

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

www.proffopponent.ru

№3

2018

Академик РАН М.Ш. Хубутя: «Во имя здоровья и науки»

Профессор Р. Дженкинс: «Без стремления
к развитию нет прогресса»

Терапевтическая помощь при трансплантации

Современные пробиотики в педиатрии

Дисфункции билиарного тракта

Синдром Алажилля –
трудный диагноз

Гастроинтестинальные
проявления аллергии

Ожирение у подростков

Основные принципы
лечебного питания

**Проблемы желудочно-кишечного тракта:
от питания и лечения до трансплантации**

Информация для авторов журнала «Медицинский оппонент»

Information for authors of the journal "Medical opponent"

1. Содержание публикаций. В журнале «Медицинский оппонент» публикуются обзорные статьи, клинические случаи, лекции, рефераты публикаций, алгоритмы лечения и диагностики, интервью и оригинальные исследования.
2. Не допускается направление в редакцию статей, ранее опубликованных или высланных в другие редакции. При проверке статей используется программа выявления плагиата (Антиплагиат).
3. В начале публикации на русском языке указываются в следующем порядке: название публикации; инициалы и фамилии всех авторов, ученая степень каждого автора; полное официальное название и адрес (город) учреждения работы авторов (если различаются, перечисляются через запятую в порядке упоминания авторов). Затем – краткое содержание (не более 150 слов) и ключевые слова (не менее 4 и не более 10). Далее – обязательный перевод на английский язык всех вышеперечисленных данных в том же порядке.
4. Контакты авторов. Для связи с редакцией обязательны e-mail и контактные телефоны авторов.
5. Статья высылается в электронной версии на адрес: proffopponent@mail.ru.
6. Структура оригинальных статей по разделам: материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы, предложения. В конце статьи после списка литературы на русском и английском языках указываются: вклад авторов, отсутствие конфликта интересов, финансирование (или его отсутствие), информированное согласие пациентов.
7. Текст оформляется кеглем 12, шрифтом Times New Roman через 1,5 интервала, поля 1,5 см, перенос слов запрещен. Объем статьи, включая таблицы и литературу, должен быть в пределах 7–12 страниц формата А4 (около 15–20 тыс. знаков). Обязательна нумерация страниц. Документ необходимо сохранить в формате Документ Word 97–2003 (.doc).
8. Сокращения. Названия статей указываются полностью, без сокращений. При первом упоминании термина в тексте вводится его сокращение, если требуется. Стандартные единицы измерения и символы не расширяются.
9. Таблицы и рисунки. Обязательно публикуются на русском и английском языках, имеют название и ссылки в тексте. Все цифры в таблицах и рисунках должны соответствовать тексту статьи. Рисунки и фотографии выполняются в формате TIF или JPG с разрешением не менее 300 dpi. Каждый отдельный рисунок или фотография дополнительно высылаются в редакцию отдельным файлом.
10. Единицы измерения физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, употребляются в Международной системе единиц СИ.
11. Лекарственные препараты. Международные непатентованные названия (действующие вещества) употребляются со строчной буквы, торговые (оригинальные) названия препаратов с прописной. Упомянутые в статье лекарственные средства (ЛС) или изделия медицинского назначения (ИМН) для медицинского применения должны иметь действующую регистрацию в Российской Федерации, а способы их введения соответствовать инструкции, утвержденной Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации, либо иметь разрешение на проведение клинического исследования.
12. Библиографические ссылки на источники литературы в тексте статьи оформляются квадратными скобками в порядке упоминания. Не допускается использование гиперссылок.
13. Список литературы приводится в порядке цитирования. Библиография должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008. Ссылки на рефераты и авторефераты не признаются международным сообществом, поэтому давать их не следует. Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в транслитерации латиницей. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.
14. При ссылке на материалы конференции (съезда) кроме названия тезисов обозначаются дата и место события.
15. Редакция журнала вправе сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема. Незначительные исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносят в статью без согласования с автором. Корректурa статей авторам не предоставляется.



Правила оформления списков литературы

по рекомендациям «Международного комитета редакторов медицинских журналов» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).

- ♦ В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования ссылок на них в тексте (не по алфавиту).
- ♦ В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50, в лекциях и других материалах – до 15.
- ♦ Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.
- ♦ Библиографическое описание отечественных журналов полное, иностранных должны соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.
- ♦ При авторском коллективе книги или статьи до 4 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах – 3 первых автора затем ставится «и др.» в русском или "et al." в английском тексте. Если в качестве авторов книг выступают редакторы, после фамилии следует ставить «ред.», в иностранных "ed.".
- ♦ Далее публикуются название книги или статьи и выходные данные.
- ♦ Если цитируемая статья имеет индекс DOI, необходимо указать его в списке литературы.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Авдеев С.Н., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Акуд М., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Алексеева Е.И., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Анциферов М.Б., д.м.н., профессор (Москва)
Аполихина И.А., д.м.н., профессор (Москва)
Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Балаболкин М.И., д.м.н., профессор (Москва)
Баранов А.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Боровик Т.Э., д.м.н., профессор (Москва)
Брико Н.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Валента Р., д.м.н., профессор (Вена, Австрия)
Володин Н.Н., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Горелов А.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Горячкина Л.А., д.м.н., профессор (Москва)
Готье С.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Дженкинс Р.Л., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Ди Ренцо Ж.К., д.м.н., профессор (Перуджа, Италия)
Долгушина Н.В., д.м.н., доцент (Москва)
Драпкина О.М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Захарова И.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Ильина Н.И., д.м.н., профессор (Москва)
Колесников С.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Краснопольский В.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Курцер М.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Кучма В.Р., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Лобзин Ю.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)
Маев И.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Ненашева Н.М., д.м.н., профессор (Москва)
Никифоров В.С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Остроумова О.Д., д.м.н., профессор (Москва)
Пампура А.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Петрухин В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Полунина Т.Е., д.м.н., профессор (Москва)
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Румянцев А.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Сайганов С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Стародубов В.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Сухих Г.Т., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Тутельян В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Хубутя М. Ш., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Чучалин А.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Чазова И.Е., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Шестакова М.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Шляхто Е.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)
Юренева С.В., д.м.н. (Москва)
Яцык С.П., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Эльгер К., д.м.н., профессор (Бонн, Германия)

Учредитель и издатель
ООО «Оппонент»



Главный редактор номера
Т.Э. Боровик, д.м.н., профессор

Редакция журнала
«Медицинский оппонент»

Главный редактор
С.В. Камзолова

Выпускающий редактор
И.Е. Демина

Технический редактор
Д.Д. Григорян

Корректор
О.В. Черемисова

Дизайн и верстка
С.В. Баннов



ООО «Оппонент»

Генеральный директор
В.С. Романов

Адрес редакции
109028, Москва, ул. Земляной вал, 50 А,
стр. 4

Тел./факс: +7(495)6633900
<http://www.proffopponent.ru>
E-mail: proffopponent@mail.ru

Подписка
В редакции
redopponent@mail.ru
+7 (495) 663-39-00

Журнал «Медицинский оппонент»

Научно-практическое образование для профессионалов, выходит 4 раза в год, освещает весь спектр актуальных проблем в сфере техники и современных технологий, а также тенденции в развитии технических наук.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-72415 от 28.02.2018.

ISSN: 2619-0001

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Медицинский оппонент» обязательна.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения ООО «Оппонент».

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Ответственность за достоверность приведенных сведений, за наличие данных, не подлежащих открытой публикации, и точность информации по цитируемой литературе несут авторы.

Позиция редакции может не совпадать с мнением автора.

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются.

Требования к оформлению статей размещены на сайте www.proffopponent.ru
Все права защищены. 2018

Дата выхода журнала – ноябрь–декабрь 2018

Тираж 35 000 экз.

© ООО «Оппонент», 2018



Chief Editor of the Issue
T.E. Borovik, PhD, professor

Editor-in-Chief
S.V. Kamzolova

Executive Editor
I.E. Dyomina

Technical Editor
D.D. Grigoryan

Corrector
O.V. Cheremisova

Design and Layout
S.V. Bannov



000 «Opponent»

CEO
V.S. Romanov

Editorial Office
109028, Ul. Zemlianoi val, 50 A, b.4,
Moscow
Tel./fax: +7 (495) 6633900
<http://www.proffopponent.ru>
E-mail: proffopponent@mail.ru

Subscribe
redopponent@mail.ru
+7 (495) 663-39-00

The magazine "Medical Opponent" – Scientific and practical education for professionals-leaves 4 times a year, illuminates the problems of clinical medicine in Russia and abroad, helps to promote national medicine in the world space and lighting innovative developments and techniques.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information, Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Series PI No. FS 77–72419, February 28, 2018

ISSN: 2619–0001

This journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI).

The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editorial board. No part of this issue may be reproduced without written permission of the 000 «Opponent».

At a reprint of materials the link on journal «Medical Opponent» is mandatory.

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

Authors are responsible for reliable information, for the availability of data are not subject to open publication, and accuracy of information on the cited literature.

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

Editors do not correspond with authors, whose articles are considered unsuitable for the publication. Materials sent to the editor will not be returned.

All rights reserved. 2018

Date of Issue November–December 2018
Printing 35 000 copies

© 000 «Opponent», 2018

EDITORIAL BOARD

Avdeev S.N., PhD, professor, corr.member RAS (Moscow)
Akoard M., PhD, professor (Boston, USA)
Alekseeva E.I., PhD, professor, corr.member RAS (Moscow)
Antsiferov M.B., PhD, professor (Moscow)
Apolikhina I.A., PhD, professor (Moscow)
Arutyunov G.P., PhD, professor, corr.member RAS (Moscow)
Balabolkin M.B., PhD, professor (Moscow)
Baranov A.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Borovik T.E., PhD, professor (Moscow)
Brico N.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Valenta R., Ph.D., professor (Vienna, Austria)
Volodin N.N., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Gorelov A.V., PhD, professor, corr.member RAS (Moscow)
Goryachkina L.A., PhD, professor (Moscow)
Gotye S.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Jenkins R.L., PhD, professor (Boston, USA)
Di Renzo G.C., PhD, professor (Perugia, Italy)
Dolgushina N.V., PhD (Moscow)
Drapkina O.M., PhD, professor, corr.member RAS (Moscow)
Zakharova I.N., PhD, professor (Moscow)
Ilina N.I., PhD, professor (Moscow)
Kolesnikov S.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Krasnopolskiy V.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Kurtser M.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Kuchma V.R., PhD, professor, corr.member RAS (Moscow)
Lobzin Yu.V., PhD, professor, Acad. RAS (St. Petersburg)
Maev I.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Nenasheva N.M., PhD, professor (Moscow)
Nikiforov V.S., PhD, professor (St. Petersburg)
Ostroumova O.D., PhD, professor (Moscow)
Pampura A.N., PhD, professor (Moscow)
Petrukhin V.A., PhD, professor (Moscow)
Polunina T.E., PhD, professor (Moscow)
Prilepskaya V.N., PhD, professor (Moscow)
Rumyantsev A.G., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Saiganov S.A., PhD, professor (St. Petersburg)
Starodubov V.I., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Sukhikh G.T., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Tutelyan V.A., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Khubutia M. Sh., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Chuchalin A.G., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Chazova I.E., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Shestakova M.V., PhD, professor, Acad. RAS (Moscow)
Shlyakhto E.V., PhD, professor, Acad. RAS (St. Petersburg)
Yureneva S.V., PhD (Moscow)
Yatsik S.P., PhD, professor, corr.member RAS (Moscow)
Elger K., PhD, professor (Bonn, Germany)

	ОТ РЕДАКЦИИ
5	Слово главного редактора номера д.м.н., профессора Т.Э. Боровик
	ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ ИНТЕРВЬЮ, МНЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, БИОГРАФИИ
6–8	Во имя здоровья и науки Интервью с доктором медицинских наук, профессором, академиком РАН, президентом НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского М.Ш. Хубутией С.В. Камзолова
9–13	Без стремления к развитию нет прогресса Совместное интервью с профессорами больницы и медицинского центра Lahey, Массачусетс, США: М. Акудом, Р. Дженкинсом, М. Кауфманом, Т.Цворком, А. Копыловым С.В. Камзолова
	ПЕРСПЕКТИВА НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ
14–18	Патогенетическая роль нейронспецифической енолазы при <i>Helicobacter pylori</i> – ассоциированном гастродуодените у детей И.В. Панова, С.Х. Домбаян
19–25	Гендерные различия ожирения у подростков Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.И. Zubович, М.Э. Багаева, Н.Н.Таран
	ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
26–35	Роль терапевта в реализации программы трансплантации печени: этапы ведения пациента В.Е. Сюткин
36–41	Основные принципы лечебного питания при заболеваниях системы пищеварения А.В. Погожева
	QUANTUM SATIS ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ
42–47	Современные аспекты применения пробиотиков в педиатрии Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова, А.С. Суюндукова
	АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ
48–53	Синдром Алажилля – трудный диагноз в педиатрии О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, Т.А. Когут
	КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ
54–58	Клинические проявления и современные направления в терапии гастроинтестинальных проявлений аллергии В.А. Ревякина
59–64	Дисфункции билиарного тракта у детей Г.В. Вольнец, А.И. Хавкин

CONTENTS

EDITORIAL

- 5 **Introductory remarks by T.E. Borovik, PhD, professor**
-

MAIN OPPONENT

- 6–8 **For the Sake of Health and Science**
Interview with Mogeli Sh. Hubutia, PhD, professor, Academician of the Academy of Sciences, President of the Moscow Department of Health N.V. Sklifosovsky Federal Research Institute of Emergency Medicine
S.V. Kamzolova
- 9–13 **There is no Progress without Motivation to Blossom out**
Cojoint interview with professors Dept. of Transplantation, Surgery and Anesthesiology, Lahey Hospital&Medical Center, Massachusetts, USA: Mohamed E. Acoad, Roger L. Jenkins, Michael D. Kaufman, Tomas Cvork, Andrei V. Kopylov
S.V. Kamzolova
-

PERSPECTIVE

- 14–18 **Pathogenetic Role of Neuron Specific Enolase in Children with Gastroduodenitis, Associated with Helicobacter Pylori**
I.V. Panova, S.Kh. Dombayan
- 19–25 **Gender Differences of Obesity in Adolescents**
E.V. Pavlovskaya, T.V. Stroková, A.G. Surkov, A.I. Zubovich, M.E. Bagaeva, N.N. Taran
-

PROVEN AND PROVED

- 26–35 **The Role of the Therapist in the Implementation of the Liver Transplantation Program: the Stages of Patient Management**
V.E. Syutkin
- 36–41 **The Basic Principles of Clinical Nutrition in Diseases of the Digestive System**
A.V. Pogožheva
-

QUANTUM SATIS

- 42–47 **Modern Approaches of Probiotic Use in Pediatrics**
B.M. Blokhin, A.D. Prokhorova, A.S. Suyundukova
-

HIGHLIGHT

- 48–53 **Alagille Syndrome is a Difficult Diagnosis in Pediatrics**
O.V. Kiselnikova, L.I. Mozzhukhina, T.A. Kogut
-

CLINICAL CHOICE

- 54–58 **Clinical Manifestations and Current Trends in the Treatment of Gastrointestinal Manifestations of Allergy**
V.A. Revyakina
- 59–64 **Dysfunctions of Billiary Tract in Children**
G.V. Volynets, A.I. Khavkin

Уважаемые коллеги!

Нет ни одной врачебной специальности, которой бы не коснулась тема питания, тема коррекции нарушений и заболеваний желудочно-кишечного тракта. «Мы едим», – сказал Гиппократ. Ему вторит статистика сегодняшних дней: большая часть взрослого населения страдает той или иной патологией ЖКТ.

Задумываться о профилактике заболеваний, чтобы предотвратить необратимые последствия и оперативные вмешательства, следует в раннем возрасте. Родители должны заложить здоровые принципы питания и образа жизни у потомства, обязательно следить за рационом питания ребенка, вовремя устранять нарушения, возникающие при погрешностях в диете, и, конечно, своевременно обращаться к специалистам.

Культура здорового питания должна пропагандироваться врачами повсеместно, в любом учреждении – и взрослом, и детском. Это два неразрывно связанных звена одной цепи. Не случайно сегодня в номере объединены проблемы заболеваний ЖКТ, питания и трансплантации.

Начинает номер злободневная тема – ведение пациентов с серьезными, несовместимыми с жизнью поломками в работе ЖКТ. Большим подспорьем в спасении жизни пациентов сегодня стала трансплантология, позволяющая эффективно лечить больных с неблагоприятным прогнозом. Об этом в своем интервью рассказал д.м.н., профессор, академик РАН, президент НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского М.Ш. Хубутия.

Сегодняшний номер – международный, поэтому продолжают обсуждение американские специалисты, профессора медицинского центра Lahey, Массачусетс (США): М. Акуд, Р. Дженкинс, М. Кауфман, Т. Цворк, А. Копылов. О том, как готовить пациентов к трансплантации печени, вести их во время и после операции, рассказывает в своей статье профессор В.Е. Сюткин.

