационной терапии у пациентов, имеющих в анамнезе хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, а также другие заболевания, связанные с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [1].

Следует признать, что появление штаммов *H. pylori*, резистентных к антибактериальным препаратам, становится достаточно распространенной тенденцией в медицинской практике, поэтому возникает необходимость разработки алгоритма повышения эффективности использования противомикробных средств и снижения риска развития фатальных осложнений.

Представленный вопрос на текущий момент является очень актуальным, что подтверждается результатами исследований. *H. pylori* считается одним из самых распространенных возбудителей хронических инфекций у человека. Частота встречаемости данной инфекции у населения развитых стран Европы и Северной Америки — 30–35%, Восточной Европы и Латинской Америки — 40–70%, развивающихся стран Азии и Африки — 85% [2].

В клинической практике при подозрении на инфицирование *H. pylori* у больных с наличием факторов риска и отягощенным анамнезом и планировании антихеликобактерной терапии следует учитывать профилактический эффект эрадикации относительно формирования некар-



диального рака желудка и ее диагностическое значение [3]. Известными на данный момент факторами, понижающими эффективность эрадикационной терапии, являются: избыточная масса тела, сахарный диабет, курение, повторные курсы антибиотикотерапии за последний год [4].

## АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ *H. PYLORI*

Существует множество антибактериальных препаратов, к которым чувствителен *H. pylori*. Это  $\beta$ -лактамы, макролиды, тетрациклины, фторхинолоны, рифамицины, амфениколы, аминогликозиды, нитрофураны и другие лекарственные средства [5]. Но применение многих антибиотиков лимитировано из-за наличия выраженных побочных эффектов (панцитопения у хлорамфеникола, особенность метаболизма и нефротоксичность у аминогликозидов) [6].

Процентное соотношение резистентных штаммов *H. pylori* к противомикробным средствам изменяется в разных географических регионах. Это привело к невозможности использования общей стандартизированной схемы эрадикации [7, 8]. Существенный вклад в вариабельность существующей картины устойчивости к антибактериальным препаратам вносит перемещение людей (миграция) как в границах одного административно-территориального образования, так и за пределы страны. Особую роль в возникновении невосприимчивости *H. pylori* играет частое неоправданное использование противомикробных средств для лечения прочих инфекционных заболеваний. В частности, применение кларитромицина для лечения заболеваний органов дыхания и метронидазола при протозоозах повысило первичную невосприимчивость возбудителя к данным антибиотикам среди людей во многих странах мира [9, 10].

Показатель резистентности к кларитромицину и метронидазолу среди популяции вносит весомый вклад в возможность использования той или иной схемы эрадикационной терапии. Вместе с тем невосприимчивость к кларитромицину, по мнению многих исследователей, играет более важную практическую роль, чем невосприимчивость к метронидазолу [11].

## КЛАРИТРОМИЦИН

В течение многих десятилетий кларитромицин входит в состав основных схем эрадикационной терапии. В основе механизма действия данного препарата лежит ингибирование синтеза белка на бактериальной рибосоме, что впоследствии влечет за собой ее связывание и замедление активности [12].

Резистентность *H. pylori* к кларитромицину обусловлена точечными хромосомными мутациями в регионе, кодирующем пептидил-трансферазу в V домене 23 субъединицы рибосомальной РНК [13].

Показатель устойчивости к кларитромицину варьирует от 5,46% до 30,8% в зависимости от региона. В Европе самая низкая устойчивость к кларитромицину была зарегистрирована в Норвегии (5,9%), а самая высокая — в Испании (32,01%) и Португалии (42,35%). Европейские исследования показали, что устойчивость *H. pylori* снизилась с 36,65% в 2009 г. до 24,38% в 2014 г. В Азии высокая частота устойчивости к кларитромицину была зарегистрирована в Индии (58,8%) и Китае (46,54%), тогда как самый низкий показатель был обнаружен в Малайзии (2,4%). В Азии наблюдается рост резистентности к кларитромицину — с 15,28%

**Таблица 1.** Уровень антибиотикорезистентности к кларитромицину в России в 2012 г.

Город	Метод	Число штаммов	Кларитромицин, %	Ссылка
Москва	ПЦР	74	14,5	Лазебник Л.Б. [16]
Санкт-Петербург	ДДМ, Бак	26	36,7	Саблин О.А. [17]
Новосибирск	ПЦР	50	6	Осипенко М.Ф. [11]
Казань	ПЦР	70	12,9	Абдулхаков Р.А. [18]

**Примечание.** Бак – бактериологический метод исследования; ДДМ – диско-диффузионный метод; ПЦР — полимеразная цепная реакция.

в 2009 г. до 32,46% в 2014 г., это, вероятно, связано с более частым применением макролидов [14].

Уровень резистентности *H. pylori* к кларитромицину в Российской Федерации приближается к 20%. Но при этом в некоторых регионах, в частности в Ленинградской области, показатель выявленных резистентных штаммов *H. pylori* уже на данный момент превосходит средний показатель по РФ (табл. 1) [15, 16].

## МЕТРОНИДАЗОЛ

Метронидазол действует на микроорганизм путем восстановления электронов и последующего структурного повреждения ДНК нитроанионными радикалами ( $\text{NO}_2$ ) [12].

Механизмы формирования резистентности связаны с множеством факторов. К ним относятся снижение всасывания и повышение элиминации лекарственного вещества, увеличение активности ферментов, ответственных за репарацию ДНК бактериальной клетки, увеличение кислороднейтрализующей способности (мутации в генах *rdxA* и *ftxA*) и снижение антибиотической активации, являющееся результатом изменений функции ферментных систем [13, 19].

Общая устойчивость к метронидазолу наблюдается в 47,22% случаев по всему миру. В порядке убывания: в Африке — 75,02%, в Южной Америке — 52,85%, в Азии — 46,57%, в Европе — 31,19%, в Северной Америке — 30,5%. В развитых странах около 30% штаммов *H. pylori* устойчивы к метронидазолу, тогда как в развивающихся странах частота резистентности очень высока. Эта связь между устойчивостью к метронидазолу и уровнем социально-экономического состояния, возможно, обусловлена использованием препаратов группы нитроимидазолов в лечении гинекологических, стоматологических и паразитарных инфекционных заболеваний [14]. Сопоставление результатов показало, что устойчивость к метронидазолу в странах Азии, Европы и Северной Америки значительно не изменилась, а в странах Африки растет (с 51,3% в 2010 г. до 85% в 2013 г.). Кроме того, устойчивость к метронидазолу в 2014 г. оставалась примерно на том же уровне, что и в начале 2009 г. в Европе. Так, в соответствии с последними рекомендациями, использование метронидазола в комплексе с амоксициллином одобрено в качестве первой линии терапии в странах Азии, Европы и Северной Америки, но не у пациентов в странах Африканского континента [8].

В Российской Федерации показатель резистентности с конца XX в. существенно не менялся, составив на 2005 г. порядка 55% [20].

## АМОКСИЦИЛЛИН

Амоксициллин является самым распространенным антибактериальным препаратом, который чаще всего ис-

пользуется в качестве основного компонента всех эрадикационных схем («Маастрихт-V») [21]. Этот аминопенициллин из группы  $\beta$ -лактамовых антибиотиков имеет широкий спектр действия.

Амоксициллин действует на *H. pylori* путем подавления образования пенициллинсвязывающих протеинов в клеточной стенке микроорганизма. Снижение синтеза пептидогликана приводит к замедлению роста и в итоге к гибели бактериальной клетки [12].

Резистентность к аминопенициллинам формируется в результате мутации в гене *pbp1A* и изменения проницаемости мембран и ионных насосов [7, 12, 13].

Первые штаммы, резистентные к амоксициллину, были получены М.Р. Dore в 1997 г., но устойчивость оказалась не длительной и исчезла после их заморозки и последующей рекультивации [22].

Частота устойчивости к амоксициллину значительно отличается в Азиатском регионе: в пределах от 0% в Малайзии, Тайване и Вьетнаме до 72,5% в Индии. Уровень устойчивости к амоксициллину в Африке составляет 40,87%. Распространенность устойчивости к амоксициллину в странах Европы и Северной Америки низкая: от 0% в некоторых регионах, таких как Финляндия, Германия, Норвегия и Польша, 1,4% в Испании до 2% в США. Это связано с государственной политикой, ограничивающей использование антибиотиков при инфекционных заболеваниях в странах Европы и Северной Америки. Резистентность *H. pylori* к амоксициллину особенно возрастает в Азии и Южной Америке, где данный препарат можно получить без рецепта. По последним данным, в ЮАР, Индии, Нигерии и Колумбии зарегистрирована резистентность *H. pylori* к амоксициллину на уровне 97,5, 72,5, 66 и 20,5% соответственно [14].

В Российской Федерации амоксициллин-резистентные штаммы *H. pylori* не выявлены [23, 24].

## ТЕТРАЦИКЛИН

Тетрациклин относится к антибактериальным препаратам бактериостатического и широкого спектра действия, который активен в отношении *H. pylori*. Механизм действия основан на обратимом ингибировании синтеза белка на 30 субъединице бактериальной рибосомы (формирование блока слияния комплекса аминоацил-тРНК с иРНК-рибосом) [25].

Резистентность формируется в результате трех непрерывных мутаций нуклеотидов в гене 16 субъединицы рибосомальной РНК [26].

Среди 4 наиболее используемых противомикробных средств резистентность к тетрациклину была самой низкой. Процентное соотношение резистентных штаммов *H. pylori* к тетрациклину в мире составляет около 11,7%. Общий уровень устойчивости к тетрациклину не изменяется в Южной Америке и Северной Америке (резистентность отсутствовала), в то время как в Африке она была относительно высокой (50%). В Азии резистентность отсутствовала в Таиланде и была на очень низком уровне в Китае (0,6%) и Южной Корее (0,01%). Повышенные значения резистентности были обнаружены в Индии (53,8%) и Иране (11,7%). Распространенность устойчивости к тетрациклину остается очень низкой (менее 7,4%) в большинстве регионов мира, за исключением Африки. Сравнение данных показало, что устойчивость к тетрациклину в мире снижалась с 26,85% в 2009 г. до 6,11% в 2014 г. [27]. В России штаммы *H. pylori*, резистентные к тетрациклину, не выявлены [23].

## ЛЕВОФЛОКСАЦИН

Левифлоксацин представляет собой фторхинолон III поколения. Механизм действия данного препарата основан на ингибировании жизненно необходимых микроорганизму ферментов, а именно ДНК-гиразы, топоизомеразы II и IV типа. Процессы ферментативного подавления приводят к деструкции ДНК и замедлению репликативной функции бактериальной клетки [12].

Резистентность к данной группе препаратов формируется в результате точечных мутаций в гене *gyrA* (позициях 87, 88, 91), что в итоге приводит к структурным изменениям отдельных субъединиц бактериальной ДНК-гиразы [8, 12].

Наличие выраженной резистентности к фторхинолонам имеет в настоящий момент большое практическое значение, которое впоследствии может привести к понижению эффективности эрадикационных схем с участием лекарственных средств данной группы на 40–50% [28].

Устойчивость возбудителя к левифлоксацину во всем мире низкая (<19%). Уровень распространенности выше в Азии (25,28%) и Южной Америке (21,23%) по сравнению с Африкой и Европой (менее 15%). Частота резистентности к левифлоксацину сильно варьирует в Азиатском регионе: около 57% в Японии, 24,55% в Южной Корее, 5,3% в Иране и 2,6% в Малайзии. Кроме того, уровень устойчивости к левифлоксацину изменчив и в странах Европы: от 7% до 33,9%. Показатель резистентности к левифлоксацину, по-видимому, повсеместно растет — с 4,25% в 2009 г. до 17,55% в 2014 г. [14].

Из-за резкого увеличения устойчивости к кларитромицину левифлоксацин использовали в качестве альтернативы кларитромицину в некоторых схемах лечения. Но частое использование хинолонов при инфекциях мочевыводительной системы увеличило частоту возникновения устойчивости к ним *H. pylori* в мире [8]. Поэтому использование левифлоксацина в качестве терапии первой линии обычно не рекомендуется. Его необходимо использовать в качестве препарата второй линии или после отказа от кларитромицина и/или режима на основе метронидазола [14].

## РИФАБУТИН

Рифабутин структурно связан с группой рифамицинов и обладает потенциальной эффективностью в отношении *H. pylori* [29]. Механизм действия данного препарата основан на ингибировании *b*-субъединицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы *H. pylori*, кодируемой геном *groV*. Хромосомные мутации в гене *groV* приводят к формированию резистентности [8]. Рифабутин обычно используют для лечения микобактериальных инфекций, поэтому вторичная резистентность *H. pylori* к рифабутину в настоящее время не наблюдается у здоровых людей. В настоящее время исследования устойчивости к рифабутину *H. pylori* недостаточно обширны. В Южной и Северной Америке, Африке исследования не проводились в течение последних 6 лет. Уровень устойчивости к рифабутину выше в Азии (12,45%), чем в Европе (1%). Частота устойчивости к рифабутину в азиатских странах колеблется от 28,6% в Иране до примерно 7% в Китае и Малайзии [14].

## ФУРАЗОЛИДОН

Фуразолидон представляет собой дешевый синтетический нитрофуран с широким спектром антибактериального действия, обычно используемый для лечения бактериальных и протозойных инфекций. Данный препарат

используют в качестве возможной альтернативы в регионах с высокой резистентностью к метронидазолу (Китай и Южная Америка) [30]. Однако некоторые исследователи обнаружили, что схемы лечения с фуразолидоном показывают низкую эффективность и значительно повышают риск развития осложнений [31].

Исследования резистентности *H. pylori* к фуразолидону широко не проводились, но имеются некоторые данные о повышении устойчивости в Азии (13,8%). При этом резистентность в различных странах Азии значительно различается: от 61,4% в Иране до 16,8% в Китае и 13,8% в Индии [14].

## Методы повышения эффективности эрадикационной терапии

Для оптимизации лечения инфекции *H. pylori* следует принять во внимание три основных момента:

- использование высоких доз ингибиторов протонной помпы (ИПП);
- необходимость определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальному препарату, если он применялся пациентом ранее для лечения другой патологии;
- исключение повторения ранее использовавшегося антимикробного режима.

### Использование высоких доз ИПП

Согласно международным рекомендациям необходимо использовать ИПП в стандартной дозе 2 р./сут для повышения эффективности противомикробной терапии [32].

Систематический обзор и метаанализ РКИ продемонстрировали значительно более высокие показатели эрадикации *H. pylori*, когда стандартную дозу ИПП (омепразол 20 мг, эзомепразол 40 мг, пантопразол 40 мг, лансопразол 30 мг, рабепразол 20 мг) назначали 2 р./сут. Это объясняется более значительным снижением бактериальной нагрузки *H. pylori* при высоких значениях внутрижелудочного pH [33].

Кроме того, высокие дозы ИПП увеличат вероятность эрадикации у пациентов с полиморфизмом CYP2C19. По последним данным, более половины жителей Европы и Северной Америки являются «быстрыми» метаболиторами ИПП [34].

### Определение чувствительности

Если пациент с инфекцией *H. pylori* использовал ранее макролиды или хинолоны для лечения инфекции мочевыводящих или дыхательных путей, существует высокая вероятность того, что *H. pylori* стал устойчивым к данным антибиотикам [35]. Поэтому необходимо проводить определение чувствительности *H. pylori* к антибактериальному препарату, использование которого планируется. В связи с наличием потенциально резистентных штаммов *H. pylori* у вышеуказанных пациентов следует избегать тройной терапии, содержащей кларитромицин и левофлоксацин [32, 36].

### Изменение антимикробного режима

Общее правило эмпирического лечения любых инфекционных заболеваний состоит в том, чтобы не допустить повторного применения определенного антибиотика. Метаанализ 8 исследований показал более низкий уровень эрадикации *H. pylori* (46%) после повторной тройной терапии с кларитромицином [37]. Поэтому необходимо избегать повторения одного и того же антимикробного режима в лечении инфекции *H. pylori*.

## Терапия первой линии

### Кларитромицин-содержащая тройная терапия более 7 дней

Систематический обзор и метаанализ 45 РКИ, включающих в общей сложности 7722 пациента, показали, что 14 дней являются оптимальной продолжительностью тройной терапии, содержащей кларитромицин (ИПП, кларитромицин, амоксициллин или метронидазол/тинидазол) [38]. Частота эрадикации повысилась по сравнению с 7-дневной терапией (81,9% и 72,9% соответственно). С другой стороны, увеличение продолжительности с 7 до 10 дней принесло лишь небольшую пользу в плане темпов эрадикации (75,7% против 79,9%).

### Квадротерапия без препарата висмута

Квадротерапия без препарата висмута включает в себя ИПП и 3 антибиотика — кларитромицин, амоксициллин и метронидазол/тинидазол. Существует 2 варианта данной терапии: последовательная терапия, когда 3 антибиотика дают последовательно — амоксициллин в течение 5 дней, а затем его заменяют кларитромицином и метронидазолом в течение дополнительных 5 дней; или 3 антибиотика назначают одновременно.

В последнем большом РКИ оценивали эффективность 10-дневной последовательной терапии по сравнению с 14-дневной кларитромицин-содержащей тройной терапией [39]. При этом были получены следующие результаты: оба режима достаточно хорошо действовали на кларитромицин-чувствительные штаммы, показав уровень деконтаминации выше 90%, тогда как эффективность обеих схем значительно снизилась ( $\leq 70\%$ ), когда штаммы *H. pylori* были резистентны к кларитромицину.

Недавний систематический обзор и метаанализ, включивший 8 РКИ и 3831 пациента, не показал преимуществ эффективности последовательной терапии по сравнению с 14-дневной кларитромицин-содержащей тройной терапией в качестве первой линии эрадикации *H. pylori* (уровень эрадикации 81,4% для последовательной терапии и 80,3% для 14-дневной тройной терапии) [40].

С другой стороны, эффективность комбинированной терапии одновременно 3 антибиотиками, по-видимому, не зависит от резистентности к кларитромицину, обеспечивая высокий уровень эрадикации *H. pylori* (80%) у пациентов со штаммами, устойчивыми к данному антибиотику [32].

Такая терапия также эффективна при наличии резистентности *H. pylori* к метронидазолу. В прямом сравнительном исследовании (head-to-head) одновременная квадротерапия 3 антибиотиками продемонстрировала значительный уровень эрадикации (97%) у пациентов со штаммами, резистентными к метронидазолу, тогда как последовательная терапия показала более низкий показатель эрадикации (79%) у таких пациентов [40].

Однако при наличии штаммов *H. pylori* с двойной резистентностью к кларитромицину и метронидазолу одновременная квадротерапия показала более низкую эффективность. Уровень эрадикации, определенный в РКИ региона с высокой двойной резистентностью, составил 75% [40].

### Висмут-содержащая квадротерапия

Данная схема включает в себя ИПП, тетрациклин, метронидазол и соль висмута [32]. В прошлом этот режим использовали лишь как терапию второй линии, однако



висмут, добавленный в качестве 4-го компонента, сделал квадротерапию по-настоящему сильным оружием против резистентных штаммов *H. pylori* [7].

Как ожидалось, этот режим оказался очень эффективным у внушаемых пациентов. В многоцентровом РКИ оценивали эффективность квадротерапии с висмутом и 14-дневной кларитромицин-содержащей тройной терапии в качестве первой линии эрадикационной схемы [38]. По результатам исследования, квадротерапия с висмутом продемонстрировала высокий уровень эрадикации по сравнению с кларитромицин-содержащей тройной терапией (90,4% против 83,7%), а также несколько лучшие результаты, чем одновременная квадротерапия с 3 антибиотиками (85,9%).

Висмут-содержащая квадротерапия эффективна в отношении штаммов, резистентных к кларитромицину (уровень эрадикации 89%) и штаммов с двойной устойчивостью (к кларитромицину и метронидазолу) — уровень эрадикации 94%. Данное исследование также подтвердило, что устойчивость к кларитромицину влияет на эффективность 14-дневной тройной терапии (уровень устойчивости 48%). При двойной устойчивости возбудителей к кларитромицину и метронидазолу эффективность одновременной квадротерапии с 3 антибиотиками значительно снижается (уровень эрадикации 59%).

## ТЕРАПИЯ ВТОРОЙ ЛИНИИ И «ТЕРАПИЯ СПАСЕНИЯ»

При безуспешности эмпирической терапии первой линии необходимо использовать тройную терапию с левофлорксацином или квадротерапию с висмутом (рис. 1) [32]. Два недавних метаанализа показали, что данные схемы имеют практически сходные показатели эрадикации в качестве терапии второй линии. В первом метаанализе 25 РКИ оценивали исходы после применения левофлорксацин-содержащей тройной терапии. Уровень эрадикации составил 74,5%. Анализ 38 РКИ показал эффективность квадротерапии с висмутом в качестве терапии второй линии. В данном случае показатель эрадикации составил 78% [42].

При неэффективности второй линии эрадикационной терапии необходимо рассмотреть возможность определения генотипа и молекулярных механизмов резистентности штаммов *H. pylori*. Однако данная методика не нашла на сегодняшний момент широкого применения [32].

В качестве третьей или четвертой линии оправдано применение схем лечения, не использовавшихся в терапии первой и второй линии: квадротерапия с висмутом и левофлорксацином, а также тройная терапия с рифабутином (ИПП + рифабутин + амоксициллин) [35, 42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гастрит, ассоциированный с *H. pylori*, в современной медицинской практике является очень распространенной инфекционной болезнью, а эрадикационную терапию необходимо проводить всем зараженным пациентам.

Основными правилами, выполнение которых будет способствовать повышению эффективности эрадикационной терапии, являются: использование больших доз ИПП; определение чувствительности *H. pylori* к антибактериальному препарату, если пациент ранее использовал его для лечения других заболеваний; исключение повторного применения ранее использовавшейся схемы эрадикационной терапии.



Рис. 1. Выбор предпочтительной схемы лечения [41]

В регионах с высокой устойчивостью к антибактериальным препаратам или после неудачного применения тройной схемы с кларитромицином/левофлорксацином, а также у пациентов, имеющих в анамнезе данные о применении макролидов и хинолонов, наиболее оптимальной схемой лечения является квадротерапия с висмутом.

Тройная схема с кларитромицином рекомендована пациентам, проживающим в регионах с низкой резистентностью к данному препарату (<15%), при этом продолжительность лечения должна быть увеличена до 14 дней. Применение схемы с последовательным приемом антибактериальных препаратов в настоящее время настоятельно не рекомендуется.