Специалисты ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» предоставили для наших читателей материалы по принципам питания пациентов от раннего детского до взрослого возраста с различной патологией органов пищеварения. Особенно интересна оригинальная статья Е.В. Павловой и соавторов по ожирению у подростков, которое сегодня актуально независимо от места проживания, возраста или пола. Всемирная организация здравоохранения рассматривает ожирение как глобальную эпидемию.

Еще одна из острых проблем современного здравоохранения – первичная профилактика детских заболеваний. Большое внимание уделяется изучению состава кишечной микробиоты, оказывающей огромное влияние на формирование и функционирование иммунной системы. Профессор Б.М. Блохин рассказал в своей статье об изменениях состава микробиоты и оптимальной таргетной терапии с применением пробиотиков определенного научно



выверенного и обоснованного состава. Из статьи профессора В.А. Ревякиной вы узнаете, как правильно назначать ту или иную диету при различных проявлениях аллергии, а статья профессоров А.И. Хавкина и Г.В. Вольнец поможет педиатрам рекомендовать в сложных случаях дисфункции билиарного тракта препараты первого выбора.

Не обойдены вниманием нередкие сегодня наследственные генетические заболевания. Наблюдения за больными с синдромом Алажилля прольют свет на многие неясные моменты в лечении этой патологии. Детальные исследования нейроспецифической енолазы при гастродуоденитах позволят понять патогенетические показания к использованию различных препаратов у детей при заболеваниях, ассоциированных с *Helicobacter pylori*.

С уважением, д.м.н., профессор
Т.Э. Боровик



Во имя здоровья и науки

Интервью с Могели Шалвовичем Хубутией, д.м.н., академиком РАН, президентом НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, профессором кафедры трансплантологии и искусственных органов МГМСУ, заведующим кафедрой физики живых систем на факультете молекулярной и биологической физики МФТИ, членом Международного общества трансплантологов

Беседовала главный редактор журнала «Медицинский оппонент», д.м.н. С.В. Камзолова

For the Sake of Health and Science

Interview with Mogeli Sh. Hubutia, PhD, the Academician of the Academy of Sciences, the President of the Moscow Department of Health N.V. Sklifosovsky Federal Research Institute of Emergency Medicine, professor of the Transplantology and bioartificial organs department of MSUMD, the head of the Living systems physics department at the faculty of Molecular and biological physics of MIPT (Moscow Institute of Physics and Technology), the member of International Society of Transplant Surgeons

Interviewed by the editor-in-chief of the journal «Medical Opponent», PhD Sofia V. Kamzolova

– Какие проблемы сегодня особенно остро стоят перед трансплантологами?

– Сейчас остро стоит проблема дефицита донорских органов.

Но двигаться надо вперед, к науке. Я имею в виду клеточные технологии.

– В чем приоритетное направление трансплантологии?

– Я думаю, первый шаг будет сделан в сторону ксенотрансплантации. Это пересадка органов от животных.

– Есть ли противники у данного направления?

– Конечно, некоторые считают, что это может быть опасно. Мы не знаем, какие болезни это вызовет. Сейчас в мире, в том числе в Америке, Китае, Польше, Германии, в асептических условиях выращивают трансгенных свиней. У них нет генного отличия. Когда человеку будет пересажен орган (а свиные органы – самые близкие человеку), то человеческая иммунная система не распознает его как чужеродное тело. И не возникнет агрессии.

– Уже были опыты?

– На человеке опыты делать неэтично. Но пересадки органов от одного животного другому делаются в большом количестве.

– Ждут разрешения?

– Да, очень ждут. Я думаю, первыми это сделают китайцы. У них содержанию животных в абсолютно стерильных условиях уделяют большое внимание. Нужна огромная лаборатория, должно быть предусмотрено специальное здание, где содержат свиней. Нужен центр, где работают иммунологи и биологи, чтобы вывести ген, который распознается организмом человека как чужой. Важно, чтобы свиньи не принесли чужеродные болезни и чтобы мы потом не боролись с этими инфекциями. Подобные вопросы сегодня уже практически решены. Однако для того, чтобы начать первые пересадки, нужны огромные материальные вливания.

– Что Вы думаете о пересадке стволовых клеток?

– Американцы много говорят о том, что они вырастили легкие для мышей и делают пересадку. Они вырастили печень, но после пересадки мыши жили несколько часов. Честно говоря, я пока этого не видел. Пока только попытки и разговоры. Весь мир пытается вырастить из аутоклеток нужный орган и придать ему все полагающиеся свойства. И это здорово! Думаю, результат будет в ближайшие 20–30 лет.

– Вам удастся заинтересовать международных коллег в своем деле?

– Да, конечно, присутствует большой интерес с их стороны. Мы широко представлены в разных изданиях, в мировом интернете, наши результаты впечатляют моих иностранных коллег. Семь ученых из США во главе с профессором Дженкинсом участвовали в Московской межрегиональной конференции трансплантологов, выступив с очень интересными докладами. Они сообщили, что увидели у нас много интересного и готовы принять наших молодых ребят – трансплантологов, анестезиологов, реаниматологов – на бесплатное обучение.

– Как сегодня продвигается решение вопроса пересадки органов?

– Конечно, если будет получено разрешение на пересадку донорских органов от животного человеку, во многом будет решена проблема донорства – проблема спасения жизней тех тысяч и тысяч молодых людей, которые стоят в листе ожидания. Вот почему мы проводим международные форумы. Мы докладываем о том, что сделали, слушаем, что они сделали, подытоживаем, и все вместе выводим что-то новое. Если будем стоять на месте, начнется отставание, откат назад. Самое главное, этого не допустить. Иначе смысл всей моей жизни пропадет.

– Что же такое есть у нас, чего нет у американцев? Какие уникальные операции делаются в России?

– Наши результаты очень обнадеживают. Мы делаем такие сложные реконструктивные операции, которые практически могут делать только в очень крупных центрах. В США тоже делают очень много сложных оперативных вмешательств. Копировать друг у друга практически невозможно, потому что у каждого хирурга существуют свои модификационные приемы. Когда у человека забираешь орган, часто встречается аномальное развитие сосудов, желчевыводящих путей. Каждый по-разному развивается в этой ситуации. Американцы с интересом рассматривали инновационные детали наших операций. Мы тоже изучали их опыт, например в Америке развиты мощная анестезиологическая и реанимационная службы.

– На каком оборудовании проводятся сложные операции?

– Сегодня все пользуются надежным оборудованием, в основном немецким или австрийским. Американцы также широко пользуются европейским оборудованием. Оснащенность и материальная составляющая у них на высоте.

– Больше денег выделяет государство?

– Конечно, да. Но нам помогает Департамент здравоохранения, поддерживает на должном уровне. Сейчас есть устойчивое мнение, что всю трансплантологию надо перевести в систему обязательного медицинского страхования. Она сегодня оплачивается как высокие медицинские технологии.

– Почему это до сих пор не было сделано?

– Специалисты в России давно над этим работают. Я думаю, так и случится. Что касается нашего сотрудничества, то оно является составной частью развития клинической трансплантологии, поскольку без научной поддержки она существовать не может. Должна быть научная составляющая. Вся трансплантология в мире началась с эксперимента. Первые эксперименты по пересадке жизненно важных органов в 1946 году в стенах этого института сделал наш соотечественник Владимир Петрович Демихов. Когда он пересаживал сердце, легкие, никому в голову такое не приходило. Собаке, например, пересадил вторую голову.

– Как же Вы все успеваете?

– Когда был ординатором, всегда дежурил 12–15 раз в месяц, ночь через ночь. Я практически не видел, как выросли мои дети, приходилось много работать. Со мной учились многие ординаторы, аспиранты, некоторые просили меня за них отдежурить. Я всегда брался за такие поручения, мне всегда было интересно.

– Новое поколение вселяет в Вас надежду?

– Да, конечно. Есть лентяи, но их, к счастью, не большинство. Многие рвутся в бой, рвутся попасть к нам, выполнять самые тяжелые операции. Вот они-то и есть наша смена. Из них вырастет следующее поколение, может быть, более мощное, чем наше.

– Хирург – это тяжелый труд, почему Вы избрали себе такую стезю?

– У меня перед глазами был пример, дядя по отцу, который много лет работал проректором Рязанского медицинского института по научной части и заведующим кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии. Это был интеллигентнейший человек. Когда я учился в школе, затаив дыхание, слушал его разговоры, видел, как к нему приходят больные. Я смотрел, как он с ними общается, как люди, даже обреченные, уходят со счастливыми глазами. Это впечатление у меня осталось. Я решил тоже быть таким же человеком, который будет сеять добро, бороться с недугами человечества.

– Вы всегда хотели стать врачом?

– Именно. Но тогда я не понимал, что ты не можешь быть врачом, если параллельно не ведешь научную деятельность. Если ты все время не постигаешь что-то новое, не слышишь, не видишь, не читаешь, то ты отстанешь. Хотя мы очень устаем, порой всю ночь стоим у операционного стола, все равно на следующий день продолжаем работать. Но если мы забросим науку, то потеряем возможность двигаться дальше, а потом начнем откатываться назад. Такие врачи будут никому не нужны.

– Как Вы относитесь к врачам общей практики?

– Вообще-то любой врач должен быть врачом общей практики, но определенную специализацию он обязательно должен иметь. Как может врач общей практики пересадить сердце? Врач общей практики ставит диагноз, а дальше с этим диагнозом должны работать врачи определенного направления. Врач общей практики – это врач-диагност, врач-клиницист.

– В Вашем институте какие операции делают чаще всего?

– Все, которые относятся к неотложной медицине. Чаще всего это экстренные операции: травмы, заболевания брюшной полости, сосудов, позвоночника. И, конечно, все виды трансплантологической помощи. Очень хорошие клиника нейрохирургии и отделение неврологии. У нас в институте сделано 9 или 10 трансплантаций печени при фульминантном течении гепатита. Может быть, вы видели, недавно по этой проблеме была серия телевизионных репортажей. Молодые женщины и мужчины принимают в большом количестве какие-то таблетки, чаще всего обезболивающие. Развивается острый гепатит, их, как правило, везут в инфекционную больницу. Врач-инфекционист их смотрит и говорит, что нет ни А-, ни В-, ни С-гепатита. Такие люди, как правило, умирают в течение 5–7 дней от острого фульминантного течения недиагностированного гепатита. А мы прооперировали уже 9 таких человек. Чаще всего таких больных, уже находящихся в коме, врачи не берут, боятся из-за высокой смертности.

– А Вы не боитесь, оперируете?

– Врач должен до конца бороться за сохранение жизни больного. Это касается любого возраста. Так, я взялся оперировать молодую 35-летнюю женщину, находящуюся в коме. Как я уже говорил, в коматозном состоянии на пересадку печени редко кто берет. Но у нас скорпомощной институт, а это был тот случай, когда нужно экстренно оказывать хирургическую помощь, т. е. пересадку. Ее мать приходила, рассказала, что у дочери двое детей и она одна их воспитывает. Сегодня моя пациентка жива-здоровая, вернулась к работе, детям, опять радуется жизни. Для меня это высшее удовольствие, высшая награда!

– Трудно ли Вам принимать стратегические решения каждый день?

– Трудно, но хирурги – это люди, которые в основном работают по призванию, поэтому нет преград, которые нельзя преодолеть. В неясных случаях собираем консилиумы и коллегиально приходим к тому или иному выводу.

– Это традиции института? Как происходит обучение?

– Да, конечно. После моего обхода по пятницам молодому врачу поручаем разобрать какое-то заболевание. Он должен подготовиться и нам доложить. Допустим, гепатит С. Что это такое, какого типа он бывает, как лечить, как поставить диагноз. Мы все сидим и слушаем, задаем вопросы. Если он плохо подготовился, снова повторяет тему и докладывает на следующий день. Молодые доктора это очень хорошо знают и стараются. Не зря наши доктора считаются лучшими в России.

– Вы сами растите свою смену?

– Да, у нас своя мощная трансплантологическая школа. Здесь уже свои ученые выросли.

– Какой самый главный постулат врача?

– Для здоровья и науки не должно быть помех.

– Что Вы можете пожелать российским врачам, читателям нашего журнала «Медицинский оппонент»?

– Врачам я могу пожелать, чтобы у них было такое же желание и такой же энтузиазм, как у молодых докторов из отделения трансплантации органов, которые великолепно оперируют, при этом занимаются большой наукой. Эти люди – врачи по призванию, а не по желанию родителей. Вы знаете, например, что вчера сразу после форума была пересадка печени? Конференция закончилась в семь вечера, а в час ночи началась пересадка. Эти ребята и на следующий день на конференции работали. Для нас нет ни утра, ни вечера, ни ночи. Когда надо, мы приезжаем. Мы никогда не просим, чтобы нам заплатили за дополнительные часы или дни. Без желания трудиться и веры в свою работу не будет того, чего мы достигли, того, чего мы достигнем в будущем. Успехов вам и преданности своей работе! ◆

Без стремления к развитию нет прогресса

Совместное интервью с профессорами отделения трансплантации, общей хирургии и анестезиологии больницы и медицинского центра Lahey, Массачусетс, США: М. Акудом (М.А.), Р. Дженкинсом (Р.Д.), М. Кауфманом (М.К.), Т. Цворком (Т.Ц.), А. Копыловым (А.К.)

Беседовала главный редактор журнала «Медицинский оппонент», д.м.н. С.В. Камзолова

There is no Progress without Motivation to Blossom out

Cojoint interview with professors Dept. of Transplantation, Surgery and Anesthesiology, Lahey Hospital&Medical Center, Massachusetts, USA: Mohamed E. Acoad, Roger L. Jenkins, Michael D. Kaufman, Tomas Cvork, Andrei V. Kopylov

Interviewed by the editor-in-chief of the journal «Medical opponent», PhD Sofia V. Kamzolova

– Что привело вас в Россию, ваши первые впечатления?

М.К.: Я многого ожидал от этой поездки. Очень рад возможности повстречаться с людьми, которые сейчас развивают направление трансплантации в России. Меня очень интересует профессиональный обмен. Также интересно посмотреть совершенно удивительный город и познакомиться с новыми людьми.

М.А.: Российские коллеги молодцы, что организуют такие масштабные конференции и вкладывают много сил в развитие науки. Есть много международных научных сообществ, которые занимаются трансплантологией, где врачи делятся своими знаниями и опытом различных клинических случаев. Например, международное общество трансплантации печени (ILTS) и международное трансплантологическое общество (ITS). Это два крупнейших научных сообщества, которые занимаются проблемами трансплантации и позволяют врачам обмениваться знаниями. Я надеюсь, что эта конференция позволит наладить отношения между российскими и американскими врачами, а также поделиться нашими знаниями и опытом с московскими коллегами. В условиях нынешней международной обстановки ученые всего мира должны держаться вместе и продолжать делиться знаниями друг с другом.

А.К.: Российская школа дала мне старт в жизни. Я очень благодарен и люблю Россию за то, что там прошло мое детство, там я получил замечательное

образование. Я горжусь, что я российский гражданин и русский человек и всегда им буду. Я окончил Медакадемию в Ярославле и оттуда уехал в США по объединению семьи, моя жена из Ирландии. Недолго проработал врачом в России, а потом защитил диплом в Америке. Сейчас я – анестезиолог-трансплантолог в клинике Lahey в Бостоне.

Т.Ц.: Я был в Москве 30 лет назад. Перемены, которые произошли с тех пор, невероятны. Москва – красивый город, и жизнь в нем кипит. Здесь много людных мест. Люди очень гостеприимны.

– Почему для визита и обмена опытом выбран именно Институт им. Склифосовского?

А.К.: У этого института огромный опыт трансплантации. В частности, трансплантации печени. Проведено более 600 операций. Первая задумка возникла у нас в мае прошлого года во время конференции по пересадке печени в Праге. Мы выразили обоюдное желание обмениваться знаниями и опытом и обучать молодых специалистов.

– Ваше мнение о российских хирургах, их деловых качествах и подготовке?

Р.Д.: Мне сложно давать комментарии по поводу деловых качеств моих коллег. Мы познакомились с клиническими и научными аспектами их работы. Многие русские хирурги обучались в США, и сегодня я их встретил, уже серьезно оперирующими прогрессивными методиками. Уровень образования



Мохамед Акуд, д.м.н, профессор (США)
Mohamed E. Acoad, PhD, professor (USA)

и практических навыков российских коллег совсем не тот, каким его видят иностранцы. Он гораздо выше того распространенного мнения о стране, которая долгое время была «закрытой». Я разговаривал сегодня с некоторыми хирургами, в том числе и с молодыми, и чувствовал такое же напряжение и раздражение молодых специалистов, которые были и у меня, когда я был начинающим хирургом. Если бы не было такого желания развиваться и чувства неудовлетворенности, мы никогда не добились бы прогресса. Эти замечательные качества я, обращаясь к своему прошлому, видел и у себя на своем профессиональном пути.