## Литература

- Zhou S., Chen H., Yuan P. et al. Helicobacter pylori infection promotes epithelial-to-mesenchymal transition of gastric cells by upregulating LAPTM4B. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019; 514(3):893–900.
- Калинин А.В. Хронический гастрит. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М.: Миклош; 2014:59–92. [Kalinin A.V. Chronic gastritis. In the book: Gastroenterology and Hepatology: diagnosis and treatment. M.: Miklos; 2014:59–92 (in Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. и др. Практические шаги по профилактике рака желудка в Российской Федерации: алгоритм ведения пациентов с хроническим helicobacter pylori гастритом (Материалы и резолюция совета экспертов 9 декабря 2013 г.). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014;24(2):102–104. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Sheptulin A.A. et al. Practical steps in the prevention of gastric cancer in the Russian Federation: algorithm of management of patients with chronic Helicobacter pylori (Materials and resolution of the Council of experts on December 9, 2013). *Russ J Gastroent, Hepatol, Coloproctol.* 2014;24(2):102–104 (in Russ.).]
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Функциональная диспепсия: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВЛ.* 2013;4:38–45. [Mayev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T. et al. Functional dyspepsia: the current state of the problems. *Medical. Bulletin. Of The Ministry of internal Affairs.* 2013;4:38–45 (in Russ.).]
- Lambert T., Megraud F., Gerbaud G. et al. Susceptibility of Campylobacter pyloridis to 20 antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2016;30:510–511.
- McNulty C.A., Dent J., Wise R. Susceptibility of clinical isolates of Campylobacter pyloridis to 11 antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985;8:837–838.
- Megraud F.H. pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2014;53:1374–1384.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;21(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;21(1):55–70 (in Russ.).]
- Suzuki S., Esaki M., Kusano C. et al. Development of Helicobacter pylori treatment: How do we manage antimicrobial resistance? *World J Gastroenterol.* 2019;25(16):1907–1912.
- Crowe S.E. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1158–1165.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# НПВП-энтеропатия — перспективы профилактики и лечения

Профессор Е.Н. Карева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из наиболее часто используемых лекарств в мире, при этом количество их побочных эффектов очень велико. В первую очередь это НПВП-гастропатии, но в долгосрочной перспективе у 50–70% пациентов применение НПВП вызывает и повреждение тонкой кишки (НПВП-энтеропатия). Данное состояние характеризуется наличием крови в кале, анемией неясной этиологии, абдоминальными симптомами, явлениями кишечной непроходимости. Иногда НПВП-энтеропатии имеют серьезные последствия. Отмена НПВП не всегда возможна, например при хроническом болевом синдроме, и не всегда приводит к излечению НПВП-энтеропатии. До настоящего времени не предложено ни одного лекарства с доказанной эффективностью для предотвращения данного побочного эффекта. По-видимому, это объясняется не до конца выясненным механизмом патогенеза НПВП-энтеропатий. Наиболее перспективной представляется гипотеза участия отдельных представителей микрофлоры в развитии энтеропатии, поэтому модулирование кишечной флоры с помощью пробиотиков может стать базисной терапевтической стратегией для профилактики и лечения такого повреждения. Оценка роли отдельных штаммов лакто- и бифидобактерий в развитии НПВП-энтеропатии требует пристального внимания. Проведение проспективных рандомизированных клинических испытаний позволит оценить эффективность применения пробиотиков для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии.

**Ключевые слова:** НПВП-энтеропатия, механизмы патогенеза, микробиота, пробиотики, Максилак.

**Для цитирования:** Карева Е.Н. НПВП-энтеропатия — перспективы профилактики и лечения. РМЖ. 2019;7:11–14.

## ABSTRACT

NSAIDs-enteropathy — prevention and treatment aspects

E.N. Kareva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are one of the most commonly used medicines worldwide, and their side effects number is very large. In the first instance — NSAIDs-gastropathy, although, the NSAIDs use causes damage to the small intestine (NSAIDs-enteropathy) on the long-term basis in 50–70% of patients. This condition is characterized by the presence of the fecal blood, anemia of unknown etiology, abdominal symptoms, and phenomena of intestinal obstruction. Sometimes NSAIDs-enteropathy has serious consequences. NSAIDs cancellation is not always possible (for example, in chronic pain syndrome) and does not always lead to the NSAIDs-enteropathy cure. To date, not a single medicine with proven effectiveness to prevent this side effect has been proposed. Apparently, this is not fully explained by the mechanism of NSAIDs-enteropathy pathogenesis. The most promising hypothesis is the participation of individual microflora representatives in the enteropathy development, so the intestinal flora modulation with probiotics can become a basic therapeutic strategy for the prevention and treatment of such damage. Role evaluation of lacto- and bifidobacteria individual strains in the NSAIDs-enteropathy development requires focused attention. Prospective randomized clinical trials conduction will assess probiotics effectiveness in the treatment and prevention of NSAIDs-enteropathy.

**Keywords:** NSAIDs-enteropathy, mechanisms of pathogenesis, microbiota, probiotics, Maxilac.

**For citation:** Kareva E.N. NSAIDs-enteropathy — prevention and treatment aspects. RMJ. 2019;7:11–14.

## ВВЕДЕНИЕ

Не только в России, но и во всем мире нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее используемыми лекарственными средствами [1]. НПВП представляют собой широкий класс лекарственных средств с обезболивающими, противовоспалительными, антитромботическими свойствами. Более 30 млн человек в мире ежедневно употребляют НПВП, из них 40% потребителей — старше 60 лет [2].

Самые частые и потенциально опасные побочные эффекты НПВП проявляются в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в первую очередь это гастропатии. Знание механизма развития данного эффекта НПВП позволило разработать надежные схемы профилактики НПВП-гастропатии. Речь идет о применении ингибиторов протонной помпы (ИПП). Но есть и другое повреждение ЖКТ — НПВП-энтеропатия, оно также вызывает серьезную озабоченность [2]. Конечно, данное состояние развивается не у всех

пациентов, важную роль в его развитии играют отягощенный анамнез и возраст. Частота потребления НПВП увеличивается пропорционально возрасту — до 40 лет их используют 25,4% населения, а после 80 лет — 66,5% [3]. Прогнозируется, что применение этих препаратов будет в ближайшие годы прогрессировать из-за старения населения на земном шаре и за счет роста заболеваний сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, воспалительных заболеваний.

## ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

Выделяют несколько патогенетических механизмов действия НПВП на кишечную стенку: местное токсическое действие препарата на слизистую оболочку после его приема внутрь и системные эффекты после всасывания в кровь [4]. Важное место отводится простагландинам (ПГ), которые играют защитную роль и улучшают кровоснабжение слизистой. Отдельного внимания заслуживает выявленная роль кишечной флоры в патогенезе НПВП-энтеропатий [5].

### Роль микрофлоры в развитии НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

В слизистой желудка основным повреждающим фактором на фоне снижения защитных свойств эпителия служит соляная кислота, а в кишечнике основная повреждающая роль отводится желчи и НПВП-опосредованному изменению свойств микрофлоры. При этом решающее значение имеет снижение уровня ПГ и их защитного действия на слизистую кишки. ИПП, вызывая снижение продукции соляной кислоты, успешно защищают пациентов от кислотозависимого изъязвления слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [6]. Однако частота развития энтеропатии на фоне такого лечения может даже увеличиться. Этот парадоксальный эффект может быть результатом изменения состояния микрофлоры в условиях изменения pH химуса [7], что в свою очередь может привести к развитию дисбиоза или снижению числа полезных для здоровья хозяина бактерий, баланс сдвигается в сторону преобладания условно-патогенных видов, обычно присутствующих в здоровой микрофлоре, только в небольших количествах [8]. Чаще всего дисбиоз является очевидным следствием применения антибактериальных препаратов широкого спектра действия, но он может развиваться и вследствие изменения кислотности химуса.

### Клиническая картина НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

НПВП-энтеропатия характеризуется наличием крови в кале, анемией, абдоминальными симптомами, явлениями кишечной непроходимости [9]. Риск развития патологии тонкой кишки возрастает у пациентов пожилого возраста, на фоне приема глюкокортикостероидов (способствуют проникновению микроорганизмов через кишечный барьер, замедляют темпы восстановления поврежденных клеток кишечника) и антикоагулянтов, при наличии дивертикулов, а также хронических воспалительных заболеваний кишечника (целиакия, болезнь Уиппла, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) [1].

## ЛЕЧЕНИЕ/ПРОФИЛАКТИКА НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ

Основой терапии побочных эффектов является отмена препарата, вызвавшего такое осложнение. Однако такой шаг часто не устраняет проявлений энтеропатии. С другой

стороны, полное прекращение приема НПВП невозможно, например, у пациентов с хронической болью или воспалением, ведь альтернативы НПВП для контроля боли пока нет. Предпринимался ряд попыток, направленных на поиски таких вариантов, но до сих пор не получено удовлетворительной оценки стратегий лечения этого осложнения. Существующие стратегии профилактики НПВП-энтеропатии включают два направления: замещение ПГ и влияние на микрофлору кишечника (антибиотики, пробиотики) [10–12].

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

Один из механизмов коррекции НПВП-энтеропатии — замещение ПГ. Однако повышение сниженного уровня ПГ было хорошо в теории, но в реальности положительный лечебный эффект был кратковременным и сопровождался большим количеством побочных эффектов (диарея, спазмы, боль).

### ВОЗДЕЙСТВИЕ НА КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ

Второе, более перспективное с фармакологических позиций направление коррекции НПВП-энтеропатии — воздействие на микрофлору кишечника. Участие микроорганизмов в появлении НПВП-гастроэнтеропатий предполагалось еще при анализе побочных эффектов ИПП [9]. Оказалось, что снижение кислотности желудочного сока сопровождается изменением спектра бактериальной флоры верхнего отдела кишечника, что создает благоприятные условия для повреждения слизистой в этом месте.

Применение антибиотиков для профилактики НПВП-энтеропатии также не является выигрышным решением [12]. Это связано с еще более грозной проблемой — быстрым и неуклонным ростом резистентности микрофлоры к широкому спектру антибактериальных средств, включая антибиотики резерва.

Наличие еще одного эффективного средства управления флорой кишечника — про- и пребиотической терапией — вселяет надежду на скорую разработку мер по профилактике НПВП-энтеропатии. Механизмы действия пробиотиков включают конкурентное подавление роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и иммунную модуляцию [13]. Современные исследования подтверждают, что потребление пробиотиков здоровыми людьми может улучшать функцию эпителия кишечника, повышая сопротивляемость инфекциям. Согласно данным Всемирной гастроэнтерологической ассоциации (World Gastroenterology Organisation, WGO) большинство пробиотиков имеют широкие терапевтические возможности и при этом низкий патогенный потенциал.

### ПРОБИОТИКИ ПРИ НПВП-ЭНТЕРОПАТИИ — ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Известно, что клетки эпителия кишечника через собственные рецепторы распознают уязвимые места клеточной стенки грамотрицательных энтеробактерий и инициируют секрецию цитокинов, миграцию нейтрофилов и окислительное повреждение. Watanabe et al. (2011) [14] установили, что подавление грамотрицательных бактерий в кишечнике уменьшает НПВП-энтеропатию. В эксперименте показано, что ИПП усугубляют НПВП-энтеропатию, вызывая значительное увеличение числа грамотрицательных бактерий и сокращение доли полезных для ЖКТ актинобактерий в тощей кишке. Восстановление числа актинобактерий тонкого кишечника путем применения



пробиотиков во время лечения ИПП позволило предотвратить изъязвление кишечника и предупредить кишечное кровотечение.

Очевидно, что модулирование кишечной флоры с помощью пробиотиков потенциально может защищать человека от НПВП-индуцированной энтеропатии без значительных побочных эффектов. Пробиотики могут увеличить секрецию муцина бокаловидными клетками, тем самым ограничивая движение бактерий через слизистую оболочку. Они также повышают уровень секреции эпителиальными клетками биологически активных пептидов в слизистый барьер, таким образом предотвращая размножение патогенной флоры [15]. Более того, они могут повышать уровень секреторного IgA, продуцируемого клетками слизистой оболочки. Кроме того, некоторые пробиотики могут непосредственно убивать или ингибировать рост патогенных бактерий с помощью выделения антимикробных факторов, таких как бактериоцины. Пробиотики могут также конкурировать с патогенами или комменсалами, тем самым предотвращая колонизацию и укрепляя барьерную функцию. Кишечная нормофлора противодействует колонизации кишечника патогенными и условно-патогенными бактериями, вырабатывая физиологическую ограничительную среду, по сути, снижая pH. В исследованиях повторное введение штамма *L. casei* strain *Shirota* (LcS) вызывает повышение концентрации молочной кислоты в содержимом тонкой кишки и предотвращает развитие индуцированного НПВП повреждения тонкого кишечника [16]. Является ведущим фактором лечебного действия пробиотика изменение кислотности среды или вступают в силу другие механизмы, еще предстоит выяснить. Однако бесспорным является лечебный эффект пробиотических бактерий при воспалительных заболеваниях кишечника [17], синдроме раздраженного кишечника, кишечных инфекциях и антибиотико-ассоциированной диарее.

### Микробный состав в тонкой кишке

Первая попытка оценить эффект пробиотиков в профилактике НПВП-энтеропатии у людей была предпринята в 2001 г. [18]. Авторы оценивали проницаемость барьеров желудка и кишечника у добровольцев и пришли к выводу,

что регулярный прием препарата с живыми *L. ramosus GG* может оказывать защитное действие на целостность эпителиального барьера слизистой желудка при НПВП-индуцированной гастропатии, но не оказывает влияния на уровне кишечника. Отсутствие эффекта, по мнению авторов, может быть связано с использованием моноштаммового пробиотика, коротким сроком применения и недостаточной дозой *L. ramosus GG* [19]. Кроме того, низкое содержание белка в препарате могло привести к уменьшению количества бактерий, выживших в желудке и попавших в кишечник.

В двойном слепом перекрестном исследовании прием смеси пробиотиков в большой дозе в продукте под названием «VSL#3» в течение 21 дня у 20 здоровых добровольцев, принимавших индометацин (50 мг/сут с 16-го по 19-й день), препятствовал прогрессирующему повышению концентрации фекального кальпротектина — высокочувствительного биомаркера интестинального воспаления [15]. По изменениям концентрации кальпротектина судят об активности воспаления при язвенном колите и болезни Крона. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что такая терапевтическая стратегия может быть полезной для уменьшения выраженности НПВП-энтеропатии. Ограничениями исследования являются небольшая выборка, короткие сроки лечения и популяция — здоровые добровольцы.

Поэтому особого внимания заслуживает исследование, в котором участвовали не добровольцы, а пациенты, принимавшие ацетилсалициловую кислоту в виде кишечнорастворимой лекарственной формы (100 мг/сут), ИПП (омепразол 20 мг/сут) и пробиотик на основе *L. casei* в течение 3 мес. [5]. Капсульная эндоскопия показала значительное снижение числа микротравм слизистой кишечника в группе пациентов, получавших пробиотик с *L. casei*, по сравнению с данным показателем у пациентов контрольной группы.

Важное место в терапии желудочно-кишечных расстройств занимают синбиотики. Синбиотик представляет собой комбинацию пробиотика и пребиотика. Он благотворно влияет на организм хозяина за счет улучшения выживаемости и имплантации бактерий пробиотика в ЖКТ путем избирательной стимуляции роста этих бактерий пребиотиком [20].

Свойства синбиотика и его влияние на здоровье человека зависят от комбинации пробиотика и пребиотика.

СИНБИОТИК

# МАКСИЛАК®

МАКСИМУМ ДЛЯ ВАШЕЙ МИКРОФЛОРЫ

ПРОБИОТИК + ПРЕБИОТИК



\* Колониеобразующая единица бактерии

СГР № АМ.01.48.01.003.Е.000010.02.18 ОТ 12.02.2018 Г.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

alium [www.maxilac.ru](http://www.maxilac.ru)

РЕКЛАМА

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

В настоящее время наиболее популярна комбинация бактерий рода *Bifidobacterium* или *Lactobacillus* с фруктоолигосахаридами [21]. С учетом огромного количества возможных комбинаций применение синбиотиков для модуляции кишечной микробиоты представляется многообещающим. В литературе есть указания на то, что из-за использования пребиотиков пробиотические микроорганизмы приобретают более высокую толерантность к условиям окружающей среды, в т. ч. устойчивость к окислению и воздействию низкого pH [22]. Стимуляция пробиотиков пребиотиками способствует регуляции их метаболической активности в кишечнике, развитию полезной микробиоты и ингибированию потенциальных патогенов, присутствующих в ЖКТ. Употребление синбиотиков приводит к снижению концентрации нежелательных метаболитов, инактивации нитрозаминов и других канцерогенных веществ, а также значительному повышению уровней короткоцепочечных жирных кислот, кетонов, дисульфидов углерода и метилацетата, что может благоприятно отражаться на здоровье хозяина.

В России зарегистрировано большое количество пробиотических продуктов в разных формах — лекарственных препаратов, БАД, продуктов питания. Препаратом выбора при НПВП-энтеропатии может быть синбиотик Максилак®. В его составе (на 1 капсулу) — сочетание лиофильно высушенных штаммов пробиотических бактерий: 3 штаммов бифидобактерий (*B. longum*  $6,75 \times 10^8$  КОЕ, *B. breve*  $4,5 \times 10^8$  КОЕ, *B. bifidum*  $2,25 \times 10^8$  КОЕ), 4 штаммов лактобактерий (*L. acidophilus*  $9 \times 10^8$  КОЕ, *L. rhamnosus*  $4,5 \times 10^8$  КОЕ, *L. plantarum*  $2,25 \times 10^8$  КОЕ, *L. casei*  $2,25 \times 10^8$  КОЕ) и 2 штаммов молочнокислых микроорганизмов (*Lactococcus lactis*  $9 \times 10^8$  КОЕ, *Streptococcus thermophilus*  $4,5 \times 10^8$  КОЕ). Есть пребиотический компонент — фруктоолигосахариды (63 мг/капсула), которые способствуют быстрому размножению бифидобактерий и увеличению устойчивости микробиоты кишечника к инфекциям [20].

Одно из ключевых свойств продукта — устойчивость к неблагоприятным условиям окружающей среды — зависит от надежности капсулы препарата. Технология защиты капсулы SFERA® предохраняет бактерии, входящие в состав синбиотика Максилак®, от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов, а также делает возможным хранение препарата при комнатной температуре.

Препарат имеет сертификат GRAS (Generally Regarded As Safe) как свидетельство того, что регулятор — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) расценивает препарат как безопасный. Сбалансированный состав, доказанная польза и безопасность компонентов препарата (наличие сертификата GRAS), устойчивая структура и удобная кратность приема (1 р./сут), а также отсутствие в составе лактозы и казеина, что обеспечивает возможность применения у пациентов с лактазной недостаточностью, выделяют Максилак® на фоне прочих БАД, которые применяются в рамках коррекции патологических изменений микрофлоры кишечника, возникающих при заболеваниях ЖКТ и применении НПВП.

повреждения. Накапливающиеся данные свидетельствуют, что микробиота играет ключевую роль в индуцированном НПВП повреждении тонкой кишки. В этой связи модуляция состава кишечной микробиоты может стать базисной лечебной стратегией профилактики и лечения такого типа повреждения. Агенты, модулирующие микробиоту, могут быть эффективны в лечении НПВП-энтеропатии [13]. Оценка роли отдельных штаммов лакто- и бифидобактерий в лечении НПВП-энтеропатии требует пристального внимания. Проспективные рандомизированные клинические испытания позволят оценить эффективность пробиотиков для лечения и профилактики НПВП-энтеропатии.

### Литература

- Sostres C., Gargallo C.J., Arroyo M.T., Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:121–132.
- Ливзан М.А., Лялюкова Е.А., Костенко М.Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии. *Лечащий врач.* 2016;5:75–81. [Livzan M.A., Lyalyukova E.A., Kostenko M.B. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risk assessment and ways to improve the safety of therapy. *Attending doctor.* 2016;5:75–81 (in Russ.).]
- Montalto M., Gallo A., Gasbarrini A., Landolfi R. NSAID enteropathy: could probiotics prevent it? *J Gastroenterol.* 2013;48:689–697.
- Zeino Z., Sisson G., Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. *Best Pract Res. Clin. Gastroenterol.* 2010;24:133–141.
- Eun C.S., Kim Y.S., Han D.S. et al. *Lactobacillus casei* prevents impaired barrier function in intestinal epithelial cells. *APMIS.* 2011;119:49–56.
- Lo W.K., Chan W.W. Proton pump inhibitor use and the risk of small intestinal bacterial overgrowth: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:483–490.
- Konaka A., Kato S., Tanaka A. et al. Roles of enterobacteria, nitric oxide and neutrophil in pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal lesions in rats. *Pharmacol Res.* 1999;40(6):517–524.
- Hagiwara M., Kataoka K., Arimochi H. et al. Role of unbalanced growth of gram-negative bacteria in ileal ulcer formation in rats treated with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *J Med Invest.* 2004;51:43–51.
- Reuter B.K., Davles N.M., Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria and enterohepatic circulation. *Gastroenterology.* 1997;112:109–117.
- Higuchi K., Umegaki E., Watanabe T. et al. Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol.* 2009;44:879–888.
- Otte J.M., Podolsky D.K. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;286:G613–626.
- Lanas A., Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? *Digestion.* 2006;73:136–150.
- Montalto M., Gallo A., Curigliano V. et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy — a randomized, double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:209–214.
- Watanabe T., Tanigawa T., Nadatani Y. et al. Mitochondrial disorders in NSAIDs-induced small bowel injury. *J Clin Biochem Nutr.* 2011;48:117–121.
- Sood A., Midha V., Makharia G.K. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:1202–1209.
- Watanabe T., Nishio H., Tanigawa T. et al. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury: involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297:506–513.
- McFarland L.V., Surawicz C.M., Greenberg R.N. et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90:439–448.
- Gotteland M., Cruchet S., Verbeke S. Effect of *Lactobacillus* ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:11–17.
- Kamil R., Geier M.S., Butler R.N., Howarth G.S. *Lactobacillus rhamnosus* GG exacerbates intestinal ulceration in a model of indomethacin-induced enteropathy. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1247–1252.
- Cheng W., Lu J., Li B. et al. Effect of Functional Oligosaccharides and Ordinary Dietary Fiber on Intestinal Microbiota Diversity. *Front Microbiol.* 2017;8:1750.
- Kolida S., Tuohy K., Gibson G.R. Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *Br. J. Nutr.* 2002;87(2):193–197.
- De Vrese M., Schrezenmeier J. Probiotics, prebiotics and synbiotics. *Adv. Biochem. Eng.* 2008;111:1–66.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия профилактики и лечения НПВП-энтеропатии до сих пор не разработана, необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов, лежащих в основе этого

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!



# Опыт коррекции пищевого статуса у детей с детским церебральным параличом: клиническое наблюдение

О.Н. Титова<sup>1</sup>, профессор Т.В. Строкова<sup>1,2</sup>, к.м.н. Н.Н. Таран<sup>1,2</sup>, к.м.н. Е.В. Павловская<sup>1</sup>, И.А. Матинян<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка. Пациенты с ДЦП составляют группу риска по развитию нарушений нутритивного статуса, которые выявляются в среднем у половины детей с данным заболеванием. Правильная оценка пищевого статуса с последующей коррекцией рациона позволяет стабилизировать биохимические показатели макро- и микронутриентов сыворотки крови, улучшить самочувствие ребенка за счет коррекции проявлений сопутствующей патологии, повысить эффективность реабилитационных мероприятий. При составлении рациона для ребенка с ДЦП необходимо учитывать возрастные потребности в пищевых веществах и энергии, патогенез основного заболевания и характер сопутствующей патологии (запоры, гастроинтестинальная пищевая аллергия, дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др.). Данная работа иллюстрирует опыт диетологической коррекции нутритивного статуса у пациентов с ДЦП. В связи с наличием у пациентов нутритивной недостаточности и пищевой аллергии, в т. ч. к белку коровьего молока, с целью коррекции использовались специализированные элементные и полуэлементные энтеральные лечебные смеси.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, нутритивная поддержка, диетотерапия, энтеральное питание, дефицит массы тела, пищевая аллергия.