А.К.: Российские врачи идут на одном уровне с американскими. Здесь другая ситуация – проблема ресурсов. В Америке в медицину вкладывается много средств. Медицина – это бизнес, как бы дико это ни звучало. Туда идут финансовые потоки, что позволяет продвигать оснащение немного быстрее. Но я люблю такую фразу: если ты приехал в «Пятерочку» на космическом корабле, это еще не гарантирует семейного ужина. Не всегда все решают оснащение и техническая база. Очень многое ре-

шают люди, как, например, в институте им. Склифосовского. Эти хирурги, имея гораздо меньше ресурсов, добиваются очень хороших результатов.

М.К.: Очень высокое мнение о русских врачах, об их энтузиазме и стремлении к освоению новых методик.

М.А.: Я знаю, что российская медицина сделала большой вклад в международное научное сообщество. К сожалению, должен сказать о том, что российские медики практически не участвуют в международных встречах. Я редко вижу презентации исследований российских институтов. Нам это чрезвычайно интересно.

А.К.: В России очень большой потенциал талантов. Россия сильна талантливыми людьми. В Америке работает система, а в России – талант, дух соперничества и попытки создания какой-то базы для будущего прогресса. Мы идем рядом, но в Америке гораздо больше центров трансплантации. В Москве сейчас четыре центра. Население Москвы – 11,5 млн человек плюс регионы. Не ошибусь, если назову цифру 15 млн человек. На огромный город всего четыре центра. В Бостоне на 3,5 млн человек приходится четыре центра. Все центры Америки в общей сложности делают около 6000 пересадок в год, а в России – 1700. Проблема заключается в количестве центров и доступности органов.

– Есть ли достижения в трансплантологии США, которыми сегодня можно гордиться?

Р.Д.: У нас есть две параллельные концепции. Первая, и наиболее важная, – возможность лечить заболевания, которые ведут к необходимости трансплантации. Вторая – развитие технических аспектов трансплантации. Когда я только начал свою работу в трансплантологии, мы узнали о гепатите В и довольно быстро нашли исцеление от этого заболевания. Я пережил еще одну революцию – возможность излечить 99% случаев гепатита С.

М.К.: Что хорошо развито в США и еще лучше развито в Европе, так это ранняя идентификация потенциальных доноров. Например, в Испании любой человек, который может погибнуть или внезапно умереть, уже при жизни дает согласие на посмертную трансплантацию. То есть человека даже не спрашивают. Это называется *presume consent* (презумпция согласия). Врачи подразумевают, что перед ними потенциальный донор. И семья должна отказаться от донорства, если они не хотят, чтобы у умершего брали органы. В госпиталях Америки есть медсестры и медбратья, которые постоянно ухаживают за пациентом, и медсестры, работающие в скорой помощи и реанимации. Этих людей заранее привлекают в центр по обмену органов, чтобы с пациентами работали. Когда вы получаете или обновляете водительские права, один из вопросов анкеты – готовы ли вы стать донором органов. Если человек отвечает утвердительно, то ему ставят на водительское удостоверение значок «сердце».



Роджер Дженкинс, д.м.н., профессор (США)
 Roger L. Jenkins, PhD, professor (USA)

– Какие проблемы и задачи вы видите в развитии трансплантологии и науки в целом?

Р.Д.: Наиболее важные проблемы – печеночная недостаточность, метаболический синдром и жировая трансформация печени. Надеюсь, в следующее десятилетие мы найдем исцеление от метаболического синдрома. Предполагаю, что через 50 лет, когда меня уже не будет на этой земле, мои прапраправнуки будут смеяться, когда им будут рассказывать о том, что я делал трансплантацию печени.

Сегодня одна из главных моих задач – обучение молодых врачей. Я гораздо старше многих хирургов, поэтому могу быть рядом с ними и учить их тому, как избегать ошибок. У меня никогда не было большой научной лаборатории. У меня всегда были клинические испытания и клинические наблюдения, на чем я построил свою научную деятельность. В ранние годы, когда я пришел в госпиталь, где сейчас практикую, я некоторое время изучал аминокислотный обмен и заболевания печени, а также гормоны стресса и пересадку печени как травматический стрессовый эпизод.

М.К.: В каждом центре есть свои проблемы. К сожалению, в американской действительности различные центры трансплантации соревнуются за фонды. Чтобы центр мог рассчитывать на поддержку государственных фондов Америки, он должен делать как минимум 20 пересадок печени в год. Чем больше пересадок делает центр, тем больше фондов он имеет в своем распоряжении. Фонды платят страховку за трансплантацию. Многие пациенты в Америке имеют различные социальные льготы. За каждую сделанную нами трансплантацию мы получаем фонды, т. е. деньги. Если результаты этих операций неудачные, нам платят меньше денег. Это определяется двумя источниками. За плохие результаты государство забирает свои фонды назад, а также недоплачивается страховка. В Америке несколько систем страхования. Одна – правительственная, другая – частная. В любом случае как правительственное, так и частное страхование забирает фонды, если результаты не соответствуют должному понятию качества трансплантации. Если результаты очень плохие, то у клиники отбирают сертификацию и фонды.

Правительственная организация проводит аудирование по всем клиникам. Сертификация действительна в течение 5 лет, но еще каждые 3 месяца проводится квартальный анализ. Все это делается с помощью компьютера: собирается информация и дается оценка. Если выживаемость пациентов после трансплантации падает ниже 90%, то приходит официальный представитель правительства и начинает разбираться в сути проблемы. Они начинают расследование, чтобы понять, почему это происходит, есть ли возможность внести изменения, которые могут поправить ситуацию. Иногда требуется более точная селекция пациентов, иногда необходимо менять оборудование, иногда – хирургов. Пороги выживаемости разные, в зависимости от временных промежутков. За 1 год должно выжить как минимум 95% пациентов. Когда

Есть много международных научных сообществ, которые занимаются трансплантологией, где врачи делятся своими знаниями и опытом различных клинических случаев. Например, международное общество трансплантации печени (ILTS) и международное трансплантологическое общество (ITS).





Андрей Копылов, д.м.н., профессор (США)
Andrei Kopylov, PhD, professor (USA)

выживаемость падает после первого года, не всегда проблема заключается в центре. Для сертификации главное – первый год.

А.К.: В Америке основные усилия сконцентрированы на создании системы. Чем хороша система? Мы можем взять любого специалиста и сделать его частью системы, которая поможет ему добиться успеха и не делать ошибок, очень часто приводящих к негативным последствиям для пациентов.

Р.Д.: Иногда молодые специалисты несут наказание незаслуженно за свои ошибки. В большинстве случаев проблема в системе, а не в отдельном человеке. Осознание и изучение проблем системы как раз и происходит во время анализа отдельных случаев, которые произошли с нашими коллегами, и это изменяет систему в лучшую сторону. Анализируя поведение хирурга, система должна помочь избежать ошибок. Для людей, имеющих семьи, это большое самопожертвование. Я стал студентом в 24 года, а моя жена родила девочек-тройняшек. То есть мое обучение началось с тройняшками на руках. Я, к сожалению, пропустил очень много моментов, которыми наслаждаются отцы, не связанные с медициной.

– Какие отличия вы видите в наших системах работы и обучения?

А.К.: В России очень большой потенциал талантов. Россия сильна талантливыми людьми. Америка сильна умением построить систему. Американским специалистам есть чему поучиться в плане хирургической техники, идей, различных разработок, о которых мы думаем, но иногда не можем осуществить из-за довольно строгого законодательства и жесткого регулирования всех областей медицины. В России и Европе немного проще. Российские специалисты более подвижны. Они пытаются делать какие-то вещи, которые служат потом основой прогресса.

М.К.: Сегодня в США много пациентов ждут в листе ожидания. Может быть, в России не такой большой лист ожидания, как в Америке. Наш лист гораздо длиннее, чем в России. Разница заключается в том, что донорство и трансплантация органов в Америке очень распространены по сравнению с Россией, где трансплантация доступна только в больших городах. А в Америке центры трансплантации есть везде. Эти операции более доступны для пациентов. В Америке 176 центров трансплантации печени и больше 400 центров по пересадке почки.

– Как обучают трансплантологию в США?

М.А.: После обучения в медицинских школах идет обучение специальности хирурга. Получив образование в сфере общей хирургии, вы изучаете более узкую специальность. Именно этот этап обучения может быть нацелен на изучение трансплантации той или иной системы органов.

Р.Д.: В настоящий момент требуется 5 лет общей хирургии, а затем как минимум 2 года углубленного изучения трансплантации, чтобы получить право оперировать самостоятельно. Как правило, мы встречаем хирургов, которые занимались другими областями хирургии. И совсем не редкость, когда к нам приходят с десятилетним багажом хирургической практики.

– Сколько операций проводите в год?

М.К.: У нас центр может делать столько операций, сколько потребует. Большинство центров предпочитают делать хотя бы 25 операций по пересадке печени в год. Это минимум. Наша клиника делает 100–110 операций. У нас всегда работают два хирурга, а также обучающийся хирург. Время одной операции – 5–6 часов. В день проводится одна трансплантация. Некоторые этапы операции требуют только одного хирурга. Теоретически, поскольку у нас приходится 5 хирургов на одного пациента, мы можем делать одновременно три операции. Это случается очень редко. Иногда мы делаем две операции в одно и то же время. Трансплантация без очереди проводится, если у пациента есть живые доноры – родственники или знакомые. Если кто-то готов отдать свой орган, то можно не вставать

в лист ожидания. Это зависит от того, где пациент живет, поскольку у нас региональные листы ожидания. Например, если вы живете во Флориде, где много доноров и мало реципиентов, то вам не нужен живой донор. Там пересадку печени ждут меньше года. Если вы живете в Массачусетсе или Чикаго, то будете ждать печень 18 месяцев, то есть 1,5 года. В этом случае имеет смысл искать живого донора. Если смотреть на самые занятые центры трансплантации, то это клиники в Лос-Анджелесе, Майами, Нью-Йорке, Далласе.

А.К.: Я не считал общее количество за все время, потому что мы занимаемся пересадкой с 80-х годов, а в России она появилась несколько позже. В прошлом году мы пересадили 101 печень, институт Склифосовского – 87. То есть мы идем рядом, но в Америке гораздо больше центров трансплантации.

– Назовите своих самых главных учителей и самых талантливых учеников.

Р.Д.: Конечно, мой самый главный учитель – это пионер в области трансплантации печени, доктор Т.Е. Старзл. Еще Тони Маркл – специалист по трансплантации почки. Превосходный иммунолог, посвятивший себя трансплантации, он «загипнотизировал» меня и заставил выбрать область трансплантации печени вместо кардиологии. Доктора Мохамеда Акуда я обучал два года, прежде чем он поехал в Питтсбург. Он «отполировал» свои навыки там, вернулся в мою клинику, и теперь он мой босс. Я обучал нескольких хирургов, которые впоследствии возглавили хирургические службы и даже стали президентами госпиталей.

А.К.: Мохамед Акуд – самый авторитетный врач в Бостоне. Еще один из самых авторитетных врачей в США – доктор Роджер Дженкинс, хирург-трансплантолог, один из первых в мире успешно пересадивший печень. А впервые печень пересадили доктор Старзл. Этот человек работает с начала 80-х годов и посвятил трансплантологии всю свою жизнь. Его операции уникальны. За многие из них нигде не берутся. Он пересаживает печень, делает операции на печени и желчных протоках, много занимается онкологией печени.

– Планируете ли вы развивать совместные проекты в России?

М.А.: Мы хотим продолжить развивать трансплантологию, в том числе в рамках этой конференции. Некоторыми техническими аспектами трансплантации я бы с удовольствием поделился с моими российскими коллегами. Мы надеемся, что конференция трансплантологов будет ежегодной, и хотим видеть российских коллег у себя в госпитале Lahey.

М.К.: Мы с большим удовольствием хотели бы работать совместно и принимать российских врачей в Бостоне, делиться идеями и заботиться о наших пациентах.

Куда бы мы ни поехали, везде медицина и трансплантология практикуются по-разному. Интересно видеть и изучать эти различия. Не всегда их можно применить в той системе, в которой мы существуем, но знание этих отличий обогащает нашу практику.



– Что бы вы пожелали нашим читателям, врачам?

А.К.: Хотим пожелать, чтобы не только совершенствовались умения и навыки хирургов, но и развивалась техническая база.

М.К.: Куда бы мы ни поехали, везде медицина и трансплантология практикуются по-разному. Интересно видеть и изучать эти различия. Не всегда их можно применить в той системе, в которой мы существуем, но знание этих отличий обогащает нашу практику. Все в жизни может быть сделано многими разными способами. Когда мы на практике постоянно делаем одно и то же дело одинаково, не происходит того обогащения знаний, какое бывает при общении людей, практикующих разные методы диагностики и лечения. Желая всем читателям обмена опытом и обогащения знаниями.

М.А.: Я надеюсь, что подобные встречи позволят наладить отношения между российскими и американскими врачами, а также поделиться нашими знаниями и опытом с московскими коллегами. В условиях нынешней международной обстановки ученые всего мира должны держаться вместе и продолжать делиться знаниями друг с другом.

Р.Д.: Прежде всего, молодые хирурги должны не бояться тяжелого труда и понимать, что пациент для них всегда на первом месте, что они будут совершать ошибки. Но нам нужно иметь систему, которая позволила бы делать эти ошибки без риска наказания. Еще очень важно для молодых хирургов не раздражаться на отсутствие каких-то навыков. Нужно не отчаиваться и эти навыки нарабатывать. Однажды, еще во время учебы, я почти отказался от карьеры хирурга, когда понял, что моя техника не так хороша, как у других хирургов. Нужно постоянно практиковаться, даже когда не оперируешь, и тогда все будет получаться. Это как обучение игре на музыкальном инструменте. Я желаю молодым врачам, молодым хирургам смотреть в будущее с энтузиазмом и с желанием узнавать новое, развиваться. Тогда будут происходить те изменения, которые приведут к успехам в жизни людей и медицине.



Новые открытия, исследования, решения

Патогенетическая роль нейронспецифической енолазы при *Helicobacter pylori* – ассоциированном гастродуодените у детей

И.В. Панова, д.м.н., профессор, **С.Х. Домбаян**, к.м.н.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ. Проведены исследования уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) в сыворотке крови у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (HP). Выявленные различия в уровне НСЕ не исключают вероятность участия данного белка в формировании воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка вне зависимости от HP-инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НЕЙРОНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЕНОЛАЗА, ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРОДУОДЕНИТ, HELICOBACTER PYLORI, ДЕТИ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Панова И.В., Домбаян С.Х. Патогенетическая роль нейронспецифической енолазы при *Helicobacter pylori* – ассоциированном гастродуодените у детей. Медицинский оппонент 2018; 1(3): 14–18.

Pathogenetic Role of Neuron Specific Enolase in Children with Gastroduodenitis, Associated with *Helicobacter Pylori*

I.V. Panova, S.Kh. Dombayan

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

SUMMARY. Investigations of neuron specific enolase concentration (NSE) in blood serum in children with chronic gastroduodenitis, associated with *Helicobacter pylori* (HP) have been performed. The finding differences in NSE does not rule out the participation of this protein in the formation of the inflammatory process in the gastric mucosa, regardless of HP infection.

KEY WORDS: NEURON SPECIFIC ENOLASE, CHRONIC GASTRODUODENITIS, HELICOBACTER PYLORI, CHILDREN.

FOR CITATION: Panova I.V., Dombayan S.Kh. Pathogenetic role of neuron specific enolase in children with gastroduodenitis, associated with helicobacter pylori. Meditsinskiy opponent=Medical opponent 2018; 1(3): 14–18.

Введение

В структуре заболеваний органов пищеварения у детей преобладают хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ), в частности хронический гастродуоденит (ХГД), который имеет устойчивую тенденцию к росту [1]. ХГД – мультифакторное заболевание, обусловленное нарушением основных регулирующих систем организма: нервной, эндокринной и иммунной [2]. К факторам формирования ХГД относят *Helicobacter pylori* (НР), действие которой «канцерогенно для человека» (канцероген I группы) [3]. Сегодня связь гастродуоденальной патологии с НР-инфекцией не вызывает сомнений: так, у 80% детей с ХГД определяется НР [4].

Определение специфических маркеров в сыворотке крови имеет важное значение для диагностики и прогноза течения различных заболеваний. В последнее время значительно вырос интерес к определению нейронспецифической енолазы (НСЕ) – основного внутриклеточного фермента центральной нервной системы [5, 6]. НСЕ определяется во всех тканях и органах человека, в том числе и в тканях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Значительная активность НСЕ обнаруживается в сыворотке крови [7].

Таким образом, представляется целесообразным исследование особенностей изменений уровня НСЕ в сыворотке крови у детей, страдающих ХГД, ассоциированным с НР-инфекцией.

Характеристика детей и методы исследования

В группу исследования вошли 73 ребенка в возрасте 8–15 лет с ХГД: 34 девочки (46,6%) и 39 мальчиков (53,4%). I группу составили 30 детей (41,1%) с ХГД, ассоциированным с НР (ХГД НР+), во II группу – 43 ребенка (58,9%) с ХГД, не ассоциированным с НР (ХГД НР-). I группа включала 14 детей (46,7%) с поверхностным гастродуоденитом

Нейронспецифическая енолаза определяется во всех тканях и органах человека, в том числе и в тканях желудочно-кишечного тракта. Значительная ее активность обнаруживается в сыворотке крови.