**Для цитирования:** Титова О.Н., Строкова Т.В., Таран Н.Н. и др. Опыт коррекции пищевого статуса у детей с детским церебральным параличом: клиническое наблюдение. РМЖ. 2019;7:16–21.

## ABSTRACT

Experience of nutritional condition correction in children with infantile cerebral palsy: clinical review

O.N. Titova<sup>1</sup>, T.V. Strokova<sup>1,2</sup>, N.N. Taran<sup>1,2</sup>, E.V. Pavlovskaya<sup>1</sup>, I.A. Matinyan<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Infantile cerebral palsy (ICP) is a group of stable disorders in the motor skills development and maintaining posture, leading to motor defects caused by non-progressive damage and/or developing brain anomaly in fetus or newborn baby. Patients with ICP are at the development risk of nutritional condition disorders, which are detected in average of half of children with this disease. Correct assessment of the nutritional condition with subsequent dietary correction can stabilize the biochemical parameters of macro- and micro-nutrients in blood serum, improve the health of the child by correcting the comorbidity manifestations, improve the rehabilitation measures effectiveness. When compiling a diet for a child with ICP, it is necessary to take into account age-related needs for nutrients and energy, the pathogenesis of the underlying disease and the nature of the comorbidity (constipations, gastrointestinal food allergy, dysphagia, gastroesophageal reflux disease, etc.). This article illustrates the dietary correction experience of nutritional condition in patients with ICP. Due to the presence of nutritional insufficiency and food allergy, including cow's milk protein, specialized elemental and semi-elemental enteric therapeutic mixtures were used for correction.

**Keywords:** infantile cerebral palsy, nutritional support, diet therapy, enteric nutrition, weight deficit, food allergy.

**For citation:** Titova O.N., Strokova T.V., Taran N.N. et al. Experience of nutritional condition correction in children with infantile cerebral palsy: clinical review. RMJ. 2019;7:16–21.

## ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) — группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка, с дальнейшим формированием патологического мышечного тонуса (преимущественно спастичности) при сохранении позотонических рефлексов и сопутствующих

нарушений становления цепных установочных выпрямительных рефлексов [1]. Основным отличием ДЦП от других центральных параличей является время воздействия патологического фактора: пренатальное, интранатальное и в раннем постнатальном периоде [2].

По данным ВОЗ, ДЦП является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире, частота встречаемости его в мире составляет 3–4 случая на 1000 новорожденных [3]. В Российской Федерации рас-

**Таблица 1.** Перевод перцентильных показателей в Z-критерий

Перцентиль	Z-критерий	Перцентиль	Z-критерий	Перцентиль	Z-критерий	Перцентиль	Z-критерий
1-й	-2,41	26-й	-0,64	51-й	0,03	76-й	0,71
2-й	-2,05	27-й	-0,61	52-й	0,05	77-й	0,74
3-й	-1,88	28-й	-0,58	53-й	0,08	78-й	0,77
4-й	-1,75	29-й	-0,55	54-й	0,10	79-й	0,81
5-й	-1,65	30-й	-0,52	55-й	0,13	80-й	0,84
6-й	-1,56	31-й	-0,50	56-й	0,15	81-й	0,88
7-й	-1,48	32-й	-0,47	57-й	0,18	82-й	0,92
8-й	-1,41	33-й	-0,44	58-й	0,20	83-й	0,95
9-й	-1,34	34-й	-0,41	59-й	0,23	84-й	1,00
10-й	-1,28	35-й	-0,39	60-й	0,25	85-й	1,04
11-й	-1,23	36-й	-0,36	61-й	0,28	86-й	1,08
12-й	-1,18	37-й	-0,33	62-й	0,31	87-й	1,13
13-й	-1,13	38-й	-0,31	63-й	0,33	88-й	1,18
14-й	-1,08	39-й	-0,28	64-й	0,36	89-й	1,23
15-й	-1,04	40-й	-0,25	65-й	0,39	90-й	1,28
16-й	-1,00	41-й	-0,23	66-й	0,41	91-й	1,34
17-й	-0,95	42-й	-0,20	67-й	0,44	92-й	1,41
18-й	-0,92	43-й	-0,18	68-й	0,47	93-й	1,48
19-й	-0,88	44-й	-0,15	69-й	0,50	94-й	1,56
20-й	-0,84	45-й	-0,13	70-й	0,52	95-й	1,65
21-й	-0,81	46-й	-0,10	71-й	0,55	96-й	1,75
22-й	-0,77	47-й	-0,08	72-й	0,58	97-й	1,88
23-й	-0,74	48-й	-0,05	73-й	0,61	98-й	2,05
24-й	-0,71	49-й	-0,03	74-й	0,64	99-й	2,41
25-й	-0,67	50-й	0,00	75-й	0,67	100-й	∞

**Таблица 2.** Критерии оценки показателей физического развития

Дефицит	Возраст (от 5 до 19 лет)
Дефицит массы тела легкой степени (МКБ-10 – E44.1)	Z-критерий ИМТ к возрасту < -1 до -2 SD
Дефицит массы тела средней степени тяжести (МКБ-10 – E44.0)	Z-критерий ИМТ к возрасту < -2 до -3 SD
Тяжелый дефицит массы тела (МКБ-10 – E43)	Z-критерий ИМТ к возрасту < -3 SD
Задержка роста	Z-критерий рост к возрасту < -2 до -3 SD
Выраженная задержка роста	Z-критерий рост к возрасту < -3 SD

Примечание. SD – сигмальное отклонение.

пространенность зарегистрированных случаев ДЦП составляет 2,2–3,3 случая на 1000 новорожденных [1].

Пациенты с ДЦП составляют группу риска по нутритивной недостаточности. Нарушения нутритивного статуса выявляются в среднем у половины детей данной категории [4]. Нарушения питания у детей с ДЦП включают дефицит веса разной степени, замедление темпов роста, остеопению (более чем у 70%) и ожирение (10–15%) [3]. Дети, страдающие ДЦП, нуждаются в тщательном мониторинге пищевого статуса, разработке рациона с назначением нутритивной поддержки по показаниям и ее обязательной коррекцией в динамике наблюдения с учетом возраста,

характера течения основного заболевания, наличия сопутствующей патологии, а также объема и интенсивности реабилитационных мероприятий.

Оценка физического развития пациентов с ДЦП проводится с использованием центильных таблиц, разработанных для пациентов с данной патологией с учетом моторного класса по системе оценки глобальных моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). Z-критерий ИМТ может определяться путем перевода перцентильных показателей в Z-критерий с использованием таблиц (табл. 1). Критерии оценки показателей физического развития представлены в таблице 2.

## Клиническое наблюдение 1

Ребенок В. впервые госпитализирован в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в возрасте 13 лет с жалобами на сниженный избирательный аппетит, вздутие и боли в животе, не связанные с приемом пищи, тошноту, неустойчивый стул: чередование запоров с задержкой стула до 3 дней и разжиженного стула с кусочками непереваренной пищи, низкую массу тела, шелушение кожи на подушечках пальцев рук.

*Анамнез:* мальчик от II беременности (I беременность замершая), протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, угрозы прерывания на всем сроке. Роды I самостоятельные, преждевременные (35–36 нед. гестации), с двойным обвитием пуповиной вокруг шеи. При рождении масса тела — 2480 г, длина — 51 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. В связи с тяжелым состоянием, обусловленным дыхательной недостаточностью и неврологической симптоматикой, госпитализирован в отделение интенсивной терапии, где в течение 3 сут проводилась ИВЛ. На 7-е сут жизни переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Грудное вскармливание проводилось до 2 мес., смешанное — до 4 мес., затем искусственное (адаптированные молочные смеси на основе цельного белка). Введение прикорма с 4 мес. (начиная с творога). В 5 мес. введены овощи, в 6 мес. — коровье молоко (2,5% жирности). На первом году наблюдался у специалистов по поводу задержки психомоторного и речевого развития.

В возрасте 3 мес. появились признаки внутречерепной гипертензии (по данным нейросонографии) и тетрапареза. В 1 год 2 мес. установлен диагноз ДЦП. Спастический тетрапарез. Постоянно наблюдается специалистами по месту жительства, проводятся реабилитационные мероприятия по поводу резидуально-органического поражения ЦНС; ДЦП, спастического левостороннего гемипареза с преимущественным поражением левой верхней конечности, GMFCS I уровень. Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Миопия слабой степени. Множественные приводящие контрактуры левой верхней и нижней конечности. Нарушение осанки. Поло-эквино-варусные стопы. Дизартрия псевдобульбарная. Смешанное специфическое расстройство развития.

*Наследственность:* по линии матери: у мамы — хронический гастрит; у бабушки — рак желудка; по линии отца: у папы — артериальная гипертензия; у бабушки — сахарный диабет 2 типа; у деда — артериальная гипертензия, инфаркт миокарда.

*Перенесенные заболевания:* ОРВИ; анемия в раннем возрасте; в 7 лет — ветряная оспа, эписклерит, оперативные вмешательства: в 7,5 года — сухожильно-мышечная пластика на левой руке.

Со слов матери, с рождения у ребенка отмечаются ежедневные колики, задержка стула до 4–5 дней, низкие темпы прибавки массы тела (рис. 1).

С 3 мес. до 4 лет большая часть приемов пищи осуществлялась во сне в связи с наличием позывов на рвоту или рвоты при приеме еды во время бодрствования. До 4 лет в рационе присутствовала исключительно протертая пища. На момент госпитализации в рационе преобладали молочные и кисломолочные продукты, крупы (гречневая, кукурузная, овсяная, рисовая 1 раз в неделю), макаронные изделия, мясо в протертом виде (курица, индейка, говядина), хлеб и хлебобулочные изделия, овощи (капуста цветная, свежие огурцы, картофель, морковь, лук репчатый, свекла), фрукты (яблоки, бананы, груши). Специализированное лечебное питание не получал.

*Объективно:* положение ребенка активное. I класс GMFCS. Масса тела — 27,5 кг, рост — 149 см. ИМТ — 12,4 кг/м<sup>2</sup>; Z-критерий ИМТ/возраст — <-3, Z-критерий роста/возраст — -0,05; Z-критерий вес/возраст — -1,65. Физическое развитие среднее, тяжелый дефицит массы тела. Шелушение кожи подушечек пальцев рук, болезненность при пальпации в эпигастральной и мезогастральной области. Выраженная асимметрия лица. На момент госпитализации навыки жевания и глотания сформированы. Жует преимущественно на правой стороне. Речь нечеткая.

При обследовании: клинический анализ крови без воспалительных изменений. Общий белок, липидограмма, электролиты, показатели обмена железа не имеют диагностически значимых отклонений. Тиреоидный профиль в норме. При аллергообследовании выявлено наличие специфических IgE (III класс) к казеиновой и сывороточной фракциям белка коровьего молока, глютену. При оценке витаминного статуса выявлен дефицит витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. Уровень антител классов IgA/IgG к тканевой трансглутаминазе в пределах нормы. Ультразвуковые признаки деформации желчного пузыря (перегиб в дне), вторичных изменений поджелудочной железы, гастродуоденита. По данным биоимпедансометрии выявлено снижение основных компонентов состава тела относительно индивидуальной нормы с максимальной недостаточностью жирового компонента; дефицит массы тела составил 24,45%, жировой массы — 84,6%, мышечно-скелетной массы — 2%, протеинов — 12%, минеральных веществ — 19%. При проведении оценки фактического питания в домашних условиях выявлен дефицит энергетической ценности рациона и основных его компонентов по сравнению с возрастной нормой [5]. Энергетическая ценность рациона составила 1760 ккал/сут (норма — 2500 ккал/сут), белок — 61,7 г/сут (норма — 75 г/сут), жиры — 40,07 г/сут, что составляет менее 50% от рекомендованной суточной потребности (норма — 83 г/сут), углеводы — 287,83 г/сут (норма — 363 г/сут).

На основании данных анамнеза, жалоб, клинического осмотра, лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: *K90.8. Нарушение всасывания в кишечнике. Пищевая аллергия, гастроинтестинальная форма. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря. Вторичные изменения поджелудочной железы. Тяжелый дефицит массы тела*

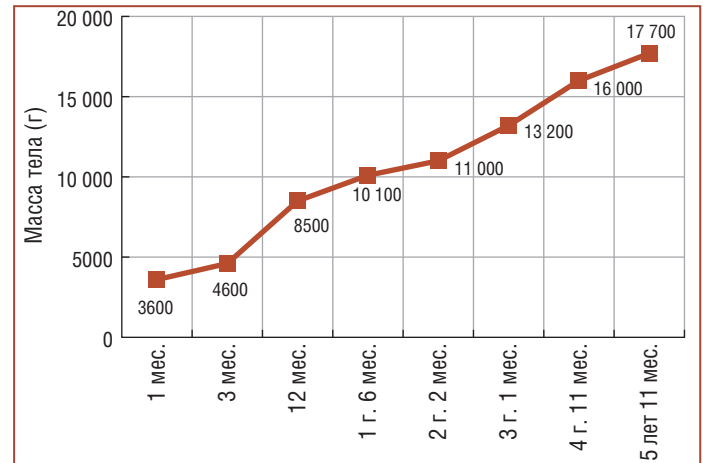


Рис. 1. Динамика показателей массы тела у ребенка В.

(Z-критерий ИМТ <-3). Органическое поражение ЦНС, синдром ДЦП, левосторонний гемипарез (спастический тетрапарез) с преимущественным поражением левой верхней конечности. Дисгидротическая экзема, ремиссия.

В данном случае причиной синдрома мальабсорбции, вызвавшего тяжелый дефицит массы тела, явилась гастроинтестинальная форма пищевой аллергии к казеиновой и сывороточной фракциям белка коровьего молока, глютену. В связи с этим была рекомендована элиминационная диета с исключением причинно-значимых аллергенов. Ввиду отсутствия в рационе молочного белка с целью профилактики дефицита белкового компонента, восполнения дефицита витаминов и микроэлементов, помимо увеличения квоты мясных продуктов в качестве нутритивной поддержки была использована лечебная элементная энтеральная смесь на основе аминокислот (Альфаре Амино) в объеме до 420 мл/сут (210 мл [7 мерных ложек] × 2 р./сут). С целью компенсации жирового компонента рекомендовано обогащение рациона растительными маслами, использование препаратов омега-3 жирных кислот. Компенсация углеводного компонента проводилась за счет увеличения содержания в рационе безглютеновых круп, макаронных и хлебобулочных изделий на основе безглютеновой муки.

В ходе катamnестического наблюдения на фоне проводимой диетотерапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации характера и частоты стула, купирования болевого синдрома, увеличения массы тела, что подтверждается положительной динамикой антропометрических показателей (табл. 3) и данными биоимпедансометрии (табл. 4).

Таблица 3. Динамика антропометрических показателей ребенка В. на фоне проводимой диетотерапии

Возраст (годы)	Масса тела (кг)	Рост (см)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Z-критерий ИМТ	Z-критерий рост
13	27,5	149	12,4	-3,01	-0,05
13,8	34,7	152	15	-1,28	0
14,2	34	158	13,6	-2,05	0,25
14,9	37,3	162	14,2	-1,88	0,23
15,1	39,2	165	14,4	-1,65	0,31



**Таблица 4.** Динамика данных биоимпедансометрии ребенка В. на фоне проводимой диетотерапии

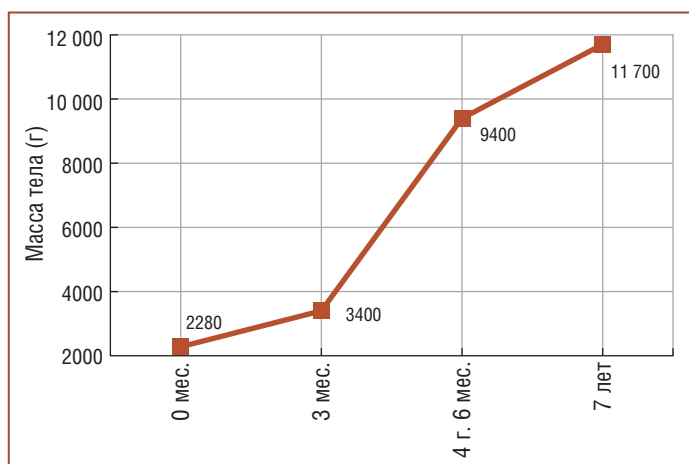
Возраст (годы)	Масса тела (кг)	Жировая масса (кг)	Жировая масса (%)	Мышечно-скелетная масса (кг)	Протеины (кг)	Минеральные вещества (кг)	Общая вода организма (л)
13	27,8	0,8	3	14	5,4	1,82	19,8
14,2	34,7	3,6	10,37	20,6	—	—	22,8
14,9	37,3	1,7	4,7	19	7	2,63	26

## Клиническое наблюдение 2

Ребенок Н. впервые госпитализирован в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в возрасте 7 лет 7 мес. с жалобами, со слов матери, на вздутие живота, боли в животе спастического характера, вялость, беспокойный ночной сон, повышенную утомляемость, отсутствие прибавки массы тела.

**Анамнез жизни:** мальчик от I беременности, протекавшей до III триместра без особенностей, в III триместре маловодие, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) на фоне фетоплацентарной недостаточности. Роды I самостоятельные, на 39-й нед. гестации с применением медикаментозной стимуляции. При рождении масса тела — 2280 г, рост — 47 см. Оценка по шкале Апгар — 5/7 баллов. В связи с тяжелым состоянием, обусловленным дыхательной недостаточностью и неврологической симптоматикой, проведены санация верхних дыхательных путей, дополнительная оксигенация в родзале, интубация трахеи. Госпитализирован в отделение интенсивной терапии, где проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в течение 7 сут. На 8-е сут жизни переведен на ИВЛ с постоянным положительным давлением (Constant Positive Airway Pressure, CPAP), с 12-х сут жизни — самостоятельное дыхание. На 14-е сут жизни переведен на второй этап выхаживания в специализированное отделение. Вскармливание сцеженным грудным молоком проводилось до 7 мес. Введение прикорма — с 6 мес. На первом году наблюдался у специалистов по поводу задержки психомоторного и речевого развития.

**Перенесенные заболевания:** в 5 лет — тонко-толстокишечная инвагинация; в 7 лет — странгуляционная кишечная непроходимость, некроз участка подвздошной кишки, осложненные разлитым перитонитом, двусторонней пневмонией.



**Рис. 2.** Динамика массы тела у ребенка Н.

С возраста 1 года регулярно наблюдается специалистами по месту жительства, проводятся реабилитационные мероприятия по поводу ДЦП, тетрапареза, симптоматической фокальной эпилепсии (на момент госпитализации противосудорожная терапия отменена). **Наследственность:** наследственный анамнез отягощен по аллергии (бронхиальная астма у бабушки), патологии щитовидной железы (гиперфункция щитовидной железы у тети).

Со слов матери, низкие темпы прибавки массы тела отмечаются с рождения (рис. 2).

В возрасте 7 лет в связи с ухудшением состояния (выраженная вялость, беспокойство и отсутствие аппетита) бригадой СМП ребенок был доставлен в хирургический стационар с подозрением на кишечную непроходимость. В течение суток проводилась инфузионная терапия без положительной динамики: живот оставался вздутым, болезненным во всех отделах. При рентгенографии органов брюшной полости была выявлена статически расширенная петля тонкой кишки. Выполнена лапаротомия с резекцией некротизированного участка подвздошной кишки (около 15 см). В динамике проведена релапаротомия в связи с отрицательной динамикой состояния, выявлены множественные перфорации тонкой кишки, перитонит. После повторной релапаротомии пассаж по кишечнику восстановился на 5–6-е сут после оперативного лечения. Энтеральное питание проводилось полимерной изокалорийной смесью на основе цельного белка коровьего молока с постепенным расширением рациона. В послеоперационном периоде потеря веса составила более 3 кг.

На момент госпитализации в наше отделение, через 3 мес. после операции в рационе каши с добавлением молока, овощные пюре, протертое мясо (индейка, говядина); кисломолочные продукты (йогурт, кефир); фрукты (преимущественно банан). В связи с абдоминальным болевым синдромом и выраженным метеоризмом мама корректировала питание с уменьшением объема и кратности приема пищи, сокращая количество кормлений до 3–4 приемов пищи в день).

**При госпитализации в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»:** возраст ребенка 7 лет 7 мес., выраженная диффузная мышечная гипотония, ребенок сидит только при помощи поддержки. V класс GMFCS. Масса тела — 11,7 кг, рост лежа — 105 см. ИМТ — 10,6 кг/м<sup>2</sup>. Z-критерий ИМТ < -3; Z-критерий рост/возраст -0,23; Z-критерий вес/возраст -1,56. Физическое развитие среднее, тяжелый дефицит массы тела (Z-критерий ИМТ < -3). Выраженная сухость кожи лица, туловища и конечностей, гиперемия кожи щек. На передней брюшной стенке послеоперационный рубец по срединной линии. Очаги алопеции в теменной и затылочной области, со слов мамы, появившиеся после операции. Навык глотания сформирован, навык жевания развит незначительно. Речь отсутствует. Живот вздут, урчание при пальпации по ходу всего кишечника. Задержка стула

до 4–5 дней. При обследовании: эозинофилия 5,6%, общий белок, липидограмма, электролиты, показатели обмена железа не имеют диагностически значимых отклонений. Тиреоидный профиль в норме. Витаминный статус — снижение уровня витамина D (26,9 нг/мл). При аллергообследовании выявлено наличие специфических IgE (II класс) к казеиновой фракции белка коровьего молока. По данным УЗИ органов брюшной полости, выявлены признаки дисфункции билиарного тракта (S-образная деформация). При определении состава тела методом биоимпедансометрии выявлено снижение основных компонентов состава тела относительно индивидуальной нормы с максимальной недостаточностью жирового компонента. Дефицит массы тела составил 25,5%, жировой массы — 58,33%, мышечно-скелетной массы — 33,33%, протеинов — 28,57%, минеральных веществ — 1,97%.

При проведении оценки фактического питания в домашних условиях выявлен резкий дефицит энергетической ценности рациона и основных компонентов, составляющих более 50% от рекомендованных физиологических потребностей. Энергетическая ценность рациона составила 746 ккал/сут (норма — 1800 ккал/сут), белок — 26 г/сут (норма — 54 г/сут), жиры — 31 г/сут (норма — 60 г/сут), углеводы — 97 г/сут (норма — 261 г/сут).

На основании данных анамнеза, жалоб, клинического осмотра и лабораторно-инструментального обследования выставлен диагноз: *Тяжелая белково-энергетическая недостаточность. Дефицит массы тела, тяжелый (Z-критерий ИМТ < -3). Синдром короткой кишки. Состояние после резекции участка подвздошной кишки. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря. Пищевая аллергия, кожная и гастроинтестинальная форма (белок коровьего молока). Гнездная алопеция. Недостаточность витамина D. Детский церебральный паралич, тетрапарез.*

У ребенка с ДЦП дефицит массы тела имеет многофакторные причины: резекция участка тонкой кишки, тяжесть течения ДЦП (слабый навык жевания), наличие гастроинтестинальных проявлений (метеоризм, абдоминальный болевой синдром, данные аллергообследования — реакция на белок коровьего молока и его казеиновую фракцию), а также алиментарный дефицит энергетической ценности рациона и основных его компонентов.