В последнее время значительно вырос интерес к определению нейронспецифической енолазы – основного внутриклеточного фермента центральной нервной системы.

(ПГД) и 16 (53,3%) – с эрозивным гастродуоденитом (ЭГД). II группу составили 27 детей (62,8%) с ПГД и 16 (37,2%) с ЭГД.

С учетом ответа иммунной системы на НР-инфекцию выделены 2 подгруппы. 1-я подгруппа (НР-серопозитивные) включала 11 детей (36,7%), а 2-я (НР-серонегативные) – 19 (63,3%). В 1-ю подгруппу вошли 8 детей (72,7%) с ЭГД и 3 (27,3%) – с ПГД. 2-я подгруппа включала 7 детей (36,8%) – с ЭГД и 12 (63,2%) с ПГД.

Группу контроля (ГК) составили 28 детей I–II группы здоровья в возрасте 8–15 лет, из них 17 мальчиков (60,7%) и 11 девочек (39,3%).

Пациенты были включены в исследование на основании информированного согласия родителей, дети которых принимали участие в научном исследовании.

Диагноз хронической воспалительной патологии ВОПТ устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, результатов общеклинического и инструментального обследования. Всем детям было проведено эндоскопическое исследование, в том числе и NBI-технологии, гистологическое исследование. Исследование НСЕ в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы Can Ag Diagnostics (Швеция) в стандартизированных условиях, утром натощак. Результаты ИФА регистрировали и оценивали с помощью фотометра SUNRISE производства TECAN (Австрия).

Для того чтобы диагностировать НР-инфекцию у всех пациентов, использовались три метода:

- бактериоскопический метод в препаратах биоптатов С0 антрального и фундального отделов желудка; полимеразная цепная реакция для детекции ДНК *Helicobacter pylori* в биоптатах С0 антрального отдела желудка тест-системами «Литекс» (Россия);
- уреазный метод – определение уреазной активности в биоптате С0 желудка посредством помещения его в жидкую среду, содержащую стандартный RU-Test *Helicobacter pylori* (Россия);

- иммуноферментный анализ сыворотки крови на наличие иммуноглобулинов класса А и суммарных иммуноглобулинов к *Helicobacter pylori* тест-системами «DRG» (Германия).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи пакетов программы Statistica for Windows (версия 6.1) методами непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни). При этом принималось во внимание, что распределение значений НСЕ не соответствовало закону нормального распределения. Данные представлены в виде медианы (Me), а также 25 и 75 квартиля (25–75%). Достоверным считали уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Уровень НСЕ у детей I и II группы превышали ГК: 11,24 (9,95–12,23) мкг/л; 10,87 (9,9–12,3) мкг/л; 9,79 (8,49–10,9) мкг/л соответственно ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,01$), при отсутствии достоверных различий показателя в зависимости от наличия НР (табл. 1).

Это обстоятельство ставит под сомнение вероятность корреляции эффектов НСЕ с участием инфекционного фактора в патогенезе ХГД.

Исследование НСЕ в сыворотке крови с учетом степени выраженности воспалительного процесса в слизистой оболочке (СО) желудка и двенадцати-

Таблица 1. Уровень нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у детей с хроническим гастродуоденитом

Table 1. The level of neuron-specific enolase in the blood serum in children with chronic gastroduodenitis

Группы Groups	Группа контроля n = 28 Control group n = 28	I группа, ХГД НР(+) n = 30 I group, ChGD НР(+) n = 30	II группа, ХГД НР(-) n = 43 II group, ChGD НР(-) n = 43
Показатели Indicators			
НСЕ (мкг/л) Ме Квартили (25–75)	9,79 (8,49–10,9)	11,24* [9,95–12,23]	10,87** [9,65–12,34]
NSE (mcg/l) Ме Quartile (25–75)			

Примечания:

- * различия статистически значимы при сравнении детей I группы и ГК ($p \leq 0,01$);
- ** различия статистически значимы при сравнении детей II группы и ГК ($p \leq 0,01$).

Notes:

- * the differences are statistically significant when comparing children of group I and CG ($p \leq 0,01$);
- ** the differences are statistically significant when comparing children of group II and CG ($p \leq 0,01$).

Таблица 2. Показатели нейронспецифической енолазы сыворотки крови у детей с эрозивным и поверхностным гастродуоденитом

Table 2. Indicators of serum neuron-specific enolase in children with erosive and superficial gastroduodenitis

Показатели Indicators	Группа контроля n = 28 Control group n = 28	I группа, ХГД НР(+) n = 30 I group, ChGD НР(+) n = 30		II группа, ХГД НР(-) n = 43 II group, ChGD НР(-) n = 43	
		ПГД НР(+) n = 14 SGD НР(+) n = 14	ЭГД НР(+) n = 16 EGD НР(+) n = 16	ПГД НР(-) n = 27 SGD НР(-) n = 27	ЭГД НР(-) n = 16 EGD НР(-) n = 16
НСЕ (мкг/л) Ме Квартили [25–75] NSE (mcg/l) Ме Quartile [25–75]	9,79 [8,49–10,9]*, **, ***	10,07 [9,95–11,42]*****	12,14 [11,24–12,27]****	11,10 [10,5–12,34]*****	10,49 [9,47–10,61]*****

Примечания:

- * различия статистически значимы при сравнении детей ГК и детей с ЭГД НР(+)
($p \leq 0,01$);
- ** различия статистически значимы при сравнении детей ГК и детей с ПГД НР(+)
($p \leq 0,05$);
- *** различия статистически значимы при сравнении детей ГК и детей с ПГД НР(-)
($p \leq 0,01$);
- **** различия статистически значимы при сравнении детей ЭГД НР(+)
и ЭГД НР(-);
- ***** различия статистически значимы при сравнении детей ЭГД НР(+)
и ПГД НР(+);
- ***** различия статистически значимы при сравнении детей ПГД НР(+)
и ПГД НР(-);
- ***** различия статистически значимы при сравнении детей ЭГД НР(-)
и ПГД НР(-).

Notes:

- * differences are statistically significant when comparing children of CG and children of EGD НР(+)
($p \leq 0,01$);
- ** differences are statistically significant when comparing children of CG and children of SGD НР(+)
($p \leq 0,05$);
- *** differences are statistically significant when comparing children of CG and children of SGD НР(-)
($p \leq 0,01$);
- **** differences are statistically significant when comparing children of EGD НР(+)
and children of EGD НР(-);
- ***** differences are statistically significant when comparing children of EGD НР(+)
and children of SGD НР(+).
- ***** differences are statistically significant when comparing children of SGD НР(+)
and children of SGD НР(-).
- ***** differences are statistically significant when comparing children of EGD НР(-)
and children of SGD НР(-).

Уровень НСЕ в сыворотке крови у детей с ХГД превышает контрольные значения как в группе с положительными результатами обследования на хеликобактериоз, так и у больных с отрицательными тестами на НР-инфекцию.



перстной кишки выявило наиболее высокие значения НСЕ при ЭГД НР(+) в сравнении с ПГД НР(+) и ГК: 12,14 (11,24–12,27) мкг/л; 10,07 (9,95–11,42) мкг/л и 9,79 (8,49–10,9) мкг/л соответственно ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$) (табл. 2).

Во II группе (ХГД НР-) обнаружена противоположная направленность изменений уровня НСЕ: значение изучаемого фактора при ПГД достоверно выше показателя НСЕ у детей с ЭГД: 11,10 (10,5–12,34) мкг/л и 10,49 (9,47–10,61) мкг/л, $p \leq 0,01$. Уровень НСЕ в сыворотке крови у детей с ПГД: 11,10 (10,5–12,34) мкг/л достоверно превышал показатели ГК: 9,79 (8,49–10,9) ($p \leq 0,01$) (табл. 2).

Уровень НСЕ в сыворотке крови у больных с эрозивным процессом в СО желудка и двенадцатиперстной кишки НР(+) существенно превышал значения по-

казателя у детей с ЭГД НР(-): 12,14 (11,24–12,27) мкг/л и 10,49 (9,47–10,605) мкг/л соответственно ($p \leq 0,01$). Были обнаружены и более высокие значения НСЕ у детей с ПГД II группы (НР-отрицательный): 11,10 (10,5–12,34) мкг/л в сравнении с результатами исследования у детей с ПГД I группы (НР-положительный): 10,07 (9,95–11,42) мкг/л ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

При анализе результатов исследования уровня НСЕ в группе детей с ХГД НР(+) были выявлены сопоставимые значения, не имеющие достоверных различий, как в 1-й, так и во 2-й подгруппах: 12,05 (10,23–12,23) мкг/л и 10,74 (9,95–12,12) мкг/л ($p \geq 0,05$). Одновременно уровень НСЕ в обеих подгруппах существенно превышал контрольные значения ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,05$) (табл. 3).

Значимых различий в содержании НСЕ в сыворотке крови как в 1-й, так и во 2-й подгруппах детей с ЭГД: 12,23 (10,78–12,37) мкг/л и 12,12 (11,93–12,32) мкг/л (соответственно 1-й и 2-й подгруппам, $p \geq 0,05$) не установлено. Однако эти показатели достоверно отличались от контрольных значений, превышая их: 9,79 (8,49–10,9) мкг/л ($p \leq 0,01$, $p \leq 0,01$). Аналогичная картина выявлена у больных с ПГД в 1-й и 2-й подгруппах, не имея различий с ГК ($p \geq 0,05$). Согласно данным табл. 3, изменение уровня НСЕ у детей 1-й подгруппы не зависит от степени тяжести поражения СО гастродуоденальной области. Вместе с тем во 2-й подгруппе уровень НСЕ при ЭГД доминирует над значениями показателя при ПГД: 12,12 (11,93–12,32) мкг/л и 11,02 (11,02–11,42) мкг/л соответственно ($p \leq 0,01$).

Таблица 3. Показатели нейронспецифической енолазы сыворотки крови у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori*

Table 3. Indicators of serum neuron-specific enolase in children with chronic gastroduodenitis associated with *Helicobacter pylori*

Группы Groups	Группа контроля n = 28	Группа <i>H. pylori</i> -положительных детей Group <i>H. pylori</i> -positive children					
		ХГД ChGD		ЭГД EGD		ПГД SGD	
		(+) n = 11	(-) n = 19	(+) n = 8	(-) n = 7	(+) n = 3	(-) n = 12
Показатели Indicators	Control group n = 28						
НСЕ (мкг/л) Me Квартили [25–75]	9,79 [8,49–10,9]	12,05** [10,23–12,23]	10,74*** [9,95–12,12]	12,225**** [10,78–12,37]	12,12*,***** [11,93–12,32]	10,07 [9,95–10,82]	11,02 [11,02–11,42]
NSE (mcg/l) Me Quartile [25–75]							

Примечание:

- *..... различия статистически значимы при сравнении ЭГД(-) и ПГД(-) ($p \leq 0,01$);
- **..... различия статистически значимы при сравнении ГК и ХГД(+) ($p \leq 0,01$);
- ***..... различия статистически значимы при сравнении ГК и ХГ(-) ($p \leq 0,05$);
- ****..... различия статистически значимы при сравнении ГК и ЭГД(+) ($p \leq 0,01$);
- *****..... различия статистически значимы при сравнении ГК и ЭГД(-) ($p \leq 0,01$).

Notes:

- *..... differences are statistically significant when comparing EGD(-) and SGD(-) ($p \leq 0,01$);
- **..... differences are statistically significant when comparing CG and ChGD(+) ($p \leq 0,01$);
- ***..... differences are statistically significant when comparing CG and ChGD(-) ($p \leq 0,05$);
- ****..... differences are statistically significant when comparing CG and EGD(+) ($p \leq 0,01$);
- *****..... differences are statistically significant when comparing CG and EGD(-) ($p \leq 0,01$).

Заключение

На основании вышесказанного можно сделать следующие выводы.

Доказано, что уровень НСЕ в сыворотке крови у детей с ХГД превышает контрольные значения как в группе с положительными результатами обследования на хеликобактериоз, так и у больных с отрицательными тестами на НР-инфекцию. Вне зависимости от известной роли НР-инфекции в формировании воспалительного процесса в СО желудка данный факт не исключает вероятность участия НСЕ в патогенезе ХГД. Это подтверждается отсутствием достоверных различий значений НСЕ в сыворотке крови у больных с ХГД

НР(+) и ХГД НР(-), а также у НР-серопозитивных и НР-серонегативных пациентов.

В зависимости от тяжести поражения гастродуоденальной зоны как у больных с НР(+), так и с НР(-) результатами обследования выявленные различия в уровне НСЕ в сыворотке крови указывают на определенную независимость эффектов НСЕ от НР-инфекции в патогенезе различных морфологических вариантов ХГД.

Установлены более высокие значения НСЕ в сыворотке крови при ЭГД НР(+) в сравнении с ЭГД НР(-) с противоположными изменениями при ПГД НР(+) и ПГД НР(-). Вероятно, это указывает на разную роль НСЕ в развитии НР-ассоциированных катаральных и эрозивных воспалительных процессов в гастродуоденальной области.

Литература/References

1. Воробьева А.В. Особенности течения хронического гастродуоденита (Обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал) 2016; 1. DOI: 10.12737/18573. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-2.pdf> [Vorobeva A.V. Features of the course of chronic gastritis (overview of the literature). Bulletin of new medical technologies (electronic journal) 2016; 1. DOI: 10.12737/18573. Publication 8-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/8-2.pdf> (the date of the appeal is 24.02.2016. (In Russ.))].
2. Воробьева А.В. О проблеме лечения хронического гастродуоденита у детей (Обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал) 2013; Т. 7. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4670.pdf> [Vorobeva A.V. On the problem of the treatment of chronic gastritis in children. Overview of the literature. Bulletin of new medical technologies (electronic journal) 2013; Vol. 7. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4670.pdf> (In Russ.))].
3. Мазурина С.А., Ильинцева Н.В., Гервазиева В.Б. Иммунный ответ слизистой оболочки желудка на инфицирование Helicobacter Pylori у детей, страдающих гастродуоденальной патологией и аллергией. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 9; 109: 30–34. [Mazurina S.A., Ilintseva N.V., Gervaziyeva V.B. Immune response of the gastric mucosa to Helicobacter Pylori infection in children suffering from gastroduodenal pathology and allergies. Experimental and clinical gastroenterology. 2014; 9; 109: 30–34. (In Russ.)].
4. Файзуллина Р.А. Helicobacterpylori-инфекция и возможности ее эрадикации. Практическая медицина 2010; 1(40): 18–23. [Faizullina R.A. Helicobacterpylori infection and the possibility of its eradication. Practical Medicine 2010; 1 (40): 18–23. (In Russ.)].
5. Жукова И.А., Алифирова В.М., Жукова Н.Г. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса. Бюллетень сибирской медицины 2011; 2: 15–21. [Zhukova I.A., Alifirova V.M., Zhukova N.G. Neuron-specific enolase as a non-specific marker of the neurodegenerative process. Bulletin of Siberian Medicine 2011; 2: 15–21. (In Russ.)].
6. Домбаян С.Х., Панова И.В. Особенности изменения уровня нейронспецифической енолазы у детей I-II группы здоровья в зависимости от показателей физического развития и пола. Врач-аспирант 2016; 2.2(75): 273–278. [Dombayan S.Kh., Panova I.V. Features of changes in the level of neuron-specific enolase in children I-II health groups, depending on the indicators of physical development and gender. PhD student 2016; 2.2 (75): 273–278. (In Russ.)].
7. Ашмарин И.П. Нейрохимия. М.: Изд. Института биомедицинской химии РАН, 1996. 470 с. [Ashmarin I.P. Neurochemistry. M.: Publ. Institute of Biomedical Chemistry of the RAMS, 1996. 470 p. (In Russ.)].

Вклад авторов. И.В. Панова, С.Х. Домбаян: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contributions. I.V. Panova, S.Kh. Dombayan: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 04.10.18. **Принята к публикации:** 15.11.18

Article received: 04.10.18. **Accepted for publication:** 15.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Панова Ирина Витальевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: okt@rostgmu.ru

Домбаян Светлана Христофоровна, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: okt@rostgmu.ru

AUTHOR INFORMATION:

Panova Irina Vitalievna, PhD, professor, Rostov State Medical University Ministry of Health of Russia. Address: Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. E-mail: okt@rostgmu.ru

Dombayan Svetlana Khristoforovna, Ph.D., Rostov State Medical University Ministry of Health of Russia. Address: Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. E-mail: okt@rostgmu.ru

Гендерные различия ожирения у подростков

Е.В. Павловская¹, к.м.н., **Т.В. Строкова**^{1,2}, д.м.н., профессор,
А.Г. Сурков¹, к.м.н., **А.И. Zubovich**¹, к.м.н., **М.Э. Багаева**^{1,2},
к.м.н., **Н.Н. Таран**¹

¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

РЕЗЮМЕ. Сегодня важной проблемой современного здравоохранения является высокая распространенность ожирения в глобальном масштабе. Частота развития ожирения возрастает как среди лиц мужского, так и женского пола во всех возрастных группах. Мало исследований посвящено различиям течения ожирения у детей и подростков в зависимости от пола. Цель данного исследования: изучить клинические, биохимические и метаболические особенности течения ожирения у подростков в зависимости от пола.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОЖИРЕНИЕ, ПОДРОСТКИ, КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ, СОСТАВ ТЕЛА, ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Zubovich А.И. и др. Гендерные различия ожирения у подростков. *Медицинский оппонент* 2018; 1(3): 19–25.