Ребенку была рекомендована элиминационная диета с исключением причинно-значимых аллергенов; продуктов, содержащих белок коровьего молока. С учетом пока-

зателей пищевого статуса, а также характера сопутствующей патологии была проведена нутритивная поддержка с использованием лечебной полуэлементной энтеральной смеси на основе глубокого гидролиза белка молочной сыворотки с содержанием среднецепочечных триглицеридов не менее 50% от общего содержания жиров Пептамен Юниор, предназначенной для питания детей от 1 года до 10 лет, в объеме 400–600 мл/сут (второй завтрак и/или полдник и на ночь). Проведена коррекция питания с учетом выявленного дефицита рациона.

В ходе катамнестического наблюдения на фоне проводимой диетотерапии отмечалась положительная динамика в виде нормализации характера и частоты стула, купирования абдоминального болевого синдрома, увеличения массы тела и темпов линейного роста, показателей моторного развития (табл. 5 и 6).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дефицит массы тела различной степени выраженности и нарушения работы желудочно-кишечного тракта являются одними из наиболее частых проблем пациентов с неврологической патологией, а частота их возникновения значительно увеличивается при тяжелых двигательных нарушениях [6]. Причиной низких темпов прибавки массоростовых показателей, помимо особенностей течения основного заболевания в виде когнитивных нарушений и нарушения функций жевания и глотания, может являться такая сопутствующая патология, как пищевая аллергия [7, 8].

По данным литературы, распространенность аллергических заболеваний у пациентов с тяжелыми двигательными и интеллектуальными нарушениями не отличается от показателей населения в целом (составляет от 30 до 60% в популяции), а ведущим по клинической значимости аллергеном в детском возрасте является белок коровьего молока. С высокой частотой регистрируются аллергические реакции на белки злаков: глиадин, глютен, реже — белки кукурузы, риса, гречихи [8, 9].

Основным методом лечения аллергических заболеваний, основанным непосредственно на этиологии заболевания, у пациентов данной группы является элиминационная диета, т. е. исключение из рациона питания продуктов, относящихся к причинно-значимым аллергенам. Детям с аллергией на белок коровьего молока в качестве основного источника питания или в рамках нутритивной поддержки рекомендовано использование специализированных лечебных смесей на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот, что является наиболее оптимальной схемой профилактики и коррекции нарушений нутритивного статуса [3, 10]. Применение продуктов данной категории улучшает поступление питательных веществ за счет компонентов, входящих в их состав, и способствует нормализации процессов всасывания и микроциркуляции в кишечнике.

**Таблица 5.** Динамика антропометрических показателей ребенка Н. на фоне проводимой диетотерапии

Возраст (лет)	Масса тела (кг)	Рост (см)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Z-критерий ИМТ	Z-критерий рост
7,7	11,7	105	10,6	-3,01	0
8,8	13,75	110	11,4	-2,41	-0,03

**Таблица 6.** Динамика показателей биоимпедансометрии у ребенка Н. на фоне проводимой диетотерапии

Возраст (лет)	Масса тела (кг)	Жировая масса (кг)	Жировая масса (%)	Мышечно-скелетная масса (кг)	Протеины (кг)	Минеральные вещества (кг)	Общая вода организма (л)
7,7	11,7	0,5	5,9	3,6	2	1,02	8,1
8,8	13,7	1,4	9,9	5,1	2,3	1,15	8,8

При выборе продуктов для нутритивной поддержки необходимо учитывать:

- возрастные потребности в пищевых веществах и энергии, т. к. недостаточная нутритивная поддержка не даст должного эффекта, а избыточная может привести к гипералиментации и метаболическим нарушениям;
- патогенез основного заболевания, степень пищевых нарушений и характер сопутствующей патологии (дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевая аллергия и др.) [3, 11].

На основании результатов исследований, проведенных российскими и зарубежными авторами, использование в качестве нутритивной поддержки специализированных продуктов питания данной категории способствует увеличению массо-ростовых показателей, купированию гастроинтестинальных симптомов, снижению частоты эпизодов гастроэзофагеального рефлюкса / рвоты, что уменьшает частоту хирургических вмешательств (фундопликация по Ниссену) [12, 13]. Наличие в составе смеси жирового компонента с преобладанием среднецепочечных триглицеридов улучшает усвоение эссенциальных жирных кислот и жирорастворимых витаминов и позволяет обеспечивать усвоение жиров без участия желчных кислот и панкреатической липазы, что свидетельствует о снижении степени стимуляции поджелудочной железы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дети с нарушениями нутритивного статуса и неврологической патологией (в т. ч. ДЦП) нуждаются в пристальном врачебном внимании, регулярном контроле массо-ростовых показателей и своевременной и адекватной коррекции рациона с обязательным включением лечебных энтеральных смесей. При выборе лечебных энтеральных смесей требуется персонализированный подход с учетом особенностей пациента: возраста, степени дефицита массы тела, гастроинтестинальных симптомов и пищевых ограничений. Применение в качестве нутритивной поддержки специализированных продуктов питания у данной категории пациентов способствует увеличению массо-ростовых показателей, купированию симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта,

в т. ч. гастроэзофагеального рефлюкса и/или рвоты, что позволяет избежать выполнения хирургических вмешательств.

## Литература

1. Союз педиатров России, Всероссийское общество неврологов, Национальная ассоциация экспертов по ДЦП и сопряженным заболеваниям, МООСБТ, Союз реабилитологов России. Детский церебральный паралич (ДЦП). (Электронный ресурс). URL: [https://rehabrus.ru/Docs/2017/06/KR\\_DPC.pdf](https://rehabrus.ru/Docs/2017/06/KR_DPC.pdf) (дата доступа 22.09.2019 г.) [Union of Pediatricians of Russia, All-Russian Society of Neurologists, National Association of Cerebral Palsy and Associated Diseases, MPPBT, Union of Russian Rehabilitators. Children's Cerebral Palsy (Cerebral Palsy). (Electronic resource). URL: [https://rehabrus.ru/Docs/2017/06/KR\\_DPC.pdf](https://rehabrus.ru/Docs/2017/06/KR_DPC.pdf) (access date 22.09.2019) (in Russ.)].
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Куренков А.Л. и др. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом: учеб.-метод. пособие; Федеральное гос. бюджетное науч. учреждение Науч. центр здоровья детей. М.: ПедиатрЪ; 2014. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Kurenkov A.L. and others. A comprehensive assessment of motor functions in patients with cerebral palsy: study-method. allowance; Federal state budgetary scientific Institution Scientific Children's Health Center. M.: Pediatric; 2014 (in Russ.)].
3. Romano C., Wynckel M., Hulst J. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2017;65(2):242–264.
4. Liubiana A., Araújo I., Luciana R., Fabiana A. Digestive tract neural control and gastrointestinal disorders in cerebral palsy. J Pediatr. 2012;88(6):455–464. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2241>.
5. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432–08. (Электронный ресурс). URL: <http://rospotrebnadzor.ru/documents> (дата доступа: 22.09.2019 г.) [Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation MR 2.3.1.2432–08; (Electronic resource). URL: <http://rospotrebnadzor.ru/documents> (access date: 22.09.2019) (in Russ.)].
6. Erkin G., Culha C., Ozel S. et al. Feeding and gastrointestinal problems in children with cerebral palsy. Int J Rehabil Res. 2010;33:218–224.
7. Benfer K.A., Weir K.A., Bell K.L. et al. Clinical signs suggestive of pharyngeal dysphagia in preschool children with cerebral palsy. ResDev Disabil. 2015;38:192–201.
8. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018 Jan;141(1):41–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003. Epub 2017 Nov 21.
9. Hosoki K., Suga S., Takahashi J. et al. Institute for Clinical Research, Mie National Hospital. Prevalence of allergy in patients with severe motor and intellectual disabilities (SMID) Arerugi. 2011 Jul;60(7):823–833.
10. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия. МКБ 10: L20.8/L27.2/ K52.2 / T78.1 2018 г. Союз педиатров России [Clinical recommendations Food allergy ICD 10: L20.8 / L27.2 / K52.2 / T78.1 2018 Union of Pediatricians of Russia (in Russ.)].
11. Andrew M.J., Parr J.R., Sullivan P.B. Feeding difficulties in children with cerebral palsy. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2012;97:222–229.
12. Gangil A., Patwari A.K., Bajaj P. et al. Gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy. Indian Pediatr. 2001;38:766–770.
13. Vandenplas Y., Rudolph C.D., Di Lorenzo C. et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49:498–547.



# ПЕРТАМЕН®

ПРОДУКТ ВЫБОРА ПРИ ПРОБЛЕМАХ ЖКТ  
ДЛЯ ДЕТЕЙ С 1 ГОДА ДО 10 ЛЕТ

ХИРУРГИЯ  
ОНКОЛОГИЯ  
НЕВРОЛОГИЯ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ  
ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ



# Цели нутритивной поддержки в предоперационном периоде

К.м.н. Н.Г. Арыкан<sup>1</sup>, д.м.н. А.Е. Шестопапов<sup>2</sup>, д.м.н. А.Е. Митичкин<sup>1</sup>, О.А. Варнавин<sup>1</sup>, В.С. Васин<sup>1</sup>, В.А. Лапин<sup>1</sup>, Г.Ф. Каюпова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

Нутритивная недостаточность — это подострый или хронический недостаток питательных субстратов, который приводит к нарушениям функционирования систем и органов (нарушениям когнитивной сферы, ослаблению иммунного ответа, нарушению работы мышц, в т. ч. дыхательных), что влияет на качество жизни и выживаемость пациентов после перенесенного хирургического вмешательства. По данным литературы, до 61% больных в хирургических отделениях имеют нутритивную недостаточность уже при поступлении в стационар. Нутритивная недостаточность у пациентов хирургического профиля обусловлена снижением аппетита, дисфагией, нарушениями переваривания и всасывания питательных веществ при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также социально-экономическими причинами. Нутритивная недостаточность у пациентов хирургического профиля является одним из факторов, определяющих тяжесть заболевания. В ряде исследований показано, что нутритивная недостаточность является фактором риска осложнений и неблагоприятного исхода в послеоперационном периоде. В данной статье обсуждаются вопросы диагностики нутритивной недостаточности. Авторами обоснована необходимость включения оценки нутритивного статуса пациента в план предоперационного обследования. Также авторы рассматривают современные способы коррекции нутритивной недостаточности на этапе предоперационной подготовки, обсуждают сроки проведения нутритивной поддержки.

**Ключевые слова:** нутритивная недостаточность, нутритивная поддержка, нутритивный статус, предоперационная подготовка, ERAS-протокол, сипинг, энтеральное питание, нутриционный риск.

**Для цитирования:** Арыкан Н.Г., Шестопапов А.Е., Митичкин А.Е. и др. Цели нутритивной поддержки в предоперационном периоде. *PMЖ*. 2019;7:22–25.

## ABSTRACT

**Nutritional support goals in the preoperative period**

N.G. Arykan<sup>1</sup>, A.E. Shestopalov<sup>2</sup>, A.E. Mitichkin<sup>1</sup>, O.A. Varnavin<sup>1</sup>, V.S. Vasin<sup>1</sup>, V.A. Lapin<sup>1</sup>, G.F. Kayupova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital named after F.I. Inozemtsev, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

Nutritional deficiency is a subacute or chronic lack of nutrient substrates that leads to functioning disorders of systems and organs (cognitive impairment; immune response weakening; impaired muscle function, including respiratory), which affects the patient's life quality and survival after surgery. According to the literature data, up to 61% of patients in surgical departments have nutritional deficiency already upon admission to the hospital. Nutritional deficiency in surgical patients is due to decreased appetite, dysphagia, disorders of digestion and nutrient absorption in gastrointestinal tract diseases, as well as due to socio-economic reasons. Nutritional deficiency in surgical patients is one of the factors determining the disease severity. A number of studies have shown that nutritional deficiency is a risk factor for complications and adverse outcomes in the postoperative period. This article discusses the diagnosis of nutritional deficiency. The authors substantiate the need to include the patient nutritional condition assessment in the preoperative examination plan. The authors also consider modern methods of nutritional deficiency correction at the stage of preoperative preparation and discuss the nutritional support time frame.

**Keywords:** nutritional deficiency, nutritional support, nutritional condition, preoperative preparation, ERAS protocol, sip feeding, enteral nutrition, nutritional risk.

**For citation:** Arykan N.G., Shestopalov A.E., Mitichkin A.E. et al. Nutritional support goals in the preoperative period. *RMJ*. 2019;7:22–25.

## ВВЕДЕНИЕ

Нутритивная недостаточность — это подострый или хронический недостаток питательных субстратов, который приводит к нарушениям функционирования систем и органов (нарушениям когнитивной сферы, ослаблению иммунного ответа, нарушению работы мышц), что влияет на качество жизни и выживаемость после перенесенного хирургического вмешательства [1, 2]. Другим, схожим определением является следующее: нутритивная недостаточность — состояние питания, при котором дефицит

энергии, белка и других питательных веществ может оказывать влияние на состав организма, функционирование его систем и органов и на исход лечения [3]. Согласно литературным данным, до 61% пациентов хирургических отделений в той или иной степени имеют нутритивную недостаточность уже при поступлении в хирургический стационар [4–6]. В абдоминальной хирургии распространенность нутритивной недостаточности в предоперационном периоде составляет 46,5–72% (из них в 46% случаев — это тяжелая степень нутритивной недостаточности) [7–9].

Нутритивная недостаточность у пациентов хирургического профиля обусловлена снижением аппетита, которое может быть вызвано как симптомами заболевания (тошнота, рвота, боль), так и побочными эффектами лекарственных препаратов (опиоидные анальгетики). Кроме того, причинами нутритивной недостаточности могут быть дисфагия, нарушения переваривания и всасывания питательных веществ при заболеваниях ЖКТ. Не стоит забывать о социально-экономических причинах нутритивной недостаточности [10].

Нутритивная недостаточность является одним из важнейших факторов, определяющих тяжесть хирургического заболевания [11, 12]. Хотя в ряде исследований показано, что нутритивная недостаточность является фактором риска развития осложнений и неблагоприятного исхода в послеоперационном периоде [13–16], на практике важность оценки нутритивного статуса больного часто недооценивают и не включают в план предоперационного обследования пациента диагностику нутритивной недостаточности [11].

## ДИАГНОСТИКА НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) выделяет 2 главных диагностических критерия нутритивной недостаточности [17]:

- индекс массы тела (ИМТ) менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>;
- потеря массы тела более 10% или более 5% в течение 3 мес. и снижение ИМТ или безжировой массы тела.

Следует учитывать, что ИМТ <22 кг/м<sup>2</sup> у пожилых больных указывает на недостаточность питания [18].

При подозрении на нутритивную недостаточность необходимо провести обследование в предоперационном периоде, включающее скрининг риска и степени нутритивной недостаточности. Существуют различные шкалы и индексы, которые могут использоваться как стартовый компонент обследования пациента [19–21]. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает предложенная ESPEN Оценка нутритивного риска – 2002 (Nutritional Risk Screening – 2002, NRS-2002). Значение показателя NRS-2002  $\geq 3$  указывает на то, что у пациента есть нутритивная недостаточность или риск ее развития, поэтому таким пациентам необходимо проводить нутритивную поддержку.

Для пациентов старшей возрастной группы может быть использована Краткая шкала оценки питания (Mini Nutritional Assessment, MNA) [22]. Результативным может быть использование прогностического питательного индекса (ППИ) [23, 24]. Достоверно доказано, что определение ППИ и его интерпретация оказывают прямое влияние на предотвращение возможных осложнений в ходе хирургического лечения [25]. ППИ является достоверным при потере массы тела более 6% и рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{ППИ, \%} = 158\% - [16,6 \times \text{АЛБ}] - [0,78 \times \text{ТКС}] - [0,2 \times \text{ТФР}] - [5,8 \times \text{КП}],$$

где АЛБ — концентрация альбумина плазмы крови, мг/100 мл; ТКС — толщина кожной складки, мм;

ТФР — концентрация трансферрина плазмы крови, мг/100 мл; КП — внутрикожные пробы с антигенами, оцениваемые по диаметру эритемы (0 — анергия, 1 — менее 5 мм, 2 — 5 мм и более), баллы;

ППИ менее 40% — невысокая вероятность развития осложнений; от 40 до 49% — значительная вероятность развития

осложнений; более 50% — высокая вероятность осложнений, связанных с расстройством питания.

Среди функциональных тестов в диагностике нутритивной недостаточности выделяют следующие [18].

*Ручная динамометрия.* Определяет силу руки на сжатие, результат коррелирует с нутритивным статусом. Исследование выполняется у постели больного и позволяет выявить ранние изменения в мышечной силе во время голодания и в начале нутритивной поддержки.

*Электрическая мышечная стимуляция.* Определяется путем стимуляции *m. adductor policis* (отражается в графических кривых).

*Респираторные пробы.* Изменения пикового давления и объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) при нутритивной недостаточности отражают силу дыхательных мышц.

*Иммунологическая функция.* Существует корреляция между нутритивной недостаточностью и изменением иммунологического статуса. Число лимфоцитов, равное 900–1500 клеток/мм<sup>3</sup>, свидетельствует о средней степени нутритивной недостаточности, менее 900 клеток/мм<sup>3</sup> — о тяжелой степени. При развитии нутритивной недостаточности функциональные способности лейкоцитов, секреция антител и комплемента могут претерпевать изменения.

В комплексной диагностике нутритивной недостаточности невозможно обойтись только функциональными методами и шкалами, важное значение имеют и лабораторные параметры [18, 26].

*Сывороточный альбумин.* В 1987 г. Leite et al. [27] предположили, что уровень альбумина плазмы, в совокупности с особенностями оперативного вмешательства, может оказывать влияние на течение послеоперационного периода у больных, которым было проведено оперативное вмешательство на органах ЖКТ. Поскольку динамика снижения уровня альбумина может быть длительной (в связи с его периодом полужизни), этот параметр сложно назвать единственным маркером нутритивной недостаточности [19], однако установлено, что уровень сывороточного альбумина менее 35 г/л связан со значительным повышением частоты послеоперационных осложнений [12].

К другим лабораторным показателям, по которым можно судить о нутритивной недостаточности, относят короткоживущие белки плазмы крови: трансферрин, транстиретин и ретинолсвязывающий белок, периоды полужизни которых равны 7 дням, 2 дням и 12 ч соответственно. С учетом того, что внесосудистый пул трансферрина весьма незначителен, а период его полужизни по сравнению с периодом полужизни альбумина существенно меньше, снижение концентрации трансферрина в сыворотке позволяет раньше выявить изменения белкового статуса. Эффективность применения этого показателя для оценки висцерального пула белка может быть ограничена при наличии железодефицитной анемии, которая вызывает компенсаторное увеличение концентрации трансферрина в сыворотке крови даже в условиях белкового дефицита. По уровню содержания сывороточного трансферрина можно диагностировать не только степень белкового истощения, но и выявить группы больных повышенного риска, к которым следует относить лиц с содержанием трансферрина в сыворотке крови менее 1,75 г/л [28]. Короткий период полужизни, незначительность пула во внесосудистом пространстве и быстрый синтез в печени делают транстиретин и ретинолсвязывающий белок маркерами диагностики нутритивной недостаточности [29].

*Креатинин.* Экскреция креатинина с мочой отражает дефицит мышечного белка. Дефицит 5–15% сопровождается питательной недостаточностью легкой степени, 15–30% — средней степени, более 30% — тяжелой степени.

*Азотистый баланс* исследуют для оценки направленности белкового обмена. Метод объективно применим в послеоперационном периоде, т.к. предполагает сбор в течение суток проб мочи с последующим лабораторным определением азота мочевины.

## НУТРИТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Нутритивная недостаточность приводит к слабости дыхательных мышц, снижению функциональной способности легких, повышению частоты осложнений (в т.ч. инфекционных) со стороны органов дыхания. Пациентам с нутритивной недостаточностью в послеоперационном периоде часто необходимо проведение интенсивной респираторной терапии [13, 30]. Показано, что ухудшение нутритивного статуса приводит к систолической дисфункции желудочков [31]. При нутритивной недостаточности уменьшается минутный объем кровообращения. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность может приводить к атрофии и интерстициальному отеку миокарда [32].

У пациентов с нутритивной недостаточностью проявляется неадекватный ответ на изменение температуры окружающей среды, развивается вторичный иммунодефицит. По данным иммунограммы отмечаются уменьшение пула CD4+ Т-лимфоцитов и изменение лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индекса [13, 33].

В результате тяжелых расстройств метаболического фона эффективность лечебных мероприятий в послеоперационном периоде значительно снижается, что увеличивает риск развития септических и инфекционных осложнений, длительность госпитализации и показатели летальности [12, 22, 28, 34].

По данным А.М. Ryan et al. (2007), у пациентов, перенесших тотальную гастрэктомию по поводу рака желудка, потеря массы тела более чем на 10% была связана со статистически значимо более высокой частотой послеоперационных осложнений и статистически значимо более высокой летальностью по сравнению с данными показателями у пациентов, у которых потеря массы тела была менее 10% ( $p=0,036$  и  $p=0,027$ ) [35].

Важность коррекции нутритивной недостаточности в предоперационном периоде показана в работах С.Н. Snyderman et al. [36], I. Schwegler et al. [37], W. Guo et al. [38]. По данным I. Schwegler et al. (2010), показатель NRS-2002 3 балла и более являлся независимым предиктором послеоперационных осложнений у пациентов с колоректальным раком (отношение шансов 2,79;  $p=0,002$ ) [37]. Guo et al. (2010) показали, что у пациентов, у которых в предоперационном периоде показатель NRS-2002 равнялся 3 баллам и более, частота развития осложнений в послеоперационном периоде была статистически значимо выше ( $p<0,05$ ), чем у пациентов с показателем NRS-2002 менее 3 баллов. Авторы подчеркнули необходимость проведения предоперационной нутритивной поддержки у пациентов с показателем NRS-2002 3 балла и более [38]. По данным S.L. Lim et al. (2011), летальность в течение 1 года после операции у пациентов с нутритивной недостаточностью превышает таковую у пациентов без нутритивной не-

достаточности на 30% (34% против 4,1%), 3-летняя летальность — на 39% (48,5% против 9,9%). Авторы также указали на необходимость профилактики и коррекции нутритивной недостаточности во время пребывания пациента в стационаре [39].

Таким образом, чтобы улучшить результаты лечения в послеоперационном периоде, коррекцию нутритивной недостаточности необходимо начинать еще до операции.

## КОРРЕКЦИЯ НУТРИТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Программа нутритивной поддержки должна основываться на индивидуальных особенностях пациента и характеристиках его заболевания. Еще в 1985 г. А.М. Landel et al. предложили использовать полное парентеральное питание у онкологических пациентов с нарушением моторно-эвакуаторной функции перед оперативным вмешательством [8]. В настоящее время парентеральное питание имеет строгие ограничения к назначению, а развитие и совершенствование состава и способов доставки энтеральных смесей позволило осуществлять питание более физиологичным способом. Самым удобным способом доставки дополнительных нутриентов в условиях хирургических отделений является либо сипинг (пероральное потребление мелкими глотками [sip feeding]), либо зондовое энтеральное питание [4].