Gender Differences of Obesity in Adolescents

E.V. Pavlovskaya¹, **T.V. Strokovaya**^{1,2},
A.G. Surkov¹, **A.I. Zubovich**¹,
M.E. Bagaeva^{1,2}, **N.N. Taran**¹

¹FSBI «Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology»

²Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU)

SUMMARY. Today an important problem of modern health care is a high, morbidity of obesity across the globe. The incidence rate of obesity increases among both males and females in all age groups. A limited number of studies are devoted to the differences in development of obesity in children and adolescents depending on gender. The purpose of this study: to study the clinical, biochemical and metabolic features of development of obesity in adolescents depending on gender.

KEY WORDS: OBESITY, ADOLESCENTS, COMORBID PATHOLOGY, TOTAL BODY COMPOSITION, GENDER FEATURES.

FOR CITATION: Pavlovskaya E.V., Strokovaya T.V., Surkov A.G., Zubovich A.I. et al. Gender differences of obesity in adolescents. *Medical Opponent* 2018; 1(3): 19–25.

Введение

В целом распространенность ожирения у мальчиков и девочек во всех возрастных группах не имеет заметных различий. В Корее и Китае избыток массы тела (МТ) чаще обнаруживается у мальчиков [1]. В Великобритании выявлялась более высокая частота ожирения среди девочек. Возможно, это связано с низкой чувствительностью используемых антропометрических

критериев IOTF у лиц мужского пола [2]. В США выявлен более быстрый рост распространенности ожирения у мальчиков с 1986 по 1998 год по сравнению с девочками [3].

Гендерные различия ожирения могут быть обусловлены как биологическими, так и культурно-социальными причинами [4]. К биологическим различиям относятся особенности состава тела у мальчиков в виде более развитой безжировой (тощей) массы, что может объяснять более высокие энергозатраты,

также связанные с большей подвижностью [5, 6]. У девочек ожирение ускоряет наступление пубертата и менархе, а у мальчиков – ассоциируется с задержкой полового развития [7]. Показано, что при ожирении частота метаболического синдрома (МС) и артериальной гипертензии (АГ) у мальчиков выше, чем у девочек [8–10]. Данные особенности могут объяснять тот факт, что смертность во взрослом возрасте у мальчиков с ожирением выше [11].

Особенности пищевого поведения и физической активности являются социальными факторами, определяющими различия ожирения у мальчиков и девочек. Проведенные у подростков исследования показали, что девочки уделяют больше внимания влиянию пищи на здоровье и охотнее выполняют рекомендации по питанию, в то время как мальчики употребляют меньше здоровой пищи, отдавая предпочтение фастфуду [12]. Вместе с тем мальчики более активны физически. Эта разница особенно выражена у детей старше 11 лет [13]. Показано, что уровень физической активности в возрасте от 10 до 17 лет ежегодно снижается на 2,7% у мальчиков и 7,4% у девочек [14, 15]. Также мальчики посвящают больше времени просмотру телевизора и компьютерным играм [16]. Родители реже беспокоятся по поводу лишнего веса сыновей, чем дочерей [17]. При этом чрезмерный родительский контроль способствует нарушениям пищевого поведения и усугублению проблемы ожирения у девочек. Для девочек, например, более характерно бесконтрольное употребление сладостей при запрете родителей [18]. Менее выраженная способность девочек с ожирением контролировать аппетит может объясняться более высоким уровнем грелина в сыворотке крови, по сравнению с мальчиками с ожирением [19].

Пациенты и методы

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в отделении педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии провел исследование, в котором приняли участие 135 подростков с ожирением в возрасте 15–17 лет. К критериям включения в исследование относились ожирение у пациентов, впервые поступающих на стационарное лечение для обследования и лечения по поводу избытка МТ, и согласие родителей на полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. К критериям исключения – ожирение, обусловленное генетическими синдромами, сахарный диабет 1 типа, семейная гиперхолестеринемия.

Для сравнительного анализа клинических и лабораторных данных у детей с ожирением различного пола выделено 2 группы пациентов: 1-я включала 53 юноши, 2-я – 82 девушки, группы сопоставимы по возрасту – 16 лет [15; 17] в обеих группах.

Оценка анамнеза жизни включала сведения о МТ и росте при рождении, продолжительности грудного вскармливания, наличии хронической па-

тологии. Регистрировались данные о наличии ряда заболеваний у родственников (ожирение, АГ, ИБС, желчнокаменная и мочекаменная болезни, сахарный диабет, патология щитовидной железы).

Антропометрические показатели измерялись по стандартным методикам. Рост измерялся в сантиметрах с точностью до 0,5 см, на стандартном ростометре, МТ – в килограммах с точностью до 0,1 кг на напольных медицинских электронных весах. Окружность талии (ОТ) измерялась сантиметровой лентой на уровне пупка с точностью до 0,5 см, с последующей оценкой по перцентильным таблицам; в случае превышения 90-го перцентиля диагностировалось абдоминальное ожирение. Окружность бедер (ОБ) измерялась на уровне латеральных надмыщелков (вертелов) бедренных костей с точностью до 0,5 см. Соответствие МТ росту оценивалось по показателю индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{масса (в кг)} / \text{рост (в м)}^2$. Для оценки соответствия ИМТ нормальным значениям для конкретного возраста и пола определялось стандартное отклонение (SDS) данного показателя от индивидуальных показателей нормы. Для расчета SDS ИМТ использовалось программное средство ВОЗ Anthro Plus (<http://who.int/childgrowth/software/en/>), позволяющее рассчитывать индивидуальные показатели ИМТ и оценивать их в соответствии с действующими нормами ВОЗ по перцентильной шкале и Z-score. С учетом рекомендаций ВОЗ, ожирение у детей диагностировалось при $ИМТ \geq +2,0 Z\text{-score}$ [20]. Степень ожирения регистрировалась согласно Федеральным рекомендациям по диагностике и лечению ожирения у детей [21].

Всем детям проводился клинический осмотр с измерением АД, ЧСС, ЧД. Для выявления акантоза и стрий, характерных для ожирения, оценивалось состояние кожных покровов.

Биохимические исследования включали оценку липидного профиля (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), показатели аминотрансфераз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспарагинаминотрансфераза (АСТ)), мочевой кислоты. Для оценки углеводного обмена определялся уровень глюкозы натощак, инсулина, проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (СГТТ). Индекс НОМА вычислялся для определения инсулинорезистентности (ИР). Концентрация инсулина в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа коммерческими наборами реагентов на анализаторе «ТЕСАН» (Швейцария–Австрия); биохимических показателей – коммерческими наборами реагентов на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab Prime 60i» (США).

После периода 12-часового голодания натощак по стандартной методике проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест. Дозу глюкозы

Таблица 1. Антропометрическая характеристика юношей и девушек с ожирением, Me (Q25; Q75)**Table 1. Anthropometric characteristics of boys and girls, suffering from obesity, Me (Q25; Q75)**

	1 группа (юноши, n = 53) 1 group (boys, n = 53)	2 группа (девушки, n = 82) 2 group (girls, n = 82)	p
Масса тела, кг Body weight, kg	115,2 [106; 134]	99,4 [89,2; 107]	0,001
Рост, см Height, cm	180 [174,6; 184]	167 [163; 170,9]	0,00
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	35,8 [33,5; 41,2]	35,1 [32,3; 38]	0,64
Z-score ИМТ Z-score BMI	3,18 [2,79; 4,04]	2,93 [2,52; 3,32]	0,66
Степень ожирения Degree of obesity	3 [2; 4]	2 [2; 3]	0,84
ОТ, см Waist, sm	111 [105; 120]	100 [93; 109]	0,003
ОБ, см WHR, sm	120 [115; 125]	117 [114; 123]	0,73

для проведения теста рассчитывали по стандартной формуле – 1,75 г глюкозы / 1 кг массы тела, но не более 75 г глюкозы. Уровень глюкозы в капиллярной крови измерялся с помощью портативного глюкометра «OneTouch» (Johnson&Johnson, США) до и через 120 мин. после приема раствора глюкозы. Результаты теста оценивались по критериям Экспертного комитета по диагностике и классификации сахарного диабета ВОЗ.

На стационарном анализаторе состава тела «InBody 520» (Biospace Co. Ltd., Корея) методом биоимпедансометрии оценивался состав тела в утренние часы, после периода 12-часового голодания. Изменялось абсолютное и относительное количество жировой массы (ЖМ), тощая масса тела (ТМ), масса скелетной мускулатуры (МСМ), общая вода организма (ОВО). Полученные результаты сравнивали с индивидуальными нормативами, разработанными с учетом возраста и пола пациентов.

Для выявления осложнений ожирения и сопутствующих заболеваний: неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), желчнокаменной болезни (ЖКБ), дисфункции билиарного тракта (ДБТ) – всем детям было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Исследование выполнялось по стандартным протоколам ультразвукового обследования печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки на аппарате LOGIO S6 (General Electric, США).

Для диагностики МС использованы действующие критерии, утвержденные Международной федерацией диабета (IDF) в 2007 году. [22].

У обследованных детей диагностировали НАЖБП при наличии ультразвуковых признаков стеатоза печени и отсутствии других его причин (вирусные, наследственные, метаболические заболевания печени) [23]. При превышении верхней границы нормы уровня АЛТ и/или АСТ (40 ЕД/л) регистрировали неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

В случае когда среднее из трех измерений САД и/или ДАД превышало 95-й перцентиль для соответствующего роста, возраста и пола, устанавливали диагноз АГ. Если показатель САД и/или ДАД пре-

вышал значение 99-го перцентиля на 5 и более мм рт. ст., регистрировалась АГ 2-й степени [24].

С помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США) проводилась статистическая обработка данных. Количественные признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем они описывались в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [Q25; Q75]). Для оценки статистической значимости различий между группами определялись следующие параметры: количественные показатели – метод Манна-Уитни, качественные показатели – метод χ -квадрат. При $p < 0,05$ уровень статистической значимости был принят как достаточный.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ наследственной отягощенности по обменной и сердечно-сосудистой патологии у подростков с ожирением не выявил статистически значимых межгрупповых различий. Продолжительность грудного вскармливания у изучаемых групп пациентов также не различалась и составила у юношей 3,5 месяца [1; 7], у девушек – 4 [2; 12] месяца ($p = 0,81$). Доля юношей и девушек, находившихся на искусственном вскармливании с рождения, также была сопоставимой (7,5 и 8,5% соответственно, $p > 0,05$).

Медиана возраста начала избыточной прибавки в МТ, по оценке родителей, составила в группе юношей 8 [5; 11] лет, в группе девушек – 6 [3; 10] лет, $p = 0,12$. Сравнительный анализ длительности заболевания в исследуемых группах также не различался: у юношей избыток МТ наблюдался в течение 8 [5; 10] лет, у девушек – 10 [6; 12] лет ($p = 0,10$).

В группе юношей значения линейного роста, МТ и ОТ статистически были значимо выше (табл. 1). Более высокий показатель ОТ у подростков мужского пола на момент обращения в специализированную клинику может указывать

Таблица 2. Показатели состава тела у юношей и девушек с ожирением, Me (Q25; Q75)

Table 2. Total body composition (girls and boys suffering from obesity), Me (Q25; Q75)

	1 группа (юноши, n = 53) 1 group (boys, n = 53)	2 группа (девушки, n = 82) 2 group (girls, n = 82)
ЖМ, кг* FM, kg*	41,7 [36,6; 59,4]	44,2 [37,2; 50,7]
– нижняя граница нормы lower limit of normal, LLN	8,8 [8,05; 9,2]	11,1 [10,4; 11,7]
– верхняя граница нормы upper normal level, ULN	17,5 [16,1; 18,4]	22,2 [20,8; 23,5]
ЖМ, % превышения нормы ¹ FM, % exceedance of the norm ¹	174 [117,6; 282,0]	108,6 [66,5; 149]
Доля ЖМ, % * ¹ FM, % * ¹	39,8 [35,6; 46,7]	45,9 [42,9; 50,7]
Тощая масса, кг ¹ Soft lean mass, kg ¹	69,3 [60,7; 78,2]	52,2 [47,9; 56,8]
– нижняя граница нормы lower limit of normal, LLN	54,7 [51; 58]	42 [38,5; 44,0]
– верхняя граница нормы upper normal level, ULN	67 [62; 70,9]	51,9 [48; 54]
МСМ, кг ¹ MSM, kg ¹	39,9 [35,1; 45,2]	29,8 [27,2; 32,3]
– нижняя граница нормы lower limit of normal, LLN	30,4 [28,4; 32,5]	23 [21,1; 24,4]
– верхняя граница нормы upper normal level, ULN	37,3 [34,8; 37,9]	28,2 [26,2; 29,6]
Body fluids, BF, кг ¹ TBW, kg ¹	50,1 [45,3; 57]	38,2 [35,4; 42,1]
– нижняя граница нормы lower limit of normal, LLN	39,9 [37,3; 42,7]	30,8 [28,7; 32,5]
– верхняя граница нормы upper normal level, ULN	49,1 [45,6; 51,9]	37,6 [35,1; 39,7]

*Примечание: медиана выше нормы, $p < 0,05$; ¹межгрупповые различия статистически значимы, $p < 0,01$.

*Note: median is above normal, $p < 0,05$; ¹inter-group differences are statistically significant, $p < 0,01$.

на меньшую обеспокоенность родителей в отношении МТ их сыновей [25]. При этом абдоминальное ожирение имело место у всех пациентов, включенных в исследование.

При сопоставлении частоты изменений кожи, характерных для ожирения, не выявлено значимых различий у подростков различного пола. Так, черный акантоз, свидетельствующий о высоком риске инсулинорезистентности, обнаружен у 32,1% юношей и 30,5% девочек, стрии – у 69,8 и 81,7% соответственно, $p > 0,05$.

При анализе межгрупповых различий показателей состава тела показано, что медианы всех компонентов, за исключением ЖМ, были статистически значимо выше в группе юношей с ожирением (табл. 2). В обеих группах количество ЖМ было сопоставимым, а доля ее была выше в группе девушек, что соответствует половым особенностям состава тела. Медиана всех компонентов состава тела у обследованных подростков превышала индивидуальную норму, в отличие от результатов нашего предыдущего исследования, в котором у детей с ожирением в возрасте 2–17 лет тощая масса, масса скелетной мускулатуры и общая вода организма оставались в пределах нормы как у мальчиков, так и у девочек [26]. Известно, что у мужчин более развита тощая масса, что обеспечивает более высокие энергозатраты при условии адекватной физической активности [5].

Среди юношей частота повышения МСМ составляла 62,3%, среди девушек – 62,2%. Снижение уровня МСМ выявлено лишь у 1 пациента мужского и 1 – женского пола. Примерно у половины обследо-

ванных подростков обнаружены скрытые отеки, характеризующиеся избытком ОВО (56,6% юношей и 48,8% девушек, $p > 0,05$).

Частота выявления дислипидемии (ДЛП) у юношей и девушек с ожирением достоверно не различалась. При этом гиперхолестеринемия чаще обнаруживалась у пациентов мужского пола, чем у женского (20,8 и 8,5% соответственно, $p = 0,03$). ДЛП отмечалась у 69,8 и 61,1% пациентов мужского и женского пола соответственно, снижение ХС ЛПВП – у 50,9 и 52,4%, повышение ХС ЛПНП – у 9,4 и 6,1%, гипертриглицеридемия – у 22,6 и 12,2% соответственно. Медианы перечисленных показателей липидного обмена не имели значимых межгрупповых различий (табл. 3). Более благоприятный характер липидного профиля у девушек может быть обусловлен более высокой скоростью метаболизма свободных жирных кислот по сравнению с мальчиками-подростками [27].

В ряде исследований показано, что у мальчиков с ожирением чаще выявляется нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), а у девочек – инсулинорезистентность (ИР) [28, 29]. Как у девушек, так и у юношей, по нашим данным, было выражено нарушение чувствительности к инсулину. При этом НТГ чаще обнаруживали у девушек с ожирением (25,6% против 9,4%, $p = 0,015$). В изучаемых группах частота выявления гипергликемии натощак (ГН) составляла 9,4 и 6,1% у юношей и девушек соответственно, частота гиперинсулинемии (ГИ) и ИР в указанных группах составляла 83,0/77,7% и 84,1/80,5% соответственно, $p > 0,05$. Статистически значимых межгрупповых различий медианы уровня гликемии

Таблица 3. Показатели липидного обмена у юношей и девушек с ожирением, Me (Q25; Q75)**Table 3. Lipid metabolism (girls and boys suffering from obesity), Me (Q25; Q75)**

	1 группа (юноши, n = 53) 1 group (boys, n = 53)	2 группа (девушки, n = 82) 2 group (girls, n = 82)	Норма Normal Range
ОХС, ммоль/л TCh, mmol/l	4,41 [3,9; 4,81]	4,31 [3,73; 4,77]	3,0–5,2
ХС ЛПВП, ммоль/л HDLC, mmol/l	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	1,03–2,3
ХС ЛПНП, ммоль/л LDLС, mmol/l	2,67 [2,34; 3,22]	2,72 [2,34; 3,14]	1,55–3,8
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	1,23 [0,94; 1,74]	1,12 [0,83; 1,38]	0,34–1,7

Примечание: $p_{1-2} > 0,05$.

Note: $p_{1-2} > 0,05$.

натошак и через 2 часа после нагрузки глюкозой концентрации инсулина в плазме и индекса НОМА не имели (табл. 4).

В группе юношей уровень мочевой кислоты (МК) был выше (464 [399; 494] ммоль/л) по сравнению с девушками (346 [297; 401] ммоль/л), $p = 0,0003$. Также у пациентов мужского пола чаще выявлялась гиперурикемия (МК > 340 мкмоль/л): 81,1% против 41,5%, $p < 0,0001$. Более выраженное нарушение пуринового обмена у юношей с ожирением свидетельствует о высоком риске формирования МС, развитие которого тесно ассоциировано с гиперурикемией [30]. Метаанализ 11 когортных исследований, включавших 42 834 участника, показал, что концентрация МК в сыворотке положительно коррелирует с частотой развития сахарного диабета 2 типа [31].

При анализе уровня аминотрансфераз в изучаемых группах детей показано, что значение АЛТ и АСТ среди юношей с ожирением было выше (28,7 [20,6; 42,0] и 26,1 [22,1; 36,0] ЕД/л, соответственно), чем среди девушек (20 [15; 33] и 21,9 [17,1; 28,2] ЕД/л), межгрупповые различия статистически значимы. Повышение АЛТ выявлено у 28,3% юношей и 14,6% девушек, $p = 0,047$, повышение АСТ – у 18,9% юношей и 8,5% девочек, $p = 0,05$. Полученные результаты связаны с более высокой частотой НАСТ у пациентов мужского пола.

Частота выявления НАЖБП у юношей составила 84,9%, у девушек – 70,7% ($p = 0,048$). Доля НАСТ в структуре НАЖБП также была выше в группе мальчиков (33,3%), чем в группе девочек (15,5%) ($p = 0,012$).

Систематический обзор исследований, посвященных распространенности МС у детей, показал, что в общей популяции его частота выше у мальчиков, чем у девочек (5,1 против 3,0%, $p < 0,001$) [8]. При ожирении АГ диагностируется чаще у мальчиков [9, 10]. По полученным в нашем исследовании данным, частота АГ снижалась с 71,7% в группе юношей до 45,1 в группе девушек ($p = 0,03$). МС в группе юношей с ожирением выявлен у 54,7% пациентов, в группе девушек – у 34,1%, $p > 0,05$.

Одно и более из трех основных осложнений

ожирения (НАЖБП, АГ, МС) диагностировано у 50 (94,3%) юношей и 67 (81,7%) девушек, включенных в исследование ($p = 0,047$).

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний ЖКТ не имела статистически значимых межгрупповых различий. ГЭРБ была диагностирована, соответственно, у 9,4 и 8,5% юношей и девушек. ЖКБ выявлена у двух пациенток (2,4%), хронический гастродуоденит – у 17,0 и 19,5%. У большинства юношей и девушек с ожирением присутствовала дисфункция билиарного тракта (73,6 и 81,7%). Одинаково часто у юношей и девушек встречалась патология щитовидной железы (15,1 и 19,5% соответственно). Несмотря на то что, по данным некоторых исследователей, расстройства питания более характерны для девочек с ожирением, частота клинически выраженных нарушений пищевого поведения, сопровождающихся синдромом гиперфагии (дистимия, астенодепрессивное состояние, обсессивно-компульсивное состояние и др.), составляла 18,9 и 25,6% в группах юношей и девушек соответственно ($p > 0,05$) [32].

Заключение

Результаты сопоставления клинико-лабораторных параметров у подростков с ожирением указывают на более благоприятный клинико-биохимический профиль у лиц женского пола. В группе юношей большинство антропометрических показателей было статистически значимо выше. Обращает на себя внимание тенденция к более высокой частоте выявления нарушений липидного и пуринового обмена в группе юношей, а нарушения толерантности к глюкозе – в группе девушек с ожирением. У юношей частота развития трех основных осложнений ожирения (НАЖБП/МС/АГ) была статистически значимо выше, чем у девушек.

Среди причин, определяющих тенденцию к неблагоприятному характеру течения ожирения у мальчиков, можно рассматривать как гендерные особенности метаболизма, так и низкую распространенность родителей в отношении избытка МТ у мальчиков.

Таблица 4. Показатели углеводного обмена у юношей и девушек с ожирением, Me (Q25; Q75)

Table 4. Carbohydrate metabolism (girls and boys suffering from obesity), Me (Q25; Q75)

	1 группа (юноши, n = 53) 1 group (boys, n = 53)	2 группа (девушки, n = 82) 2 group (girls, n = 82)	Норма Normal Range	p1–2
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/l	4,92 [4,65; 5,16]	4,82 [4,52; 5,08]	3,9–5,6	0,477
Глюкоза через 120 мин. после СГТТ, ммоль/л Glucose in 120 min. after SGTТ, mmol/l	6,7 [5,9; 7,4]	7,1 [5,8; 7,9]	<7,8	0,15
Инсулин, мкМЕ/мл Insulin, мкме/ml	20,3 [13,2; 31,8]	22,4 [15,4; 30,1]	<12,5	0,9
НОМА, ед. НОМА, units	4,42 [3,04; 7,2]	4,7 [3,09; 6,67]	>2,77	0,9

Литература/References

- Li M., Dibley M., Sibbritt D., Yan H. An assessment of adolescent overweight and obesity in Xi'an City, China. *International Journal of Pediatric Obesity* 2006, 1: 50–58.
- Reilly J.J., Dorosty A.R., Emmett P.M. Identification of the obese child: adequacy of the body mass index for clinical practice and epidemiology. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 2000, 24(12): 1623–1627.
- Strauss R., Pollack H. Epidemic increase in childhood overweight. *Journal of the American Medical Association* 2001, 286: 2845–2848.
- Krieger N. Genders, sexes, and health: what are the connections – and why does it matter? *International Journal of Epidemiology* 2003, 32: 652–657.
- Goran M.I., Sun M. Total energy expenditure and physical activity in prepubertal children: recent advances based on the application of the doubly labeled water method. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998, 68(4): 944–949.
- Muller M.J., Bosity Westphal A. Assessment of energy expenditure in children and adolescents. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2003, 6(5): 519–530.
- Slyper A.H. The pubertal timing controversy in the USA, and a review of possible causative factors for the advance in timing of onset of puberty. *Clinical Endocrinology* 2006, 65(1): 1–8.
- Friend A., Craig L., Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2013 Apr; 11(2): 71–80.
- Zhou P., Chaudhari R.S., Antal Z. Gender differences in cardiovascular risks of obese adolescents in the Bronx. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2010; 2(2): 67–71.
- Fox M.D., Afroze A., Studebaker I.J., Wei T., Hellman C.M. The prevalence of elevated blood pressure among obese adolescents in a pediatric resident continuity clinic. *J. Okla State Med. Assoc.* 2010 Apr-May; 103(4–5): 111–14.
- Dietz W.H. Childhood weight affects adult morbidity and mortality. *Journal of Nutrition* 1998, 128(2 Suppl.): 411–414.
- Kiefer I., Rathmann T., Kunze M. Eating and dieting differences in men and women. *The Journal of Men's Health & Gender* 2005, 2(2): 194–201.
- Goran M.I. Metabolic precursors and effects of obesity in children: a decade of progress, 1990–1999. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001, 73: 158–171.
- Molnar D., Livingstone B. Physical activity in relation to overweight and obesity in children and adolescents. *European Journal of Pediatrics* 2000, 159 (Suppl. 1): 45–55.
- Kohl H., Hobbs K. Development of physical activity behaviors among children and adolescents. *Pediatrics* 1998, 101: 549–554.
- Marshall S.J., Gorely T., Biddle S.J.H. A descriptive epidemiology of screen-based media use in youth: A review and critique. *Journal of Adolescence* 2006, 29(3): 333–349.
- Norton D.E., Froelicher E.S., Waters C.M., Carrieri-Kohlman V. Parental influence on models of primary prevention of cardiovascular disease in children. *European Journal of Cardiovascular Nursing* 2003, 2(4): 311–322.
- Lobstein T., Baur L.A., Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004, 5(Suppl. 1): 4–85.
- Soriano-Guillén L., Ortega L., Navarro P., Riestra P., Gavela-Pérez T., Garcés C. Sex-related differences in the association of ghrelin levels with obesity in adolescents. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016 Aug 1; 54(8): 1371–6.
- Александров А.А., Петеркова В.А., Васюкова О.В., Конь И.Я., Ларионова З.Г. и др. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2016. 136 с. [Aleksandrov A.A., Peterkova V.A., Vasyukova O.V., Kon I.Ya., Larionova Z.G. et al. Recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. М.: Praktika, 2016. 136 p. (In Russ.).]
- Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Под ред. И.И. Дедова и В.А. Петерковой. М.: Практика, 2014. 442 с. [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases. Ed. I.I. Dedova and V.A. Peterkova. М.: Praktika, 2014. 442 p. (In Russ.).]
- Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z., Shaw J.E. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 2007; 369:2059–2061.
- Павловская Е.В., Строкова Т.В., Кутырва Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. Вопросы детской диетологии 2011; 9(6): 30–38. [Pavlovskaya E.V., Strokovaya T.V., Kutyrva E.N. Non-alcoholic fatty liver disease in children. *Children's nutritional issues* 2011; 9(6): 30–38. (In Russ.).]
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал 2012; 6(98): 2–39. [Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. Russian recommendations. *Russian Journal of Cardiology* 2012; 6(98): 2–39. (In Russ.).]

25. Manios Y., Moschonis G., Karatzi K., Androutsos O., Chinapaw M., Moreno L.A. et al. Large proportions of overweight and obese children, as well as their parents, underestimate children's weight status across Europe. The ENERGY (European Energy balance Research to prevent excessive weight Gain among Youth) project. *Public Health Nutr.* 2015 Feb 4:1–8.
26. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Zubovich A.I., Zeygarник M.B., Bagaeva M.E., Kutyrva E.N. Ожирение у мальчиков и девочек: клинические, биохимические и метаболические различия. *Вопросы детской диетологии* 2015; 13(3): 5–13. [Pavlovskaya E.V., Strokovaya T.V., Surkov A.G., Zubovich A.I., Zeygarnik M.V., Bagaeva M.E., Kutyrva E.N. Obesity in boys and girls: clinical, biochemical and metabolic differences. *Children's nutritional issues* 2015; 13(3): 5–13. (In Russ.)].
27. Adler-Wailes D.C., Perival V., Ali A.H., Brady S.M., McDuffie J.R., Uwaifo G.I., Tanofsky-Kraff M., Salaita C.G., Hubbard V.S., Reynolds J.C., Chow C.C., Sumner A.E., Yanovski J.A. Sex-associated differences in free fatty acid flux of obese adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013 Apr; 98(4): 1676–84.
28. Tester J., Sharma S., Jasik C.B., Mietus-Snyder M., Tinajero-Deck L. Gender differences in prediabetes and insulin resistance among 1356 obese children in Northern California. *Diabetes Metab. Syndr.* 2013 Jul-Sep; 7(3): 161–5.
29. Manios Y., Moschonis G., Papandreou C., Siatitsa P.E., Iatridi V., Lidoriki I. et al. Female sex, small size at birth and low family income increase the likelihood of insulin resistance in late childhood: the Healthy Growth Study. *Pediatr Diabetes.* 2014 Feb; 15(1): 41–50.
30. Khitan Z., Kim D.H. Fructose: a key factor in the development of metabolic syndrome and hypertension. *J. Nutr. Metab.* 2013; 2013: 682673.
31. Kodama S., Saito K., Yachi Y., Asumi M., Sugawara A., Totsuka K., Saito A., Sone H. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1737–1742.
32. Ardel-Gattinger E., Ring-Dimitriou S., Hofmann J., Paulmichl K., Zsoldos F., Weghuber D. Gender differences of psychological, nutritional, and physical fitness variables influencing obesity/overweight in Austrian children and adolescents. *Wien. Med. Wochenschr.* 2016 Mar; 166(3–4): 111–6.

Вклад авторов. Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, А.Г. Сурков, А.И. Zubovich, М.Э. Bagaeva, Н.Н. Таран: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors' contributions. E.V. Pavlovskaya, T.V. Strokovaya, A.G. Surkov, A.I. Zubovich, M.E. Bagaeva, N.N. Taran: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 06.10.2018. **Принята к публикации:** 13.11.2018.

Article received: 06.10.2018. **Accepted for publication:** 13.11.2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Павловская Елена Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Строкова Татьяна Викторовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Сурков Александр Геннадьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Зубович Андрей Игоревич, к.м.н., научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Багаева Мадлена Энверовна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ассистент

кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 1109240, Москва, Устьинский пр-д, 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Таран Наталия Николаевна, старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

AUTHOR INFORMATION:

Pavlovskaya Elena Vyacheslavovna, PhD, Senior Researcher, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietology, FGBUN «FITS for Nutrition and Biotechnology». Address: 109240, Moscow, Ustyinsky str., 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Strokovaya Tatyana Viktorovna, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietology FSBI «FITS for Nutrition and Biotechnology», Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics FDPO FSBI of VNRMMU them. N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia. Address: 109240, Moscow, Ustyinsky str., 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Surkov Alexander Gennadievich, PhD, Leading Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietology FGBUN «FITS for Nutrition and Biotechnology». Address: 109240, Moscow, Ustyinsky str., 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Zubovich Andrei Igorevich, PhD, Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietology FSBI «FITS for Nutrition and Biotechnology». Address: 109240, Moscow, Ustyinsky str., 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Bagaeva Madlena Enverovna, PhD, Senior Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietology FSBI «FITS for Nutrition and Biotechnology», Assistant of the Department of Gastroenterology and Dietetics FDPO N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia. Address: 109240, Moscow, Ustyinsky str., 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Taran Natalya Nikolaevna, Senior Researcher of the Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Dietetics Department, FGBUN «FITS for Nutrition and Biotechnology», Assistant of the Department of Gastroenterology and Dietology, N.I. Pirogov, Ministry of Health of Russia. Address: 109240, Moscow, Ustyinsky str., 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Роль терапевта в реализации программы трансплантации печени: этапы ведения пациента

Лекция для врачей

В.Е. Сюткин, д.м.н., профессор

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

РЕЗЮМЕ. Трансплантация печени – наиболее эффективный метод лечения больных с терминальной стадией хронических диффузных болезней печени, с острой печеночной недостаточностью. В данной статье описывается технология лечения больных, предполагающая проведение обследований для выбора тактики ведения больных с терминальной стадией хронических диффузных заболеваний печени, определение показаний для трансплантации печени и очередности для включения больных в лист ожидания, стабилизацию состояния больного после проведения операции по трансплантации печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПЕЧЕНЬ, ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ, ОРТОТОПИЧЕСКАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ, ЛИСТ ОЖИДАНИЯ, ИММУНОСУПРЕССИВНАЯ ТЕРАПИЯ, ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА, ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ, ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сюткин В.Е. Роль терапевта в реализации программы трансплантации печени: этапы ведения пациента: лекция для врачей. Медицинский оппонент 2018; 1(3): 26–35.

The Role of the Therapist in the Implementation of the Liver Transplantation Program: the Stages of Patient Management

V.E. Syutkin

The Moscow Department of Health N.V. Sklifosovsky Federal Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

SUMMARY. Liver transplantation is the most effective method of treating patients with terminal stage of chronic diffusion of diseases and acute hepatic insufficiency. This article describes the technology for treatment which involves conducting tests to select the tactics for managing patients with the terminal stage of chronic diffuse liver disease, determine the indications for liver transplantation and the order for including patients on the waiting list, and stabilizing the patient's condition after a liver transplantation operation.

KEY WORDS: LIVER, LIVER CIRRHOSIS, ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION, WAITING LIST, IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY, GRAFT DYSFUNCTION.

FOR CITATION: Syutkin V.E. The role of the therapist in the implementation of the liver transplantation program: the stages of patient management. Meditsinskiy opponent=Medical opponent 2018; 1(3): 26–35.

Единственный радикальный способ лечения больных с терминальными стадиями заболеваний печени (циррозом, первичным раком) – ортотопическая трансплантация печени (ОТП) от посмертного или родственного донора. В настоящее время большинство ОТП в мире проводится в связи с терминальными стадиями хронических заболеваний печени, и лишь около 10–15% – в связи с острой печеночной недостаточностью и другими причинами [1].