Энтеральное питание показано в случае, когда пациент не может принимать самостоятельно пищу в течение 7 дней перед операцией, даже если клинические признаки нутритивной поддержки отсутствуют. Строгими показаниями к отсрочке операции (по возможности) и назначению предоперационной нутритивной поддержки являются: неконтролируемая потеря массы тела 10–15% в течение 6 мес. или потеря более 5% за последний месяц; ИМТ меньше 18,5 кг/м<sup>2</sup>, концентрация альбумина ниже 30 г/л (в отсутствие печеночной или почечной недостаточности) [4, 12].

По данным Y. Yu et al. (2013), J. Chen et al. (2015), пероральная углеводная нагрузка в предоперационном периоде снижала число случаев инсулинорезистентности в послеоперационном периоде [40, 41]. На сегодняшний день суточное предоперационное голодание не является необходимостью, что подтверждает и протокол ускоренного восстановления (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS). Исключение из этого правила составляют пациенты, у которых диагностирована задержка эвакуации желудочного содержимого. При отсутствии рисков аспирации и регургитации прием жидкости можно прекратить за 2–3 ч перед анестезиологическим пособием [12, 42, 43]. Протокол ERAS рекомендует за сутки до операции для подготовки выбирать сочетание либо больничной диеты и выбранной нутритивной поддержки, либо 800 мл 12,5% углеводного напитка и выбранной нутритивной поддержки. В день операции за 2–3 ч принимают 400 мл 12,5% углеводного напитка [12].

Дискутабельным остается вопрос, когда начинать предоперационную нутритивную поддержку. Существуют различные схемы и мнения. К примеру, L. Gianotti et al. (2002) при обследовании 305 плановых пациентов онкохирургического профиля с дефицитом массы тела более 10% выявили, что длительность предоперационной нутритивной поддержки должна составлять 5 сут. Именно эти сроки имеют связь со снижением послеоперационных инфек-



ционных осложнений [44]. U. Giger et al. (2007) показали эффективность предоперационного применения энтеральных смесей в течение 2 или 5 сут до операции [45]. По данным О.А. Обуховой и др. (2010), эти сроки должны составлять как минимум 7–10 сут [46].

Выбор программы нутритивной поддержки у больных в абдоминальной хирургии, определение ее длительности и состава строятся на предпочтениях клинициста и потребностях пациента. Несомненным является то, что предоперационную нутритивную недостаточность необходимо корректировать, что позволит улучшить результаты лечения пациентов в послеоперационном периоде. Качественный состав смесей может быть разнообразным, однако иммуномодулирующее питание может служить эффективной составляющей предоперационной нутритивной поддержки. U. Giger et al. [45], Y. Zheng et al. [28] показали, что применение иммуномодулирующего питания в периоперационном (в том числе в предоперационном) периоде позволило уменьшить частоту развития системной воспалительной реакции, послеоперационных инфекционных осложнений и сократить длительность пребывания в стационаре пациентов, которым проводили операции на ЖКТ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В абдоминальной хирургии распространенность нутритивной недостаточности в предоперационном периоде достигает 72%. С учетом неблагоприятного влияния нутритивной недостаточности на течение периоперационного периода представляется необходимым включение оценки

нутритивного статуса пациента в план предоперационного обследования и проведение, при необходимости, коррекции нутритивного статуса до выполнения хирургического вмешательства. Суточное голодание в предоперационном периоде не является необходимостью, что подтверждает протокол ERAS. Исключением из этого правила являются пациенты, у которых диагностирована задержка эвакуации желудочного содержимого. Программу предоперационной нутритивной поддержки (выбор смеси, пероральный прием или зондовое введение, длительность) для каждого пациента следует подбирать индивидуально, с учетом основного и сопутствующих заболеваний.

### Литература

1. Soeters P, Bozzetti F, Cynober L. et al. Defining malnutrition: A plea to rethink. Clin Nutr. 2017;36(3):896–901.
2. Stratton R.J., Elia M., Green C.J. Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment. Wallingford, CABI; 2003.
3. Sobotka L., editor. Basics in clinical nutrition. 3-rd ed. Prague: Publishing House Galen; 2004.
4. Weimann A., Braga M., Carli F. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr. 2017;36(3):623–650.
5. Correia M.I., Waitzberg D.L. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin. Nutr. 2003;22(3):235–239.
6. Tsekos E., Reuter C., Stehle P. et al. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery Clin. Nutr. 2004;23:325–330.
7. Hochwald S.N., Harrison L.E., Helsin M.J. et al. Early postoperative enteral feeding improves whole body protein kinetics in upper gastrointestinal cancer patients. Am. J. Surg. 1997;174(3):325–330.
8. Landel A.M., Hammond W.G., Meguid M.M. Aspects of Amino and Protein metabolism in Cancer-Bearing State. Cancer. 1985;55(1):230–237.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# 4–6 ОКТЯБРЯ 2019 ГОДА

Монотематические научно-практические конференции национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА

114 Осенняя  
Международная Сессия  
Национальной Школы  
гастроэнтерологии,  
гепатологии РГА

04.10.19 пятница

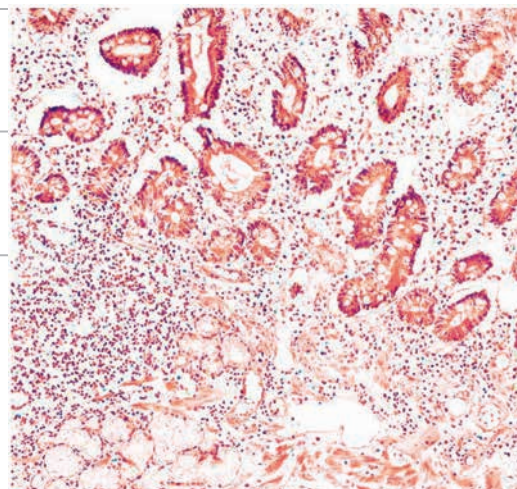
Я, врач—гастроэнтеролог—  
канцерпревентор

05.10.19 суббота

Гастроэнтерология  
под микроскопом

06.10.19 воскресенье

Как продлить жизнь  
больным с заболеваниями  
органов пищеварения.  
Вылечить на ранней стадии  
заболеваний.  
Ургентная гастроэнтероло-  
гия: оказать квалифициро-  
ванную помощь



РФ, Москва, пл. Европы д.2,  
гостиница Рэдиссон Славянская,  
конференц-зал



# Неалкогольная жировая болезнь печени в свете проблемы гепатитов невыясненной этиологии у детей и подростков

Профессор А.Р. Рейзис

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить место неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) среди гепатитов невыясненной этиологии (ГНЭ) у детей и подростков.

**Материал и методы:** обследовано 139 детей от 3 до 17 лет с диагнозом ГНЭ. Выявлено 26 детей с НАСГ. Проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов. Диагноз НАЖБП устанавливался в соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями.

**Результаты исследования:** частота НАЖБП выросла за период с 2015 по 2017 г. в 2,4 раза по сравнению с данным показателем за 2010–2014 гг. В настоящее время НАЖБП занимает 1-е место среди причин поражения печени у детей с ГНЭ. У всех обследованных детей отмечали увеличение размеров печени, выявляемое при осмотре и подтверждаемое УЗИ.

У детей НАСГ был ассоциирован с ожирением различной степени лишь в 30,8% случаев, с избыточной массой тела — в 57,7%. У 11,5% детей диагностирован НАСГ при нормальной массе тела. При НАСГ повышение уровня общего холестерина в крови выявлено в 56% случаев, повышенный уровень триглицеридов отмечен у 76,9% пациентов, снижение уровня липопротеидов высокой плотности — у 88,5% детей. Метаболический синдром отмечали в 23% случаев (артериальная гипертензия — у 19,3% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе — у 15,3% детей). Сахарный диабет 2 типа не обнаружили ни у одного ребенка. У всех пациентов было отмечено повышение активности АЛТ до 3–5 норм. Активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы была в пределах 1,5–3 норм у  $\frac{3}{4}$  пациентов.

**Заключение:** диагноз НАЖБП, являясь диагнозом исключения, предполагает наличие таких показателей, как избыточная масса тела или ожирение, увеличение размеров печени, изменение биохимических показателей. Проявления метаболического синдрома в большинстве случаев отсутствуют у детей, страдающих НАСГ, и появляются по мере прогрессирования заболевания во взрослом состоянии.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатит невыясненной этиологии, метаболический синдром, ожирение, избыточная масса тела, дислипидемия.

**Для цитирования:** Рейзис А.Р. Неалкогольная жировая болезнь печени в свете проблемы гепатитов невыясненной этиологии у детей и подростков. РМЖ. 2019;7:26–29.

## ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver disease — a new view of the hepatitis problem of unknown etiology in children and adolescents

A.R. Reyzis

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

**Aim:** to determine the place of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) among hepatitis of unknown etiology (HofUE) in children and adolescents.

**Patients and Methods:** 139 children aged 3 to 17 years with HofUE were examined. 26 children were diagnosed with NASH. Clinical, laboratory and instrumental examination of patients was carried out. NAFLD was diagnosed in accordance with Russian and International Clinical Guidelines.

**Results:** NAFLD frequency increased by 2.4 times between 2015 and 2017, compared to 2010–2014. Currently, NAFLD ranks 1st among the causes of liver damage in children with HofUE. All examined children had an increase in the liver size, detected during the check-up and confirmed by ultrasound.

In children, NASH was associated with obesity of varying degrees only in 30.8% of cases, with overweight — in 57.7%. 11.5% of children were diagnosed with NASH at normal body weight. In NASH, total cholesterol level increase in the blood was revealed in 56% of cases, increased triglyceride level was noted in 76.9% of patients, and a decrease in high-density lipoproteins level — in 88.5% of children. Metabolic syndrome was noted in 23% of cases (hypertension — in 19.3% of patients, impaired glucose tolerance — in 15.3% of children). Type 2 diabetes mellitus was not found in any child. All patients had an increase in ALT activity to 3–5 norms. The  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase activity was within 1.5–3 norms in  $\frac{3}{4}$  of patients.

**Conclusion:** NAFLD diagnosis, as an exclusion diagnosis, presupposes the existence of indicators such as for overweight or obesity, enlarged liver, and biochemical parameters change. Metabolic syndrome manifestations in most cases are absent in children suffering from NASH, and appear as the disease progresses in adulthood.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatitis of unknown etiology, metabolic syndrome, obesity, overweight, dyslipidemia.

**For citation:** Reyzis A.R. Non-alcoholic fatty liver disease — a new view of the hepatitis problem of unknown etiology in children and adolescents. RMJ. 2019;7:26–29.

## ВВЕДЕНИЕ

Нозологическая структура поражений печени в последние годы претерпевает существенные изменения. Глобальной проблемой гепатологии становится неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) как в виде накопления жира в гепатоцитах без их поражения (стеатоз), так и с вторичным воспалением — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [1, 2]. По оценкам ВОЗ, на 2016 г. в мире более 1,9 млрд взрослых и около 41 млн детей имели избыточную массу тела или ожирение различной степени [3]. Частота развития поражений печени, связанных с избыточной массой тела или ожирением, за последние 20 лет удвоилась, в то время как количество других хронических заболеваний печени остается неизменным или даже снижается. Таким образом, НАЖБП и НАСГ становятся все более актуальными проблемами не только у взрослых пациентов, но и у детей (в т. ч. в возрасте до 10 лет). Это положение подтверждают и специальные обзоры по НАЖБП и НАСГ у детей и подростков [1, 2]. Авторы отмечают серьезность этой патологии в детском возрасте и необходимость ее своевременного распознавания, т. к., возникнув в детстве, она обуславливает более тяжелое течение и исходы заболевания у взрослых. В этой связи вопросы распространения, диагностики и лечения НАЖБП и НАСГ у детей являются весьма значимыми. В данной работе эти заболевания изучены в аспекте диагностики гепатитов невыясненной этиологии (ГНЭ), с которыми в последнее время педиатры всех уровней и направлений сталкиваются все чаще. Целью данной работы явилось определение места НАЖБП, в частности НАСГ, среди ГНЭ и выявление особенностей диагностики и лечения этого заболевания у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В течение 2010–2017 гг. обследовано 139 детей в возрасте от 3 до 17 лет (медианный возраст  $10 \pm 3,4$  года) с первоначальным диагнозом ГНЭ. Среди них выявлено 26 детей с НАЖБП, все в стадии НАСГ, что связано с исходным диагнозом ГНЭ, существовавшим до начала нашего обследования в течение 3–13 лет. Наряду с общеклиническими параметрами (анамнез, в т. ч. семейный, общий анализ крови и мочи) исследовались росто-весовые показатели с вычислением индекса массы тела (ИМТ), биохимические пробы в сыворотке крови (активность АЛТ, АСТ, ЩФ, уровни холестерина и его фракций, глюкозы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы [ $\gamma$ -ГТП], гликированного гемоглобина, инсулина, общего белка и его фракций, церулоплазмина, меди, железа, трансферрина и ферритина,  $\alpha_1$ -антитрипсина), количество выделенной меди в суточной моче, кальпротектин в кале. Также исследовали панель аутоантител в крови: антитела к ядерным антигенам (antinuclear antibodies, ANA), антитела к митохондриям (anti-mitochondrial antibodies, AMA), антитела к микросомам печени/почек (liver-kidney microsomal autoantibodies, LKM), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) и др. Выполняли тест на антиглютамин и антиглютаминазу, проводили генетические исследования (на болезнь Вильсона — Коновалова, гемохроматоз, целиакию, синдром Жильбера), тест на дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) в сухом пятне крови. Из инструментальных исследований проводили УЗИ брюшной полости, транзитную эластометрию с отдельным определением степени стеатоза и фиброза, при необходимости — КТ и/или МРТ брюшной полости.

Диагноз устанавливали в соответствии с Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Российской гастроэнтерологической ассоциации [4] и Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (European Association for the Study of Diabetes, EASD) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO) [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Частота НАСГ среди детей с диагнозом ГНЭ существенно изменилась за указанный период наблюдения (2010–2017 гг.). Если в течение первых 5 лет (2010–2014 гг.) в составе детей с расшифрованным диагнозом ГНЭ лидировали лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП), а НАСГ занимал 2-е по частоте место (29,8% и 12,8% соответственно), то в период 2015–2017 гг. они поменялись местами — частота ЛИПП и НАСГ составляет 11,1% и 31,1% соответственно.

Из клинических признаков у всех детей обращало на себя внимание увеличение размеров печени, выявляемое при осмотре и подтверждаемое УЗИ. Размеры органа колебались от 1–2 до 3–5 см ниже реберной дуги, печень была умеренно уплотнена, с округлым краем.

Большой интерес представляет соотношение этого диагноза с наличием у ребенка ожирения, т. к. это первый и наиболее очевидный клинический признак, который может навести педиатра на мысль о жировом поражении печени как причине ГНЭ. Поскольку известно, что у взрослых пациентов жировые поражения печени ассоциируются с ожирением различной степени в 82% случаев [5], мы проанализировали частоту, с которой жировые поражения печени встречаются у детей. По нашим данным, НАСГ у детей ассоциируется с ожирением различной степени лишь в 30,8% случаев, с избыточной массой тела — в 57,7%, а у 11,5% детей диагностирован НАСГ даже при нормальной массе тела. Полученные результаты говорят о том, что у детей ИМТ сам по себе не может служить определяющим признаком при постановке диагноза НАЖБП. Его повышение ориентировочно свидетельствует в пользу диагноза, но невысокие показатели ИМТ диагноза НАЖБП не исключают.

Существенно более важным для постановки диагноза является углубленное изучение показателей липидного обмена. В отличие от взрослых пациентов, среди детей с НАСГ повышение уровня общего холестерина (ОХ) в крови выявлено нами лишь чуть больше чем у половины (56%) пациентов. Более показательным является повышенный уровень триглицеридов (ТГ), отмеченный у 76,9% пациентов, а наиболее информативным оказалось снижение уровня «защитной» фракции холестерина — липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), которое было обнаружено у 88,5% детей с диагнозом НАСГ. Полученные данные демонстрируют, что определение уровня ОХ без исследования его фракций в половине случаев не помогут педиатру в распознавании НАЖБП. Для постановки этого диагноза у детей важна не столько гиперхолестеринемия, сколько дислипидемия, в частности повышение фракции ТГ, особенно снижение ЛПВП.



Интересным является вопрос о соотношении НАЖБП у детей, в особенности в стадии НАСГ, с метаболическим синдромом, который как диагноз отсутствует в МКБ-10 и оспаривается до настоящего времени в качестве отдельной нозологической формы, но является, несомненно, клинически значимым ввиду закономерной «сцепленности» его симптомов с НАЖБП.

Данные о соотношении НАСГ и метаболического синдрома у наших пациентов в сравнении со взрослыми больными весьма демонстративны в отношении влияния длительности заболевания на проявления метаболического синдрома. Так, у наблюдавшихся нами детей с НАСГ в той или иной степени метаболический синдром был выражен лишь в 23% случаев, в т. ч. артериальная гипертензия у 19,3% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе — у 15,3% детей. Сахарный диабет 2 типа мы не обнаружили ни у одного ребенка. В то же время, по данным Z.M. Younossi et al. (2015), у взрослых пациентов с НАСГ проявления метаболического синдрома наблюдаются в 71% случаев, а гипертоническая болезнь и сахарный диабет 2 типа — в 67,97% и 43,63% случаев соответственно [6]. Представленные результаты демонстрируют, что проявления метаболического синдрома, особенно такие характерные, как сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия, в большинстве случаев отсутствуют у детей, уже имеющих НАСГ, и появляются по мере прогрессирования заболевания во взрослом состоянии.

В качестве сывороточного биомаркера активности воспалительного процесса в печени при НАСГ в последние годы рассматривается уровень АЛТ. В работе S. Dowl et al. (2018) документируется достоверная корреляция степени воспаления в печени с уровнем активности АЛТ независимо от возраста и ИМТ ( $r=0,18$ ,  $p=0,01$ ) [7]. В исследовании J. Arsik et al. (2018) на основании логистического регрессионного анализа соотношения активности АЛТ и данных пункционной биопсии печени показатель АЛТ постулируется как достоверный биомаркер гистологических воспалительных изменений печени у детей с НАЖБП [8].

Все наблюдаемые нами пациенты имели постоянно или периодически повышенные цифры АЛТ. Это закономерно, т. к. все они обследованы с первоначальным диагнозом ГНЭ. Уровень активности АЛТ в течение всего периода наблюдения ни у кого не превышал 3–5 норм. Показатели  $\gamma$ -ГТП были в пределах 1,5–3 норм у  $\frac{3}{4}$  пациентов.

На основании результатов нашего исследования, с учетом данных мировой литературы мы сформулировали оптимальные подходы к диагностике НАЖБП у детей, позволяющие заподозрить и/или диагностировать НАЖБП:

1. Клинические данные: избыточная масса тела или ожирение различной степени, увеличение размеров печени.
2. Сывороточные биомаркеры: АЛТ/АСТ,  $\gamma$ -ГТП, уровень инсулина, гликированного гемоглобина; липидограмма.
3. УЗИ и эластография печени (желательно с усиленным акустическим импульсом).
4. Исключение других причин поражения печени: аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона — Коновалова, недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина, ДЛКЛ, целиакия и другие воспалительные заболевания кишечника, гемохроматоз, заболевания щитовидной железы, поликистоз яичников.

Отдельного внимания заслуживают дети с картиной НАЖБП и дислипидемии при нормальной или даже сниженной массе тела, нередко вызванной проявлениями мальабсорбции. В этой ситуации с особой тщательностью необходимо наряду с другими причинами поражения печени исключать ДЛКЛ. Разработанная в последние годы диагностика и заместительная терапия могут при своевременном применении существенно улучшить течение этого редкого заболевания и предотвратить фатальный исход [9–11].

Основой лечения НАЖБП неоспоримо является коррекция образа жизни, состоящая из известной триады: правильное питание, физическая активность, нормализация массы тела.

Известно, что снижение массы тела даже на 10% не только дает значимый клинический и лабораторный эффект, но и способствует достоверному гистологическому регрессу стеатоза в гепатоцитах по данным пункционной биопсии печени. Так, в работе M. Utz-Melere et al. (2018), представляющей собой систематический обзор и метаанализ публикаций с охватом 923 детей и подростков в возрасте 6–18 лет, приводятся данные о том, что снижение массы тела напрямую коррелирует со снижением уровня АЛТ, содержания триглицеридов в сыворотке крови и достоверным уменьшением выраженности гистологической картины стеатоза печени в диапазоне 35–81% от исходного уровня [12].

Однако есть категория пациентов, у которых только коррекции образа жизни и снижения массы тела оказывается недостаточно. В педиатрической практике, по последним данным, приведенным в той же работе, таких пациентов не менее 30–40%. Таким детям показано медикаментозное лечение, подходы к которому до настоящего времени остаются предметом дискуссии. Общепризнанным является лишь то, что лекарственная терапия не исключает здоровый образ жизни, а обязательно предполагает его в сочетании с коррекцией образа жизни. Именно это порой труднодостижимо и у взрослых, и у детей. Дополнительные трудности для педиатра связаны с тем, что предлагаемая сегодня лекарственная терапия НАЖБП ограниченно применима у детей:

- *статины* могут быть использованы лишь по особым показаниям и только в сочетании с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК);
- *витамин E* — только при морфологической верификации диагноза короткими курсами и в сочетании с УДХК;
- *метформин* в настоящее время выведен из рекомендаций по лечению НАЖБП;
- *глитазоны* — отдаленная безопасность не изучена, рекомендаций по применению у детей при НАЖБП нет;
- *адеметионин* не зарегистрирован к применению у детей до 18 лет;
- *Расторопши пятнистой плодов экстракт* — убедительных данных благоприятного действия при НАЖБП не получено.

Из разрешенных у детей препаратов:

- *омега-3- и омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты* эффективны в отношении снижения уровня триглицеридов и у взрослых, и у детей (возрастные дозы, 2–3 курса в год по 1,5 мес.);
- *комплекс фосфолипидов с глицирризиновой кислотой* в возрастной дозе, 2–3 курса в год длительностью 3 мес.;

- УДХК — основное лекарственное средство, не имеющее возрастных ограничений и обладающее многосторонним благоприятным патогенетическим действием.

В нашей работе все 26 пациентов получали препараты УДХК в дозе 12–15 мг/кг массы тела в сутки в течение не менее 6–12 мес. Нормализация печеночных ферментов достигнута была у 25 (96,1%) детей, а у 1 ребенка (3,9%) документировано снижение их активности вдвое. Современное понимание механизма повреждения гепатоцитов при НАЖБП связывают с апоптозом. Уникальное регуляторное влияние УДХК на процессы апоптоза было показано нами на модели урсосана в специальном многолетнем исследовании [13–15].

Благоприятное влияние препаратов УДХК и целесообразность их применения при НАЖБП, особенно в фазе НАСГ, отражено в Клинических рекомендациях по НАЖБП [4]: «УДХК обладает цитопротективным, антиоксидантным, антифибротическим, антиканцерогенным и апоптоз-модулирующим действием, снижает агрессию токсичных желчных кислот на клетки печени и органы ЖКТ. Установлено благоприятное влияние УДХК на инсулинорезистентность — один из ведущих механизмов патогенеза метаболического синдрома и НАЖБП, регулирует энтерогепатическую циркуляцию, гомеостаз глюкозы, триглицеридов и обмен энергии. Курс лечения (12 мес.) достоверно снижает уровень АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -ГТП и уровень фиброза, увеличивает утилизацию печеночного холестерина, противодействует эффектам липотоксичности, снижает уровень общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и токсичных желчных кислот в ткани печени, способствуя снижению стеатоза». С учетом всех вышеприведенных данных, отсутствия возрастных ограничений и доказанного многолетнего профиля безопасности препараты УДХК показаны у детей с НАЖБП при оптимальных дозах 12–15 мг/кг/сут и длительности терапии 6–12 мес. (в случае необходимости — повторные курсы). Большая часть медикаментов, рассматриваемых в лечении взрослых больных НАЖБП (статины, адеметионин и др.), не разрешены к применению у детей до 18 лет и/или имеют строго ограниченное индивидуальными показаниями применение.