Программа трансплантации от посмертного донора в Московском центре трансплантации печени (ЦТП), локализованном на базе НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, существует с сентября 2000 г. За 18 лет работы Центра осуществлено около 600 трансплантаций печени.

Наблюдение за больным в условиях ЦТП включает несколько этапов. Это первичная консультация, ведение больного в Листе ожидания, собственно хирургический этап (выполнение ОТП), ранний послеоперационный период, во время которого пациент находится обычно в условиях отделения реанимации или интенсивной терапии, и пожизненное амбулаторное наблюдение. Терапевт наблюдает пациента на всех этапах, за исключением операционной. В данной лекции мы уделим внимание подготовке к операции и, главным образом, наблюдению за реципиентом печени в отдаленном посттрансплантационном периоде.

Первичная консультация с врачом ЦТП

Больные с терминальными стадиями хронических заболеваний печени направляются в ЦТП врачами различных специальностей: терапевтами, гастроэнтерологами, хирургами, инфекционистами. Некоторые пациенты к этому моменту длительно наблюдались гепатологами, хорошо обследованы. Адекватная противовирусная терапия привела к очищению организма от инфекции HCV или контролю над репликацией HBV [2]. Проведено эндоскопическое лигирование варикозных вен пищевода, подобрана адекватная доза мочегонных средств, назначены стандартные препараты для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии.

В других случаях решением этих и ряда других задач необходимо заниматься уже после попадания пациента под наблюдение врачей ЦТП. Необходимо определение показаний и противопоказаний к трансплантации печени. Для выявления сопутствующих заболеваний, оценки переносимости продолжительного наркоза проводится тщательное обследование всех органов и систем. При положительном решении этап завершается подписанием информированного согласия и внесением пациента в специальный регистр – «Лист ожидания» (ЛО).

К основным клиническим проявлениям заболеваний печени, при которых необходимо обследова-

ние по программе трансплантации, относятся: паренхиматозная желтуха как проявление печеночной недостаточности; рефрактерный к терапии асцит; рецидивирующая или рефрактерная к терапии печеночная энцефалопатия; печеночно-легочный синдром; рефрактерный к терапии кожный зуд.

Помимо декомпенсированного цирроза показанием к трансплантации печени является развитие гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) на фоне цирроза печени [3, 4]. Особенно часто ГЦР развивается у больных вирусным циррозом печени и наследственным гемохроматозом. Резекция цирротической печени часто приводит к декомпенсации, и трансплантация может являться методом выбора лечения ГЦР. Большие или множественные очаги ГЦР быстро рецидивируют после ОТП, поэтому показанием к ОТП являются ранние формы рака, при которых имеется один очаг размером не более 5 см, или не более трех очагов, каждый из которых диаметром не более 3 см. Это так называемые миланские критерии, применяемые большинством центров трансплантации печени. Иногда применяются иные, менее строгие, критерии трансплантабельности больных ГЦР.

Лист ожидания

Лист ожидания трансплантации органа – регистр пациентов, нуждающихся в трансплантации органов, согласных на ее проведение, очередность проведения операции в котором определяется на основании класса неотложности, исходя из существующих медицинских знаний о соотношении предполагаемой пользы от успешной операции и рисков, связанных с ее проведением.

Задачами врача, наблюдающего пациента в ЛО печени, являются:

- Лечение осложнений основного заболевания и сопутствующих заболеваний. Максимальная компенсация функции печени, выявление и санация очагов инфекции.
- Определение приоритетности (неотложности) выполнения трансплантации. Оценка неотложности выполнения трансплантации органа может меняться в процессе лечения пациента на этапе ЛО.

Ключевой момент при наблюдении за пациентом, находящимся в ЛО трансплантации печени, – правильный выбор времени, когда риск смерти без ОТП превышает риск смерти при проведении ОТП. Для корректного определения этой временной точки был разработан и валидирован ряд количественных индексов, основанных на определении лабораторных показателей. Общепризнанная модель оценки терминальных стадий заболевания печени (MELD) рассчитывается по сложной формуле с учетом показателей билирубина, креатинина, МНО и натрия крови. Значения MELD, являющиеся показанием к внесению в ЛО

ОТП, отличаются между ЦТП. В Московском ЦТП пациент с MELD более 14 может рассматриваться как кандидат для внесения в ЛО. Чтобы уравнивать шансы на проведение операции, всем больным с ГЦР, соответствующим «миланским» критериям, автоматически присваивается значение MELD 24.

Наблюдение за больными после трансплантации печени

При отсутствии осложнений пребывание больного в отделении реанимации обычно ограничивается 24–72 часами. В течение первых дней после операции проводится постоянный мониторинг ЭКГ, АД, ЦВД, диуреза, содержания гемоглобина и электролитов, показателей коагулограммы, сахара крови, кислотно-щелочного состояния, газового состава крови. Ежедневно определяются функциональные печеночные пробы, содержание белков плазмы крови, концентрации иммуносупрессантов, креатинина и мочевины в крови.

Клиническими признаками хорошей начальной функции печеночного трансплантата являются адекватная продукция желчи, раннее пробуждение больного, отсутствие коагулопатии, стабильная гемодинамика и хорошая функция почек. Наиболее серьезная проблема, возникающая в раннем послеоперационном периоде, – первично нефункционирующий трансплантат (ПНФТ). В большинстве случаев ПНФТ можно распознать уже во время операции. Для него характерны выраженный отек и неравномерная перфузия пересаженной печени, резкое нарастание коагулопатии, отсутствие продукции желчи. В течение 1–2 суток в несколько сотен раз возрастает активность аминотрансфераз, нарастает желтуха. Отмечается резкое снижение содержания протромбина, фибриногена, числа тромбоцитов крови. В дальнейшем развиваются нестабильность гемодинамики, требующая применения инотропной поддержки, метаболический ацидоз. В этом случае ретрансплантация – единственный способ спасения жизни больного.

В первые несколько суток после операции наблюдается увеличение содержания билирубина и активности аминотрансфераз, что связано с ишемически-реперфузионными повреждениями печени. Значительное (несколько тысяч единиц) увеличение активности аминотрансфераз свидетельствует о тяжелом повреждении органа или развитии отторжения.

Интенсивная терапия направлена на достижение стабильной гемодинамики, коррекцию нарушений газообмена, нормализацию свертывающей системы крови, поддержание адекватной функции почек. В целях профилактики в течение первых пяти суток назначаются антибиотики широкого спектра действия. В последующем при необходимости препарат меняется в соответствии с чувствительностью флоры,

выделенной из биологических сред, или назначаются противогрибковые препараты. Для профилактики эрозий и язв желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки обязательно назначение антисекреторных средств. В дальнейшем реципиенты переводятся в хирургическое отделение, откуда выписываются для пожизненного амбулаторного наблюдения гепатологом.

Иммуносупрессивная терапия

После пересадки печени благодаря различиям в поверхностных маркерах клеток донора и реципиента иммунная система реципиента распознает ее белки как чужие. Иммунный ответ реципиента может привести к потере трансплантата, если не применять препараты, направленные на его приглушение, – иммуносупрессанты.

В течение раннего посттрансплантационного периода риск развития отторжения наиболее высок и требует интенсивного подавления иммунного ответа хозяина. Применяемая в этот период иммуносупрессивная терапия называется вводной, включает назначение препаратов внутривенно и подкожно, наиболее часто это комбинация внутривенных препаратов глюкокортикостероидов и биологических препаратов. В некоторых центрах трансплантации (в частности, в США) применяют препараты антител, приводящие к снижению числа лимфоцитов, такие как антитимочитарный глобулин или моноклональные антитела (алемтузумаб). В России и большинстве стран Европы чаще применяются анти-CD25 моноклональные антитела (базиликсимаб).

В раннем и отдаленном посттрансплантационном периодах реципиенты органов требуют также применения пожизненной поддерживающей иммуносупрессивной терапии. Препараты, применяемые для поддержания иммуносупрессии, назначаются внутрь. В настоящее время не существует единых стандартов иммуносупрессивной терапии, рекомендованных международными врачебными сообществами. Врачи каждого центра трансплантации органов определяют соответствующий режим иммуносупрессии для конкретного пациента исходя из принятого в центре протокола, основываясь на соотношении риска развития отторжения пересаженного органа и риска развития побочных эффектов терапии.

Главными компонентами большинства режимов поддерживающей иммуносупрессии являются ингибиторы кальциневрина (ИК). Доза ИК подбирается, исходя из определения их концентрации в крови непосредственно перед приемом следующей дозы. Целевой терапевтический коридор этих концентраций зависит от времени, прошедшего после ОТП, наличия других компонентов иммуносупрессивной терапии, массы тела реципиента. Циклоспорин и такролимус являются субстратами субъединицы цитохрома 3A4. На их концентрацию в крови могут влиять препараты,

являющиеся индукторами или ингибиторами этой субъединицы цитохрома. В свою очередь ИК сами являются ингибиторами субъединицы цитохрома 3A4 и могут приводить к существенному увеличению концентрации некоторых препаратов при их одновременном использовании. Циклоспорин всасывается преимущественно в проксимальных отделах тощей кишки. Его всасывание нарушается при отсутствии желчи, например при отведении ее по Т-образному дренажу при холедохостомии. Такролимус всасывается в двенадцатиперстной и тощей кишках, на его всасывание присутствие желчи не влияет. Биодоступность такролимуса, в отличие от циклоспорина, увеличивается при диарее, ухудшении функций почек и печени. Биодоступность такролимуса в зависимости от дозы уменьшается при назначении глюкокортикостероидов. Прием такролимуса приводит к увеличению экспозиции микофеноловой кислоты, поэтому ее препараты в комбинации с такролимусом рекомендуется принимать в дозах в два раза меньших, чем в комбинации с циклоспорином.

Вторым по значимости для обеспечения поддерживающей иммуносупрессии после ОТП классом препаратов являются ингибиторы пролиферативного сигнала: сиролимус (рапамифин) и эверолимус. Эти препараты соединяются с FK506-связывающим белком, и получающийся в результате этого взаимодействия комплекс подавляет внутриклеточную киназу – мишень рапамифина в клетках млекопитающих (mTOR). Эта мишень важна для большого числа сигнальных путей, включая пути передачи сигнала от активированного рецептора ИЛ-2. Таким образом, подавление mTOR блокирует как активацию, так и пролиферацию Т-клеток, вмешиваясь в цикл деления клетки. Кроме того, сиролимус и эверолимус также ингибируют путь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), то есть обладают антиангиогенным действием – свойством, которое может оказаться полезным для профилактики возврата и лечения рецидива ГЦР после ОТП.

Для пролиферации лимфоцитов необходим синтез новой ДНК, предшествующий делению клетки. Соответственно, средства, подавляющие синтез ДНК (азатиоприн, препараты микофеноловой кислоты (МФК)), действуют как иммуносупрессанты.

Азатиоприн – пролекарство, которое превращается в аналог пурина – 6-меркаптопурин. Этот препарат был впервые применен в начале 60-х годах прошлого века при трансплантации почки и продолжает применяться до настоящего времени во многих центрах трансплантации как один из компонентов поддерживающей иммуносупрессии. Главным неудобством применения азатиоприна является его неспецифическое подавление деятельности костного мозга. Фермент тиопурин S-метилтрансфераза деактивирует 6-меркаптопурин, и генетический полиморфизм этого фермента, ассоциированный с утратой его функции, может привести к развитию тяжелой гематоксичности.

Микофенолат мофетила и микофенолат натрия также являются пролекарствами, превращающимися в печени в МФК. МФК является неконкурентным обратимым ингибитором дегидрогеназы инозина монофосфата – фермента, контролирующего уровень синтеза монофосфата гуанина, одного из звеньев в синтезе пуринов. Большинство клеток могут генерировать гуанозиновые нуклеотиды через два различных пути – с участием дегидрогеназы инозина монофосфата или через запасной путь. В лимфоцитах этот запасной путь отсутствует. Таким образом, МФК избирательно воздействует на лимфоциты, сохраняя остальные клетки. Препараты МФК применяются во многих ЦТП в качестве одного из компонентов поддерживающей иммуносупрессии.

Глюкокортикостероиды подавляют синтез простагландинов, препятствуют высвобождению гистамина и брадикинина и подавляют выработку некоторых провоспалительных цитокинов. Они широко применяются и до сих пор являются одним из компонентов иммуносупрессивных режимов во многих центрах трансплантации. Кроме того, глюкокортикостероиды в высоких дозах (500–1000 мг) внутривенно применяют для лечения острого клеточного отторжения (так называемая «пульс-терапия»).

Побочные эффекты, развивающиеся при применении иммуносупрессантов, могут быть присущи всей группе этих препаратов и связаны собственно с угнетением иммунитета (повышение чувствительности к инфекции и опухолям) или носят специфический, присущий конкретным препаратам, характер.

Главным побочным действием ИК является нефротоксичность. При длительном приеме ИК наблюдается утолщение интимы почечных артерий, атрофия клеток эпителия канальцев и межуточный фиброз. В крови нарастает содержание креатинина и мочевины. Также к побочным действиям ИК относится нейротоксичность (зависимые от дозы препарата тремор, судороги, головные боли). Специфическими побочными действиями циклоспорина являются гирсутизм, гиперплазия десен. Прием такролимуса может приводить к нарушению толерантности к углеводам. По сравнению с циклоспорином прием такролимуса повышает риск развития сахарного диабета у больных после трансплантации солидных органов в три раза.

Действие сиролимуса и эверолимуса не ограничивается иммунной системой, поскольку mTOR является важным для передачи сигнала белком в большинстве клеток организма человека. Связанные с применением этих препаратов нежелательные явления включают дислипидемию, сыпь, нарушение заживления ран и повышенный риск появления лимфоцеле. Редкое, но серьезное проявление токсичности сиролимуса – развитие интерстициального пневмонита, который наблюдается у 1% больных и требует немедленного прекращения приема сиролимуса. Препараты этого класса могут привести к развитию протеинурии, афтозного стоматита.

Дисфункция трансплантата

Оценка функции пересаженной печени начинается в интраоперационном периоде и является важнейшей задачей на протяжении всей дальнейшей жизни реципиента. Жизнь реципиента печеночного трансплантата зависит от функции трансплантата с момента реперфузии, поскольку эффективные методы замещения функции печени отсутствуют. Дисфункция трансплантата является собирательным понятием, охватывающим широкий спектр патологии, от уже упоминавшихся выше тяжелых форм (первично нефункционирующий трансплантат, отложенная функция трансплантата) до незначительного увеличения активности аминотрансфераз, возникающего в отдаленном посттрансплантационном периоде [5].

Различают три варианта отторжения: сверхострое (обычно опосредуется антителами), острое клеточное отторжение и хроническое (дуктопеническое) отторжение. Сверхострое отторжение встречается редко (менее чем в 0,1% трансплантаций), в основном при трансплантации печени, не совместимой по системе АВ0. Оно развивается в первые дни после трансплантации и проявляется острой печеночной недостаточностью, обычно требуется экстренная ретрансплантация.

Острое клеточное отторжение (ОКО) различной степени выраженности наблюдается в 20–40% случаев в первые недели после трансплантации, но может развиваться и в отдаленном периоде после ОТП. Поздние случаи ОКО обычно связаны с недостаточностью иммуносупрессии. К клиническим проявлениям ОКО относят субфебрилитет, тянущие боли в правом подреберье, эозинофилию периферической крови. Ранние ОКО обычно характеризуются холестатическим профилем изменения активности печеночных ферментов. В случаях позднего ОКО преобладает цитолиз. Гистологическими проявлениями ОКО являются воспалительное поражение желчных протоков, инфильтрация портальных трактов полиморфно-клеточными лейкоцитами, эозинофилами, бластами, а также венозный эндотелит (**табл. 1**). Раннее ОКО обычно хорошо поддается лечению «пульсами» глюкокортикостероидов и существенно не влияет на последующую функцию трансплантата. Для лечения ОКО легкой и умеренной степени может оказаться достаточно увеличения дозы поддерживающей иммуносупрессии. Эпизоды позднего ОКО, тяжелые и резистентные к терапии стероидами случаи ОКО могут приводить к развитию дуктопении и потере трансплантата. Термином «дуктопения» обычно описывают гистологическую картину, при которой число желчных протоков составляет менее половины от числа портальных трактов.

Хроническое (дуктопеническое) отторжение встречается редко (не более 2% всех трансплантаций) и характеризуется прогрессирующей утратой желчных протоков. Данный вариант отторжения транс-

плантата печени обычно плохо поддается терапии и может привести к потере трансплантата.

ОБЩАЯ СУММА:

- Нет ОКО..... 0–2 балла
- Легкая степень ОКО..... 3–5 баллов
- Средняя степень тяжести ОКО..... 6–7 баллов
- Тяжелое ОКО..... 8–9 баллов

Также причинами дисфункции трансплантата печени могут быть возврат аутоиммунной болезни, по поводу которой была проведена трансплантация; вирусный гепатит (возвратный и de novo), лекарственная гепатотоксичность, оппортунистические инфекции.