В заключение приведем **клиническое наблюдение**. Пациент Н., 1991 г. р., наблюдается с 2004 г. (13 лет) с диагнозом НАЖБП, фаза стеатогепатита, ожирение 1–2 ст., дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе. При обращении в клинику масса тела ребенка составляла 104 кг при росте 183 см (ИМТ — 32,5 кг/м<sup>2</sup>). Клинически — ожирение абдоминального типа, на коже бедер и живота стрии, на лице и плечевом поясе угревидная сыпь. Двусторонняя гинекомастия, увеличение печени +1,5 см из-под края реберной дуги, ее умеренное уплотнение. Других отклонений от нормы в соматическом статусе нет. При биохимическом обследовании: активность АЛТ и АСТ равнялась 100 и 45 МЕ/л соответственно, дислипидемия за счет снижения ЛПВП до 0,81 ммоль/л при нормальном уровне общего холестерина 3,37 ммоль/л. Уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина в норме. На УЗИ картина жировой печени, эластография печени — фиброз отсутствует F-0 (5,7). Тщательное разностороннее обследование позволило исключить другие причины поражения печени (гепатиты А, В, С, D, E, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона — Коновалова, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, гемохроматоз, заболевание щитовидной железы и др.). Пациенту была назначена гиполипидемическая диета, повы-

шение физической активности, УДХК в дозе 15 мг/кг/сут ежедневно длительно (6–12 мес.), комплекс фосфолипидов с глицирризиновой кислотой по 2 капс. 3 р./сут 3-месячными курсами (2–3 курса в год). В течение первых 6–12 мес. лечения было достигнуто существенное, но кратковременное улучшение, т. к. обеспечить выполнение подростком назначенного режима не удавалось. Но даже частичное выполнение рекомендаций на фоне медикаментозной терапии привело к положительным сдвигам: масса тела снизилась до 99 кг (на 5 кг), что составляет 4,8% от исходного, ИМТ — 30,9 кг/м<sup>2</sup>, АЛТ и АСТ варьировали в пределах 75–85 и 30–37 МЕ/л соответственно, несколько увеличился уровень ЛПВП (0,91 ммоль/л), артериальное давление и показатели углеводного обмена оставались в пределах нормы, сохранялся нулевой фиброз (F=5,4). Однако в течение 2013–2015 гг. пациент полностью отказался от выполнения всех медицинских предписаний, что немедленно привело к существенному ухудшению клинико-лабораторных и инструментальных показателей. Масса тела достигла 112 кг, ИМТ увеличился до 35 кг/м<sup>2</sup>, печень выступала на 2,0–3,0 см из подреберья, уплотнилась, активность АЛТ и АСТ возросла до 165 и 70 МЕ/л соответственно, повысился уровень глюкозы до 6,7 ммоль/л и инсулина до 28,5 мМЕ/мл. Эластография печени продемонстрировала нарастание фиброза до F-2 (9,1). К этому моменту это был уже взрослый 25-летний человек, до сознания которого удалось довести серьезность происходящего, и он начал строго и точно выполнять все рекомендации. В результате к 2016–2018 гг. масса тела снизилась до 90 кг (на 22 кг, или 19,6% от исходной), ИМТ — до 28,1 кг/м<sup>2</sup>, впервые нормализовались показатели АЛТ и АСТ (35 и 30 МЕ/л соответственно), существенно увеличился уровень ЛПВП (до 0,97 ммоль/л), нормализовались уровни глюкозы и инсулина, улучшились показатели эластографии — F-1 (6,3). Молодой человек продолжает вести здоровый образ жизни, строго выполняет все врачебные предписания, и есть все основания ожидать дальнейшего благоприятного развития событий и достижения выздоровления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП — растущая глобальная проблема, занимающая в настоящее время 1-е место среди причин поражения печени у детей и подростков с диагнозом ГНЭ. Диагноз НАЖБП, являясь диагнозом исключения, предполагает наличие таких клинико-лабораторных и инструментальных показателей, как избыточный вес или ожирение, увеличение размеров печени, изменение сывороточных биомаркеров (АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -ГТП, липидограмма, уровень глюкозы и инсулина), данные УЗИ брюшной полости и эластографии печени. Основу лечения НАЖБП у детей и подростков составляет переход к здоровому образу жизни, на фоне которого целесообразна медикаментозная терапия в виде препаратов УДХК в дозе 12–15 мг/кг/сут длительными курсами (6–12 мес.), комплекс фосфолипидов с глицирризиновой кислотой в возрастных дозах 3-месячными курсами, препараты, содержащие омега-3- и омега-6-полиненасыщенные жирные кислоты. Своевременная диагностика и лечение НАЖБП в детском и подростковом возрасте способны и призваны предотвратить неблагоприятные исходы и осложнения заболевания у взрослых.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Синдром раздраженного кишечника — взгляд врача-хирурга

Д.м.н. С.Е. Каторкин, к.м.н. С.А. Быстров, О.Е. Лисин, А.И. Безбородов, Е.В. Шестаков,  
А.А. Лисина, А.В. Арустамян, Д.Е. Лисин

ГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить долю пациентов с абдоминальным болевым синдромом и нарушением стула как проявлениями синдрома раздраженного кишечника (СРК) в общем потоке пациентов, обратившихся за экстренной помощью в дежурный хирургический стационар.

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ историй болезни 240 пациентов (от 18 до 40 лет), обратившихся за медицинской помощью в экстренный хирургический стационар с жалобами на боли в животе и нарушение стула. В ходе дообследования все пациенты были разделены на 3 группы: I группа — пациенты с хирургической патологией, II группа — пациенты с выявленными воспалительными заболеваниями кишечника, III группа — пациенты с СРК.

**Результаты исследования:** нестерпимые боли в животе отмечались у 6,09% пациентов I группы, сильная и умеренная боль — у 39,13% и 48,7% соответственно. Слабая боль была у 6,08% пациентов. Диарея развивалась у 18,5% больных, запоры — у 24,3%, чередование диареи и запора — у 10%. Нарушения стула отсутствовали у 47,2% больных. Во II группе сильные абдоминальные боли наблюдались у 24,5%, умеренные боли — у 52,3%, слабая боль — у 23,2% заболевших. Нестерпимую боль не отмечал ни один из пациентов данной группы. Основным нарушением стула в данной группе была диарея — 84,38%, у 9,37% пациентов отмечалось чередование запора и диареи. Запор развивался у 6,25% пациентов. У пациентов III группы нестерпимые боли отсутствовали, но 25,6% заболевших отмечали сильные боли. Большинство исследуемых отмечали умеренную интенсивность болей (48,2%). Слабая боль наблюдалась у 26,1% заболевших. Запоры у данной категории больных отмечались в 46,4% случаев, диарея — в 36,2%. Чередование запоров и диареи отметили у 17,3% пациентов.

**Заключение:** значительную долю пациентов, обратившихся в экстренный хирургический стационар, составляют пациенты с СРК. Знание клинических особенностей СРК позволяет своевременно направить пациента к гастроэнтерологу.

**Ключевые слова:** синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, острая хирургическая патология, дифференциальная диагностика, диарея, запоры, абдоминальный синдром.

**Для цитирования:** Каторкин С.Е., Быстров С.А., Лисин О.Е. и др. Синдром раздраженного кишечника — взгляд врача-хирурга. РМЖ. 2019;7:30–33.

## ABSTRACT

**Irritable bowel syndrome: surgeon's view**

S.E. Katorkin, S.A. Bystrov, O.E. Lisin, A.I. Bezborodov, V.E. Shestakov, A.A. Lisina, A.V. Arustamyan, D.E. Lisin

Samara State Medical University

**Aim:** to determine the rate of patients with abdominal pain syndrome and defecation disorder as manifestations of irritable bowel syndrome (IBS) in the total patients flow seeking emergency care in a surgical hospital on duty.

**Patients and methods:** a retrospective analysis of 240 patient's case histories (18 to 40 years) who sought medical care in the emergency surgical hospital with complaints of abdominal pain and defecation disorder. During the follow-up examination, all patients were divided into 3 groups: group I — patients with surgical pathology, group II — patients with inflammatory bowel diseases, and group III — patients with IBS.

**Results:** unbearable abdominal pain was observed in 6.09% of group I, severe and moderate pain — in 39.13% and 48.7%, respectively. Mild pain was observed in 6.08% of patients. Diarrhea developed in 18.5% of patients, constipation — in 24.3%, alternation of diarrhea and constipation — in 10%. Defecation disorders were absent in 47.2% of patients. In the group II, severe abdominal pain was observed in 24.5%, moderate pain — in 52.3%, and mild pain — in 23.2% of patients. Unbearable pain was not noted by any of the patients in this group. The major defecation disorder in this group was diarrhea (84.38%), 9.37% of patients had an alternation of constipation and diarrhea. Constipation developed in 6.25% of cases. Group III had no unbearable pain, however, 25.6% of patients had severe pain. Most of the subjects noted moderate pain intensity (48.2%). Mild pain was observed in 26.1% of patients. Constipation in this patient's category was observed in 46.4% of cases, diarrhea — in 36.2%. Alternation of constipation and diarrhea was noted in 17.3% of patients.

**Conclusion:** a significant rate of patients who attended the emergency surgical hospital are patients with IBS. Knowledge of clinical IBS patterns allows referring a patient to a gastroenterologist in a timely manner.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, acute surgical pathology, differential diagnosis, diarrhea, constipation, abdominal syndrome.

**For citation:** Katorkin S.E., Bystrov S.A., Lisin O.E. et al. Irritable bowel syndrome: surgeon's view. RMJ. 2019;7:30–33.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно определению Всемирной гастроэнтерологической организации, синдром раздраженного кишечника

(СРК) — это функциональное рецидивирующее кишечное расстройство, при котором абдоминальный болевой синдром или дискомфорт связаны с актом дефекации, из-



менениями частоты и характера стула, а также с другими нарушениями опорожнения кишечника [1].

Первое упоминание о СРК относится к 1892 г., когда английский клиницист W. Osler определил основные проявления данного заболевания и обратил внимание на то, что у пациентов с данной патологией чаще всего имеется склонность к истерии и депрессии. W. Osler объединил проявления данной болезни термином «слизистый колит» [2]. В 1930-х гг. в литературе появляется термин «раздраженный кишечник». Также в мировой литературе встречаются следующие термины, описывающие симптомокомплекс, характерный для СРК: кишечная колика, невроз кишечника, спастический колит, синдром раздраженной толстой кишки, невроз кишечника, функциональная колопатия, дискинезия толстой кишки, нервная диарея [3].

В настоящее время СРК выделяют как отдельную нозологическую форму в МКБ-10 (К 58). В данном разделе также отдельно выделяют СРК с диареей (К 58.0), СРК без диареи (К 58.9).

Активно изучаются и обсуждаются на многочисленных гастроэнтерологических форумах патогенетические механизмы формирования СРК. Основная роль отводится висцеральной чувствительности ЖКТ (висцеральная гипералгезия) и нарушению моторики [4]. Также важная роль в формировании данного синдрома принадлежит регуляции со стороны ЦНС — многократно повторяющиеся стрессы сопровождаются нарушением моторики ЖКТ [5]. Многие специалисты рассматривают перенесенные инфекционные заболевания кишечника как возможную причину формирования сенсомоторной дисфункции кишечника и как этиологическую причину развития СРК [6]. Одну из важнейших ролей в формировании СРК отводят психосоциальным факторам: хронический стресс и тревожные расстройства, эмоциональное и физическое насилие [7]. У пациентов с СРК чаще всего выявляется склонность к тревоге, депрессии, истерии, преувеличению собственных симптомов, канцерофобии и т. д. [8].

В настоящее время СРК рассматривается как результат взаимодействия психосоциальных и биологических факторов [9]. Висцеральная гипералгезия, вегетативные и гормональные нарушения, перенесенные инфекции ЖКТ, психологические факторы, нарушения моторики и нервной регуляции ЖКТ в разной степени формируют патогенетическую основу СРК [10].

СРК исключает само понятие «воспаление» — основной морфологический признак колита любой этиологии (язвенного, псевдомембранозного, инфекционного, постлучевого). При СРК отсутствуют какие-либо макроскопические изменения в стенке кишечника. Для колита любой этиологии характерно наличие эрозий и язв в слизистой оболочке кишечника [11]. При гистологическом исследовании выявляются множественные лейкоцитарные инфильтраты, крипт-абсцессы, наложения фибрина. Именно эти различия позволяют на данный момент дифференцировать воспалительные и функциональные раздражения кишечника [12].

Согласно Римским критериям IV пересмотра СРК определяется как функциональное расстройство кишечника, протекающее с повторяющимися болями в животе, которые возникают с периодичностью 1 раз и более в неделю и связаны с 2 из 3 признаков:

- с дефекацией;
- с изменением частоты дефекации;
- с изменением формы стула.

Эти признаки должны проявляться у пациента по меньшей мере последние 3 мес. с общей продолжительностью не менее 6 мес. Для оценки формы стула используется Бристольская шкала стула (Bristol stool scale). Вариант течения СРК устанавливается с учетом частоты актов дефекации (>25%) с измененной консистенцией стула, где 1-й и 2-й типы консистенции соответствуют СРК с преобладанием запоров, а 6-й и 7-й типы — СРК с преобладанием диареи (табл. 1). При последнем пересмотре Римских критериев по СРК отмечена важность отказа от приема препаратов, влияющих на стул, на время дифференциальной диагностики СРК [13].

**Таблица 1.** Бристольская шкала формы кала (Bristol stool scale)

Тип	Описание
1	Отдельные плотные комочки, напоминающие «орехи» (трудность пассажа)
2	Кал в форме колбаски, но комковатый
3	Вид колбаски с трещинами на поверхности
4	Кал «змейкой» или колбаской, но гладкий и мягкий
5	Мягкие шарики с ровными, острыми краями (эвакуируются легко)
6	Взбитые комочки кала «с обтрепанными» краями и пористой структурой
7	Водянистый или полностью жидкий кал без плотных комочков

Диагноз СРК является диагнозом-исключением [14]. Актуальность проблемы диагностики и лечения СРК обусловлена не только отсутствием четко отработанной схемы лечения, но и сложностью дифференциальной диагностики на этапе первичного обращения в стационар между СРК, воспалительными заболеваниями кишечника, а также острой хирургической патологией. С проявлениями СРК нередко приходится сталкиваться врачам-хирургам.

**Цель исследования** — определить долю пациентов с абдоминальным болевым синдромом и нарушением стула как проявлениями СРК в общем потоке пациентов, обратившихся за экстренной помощью в дежурный хирургический стационар.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни 240 пациентов (110 мужчин и 130 женщин) в возрасте от 18 до 40 лет, обращавшихся за медицинской помощью с жалобами на боли в животе и нарушение стула в экстренный хирургический стационар клиник СамГМУ с января 2017 г. по октябрь 2018 г.

От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством РФ.

Критериями исключения были: воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит [НЯК], болезнь Крона) по данным фиброколоноскопии, непреднамеренная потеря массы тела, ночные симптомы, семейный анамнез (онкологические заболевания толстого кишечника,

целиакия), анемия, ректальное кровотечение в анамнезе, недавнее применение антибиотиков, образования в брюшной полости / прямой кишке, УЗ-признаки гепатомегалии, спленомегалии, лимфаденопатии, повышение уровня воспалительных маркеров, лихорадка выше 37,5 °С.

Средний возраст пациентов составил 29,3±11,7 года. На догоспитальном этапе у данных пациентов после осмотра врачом-инфекционистом была исключена острая инфекционная патология. Женщины при локализации болей в нижнем отделе живота осмотрены гинекологом для исключения гинекологической патологии. Все пациенты были осмотрены врачом-хирургом.

В целях дифференциальной диагностики был проведен стандартный комплекс обследований, включающий в себя: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, комплексное УЗИ брюшной полости. При наличии показаний проводилась ФГДС, фиброколоноскопия.

У пациентов выявлялась частота и интенсивность основных клинических проявлений, условия возникновения и купирования симптомов. Для оценки интенсивности боли применялась 100-мм визуально-аналоговая шкала (ВАШ) боли, на которой оценка 0 мм соответствовала отсутствию боли, 10–30 мм — слабой боли, 40–60 мм — умеренной боли, 70–90 мм — сильной боли, 100 мм — нестерпимой боли, или «сильнейшей боли, которую только можно представить» (рис. 1).

Пациенты были разделены на 3 группы. В I группу (n=115) вошли пациенты с подтвердившейся хирургической патологией, которые требовали консервативного либо оперативного лечения, из них 60 мужчин и 55 женщин. Средний возраст составил 30,2±8,1 года. В данную группу были включены пациенты с установленными диагнозами: острый аппендицит, острый холецистит, острый панкреатит, дивертикулярная болезнь ободочной кишки, кишечная непроходимость, перфоративная язва желудка и двенадцатиперстной кишки. Во II (n=32) группу были включены пациенты с подтвердившимися впоследствии воспалительными заболеваниями кишечника — НЯК или болезнью Крона. Средний возраст составил 28,3±4,6 года. В данной группе преобладали мужчины (21 мужчины, 11 женщин). В III группу (n=93) вошли пациенты, у которых по результатам дообследования был установлен диагноз СРК. Данную группу составили 60 мужчин и 33 женщины, средний возраст — 24,2±4,2 года.

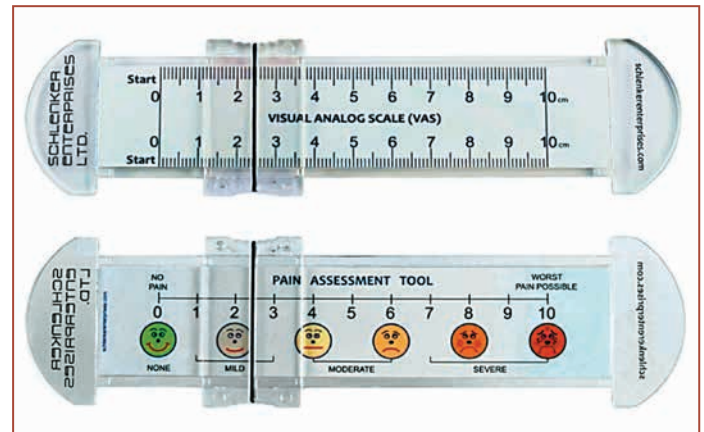


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ)

в качестве провоцирующего фактора выделили прием пищи. У 32,1% пациентов симптомы возникли без какой-либо явной причины. Физическую нагрузку как провоцирующий фактор отметили 8,7% заболевших, эмоциональную нагрузку — 10,4% пациентов. Достичь анальгезии путем введения спазмолитических препаратов удалось у 45,2% заболевших. У 54,8% пациентов купирование болей спазмолитиками не проводилось, т. к. пациентам было выполнено экстренное оперативное вмешательство.

В группе пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника сильные абдоминальные боли наблюдались у 24,5%, умеренные боли — у 52,3%, слабая боль — у 23,2% заболевших. Пациентов с нестерпимой болью в данной группе не было (рис. 2). Наиболее часто у пациентов данной группы боль локализовалась в нижних отделах живота (36,2%) и в левой подвздошной области (24,4%). В правой подвздошной области боли наблюдались у 11%

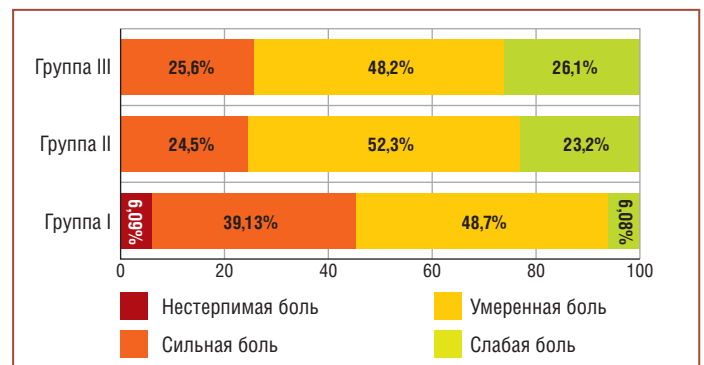


Рис. 2. Выраженность болевого синдрома в различных группах пациентов

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистически значимых различий между группами пациентов по полу ( $\chi^2 = 0,001$ ;  $p = 0,05$ ) не выявлено.

В I группе боли в животе разной интенсивности присутствовали у всех пациентов. Нестерпимые боли встречались в 6,09% случаев, сильная и умеренная боль — в 39,13% и 48,7% соответственно. Слабая боль была у 6,08% пациентов (рис. 2). Локализация болей у данной категории больных была различной. У 35,6% пациентов боль локализовалась в правой подвздошной области, у 40,87% — в верхнем отделе живота, у 6,96% — в нижнем отделе живота, у 5,24% — в левой подвздошной области, у 7,85% — по всему животу и у 3,48% — в околопупочной области. В I группе пациенты с диареей составили 18,5%, с запорами — 24,3%, без нарушений стула — 47,2%, с чередованием диареи и запора — 10% (рис. 3). Наибольшее количество пациентов (48,7%)

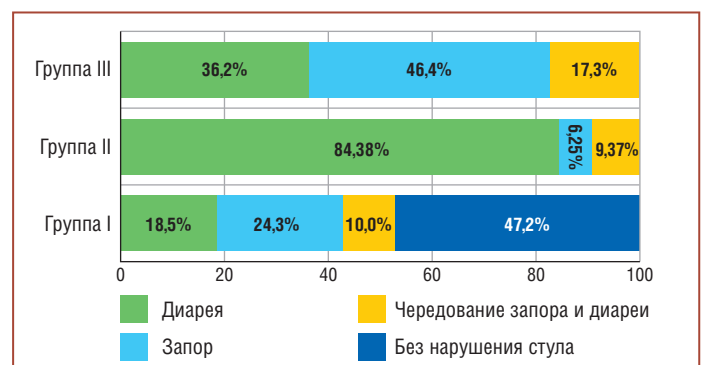


Рис. 3. Нарушения стула в различных группах пациентов



**Рис. 4.** Распределение экстренных пациентов с абдоминальным болевым синдромом в хирургическом стационаре в соответствии с диагнозом

заболевших. Редко боли отмечались в околопупочной области (9,1%), в верхнем отделе живота (9,2%) и по всему животу (10,1%).

Основным нарушением стула в данной группе была диарея — 84,38%, у 9,37% пациентов отмечалось чередование запора и диареи. Запор без диареи встретился только у 6,25% заболевших (рис. 3). Основными провоцирующими факторами пациенты считали прием пищи — 38,5%, эмоциональную нагрузку — 33,2%. Чрезмерную физическую нагрузку перед заболеванием отмечали 8,2% пациентов. При этом 20,1% пациентов не смогли указать на возможный провоцирующий фактор. Купирования болевого синдрома спазмолитическими препаратами удалось добиться у 84,5% пациентов. У 15,5% пациентов болевой синдром купировался только на фоне комбинированной спазмолитической, антибактериальной и гормональной терапии.

У пациентов III группы нестерпимых болей также не отмечалось, но у 25,6% заболевших боли были сильными. Большинство пациентов (48,2%) отмечали умеренную интенсивность болей. Слабая боль наблюдалась у 26,1% больных (см. рис. 2). Локализовалась боль чаще в околопупочной области (41,6%) и правой подвздошной области (32,5%). Реже отмечалась боль в левой подвздошной области (19,3%). В верхнем отделе живота боль отмечалась в 2% случаев, в нижнем отделе — в 4,5%. Запоры у больных в данной группе отмечались в 46,4% случаев, диарея — в 36,2%. Чередование запоров и диареи наблюдали у 17,3% пациентов (см. рис. 3). Стресс как провоцирующий фактор назвали 69,4% исследуемых. Нарушение диеты перед приступом заболевания отмечали 22,4% пациентов. Физическую нагрузку как провоцирующий фактор отметили 4,2% заболевших. Затруднились указать условия возникновения болей 3,9% пациентов. При этом во всех случаях удалось купировать болевой синдром при помощи спазмолитиков.

Распределение пациентов, экстренно поступивших с абдоминальным болевым синдромом в хирургический стационар, в соответствии с диагнозом отражено на рисунке 4.

## Выводы

СРК — это полиэтиологическое заболевание, характеризующееся многообразной клинической картиной. В практике врача-хирурга значительную долю пациентов, обратившихся в экстренный хирургический стационар, со-

ставляют пациенты с СРК. Данный синдром может имитировать как острую хирургическую патологию, так и воспалительные заболевания кишечника. Наличие большого количества неспецифических симптомов затрудняет дифференциальную диагностику у данных пациентов. Однако отличительной особенностью, позволяющей заподозрить СРК у пациента, является цикличность течения. Прогноз у пациентов с СРК благоприятный в отличие от воспалительных заболеваний кишечника и в большинстве случаев поддается комплексной терапии. Отсутствие жизнеугрожающих осложнений у СРК (кровотечение, перфорация кишечника, стриктуры кишечника, кишечная непроходимость и т. д.), свойственных воспалительным заболеваниям кишечника, позволяет пациентам с данной патологией проходить лечение у гастроэнтеролога.

## Литература

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(2):92–101. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of patients with irritable bowel syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014; 24 (2): 92–101 (in Russ.).]
- Ивашкин В.Т., Алексеев С.А., Колесова Т.А. и др. Резолюция Экспертного совета, посвященного проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):129–130. [Ivashkin V.T., Alekseenko S.A., Kolesova T.A. and other Resolution of the Expert Council on the problems of diagnosis and treatment of functional diseases of the gastrointestinal tract. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(4):129–130 (in Russ.).]
- Lacy B.E., Mearin F., Lin Chang et al. Bowel disorders. Gastroenterology. 2016;150(6):1393–407.
- Layer P., Andresen V., Pehl C. et al. Guideline irritable bowel syndrome: definition, pathophysiology, diagnosis and therapy. Joint Guideline of the German Society for Digestive and Metaboloc Diseases (DGVS) and the German Society for Neurogastroenterology and Motility (DGNM). Zeitschrift für Gastroenterologie. 2011;49:237–239.
- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. Functional bowel disorders. Gastroenterology. 2006;130:1480–1491.
- Каторкин С.Е., Андреев П.С., Исаев В.Р. Особенности слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с обострением язвенного колита. Наука и инновации в медицине. 2016;4(4):63–68. [Katorkin S.E., Andreev P.S., Isaev V.R. Features of the colon mucosa in patients with exacerbation of ulcerative colitis. Science and innovation in medicine. 2016;4(4):63–68 (in Russ.).]
- Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способах ее коррекции. М.: Прима Принт; 2016. [Maev I.V., Chermushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A. Irritable bowel syndrome. Roman criteria IV. On the role of visceral hypersensitivity and methods for its correction. M.: Prima Print; 2016 (in Russ.).]
- Lembo A., Lavins B.J., MacDougall J.E. et al. Assessing adequate relief-based thresholds for abdominal and bowel symptoms in two phase 3 trials of linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation. UEG J. 2013;1(Suppl. 21) UEGW: Abstracts:A48.
- Chang L., Lembo A., Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology. 2014;147:1149–1172.
- Fox M., Yang J., Zhu Y. et al. Mechanism of lactose intolerance in irritable bowel syndrome: role of anxiety, mucosal immunity and visceral hypersensitivity. 21. UEGW. Abstracts UEGJournal. 2013;1(Suppl. 1):110.
- Давыдова О.Е., Андреев П.С., Каторкин С.Е. и др. Тактика ведения пациентов с язвенным колитом с учетом микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2018;26(1):59–69. [Davydova O.E., Andreev P.S., Katorkin S.E. et al. Tactics of management of patients with ulcerative colitis, taking into account the microbiological examination of biopsy specimens of the colon wall. Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlova. 2018;26(1):59–69 (in Russ.).]
- Трухан Д.И., Киселева Д.С., Тарасова Л.В. Диарея: актуальные вопросы дифференциальной диагностики. Гастроэнтерология. 2014;1:51–54. [Trukhan D.I., Kiseleva D.S., Tarasova L.V. Diarrhea: current issues of differential diagnosis. Gastroenterology. 2014;1:51–54 (in Russ.).]
- Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Спорные вопросы диагноза и дифференциального диагноза при синдроме раздраженного кишечника. Клиническая медицина. 2014;4:64–67. [Sheptulin A.A., Vise-Khripunova M.A. Controversial issues in the diagnosis and differential diagnosis of irritable bowel syndrome. Clinical medicine. 2014;4:64–67 (in Russ.).]



# Ремоделирование костной ткани у детей с печеночными формами гликогеновой болезни

Е.А. Васильева<sup>1</sup>, профессор Т.В. Строкова<sup>1,2</sup>, к.м.н. А.Г. Сурков<sup>1</sup>, к.м.н. М.Э. Багаева<sup>1,2</sup>, к.м.н. Е.В. Павловская<sup>1</sup>, к.м.н. А.И. Зубович<sup>1</sup>, И.В. Прохорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка биомаркеров костного ремоделирования у детей с печеночными формами гликогеновой болезни (ГБ).

**Материал и методы:** в исследование включили 72 ребенка с ГБ (от 7 мес. до 16 лет). В 1-ю группу вошло 16 детей с I типом ГБ, во 2-ю группу — 14 детей с III типом ГБ, в 3-ю группу — 42 ребенка с VI и IX типами. Всем детям при росте не ниже 100 см оценивали минеральную плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника. У всех пациентов определяли маркеры метаболизма костной ткани и остеопороза и уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови.

**Результаты исследования:** у 23 (51%) детей в возрасте от 3 до 16 лет отмечали снижение МПКТ различной степени выраженности: у 38% пациентов выявили остеопению, у 6 (12%) детей — остеопороз. Медиана показателей МПКТ в зависимости от типа ГБ достоверно не различалась ( $p=0,51$ ). Остеопения зарегистрирована при всех типах ГБ, кроме Ia типа. Наибольшая частота остеопороза выявлена у пациентов с Ib типом ГБ (42%). У детей со сниженным ИФР-1 чаще отмечали снижение МПКТ ( $p<0,05$ ). Авторы выявили корреляцию содержания в крови ИФР-1 с остеокальцином и C-концевым телопептидом коллагена, что подтверждало влияние ИФР-1 на интенсификацию процессов костного обмена. Данный показатель может использоваться как ранний маркер остеопении и остеопороза. У детей с Ib и III типом ГБ зарегистрировали снижение сывороточных маркеров формирования и резорбции костной ткани, о чем свидетельствовало снижение уровня остеокальцина и C-концевого телопептида при отсутствии существенных различий по содержанию в сыворотке крови N-терминального пропептида проколлагена I типа.

**Вывод:** диагностика маркеров костного обмена у пациентов с ГБ позволяет определить выраженность процесса резорбции костной ткани и скорость ремоделирования без проведения инструментального исследования.

**Ключевые слова:** гликогеновая болезнь, костное ремоделирование, минеральная плотность костной ткани, МПКТ, остеопороз, остеопения, P1NP, остеокальцин, b-CrossLaps, ИФР-1.

**Для цитирования:** Васильева Е.А., Строкова Т.В., Сурков А.Г. и др. Ремоделирование костной ткани у детей с печеночными формами гликогеновой болезни. РМЖ. 2019;7:34–38.

## ABSTRACT

**Bone remodeling in children with hepatic forms of glycogen storage disease**

Е.А. Vasilieva<sup>1</sup>, Т.В. Strokovaya<sup>1,2</sup>, А.Г. Surkov<sup>1</sup>, М.Э. Bagaeva<sup>1,2</sup>, Е.В. Pavlovskaya<sup>1</sup>, А.И. Zubovich<sup>1</sup>, I.V. Prokhorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Aim:** to evaluate bone remodeling biomarkers in children with hepatic forms of glycogen storage disease (GSD).

**Patients and Methods:** the study included 72 children (aged 7 months to 16 years). Group 1 included 16 children with type I GSD, group 2 — 14 children with type III GSD, group 3 — 42 children with VI and IX types. Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine was assessed in all children with a height of not less than 100 cm. Markers of bone tissue metabolism and osteoporosis and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) level in the blood were determined in all patients.

**Results:** in 23 (51%) children aged 3 to 16 years, there was a decrease in BMD of varying severity: osteopenia was detected in 38% of patients and osteoporosis — in 6 (12%) children. The median BMD values, depending on the GSD type, did not significantly differ ( $p = 0.51$ ). Osteopenia was registered in all GSD types, except type Ia. The osteoporosis highest incidence was found in patients with type Ib GSD (42%). Children with reduced IGF-1 were more likely to have decreased BMD ( $p<0.05$ ). The authors found IGF-1 correlation in the blood with osteocalcin and collagen C-terminal telopeptide, which confirmed the IGF-1 effect on the processes intensification of bone metabolism. This indicator can be used as an early marker of osteopenia and osteoporosis. In children with type Ib and type III GSD, a decrease in serum markers of bone tissue formation and resorption was registered. It was evidenced by a decrease in the level of osteocalcin and C-terminal telopeptide in the absence of significant differences in serum levels of type I procollagen N-terminal propeptide.

**Conclusion:** bone metabolism markers diagnosis in patients with GSD allows determining the process severity of bone resorption and the remodeling rate without instrumental examination.

**Keywords:** glycogen storage disease, bone remodeling, bone mineral density, BMD, osteoporosis, osteopenia, P1NP, osteocalcin, b-Crosslaps, IGF-1.

**For citation:** Vasilieva E.A., Strokovaya T.V., Surkov A.G. et al. Bone remodeling in children with hepatic forms of glycogen storage disease. RMJ. 2019;7:34–38.

## ВВЕДЕНИЕ

Гликогеновая болезнь (ГБ) — тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся гепатомегалией,

метаболическими кризами, задержкой физического развития, остеопатией. С возрастом у детей, страдающих этой болезнью, увеличивается частота остеопении

и остеопороза. Согласно литературным данным, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) наблюдается у детей с Ia, Ib, II, III, V, IX типами ГБ [1–5]. В связи с этим требуется своевременная оценка маркеров костного ремоделирования и персонализированная коррекция снижения МПКТ.

Термин «ремоделирование» вошел в медицинскую практику в начале 1980-х гг. Вначале он был отнесен к сердечно-сосудистой системе — «ремоделирование сердца», «ремоделирование сосудов», а затем и к другим структурно-функциональным образованиям. Ремоделирование костной ткани является сложным процессом, контролируемым разнообразными факторами, действие которых направлено на достижение баланса между сцепленными процессами остеокластной резорбции кости и остеобластного формирования. Вопросы о костном метаболизме у пациентов с ГБ неоднократно поднимались в зарубежной литературе; несмотря на патогенетические предпосылки к развитию остеопороза у пациентов с ГБ, вопрос о выраженности изменений минерального обмена изучен недостаточно. Стандартным методом оценки МПКТ является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) на рентгеновском остеоденситометре. В последние годы появилась возможность исследования различных биомаркеров, позволяющих оценить интенсивность костеобразования и резорбции у пациентов различного возраста с различными заболеваниями.

Отсутствие единых подходов к диагностике и лечению ГБ обусловлено тяжелым характером течения патологического процесса, полиморфизмом проявлений, высоким уровнем осложнений, низким качеством жизни пациентов, что указывает на необходимость проведения сравнительных исследований для определения оптимальной тактики ведения больных с данным заболеванием.

Целью данной работы являлась оценка биомаркеров костного ремоделирования у детей с печеночными формами гликогеновой болезни.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 72 ребенка с установленным диагнозом ГБ (48 мальчиков и 24 девочки) в возрасте от 7 мес. до 16 лет, медиана возраста — 5 [0,7; 16] лет. В зависимости от типа и ферментного дефекта основных процессов гликогеногенеза и гликогенолиза пациенты с ГБ были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошло 16 детей с I типом ГБ (6 человек — с Ia, 10 — с Ib типом ГБ), медиана возраста детей на момент наблюдения — 5 [0,7; 16] лет; 2-ю группу составили 14 детей с III типом ГБ в возрасте 4 [2; 13] лет; 3-ю группу — 42 ребенка с VI и IX типами ГБ в возрасте 6 [1; 16] лет. Пациенты с VI и IX типами ГБ были объединены в одну группу в связи со схожестью клинико-лабораторных проявлений заболевания. Среди детей было 48 (67%) мальчиков и 24 (33%) девочки. Достоверных различий по возрасту между группами не выявлено.

Всем детям при росте не ниже 100 см (n=45) оценивали МПКТ поясничного отдела позвоночника (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>) методом ДЭРА на рентгеновских остеоденситометрах Stratos производства компании DMS (Франция). Определение концентрации минеральных веществ (кальция, фосфора), активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови выполняли на анализаторе KONELAB Prime 60i (Thermo Scientific, Финляндия). О состоянии формирования костной ткани

судили по активности общей щелочной фосфатазы, содержанию N-терминального пропептида проколлагена I типа (procollagen type 1 N-terminal propeptide, P1NP) и остеокальцина в сыворотке крови. Об уровне резорбции костной ткани судили по содержанию в сыворотке крови C-терминального телопептида коллагена I типа (b-CrossLaps). Исследование костных маркеров и уровня кальцитонина, инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) проводили методом электрохемилюминесцентного анализа (ЭХЛА) на анализаторе Cobas e411. Определение паратиреоидного гормона выполнялось методом ЭХЛА на анализаторе Immulite 2000 Siemens.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 10.0, Stat Soft Inc. (США). Полученные данные имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем они описывались в виде медианы, 25-го и 75 перцентилей — Me (Q1; Q2). Связь между изучаемыми показателями оценивали по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (r) или Спирмена (R) и последующим установлением его значимости по критерию t.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 23 (51%) детей в возрасте от 3 до 16 лет с ГБ отмечается снижение МПКТ различной степени выраженности: у 17 (38%) пациентов выявлена остеопения (значения Z-критерия от -1,0 до 2,4), у 6 (12%) детей — остеопороз (значения Z-критерия < -2,5). Медиана показателей МПКТ в зависимости от типа ГБ достоверно не различалась (p=0,51).

Остеопения зарегистрирована при всех типах болезни, кроме Ia типа: у 60% детей с III типом ГБ, у 40% детей с VI типом ГБ, у 38% детей с IX типом ГБ и у 29% — с Ib типом ГБ. Наибольший процент случаев остеопороза выявлен среди пациентов с Ib типом ГБ (42%), тогда как у детей с IX типом ГБ остеопороз был выявлен в 12% случаев (рис. 1).

При исследовании минерального и электролитного состава сыворотки крови только у 5% детей наблюдалось снижение уровня ионизированного кальция при нормальной концентрации общего кальция. Содержание в сыворотке крови фосфора, общего и ионизированного кальция

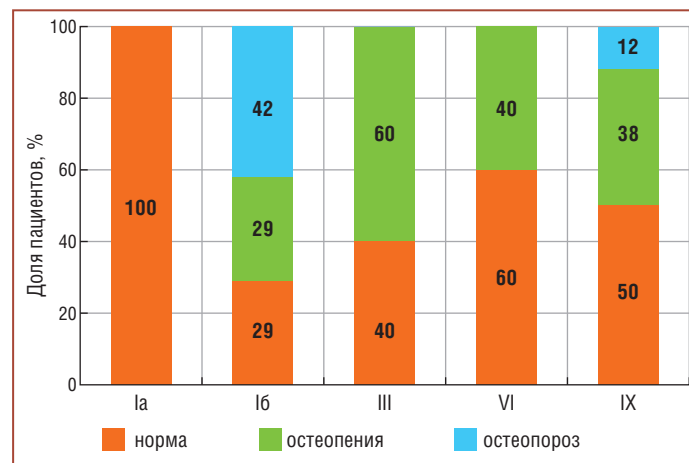


Рис. 1. Частота выявления остеопороза и остеопении при различных типах гликогеновой болезни (%)

**Таблица 1.** Показатели фосфорно-кальциевого обмена в зависимости от типа гликогеновой болезни (n=72)

Показатели	I (n=16)	III (n=14)	VI и IX (n=42)	p*
Щелочная фосфатаза, Ед/л	169,75 [73,9; 261,1]	254,25 [169,1; 511,2]	188,75 [92,1; 791]	p=0,007**
	p <sub>1-2</sub> =0,0002**, p <sub>1-3</sub> =0,11, p <sub>2-3</sub> =0,001**			
Кальций общий, ммоль/л	2,45 [2,31; 2,83]	2,44 [2,30; 2,61]	2,48 [2,12; 2,69]	p=0,726
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,32 [1,28; 1,39]	1,30 [1,21; 1,41]	1,32 [1,17; 1,45]	p=0,827
Фосфор, ммоль/л	1,47 [0,95; 1,94]	1,55 [1,35; 2,03]	1,62 [1,09; 1,92]	p=0,55
Кальцитонин, пг/мл	3,85 [2,0; 18,1]	10,0 [3,0; 28,8]	4,65 [2,0; 28,2]	p=0,0080**
	p <sub>1-2</sub> =0,007**, p <sub>1-3</sub> =0,6, p <sub>2-3</sub> =0,0049**			
Паратгормон, пмоль/л	1,5 [0,7; 3,6]	3,1 [1,0; 5,8]	2,7 [0,32; 26,9]	p=0,053
ИФР-1, нг/мл	77,7 [15,0; 40]	26,9 [15,0; 130]	73,05 [15,0; 447,0]	p=0,031**
	p <sub>1-2</sub> =0,12, p <sub>1-3</sub> =0,74, p <sub>2-3</sub> =0,008**			

Примечание. p<sub>1</sub> – I тип, p<sub>2</sub> – III тип, p<sub>3</sub> – VI и IX типы.

\* Критерий Краскела – Уоллиса.

\*\* Значения статистически значимы при p<0,05.

статистически не различалось у детей с разными типами ГБ (табл. 1).

Средние значения уровня щелочной фосфатазы в группах не выходили за границы референсных значений. Следует отметить, что у детей с III типом ГБ уровень щелочной фосфатазы был выше, чем у детей с I и VI–IX типами ГБ (p<0,05). В этой группе наиболее часто определялось снижение МПКТ.

При анализе маркеров костного метаболизма концентрация остеокальцина была повышена у 42% детей в общей группе ГБ, из них у 38% детей с I типом ГБ, у 36% – с III типом ГБ и у 45% – с VI–IX типами заболевания. Концентрация b-CrossLaps была повышена у 79% детей в общей группе пациентов с ГБ, из них у 63% детей с I типом ГБ, у 79% – с III типом ГБ, у 85% – с VI–IX типами ГБ. Содержание P1NP было повышено у всех пациентов, кроме 2 (3%) с Ib типом ГБ.

Наименьшая медиана уровня b-CrossLaps отмечалась у детей с Ib и III типами ГБ по сравнению с данными показателями у пациентов с Ia, VI, IX типами ГБ (p<0,05) (табл. 2). Достоверно более низкий уровень остеокальцина в сыворотке крови выявлен у детей с Ib типом в сравнении с данными показателями у детей с Ia, VI, IX типами ГБ (p<0,05), а также у детей с III типом ГБ в сравнении с данным показателем у детей с VI и IX типами ГБ (p<0,05).

Показатель, характеризующий соотношение процессов костного ремоделирования P1NP/b-CrossLaps, оказался в 1,5 раза ниже у детей с Ib типом ГБ, чем у детей с другими формами заболевания, но достоверных различий не выявлено (p=0,22).

Концентрация остеокальцина прямо коррелировала с P1NP (r=0,60, p=0,0000), b-CrossLaps (r=0,79, p=0,0000), на основании чего можно судить о скорости костного ремоделирования. Таким образом, у детей с наиболее тяжелыми проявлениями заболевания, в т. ч. метаболическими, – с Ib и III типами ГБ определялась низкая интенсивность процессов костного ремоделирования.

Дефицит витамина D выявлен у 82% участников исследования, причем выраженность дефицита была примерно одинаковой во всех группах исследования. В ряде исследований показано, что даже при адекватном приеме витамина D сохраняется его дефицит. У пациентов с Ib типом ГБ недостаточность витамина D может быть связана не только с ограничительным характером диеты, но и с нарушением обмена веществ, мальабсорбцией в кишечнике на фоне воспалительных изменений [6, 7].

В общей группе пациентов с ГБ снижение уровня паратгормона было выявлено у 29,1% пациентов. Уровень паратгормона был снижен у 50% детей с Ia типом ГБ, у 60% детей с Ib типом ГБ, у 7% детей с III ГБ и у 37% детей с IX типом ГБ,

**Таблица 2.** Показатели костного метаболизма у пациентов в зависимости от типа гликогеновой болезни (n=72)

Показатели	Ia (n=6)	Ib (n=10)	III (n=14)	VI (n=5)	IX (n=37)	p*
Остеокальцин, нг/мл	58,12 [9,28; 119,3]	35,78 [16,23; 73,75]	41,88 [169,1; 511,2]	81,36 [44,72; 112,2]	62,46 [9,28; 119,3]	p=0,0087**
	p <sub>1-2</sub> =0,011**, p <sub>1-3</sub> =0,03, p <sub>1-4</sub> =0,83, p <sub>1-5</sub> =0,130, p <sub>2-3</sub> =0,28, p <sub>2-4</sub> =0,007**, p <sub>2-5</sub> =0,0039**, p <sub>3-4</sub> =0,023**, p <sub>3-5</sub> =0,017**, p <sub>4-5</sub> =0,28					
b-CrossLaps, нг/мл	1,16 [0,34; 2,62]	0,67 [0,34; 1,29]	0,96 [0,51; 1,53]	1,43 [0,68; 2,62]	1,20 [0,44; 2,42]	p=0,018**
	p <sub>1-2</sub> =0,038**, p <sub>1-3</sub> =0,43, p <sub>1-4</sub> =0,40, p <sub>1-5</sub> =0,44, p <sub>2-3</sub> =0,10, p <sub>2-4</sub> =0,013**, p <sub>2-5</sub> =0,00063**, p <sub>3-4</sub> =0,048**, p <sub>3-5</sub> =0,013**, p <sub>4-5</sub> =0,35					
P1NP, нг/мл	481,5 [39; 1056]	220 [39; 634,5]	446,6 [254,2; 836,6]	695,9 [189,8; 756,2]	496,3 [209,5; 1056]	p=0,136
25-OH витамин D, нг/мл	16,8 [4,8; 65,0]	15,6 [7,7; 60,1]	14,9 [8; 65]	18,7 [4,8; 25]	18,6 [5,2; 47,8]	p=0,21

Примечание. p<sub>1</sub> – Ia тип, p<sub>2</sub> – Ib тип, p<sub>3</sub> – III тип, p<sub>4</sub> – VI тип, p<sub>5</sub> – IX тип.

\* Критерий Краскела – Уоллиса.

\*\* p<0,05.



в то же время данный показатель у пациентов с VI типом ГБ соответствовал референсным значениям. Сниженный уровень паратгормона встречался у детей с I типом ГБ чаще (56,2%), чем у детей с III, VI, IX типами заболевания. Медиана уровня паратгормона у детей с разными типами ГБ была сопоставима во всех группах ( $p > 0,05$ ).

Концентрация кальцитонина у 29% детей с ГБ была выше нормы, наиболее часто повышенный уровень определялся у 90% детей с III типом ГБ, у 27% детей с IX типом ГБ, у 20% детей с VI типом ГБ, у 17% детей с Ia типом ГБ. Уровень кальцитонина у детей с III типом ГБ был достоверно выше, чем у пациентов с I и VI–IX типами ГБ ( $p < 0,05$ ).

Ряд клинических исследований показывает важную роль ИФР-1 в процессах костного ремоделирования. Так, например, D. Melis et al. (2016) в исследовании выявили у пациентов с III типом ГБ сниженную концентрацию ИФР-1 [8]. В нашем исследовании сниженный уровень ИФР-1 отмечался у 16,6% детей с Ia типом ГБ, у 70% детей с Ib типом ГБ, у 71% детей с III типом ГБ, у 37% детей с VI–IX типами болезни. Уровень ИФР-1 у детей с III типом ГБ был значимо ниже по сравнению с данным показателем у детей с I, VI–IX типами ГБ ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 1).

В ходе проведения остеоденситометрии пациенты были разделены на 2 подгруппы: с нормальной и сниженной МПКТ (при Z-критерии менее -1). Показатели остеокальцина, b-CrossLaps, P1NP, 25-ОН витамина D, кальцитонина, паратгормона между группами значимо не различались ( $p < 0,05$ ). Однако обращает на себя внимание тот факт, что уровень ИФР-1 у детей со сниженной МПКТ был достоверно ниже (72,0 [15,0; 264,0] нг/мл), чем у детей с нормальной МПКТ (133,0 [30,2; 447,0] нг/мл,  $p = 0,01$ ), в связи с чем данный показатель может быть использован как ранний маркер остеопении и остеопороза.

Повышение содержания остеокальцина было отмечено у 42% детей в общей группе ГБ. Достоверно более низкий уровень остеокальцина в сыворотке крови выявлен у детей с Ib и с III типами в сравнении с пациентами с VI и IX типами ( $p < 0,05$ ). Проведенный анализ показал наличие прямой корреляционной связи остеокальцина с глюкозой ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,0047$ ) и обратной корреляционной связи с рН сыворотки крови ( $r = -0,37$ ,  $p = 0,0034$ ). В ряде исследований демонстрируется обратно пропорциональная связь показателей глюкозы с уровнями циркулирующего остеокальцина. В исследовании 425 человек в возрасте от 19 до 82 лет при проведении перорального глюкозотолерантного теста показано, что плазменный уровень остеокальцина обратно пропорционален уровню глюкозы натощак и через 120 мин после нагрузки [9]. По данным A.G. Pittas et al. (2009), у пациентов общий сывороточный остеокальцин также оказался обратно пропорционален уровню глюкозы и инсулина натощак [10]. В настоящее время выявлена взаимосвязь между остеокальцином и другими звеньями эндокринной системы. Все большее количество исследователей рассматривают остеокальцин как возможного участника поддержания гомеостаза глюкозы через регуляторную ось «кость — поджелудочная железа». Функционирование оси «остеокальцин — инсулин» раскрывает некоторые аспекты метаболизма кальция и энергии. Остеокальцин синтезируется и секретируется остеобластами в поздней стадии их созревания. Инсулин взаимодействует с остеобластами через рецепторы инсулина [8, 11], при этом

вырабатывается остеокальцин — некарбоксилированная форма остеокальцина. Витамин К является важным ко-фактором для получения активной формы остеокальцина, которая обладает наибольшим сродством к костной ткани, практически не выходит за ее пределы и способствует ее минерализации. При выраженном дефиците витамина К часть остеокальцина остается некарбоксилированной полностью. Эти формы легко проникают в системный кровоток, оказывая влияние на поджелудочную железу и жировую ткань. Также немаловажную роль играет снижение рН в резорбционной полости, которое стимулирует выработку остеокальцина путем заполнения полости зрелыми остеобластами. Таким образом, остеокласты регулируют выработку остеокальцина. Далее остеокальцин взаимодействует с бета-клетками поджелудочной железы, влияя на энергетический обмен в ней, а также на продукцию и секрецию инсулина [12].

Революционным в отношении связи остеокальцина с метаболизмом глюкозы оказалось исследование, проведенное N.K. Lee et al. 2007г. [13], а также исследование M. Ferron et al. (2010), которые показали, что у мышей, лишенных гена остеокальцина или рецептора к инсулину на остеобластах, наблюдался фенотип с нарушением толерантности к глюкозе, инсулинорезистентностью, снижением уровня остеокальцина [14]. Таким образом, инсулин является ключевым не только в регуляции уровня глюкозы, но и в костном обмене. В исследованиях D. Melis et al. (2016) показано, что пониженные уровни инсулина у пациентов с III типом ГБ вызывают снижение секреции остеокальцина, что в дальнейшем может привести к снижению МПКТ [8].

Сниженный уровень паратгормона встречался у детей с I типом ГБ достоверно чаще (56,2%), чем у детей с III, VI, IX типами. Как показано в нашем исследовании, уровень кальцитонина у 29% детей с ГБ был выше нормы в общей группе, преимущественно у 90% детей с III типом. Исследование кислотно-щелочного равновесия выявило наличие ацидоза натощак у 32% пациентов с I типом ГБ (рН (7,26; 7,31), BE (-10; -3)), у 50% — с III типом ГБ (рН (7,24; 7,30), BE (-7; -3)), у 14% — с VI–IX типами ГБ (рН (7,26; 7,30), BE (-6; -3)). Нарушение минерализации костной ткани у пациентов с ГБ также непосредственно связано с особенностями метаболизма. Концентрация ионов  $Ca^{2+}$  в плазме крови на нормальном уровне поддерживается за счет постоянной мобилизации ионов  $Ca^{2+}$  из неорганических компонентов костей, поэтому мы не выявили снижения этого показателя. Разрушение костной ткани происходит остеокластами, чему могут способствовать уменьшение рН, увеличение концентрации лактатов, цитратов, белков, комплексно связывающих ионы кальция, а также снижение содержания витамина D в рационе. На фоне гипогликемии у детей с ГБ развивается метаболический лактатацидоз [15], в результате чего активируется бикарбонатная буферная система. При прогрессировании метаболических нарушений она истощается и происходит переключение на кальциево-бикарбонатный буфер, что ведет к выходу кальция из депо. J. Green et al. (1991) продемонстрировали, что в результате именно хронического ацидоза активируются остеокласты и ингибируется активность остеобластов, что приводит к увеличению оттока кальция из костной ткани [16]. Выход кальция из депо может объяснить пониженный уровень паратгормона и повышенный уровень кальцитонина

у детей [17]. Таким образом, одним из факторов снижения МПКТ является недостаточный метаболический контроль у детей с ГБ [3, 5, 7].

В исследованиях D. Melis et al. (2016) показано наличие корреляций между МПКТ и уровнем ИФР-1, что может способствовать снижению МПКТ у детей с III типом ГБ [8]. В нашем исследовании снижение концентрации ИФР-1 зарегистрировано в 70% случаев у детей с Ib типом и в 71% случаев у детей с III типом. При проведении корреляционного анализа установлена связь ИФР-1 с маркерами костного ремоделирования: ИФР-1 с фосфором ( $r=-0,26$   $p=0,04$ ), щелочной фосфатазой ( $r=-0,25$   $p=0,038$ ), остеокальцином ( $r=0,42$ ,  $p=0,0007$ ), С-концевым телопептидом ( $r=0,45$ ,  $p=0,0002$ ). Кроме того, обнаружена положительная корреляция между ИФР-1 и глюкозой ( $r=0,39$ ,  $p=0,00013$ ), инсулином ( $r=0,44$ ,  $p=0,0003$ ), С-пептидом ( $r=0,34$ ,  $p=0,0062$ ). Известно, что действие на кость соматотропного гормона, играющего важную роль в достижении пика костной массы, осуществляется через стимуляцию продукции ИФР-1 не только печенью. В ходе резорбции костей происходит высвобождение из костного матрикса ИФР-1, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов. Интересным является тот факт, что уровень ИФР-1 сыворотки крови обратно коррелирует с АСТ ( $r=-0,38$ ,  $p=0,001$ ) и АЛТ ( $r=-0,35$ ,  $p=0,003$ ). ИФР-1 вырабатывается в большинстве тканей и действует паракринным или аутокринным путем; с учетом того, что основная доля этого фактора в крови имеет печеночное происхождение, при заболеваниях печени концентрация ИФР-1 в сыворотке крови может снижаться пропорционально степени деструкции этого органа [18]. Полученная зависимость ИФР-1 и маркеров костного ремоделирования подтверждает влияние заболевания на интенсификацию процессов костного обмена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение минерализации костной ткани у детей с ГБ возникает в результате взаимодействия целого ряда факторов. Прогрессирование метаболических нарушений у детей с ГБ ингибирует активность остеобластов и провоцирует остеокластную резорбцию костной ткани, тем самым увеличивая отток кальция и потерю минерального компонента костной ткани. Наиболее выраженные изменения характерны для детей с ГБ Ib и III типов. Снижение у них уровня остеокальцина и наличие корреляционных связей с уровнем глюкозы и рН сыворотки влияет на процессы костного ремоделирования и энергетический обмен. С учетом сниженной секреции инсулина у детей с ГБ по принципу функционирования оси «остеокальцин — инсулин» снижается секреция остеокальцина, что в дальнейшем может привести к снижению МПКТ.

Дети со сниженным ИФР-1 чаще имеют сниженную МПКТ ( $p<0,05$ ). Выявленная корреляция ИФР-1 с остеокальцином и С-концевым телопептидом коллагена подтверждает влияние ИФР-1 на интенсификацию

процессов костного обмена, в связи с чем данный показатель может быть использован как ранний маркер остеопении и остеопороза.

Исследование маркеров костного метаболизма у детей с ГБ выявило, что при Ib и III типах ГБ зафиксировано снижение сывороточных маркеров как формирования, так и резорбции костной ткани, о чем свидетельствует снижение уровня остеокальцина и С-концевого телопептида, при отсутствии существенных различий по содержанию в сыворотке крови P1NP.

Диагностика маркеров костного обмена в практике ведения пациентов с ГБ позволяет определить выраженность процесса резорбции костной ткани, скорость ремоделирования без проведения инструментального исследования, а также использовать их в дальнейшем в качестве контроля эффективности терапии и для проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на своевременную коррекцию выявленных изменений, что позволит снизить частоту остеопатии и риск переломов в дальнейшем.

## Литература

- Hodax J.K., Uysal S., Quintos J.B., Phornphutkul C. Glycogen storage disease type IX and growth hormone deficiency presenting as severe ketotic hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(2):247–251.
- Lee P.J., Patel J.S., Fewtrell M. et al. Bone mineralization in type 1 glycogen storage disease. *Eur J Pediatr.* 1995;154(6):483–487.
- Schwahn B., Rauch F., Wendel U., Schönau E. Low bone mass in glycogen storage disease type 1 is associated with reduced muscle force and poor metabolic control. *J Pediatr.* 2002;141(3):350–356.
- Mundy H.R., Williams J.E., Lee P.J., Fewtrell M.S. Reduction in bone mineral density in glycogenosis type III may be due to a mixed muscle and bone deficit. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):418–423.
- Wong E.M., Lehman A., Acott P. et al. Hypogonadotropic Hypogonadism in Males with Glycogen Storage Disease Type 1. *JIMD Rep.* 2017;36:79–84.
- Banugaria S.G., Austin S.L., Boney A. et al. Hypovitaminosis D in glycogen storage disease type I. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):434–437.
- Minarich L.A., Kirpich A., Fiske L.M., Weinstein D.A. Bone mineral density in glycogen storage disease type Ia and Ib. *Genet Med.* 2013;14(8):737–741.
- Melis D., Rossi A., Pivonello R. et al. Reduced bone mineral density in glycogen storage disease type III: evidence for a possible connection between metabolic imbalance and bone homeostasis. *Bone.* 2016;86:79–85.
- Hwang Y.C., Jeong I.K., Ahn K.J., Chung H.Y. Circulating osteocalcin level is associated with improved glucose tolerance, insulin secretion and sensitivity independent of the plasma adiponectin level. *Osteoporos Int.* 2012;23(4):1337–1342.
- Pittas A.G., Harris S.S., Eliades M. et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):827–832.
- Fulzele K., Riddle R.C., DiGirolamo D.J. et al. Insulin receptor signaling in osteoblasts regulates postnatal bone acquisition and body composition. *Cell.* 2010;142(2):309–319.
- Панкратова Ю.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин К-зависимые белки: остеокальцин, матриксный Gla-белок и их внекостные эффекты. Ожирение и метаболизм. 2013;10(2):11–18. [Pankratova Yu.V., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Vitamin K-dependent proteins: osteocalcin, matrix Gla-protein and their extra-bone effects. *Obesity and metabolism.* 2013;10(2):11–18 (in Russ.)].
- Lee N.K., Sowa H., Hinoi E. et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007 Aug 10;130(3):456–469.
- Ferron M., Wei J., Yoshizawa T. et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism. *Cell.* 2010 Jul 23;142(2):296–308.
- Ishnani P.S., Chen Y.T. Disorders of Glycogen Metabolism. In: Kline MW. editor. *Rudolph's Pediatrics*, 23ed. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
- Green J., Kleeman C.R. Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney International.* 1991;39(1):9–26.
- Melis D., Pivonello R., Cozzolino M. et al. Impaired bone metabolism in glycogen storage disease type 1 is associated with poor metabolic control in type Ia and with granulocyte colony-stimulating factor therapy in type Ib. *Horm Res Paediatr.* 2014;81(1):55–62.
- Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. М.: Бином; 2015. [Gardner D., Schobeck D. *Basic and clinical endocrinology.* М.: Binom; 2015 (in Russ.)].



## III Гастро-Саммит в рамках XXVII Всероссийского конгресса «Человек и лекарство» (8–11 апреля 2019 г.)

*Заметным событием прошедшего с 8 по 11 апреля Российского национального конгресса «Человек и лекарство» явился III Гастро-Саммит, заседания которого проводились в течение 2 дней. В рамках мероприятия Сеченовский Университет представил специальный проект «Гастроэнтерология и гепатология сегодня — 2019», также были проведены симпозиумы «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: вызов времени», «Дисфункция билиарного тракта. Механизмы развития и способы коррекции», «Воспалительные заболевания кишечника: проблемы и их решение», «Заболевания печени и поджелудочной железы: от симптомов к клинической практике», «Кислотозависимые заболевания: перезагрузка». Состоялись мультидисциплинарное заседание «Полиморбидность и гастропротекция: мнение профессионалов» и традиционные «Логоновские чтения» — симпозиум, посвященный 95-летию со дня рождения академика А.С. Логонова. В ходе данных мероприятий обсуждались актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта.*

Гастроэнтерология является традиционно важным и авторитетным направлением конгресса. Сеченовский Университет представил специальный проект в рамках III Гастро-Саммита — «Гастроэнтерология и гепатология сегодня — 2019», посвященный памяти профессора З.А. Бондарь. Под руководством президента Научного общества гастроэнтерологов России профессора Л.Б. Лазебника прошло обсуждение алгоритма обследования при раке желудка. Профессор О.Н. Минушкин инициировал обсуждение роли микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Профессор Д.С. Бордин организовал ряд мероприятий в рамках III Гастро-Саммита, посвященных вопросам колопроктологии, гепатологии и терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Профессор И.Г. Бакулин представил школу гастроэнтерологов и терапевтов Санкт-Петербурга по целому ряду направлений.

Открыл III Гастро-Саммит симпозиум «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: вызов времени», который привлек внимание терапевтов, гастроэнтерологов и вра-

чей других специальностей. Актуальность проблемы подчеркнула профессор О.М. Драпкина, открывшая симпозиум докладом «Глобальное бремя изжоги». Профессор Д.С. Бордин показал, насколько важно правильное понимание патогенеза ГЭРБ для достижения эффективности терапии. Профессор М.Ф. Осипенко (Новосибирск) представила основные стратегии лечения ГЭРБ, остановившись на плюсах и минусах каждой из них. О.И. Березина привела два клинических примера, иллюстрирующих проблему рефрактерного течения ГЭРБ. Первый случай подчеркнул роль инструментальной диагностики: эзофагоманометрии для исключения патологии моторики пищевода и импеданс-рН-метрии для оценки рефлюкса и его взаимосвязи с симптомами с целью исключения гиперчувствительности пищевода и функциональной изжоги. Второй пример продемонстрировал, что под маской ГЭРБ может скрываться, в частности, системная склеродермия.

Симпозиум «Дисфункция билиарного тракта. Механизмы развития и способы коррекции» открыла





профессор М.Ф. Осипенко (Новосибирск), познакомившая слушателей с современными принципами диагностики и лечения дискинезии желчных путей в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) и рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации (2018 г.). М.Г. Ипатов напомнил слушателям о механизмах секреции желчи и моторных нарушений билиарного тракта. В докладе Э.Я. Селезневой были рассмотрены патогенетические механизмы холелитиаза и представлено собственное исследование, показавшее преимущества лечения билиарного сладжа 2 стадии комбинацией селективного спазмолитика гимекромона и урсодезокси-холевой кислоты. Профессор Д.С. Бордин представил современную концепцию диагностики и лечения больных с постхолецистэктомическим синдромом.

Мультидисциплинарное заседание «Полиморбидность и гастропротекция: мнение профессионалов» вызвало значительный интерес аудитории. Профессор Е.И. Тарловская (Нижний Новгород) доложила о спорных вопросах гастропротекции у пациента кардиологического профиля. Профессор А.А. Самсонов представил принципы диагностики и лечения диабетической гастропатии. Профессор Д.С. Бордин раскрыл проблемы эрадикационной терапии *H. pylori* с учетом лекарственных взаимодействий у коморбидного пациента.

Симпозиум «Воспалительные заболевания кишечника: проблемы и их решение» был проведен в формате междисциплинарного консилиума, посвященного современным аспектам ведения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и взаимодействия специалистов в ходе лечения заболеваний данной группы. О.В. Князев отметил, что благодаря достижениям в изучении патогенеза ВЗК появились новые ЖК-селективные препараты (ведолизумаб), позволяющие достигнуть клинико-эндоскопической ремиссии в 60% случаев при язвенном колите и клинической ремиссии в 52% случаев при болезни Крона. ЖК-селективная терапия ведолизумабом обладает высоким профилем безопасности. Общая частота нежелательных явлений на фоне терапии ведолизумабом сопоставима с данным показателем на фоне применения плацебо. А.О. Атрощенко привел анализ частоты хирургических вмешательств при ВЗК и продемонстрировал, что применение биологической терапии снижает потребность в проведении операций. Т.В. Шкурко затронула вопросы ценностно-ориентированного здравоохранения.

Традиционные «Логиновские чтения» — симпозиум, посвященный 95-летию со дня рождения академика А.С. Логина, первого директора ЦНИИ гастроэнтерологии. В рамках заседания обсуждались практические аспекты диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний ЖКТ. О.И. Березина доложила о современных алгоритмах обследования больных с дискинезией пищевода, диагностической ценности проведения манометрии

пищевода высокого разрешения с позиции установления диагноза и определения тактики лечения пациента. К.А. Никольская рассказала о современной классификации хронического панкреатита, основных направлениях лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. В сообщении Е.А. Дубцовой были рассмотрены причины и особенности клинических проявлений, диагностики и лечения билиарнозависимого хронического панкреатита. А.В. Полухина продемонстрировала высокую эффективность фиброэластометрии (инструментальный метод) и «ФиброМакс» (лабораторное исследование) в оценке стадии фиброза печени. Е.В. Винницкая выступила с докладом по проблемам диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). С.Р. Дбар представила данные, полученные в МКНЦ им. А. С. Логина, об изменении активности ферментов мембранного пищеварения (лактаза, глюко-амилаза, сахараза, мальтаза) у больных с функциональными заболеваниями кишечника и влиянии энтеропротектора ребамипида на активность этих ферментов. Выделена новая нозология — энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения, предложен алгоритм диагностики и лечения данного состояния.

10 апреля 2019 г. в ходе симпозиума «Заболевания печени и поджелудочной железы: от симптомов к клинической практике» академик РАН И.В. Маев привлек внимание к факторам риска НАЖБП и самой НАЖБП как фактору риска. Он отметил прогрессивный рост заболеваемости, достигшей трети популяции. Заболевание ассоциировано с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа, при этом наличие НАЖБП ухудшает течение этих заболеваний, а также патологии сердечно-сосудистой системы.

Профессор Д.С. Бордин расставил точки над «i» при обсуждении ферментозаместительной терапии препаратами панкреатина, отметив, что экзокринная недостаточность поджелудочной железы развивается при широком спектре заболеваний этого органа и приводит к нутритивной недостаточности. Критерием эффективности заместительной ферментной терапии является нормализация нутритивного статуса.

Современные аспекты диагностики и лечения кислото-зависимых заболеваний ЖКТ были рассмотрены на симпозиуме «Кислотозависимые заболевания: перезагрузка». Т.А. Ильчишина (Санкт-Петербург) показала риски, связанные с применением НПВС, и предложила пути их снижения. Профессор Д.С. Бордин представил новые данные Европейского регистра *H. pylori* и отметил некоторое улучшение клинической практики, диагностики и лечения кислотозависимых заболеваний ЖКТ в России.

**Материал подготовили д.м.н., профессор Д.С. Бордин<sup>1</sup>, к.м.н. Т.В. Шкурко<sup>1,2</sup>, к.м.н. О.И. Березина<sup>1,2</sup>**  
<sup>1</sup>ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логина ДЗМ, Москва  
<sup>2</sup>ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

**Иностранный:**

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. *Hum Fertil.* 2017;20(4):262–267.

**Русскоязычный:**

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

**Иностранный:**

Ringsven M.K., Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses.* 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

**Русскоязычный:**

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

**Электронные публикации**, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

**Таблицы** должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

**Рисунки** должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла \*.tif, \*.jpg, \*.png, \*.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

**Диаграммы и графики** должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунтиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подрисункой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)



# СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих  
врачей

[www.RMJ.ru](http://www.RMJ.ru)

Полные тексты статей по заболеваниям всех  
органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!