Вирусные гепатиты после ОТП

Инфекция HBV в посттрансплантационном периоде может протекать в двух вариантах. В том случае, если ОТП была проведена в связи с HBsAg-положительным заболеванием печени и в посттрансплантационном периоде в крови вновь появляется HBsAg и возобновляется репликация HBV, принято употреблять термин «возвратная инфекция». Источником такой инфекции является организм реципиента; печень заражается после ОТП [6]. Возвратная инфекция HBV ассоциирована с высокой частотой потери трансплантата и низкой выживаемостью реципиентов. Нарастание фиброза в пересаженной печени происходит быстрее, чем в собственной печени реципиента до операции. В связи с этим в 80-е годы прошлого века во многих ЦТП цирроз печени в исходе гепатита В рассматривался как противопоказание к ОТП. Ситуация значительно изменилась с внедрением в широкую клиническую практику препаратов специфического иммуноглобулина против гепатита В и противовирусных препаратов – аналогов нуклеоз(т)идов. Проведение комбинированной профилактики возврата инфекции HBV позволило снизить его частоту до 1–3%, а выживаемость реципиентов стала сопоставима с выживаемостью больных, трансплантированных в связи с неинфекционной патологией печени [7].

Если ОТП была проведена по причинам, не связанным с гепатитом В, а в посттрансплантационном периоде у реципиента в крови впервые появились HBsAg и ДНК HBV, такой вариант инфекции HBV обозначают термином de novo. Основным источником инфекции HBV de novo является печень, полученная от донора, у которого в сыворотке крови определялись анти-HBc, то есть перенесшего ранее гепатит В [8]. После перенесенной острой инфекции вирус полностью не исчезает из организма, а сохраняется в печени в виде мини-хромосом, включающих кольцевую ДНК. Под влиянием иммуносупрессивной

Таблица 1. Критерии Banff для оценки степени ОКО трансплантата печени

Table 1. Banff's criteria to evaluate non-stop liver transplant

Категория Category	Критерии Criteria	Оценка Score
Портальное воспаление Portal inflammation	Лимфоцитарная инфильтрация небольшого числа трактов Lymphocytic Infiltration of a small number of channels	1
	Инфильтрация лимфоцитами и полиморфноядерными клетками большинства (всех) трактов Infiltration of lymphocytes and polymorphonuclear cells of most (all) channels	2
	Инфильтрация лимфоцитами и полиморфноядерными клетками большинства (всех) трактов с распространением на перипортальную паренхиму Infiltration of lymphocytes and polymorphonuclear cells of most (all) tracks with the spread of the periportal parenchyma	3
Поражение желчных протоков The damage of the bileducts	Небольшое число желчных протоков инфильтрировано воспалительными клетками; реактивные изменения легкой степени A small number of bileducts infiltrated with inflammatory cells; slight reactive changes	1
	Большинство желчных протоков инфильтрировано воспалительными клетками с наличием дегенеративных изменений (вакуолизация, нарушение полярности, плеоморфизм) Most of the bileduct infiltrated with inflammatory cells with the presence of degenerative changes (vakuolation, breach of polarity, pleomorphism)	2
	Те же проявления, с разрывами или дегенерацией базальной мембраны The same manifestations, with breaks or degeneracy of the basement membrane	3
Венозный эндотелиит Venous endothelitis	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация нескольких печеночных (или воротных) венул Subendothelial Lymphocytic Infiltration of several hepatic (or collar) venules	1
	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация большинства печеночных (или воротных) венул Subendothelial Lymphocytic Infiltration of the majority of liver (or collar) venules	2
	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация большинства печеночных (или воротных) венул и перивенулярное воспаление умеренной/тяжелой степени, распространяющееся на близлежащую паренхиму и ассоциированное с некрозами перивенулярных гепатоцитов Subendothelial Lymphocytic Infiltration of the majority of liver (or collar) venules and perivenular inflammation of moderate/severe degree, extending to the surrounding parenchyma and associated with necrosis of erivenular hepatocytes	3
	Субэндотелиальная лимфоцитарная инфильтрация большинства печеночных (или воротных) венул и перивенулярное воспаление умеренной/тяжелой степени, распространяющееся на близлежащую паренхиму и ассоциированное с некрозами перивенулярных гепатоцитов Subendothelial Lymphocytic Infiltration of the majority of liver (or collar) venules and perivenular inflammation of moderate/severe degree, extending to the surrounding parenchyma and associated with necrosis of erivenular hepatocytes	3

терапии происходит реактивация вируса с восстановлением его репликативного цикла.

До настоящего времени во многих странах регламенты трансплантационных координаторов не предусматривают обязательного определения анти-НВс у донора, а в связи с ограниченностью донорских органов печень, полученную от таких доноров, можно использовать для трансплантации. При трансплантации таких органов в случае возможности выбора предпочтение при подборе реципиента следует отдавать больным, имеющим НВsAg или, по крайней мере, другие маркеры, свидетельствующие о перенесенной инфекции НВV. При наличии у реципиента анти-НВs и/или анти-НВс частота развития инфекции НВV de novo значительно ниже, чем у реципиентов, не имевших признаков столкновения с инфекцией НВV в дотрансплантационном периоде. Инфекция НВV трансплантата de novo может

развиваться и при пересадке печени от донора без анти-НВс. В этих случаях обсуждается возможность реактивации инфекции реципиента, трансфузионный путь заражения или наличие у донора скрытой инфекции НВV [9].

С клинической и вирусологической точек зрения возвратная и de novo инфекции НВV имеют ряд отличий. Первым маркером возвратной инфекции НВV, появляющимся в крови реципиента после ОТП, является НВsAg. Возратная инфекция НВV обычно протекает как первично хроническая, НВeAg-негативная, и не сопровождается появлением IgM анти-НВс в крови.

Первым признаком инфекции НВV de novo обычно являются анти-НВс в крови реципиента в первые месяцы после ОТП. Если у реципиента при этом имеются анти-НВs в достаточной для защиты концентрации, то инфекция НВV de novo

не развивается. В случае исчезновения (или отсутствия) защитных анти-НВс через несколько месяцев после появления анти-НВс в крови начинает определяться ДНК НВV, а затем – НВsAg. Инфекция НВV трансплантата *de novo* обычно протекает как острая циклическая и сопровождается появлением НВeAg и IgM анти-НВс. Хронизация инфекции НВV *de novo* может быть обусловлена иммуносупрессией, сверхвысокой вирусемией, а также первичной резистентностью НВV к аналогам нуклеоз(т)идов.

Для лечения возвратной и *de novo* инфекции НВV рекомендовано пожизненное применение аналогов нуклеоз(т)идов с высоким барьером лекарственной резистентности (энтекавир, тенофовир). Энтекавир назначают в дозе 0,5 мг/сутки ежедневно всем больным, которые не получали ранее ламивудин и не имеют устойчивых к ламивудину штаммов НВV. Больным с опытом применения ламивудина или с доказанной лекарственной устойчивостью к нему целесообразно назначение энтекавира в дозе 1 мг/сутки или тенофовира 300 мг/сутки. Основной задачей лечения возвратной инфекции НВV является замедление прогрессирования хронического гепатита В трансплантата [10]. Применение аналогов нуклеоз(т)идов в большинстве случаев приводит к эффективному контролю над репликацией НВV, но сероконверсия в анти-НВs происходит редко. Инфекция НВV трансплантата *de novo* на фоне применения аналогов нуклеоз(т)идов у большинства больных протекает циклически и в течение двух лет завершается клиренсом НВsAg, а в последующем – сероконверсией в анти-НВs.

Терминальные стадии хронического гепатита С являются основными причинами ОТП в США и Европе [11]. В последние годы в России также наблюдается рост числа реципиентов, которым проведена ОТП в связи с осложнениями гепатита С. Реинфекция трансплантата наблюдается практически у всех реципиентов, у которых до ОТП в крови присутствовала РНК HCV. Уровень вирусемии после ОТП в 50–100 раз превышает дооперационный. В раннем посттрансплантационном периоде выживаемость реципиентов с возвратной инфекцией HCV такая же, как и в группах реципиентов, перенесших ОТП по другим причинам.

Трансплантат инфицируется HCV при восстановлении кровотока, и гистологические признаки поражения печени могут быть выявлены уже к 9 дню после ОТП. У большинства реципиентов гистологические признаки ОВГ появляются между 4 и 12 неделями посттрансплантационного периода, при одновременном нарастании вирусемии. Активность АЛТ и АСТ и уровень вирусемии могут спонтанно уменьшаться, но полный клиренс вируса не наблюдается. «Здоровое носительство» HCV после ОТП не встречается, и гистологические проявления гепатита С выявляются в 70–90% случаев к концу первого года после ОТП

и практически во всех случаях – через пять лет после ОТП.

Гепатит С в условиях иммуносупрессии прогрессирует значительно быстрее, чем у иммунокомпетентных больных. При отсутствии эффективной противовирусной терапии цирроз трансплантата развивался через пять лет после ОТП у 30% реципиентов. Высокие дозы глюкокортикоидов, которые назначают для лечения острого клеточного отторжения, а также активная инфекция цитомегаловирусом приводят к раннему и значительно увеличению вирусемии после ОТП и ускорению прогрессирования гепатита С трансплантата [12].

Особым вариантом течения возвратной инфекции HCV является фиброзирующий холестатический гепатит (ФХГ), который наблюдается у 2–9% реципиентов, перенесших ОТП в связи с ЦП в исходе гепатита С. Этот вариант гепатита обычно развивается в течение первого года после ОТП, отличается особенно злокачественным течением и быстро приводит к потере трансплантата [11]. С гистологической точки зрения ФХГ характеризуется минимальной инфильтрацией, расширением портальных трактов за счет пролиферации протоков (без дуктопении) и фиброза, баллонной дистрофией гепатоцитов в центральной части долек.

Патогенез ФХГ пока плохо изучен. Интересной представляется гипотеза, что ФХГ С обусловлен прямым цитопатическим действием HCV, которое отсутствует у иммунокомпетентных пациентов, но может проявляться в условиях иммуносупрессии, сопровождающейся особенно высокой вирусемией (>30–50 млн МЕ/мл) и низкой гетерогенностью квазивида HCV. Полагают также, что проявлению цитопатического действия HCV способствует высокая регенерация гепатоцитов после ОТП. Более высокая чувствительность делящихся гепатоцитов к повреждающему действию HCV подтверждается исследованиями *in vitro*. С иммунологической точки зрения при ФХГ иммунный ответ преимущественно реализуется по Th2 пути, в противоположность обычному варианту течения хронического гепатита С, и лимфоциты в печени не имеют анти-HCV специфичности. У реципиентов с ФХГ наблюдается увеличение интерлейкинов 10 и 4.

До 2015 года единственным возможным способом лечения возвратного гепатита С являлась комбинация препаратов пегилированного интерферона и рибавирина, эффективность которой у реципиентов печени не превышала 30%. С внедрением в клиническую практику препаратов прямого противовирусного действия терапия гепатита С перестала быть проблемой для всех групп пациентов, включая реципиентов печени. Современные комбинации противовирусных препаратов предполагают короткий курс приема (12 недель) внутрь 1–3 таблеток в сутки. Эффективность такой терапии превышает 90%. Более того, часть пациентов попадает в ЛО уже излечившись от инфекции HCV.

Внепеченочные инфекционные осложнения после трансплантации печени

Прием иммуносупрессивных препаратов приводит к увеличению чувствительности реципиентов к развитию инфекционных осложнений. Поскольку основное действие иммуносупрессантов направлено на Т-лимфоциты, спектр инфекционных осложнений у больных, перенесших трансплантацию солидных органов, похож на таковой у больных СПИДом. В раннем посттрансплантационном периоде подавление иммунитета относительно более глубокое, что способствует развитию серьезных оппортунистических инфекций. К ним относятся цитомегаловирусная и пневмоцистная инфекции. Иммуносупрессия приводит к реактивации большого числа латентных инфекций, включая цитомегаловирус (ЦМВ), вирус ветряной оспы/опоясывающего лишая, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), а также увеличивает тяжесть болезни в случае первичной инфекции одним из этих вирусов, вплоть до угрозы жизни и потери трансплантата.

Цитомегаловирус – вирус герпеса гамма, возбудитель одной из наиболее частых инфекций, наблюдающихся после трансплантации органов. Он сохраняется преимущественно в лимфоидных органах и миелоидных клетках. Развитие инфекции ЦМВ после трансплантации солидных органов возможно также вследствие первичного заражения через трансплантируемые органы. Наиболее важными факторами риска развития инфекции ЦМВ после трансплантации органов являются соотношение серологического статуса донора и реципиента, а также глубина иммуносупрессии. Принято различать инфекцию ЦМВ, то есть присутствие белков и ДНК вируса в биологических жидкостях и тканях, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений; и развитие клинических проявлений. В свою очередь клинические проявления ЦМВ можно разделить на прямые и непрямые. К прямым относят лихорадку, слабость, угнетение костномозгового кровотока. Комплекс этих проявлений принято называть ЦМВ-синдромом. Более тяжелыми проявлениями инфекции ЦМВ являются вовлечение внутренних органов, прежде всего трансплантата, органов желудочно-кишечного тракта, глаз (ретинит). К непрямым проявлениям инфекции ЦМВ относят увеличение частоты отторжений трансплантата, дальнейшее усиление иммуносупрессии, способствующее развитию оппортунистических бактериальных, грибковых, вирусных инфекций; ускорение прогрессирования гепатита С, а также развитие посттрансплантационной лимфомы. Диагноз активной инфекции ЦМВ основывается на обнаружении ДНК вируса в крови или моче. В ядрах клеток, полученных из промывных вод бронхоальвеолярной жидкости или при биопсии пораженного органа, могут выявляться характерные включения по типу «со-

виного глаза». Для лечения инфекции ЦМВ выбирают ганцикловир, вводимый внутривенно, или его пролекарство – валганцикловир, принимаемый внутрь.

Ветряной оспой переболевают в детском возрасте 80–90% населения. Возбудитель сохраняется в латентном состоянии в дорзальных ганглиях корешков спинномозговых нервов и может вновь активироваться после трансплантации. К важнейшим клиническим проявлениям относят болезненную везикулярную сыпь, распространяющуюся по ходу дерматомов. Также 80–90% взрослого населения являются латентными носителями вируса простого герпеса 1 типа. Реактивация инфекции после трансплантации приводит к развитию болезненных язв на губах, может вызвать энцефалит и поражение органов кишечной трубки. Инфекция вирусом простого герпеса 2 типа встречается менее часто и приводит к развитию пузырьковой сыпи и изъязвлений на слизистой половых органов. Для лечения применяют ацикловир.

Более 90% взрослых имеют признаки перенесенной инфекции ВЭБ (в крови выявляются анти-ВЭБ IgG). Вирус сохраняется в латентном состоянии в В-лимфоцитах. Особенно тяжело протекает после трансплантации первичная инфекция ВЭБ (инфекционный мононуклеоз). С ВЭБ связывают развитие посттрансплантационной лимфомы.

Candida albicans является распространенным микроорганизмом, который обнаруживается на коже, половых органах и органах желудочно-кишечного тракта. На фоне иммуносупрессии наблюдается развитие симптомов инфекции, включая кандидоз ротоглотки, кандидозный эзофагит. Кандидозная инфекция может распространяться на катетеры для гемодиализа и перитонеального диализа [13]. В редких случаях развиваются инвазивная болезнь и фунгемия. Во многих центрах принято проводить профилактику в первые 4–6 недель после трансплантации, для лечения применяют флуконазол, каспофунгин или амфотерицин В. Другие виды *Candida non-albicans*, включая *glabrata*, могут наблюдаться после трансплантации и часто устойчивы к флуконазолу.

Pneumocystis jirovecii – повсеместно распространенный грибок, который в отсутствие профилактики вызывает пневмонит у каждого третьего из пациентов с пересаженными органами. Заболевание проявляется сухим кашлем, одышкой, при возможной нормальной сатурации кислородом в покое, но быстрым развитием гипоксии при небольшой физической нагрузке. В дебюте заболевания изменения на рентгенограмме обычно скудные, не соответствуют выраженности гипоксии. Диагноз основывается на данных лаважа бронхоальвеолярной жидкости или трансbronхиальной биопсии. Лечение ко-тримоксазолом. В большинстве центров после трансплантации принята 6-месячная профилактика пневмоцистной инфекции.

Aspergillus fumigatus является наиболее часто встречающимся возбудителем аспергиллеза после трансплантации. Заражение происходит через воздух, при вдыхании спор. Может вызвать поражение

легких (часто – кавернозное), формирует узлы с прорастанием стенки сосуда. Может распространяться с поражением сердца, почек, головного мозга. Прогноз в этих случаях крайне неблагоприятен. Диагноз аспергиллеза основывается на выявлении гиф гриба в бронхоальвеолярных промывных водах. Для лечения применяют внутривенное введение афмолтеридина В, вориконазола или каспофунгина.

Cryptococcus neoformans может вызывать заболевание легких и менингит. Диагноз основывается на окраске «индийской тушью» спинномозговой жидкости или на серологических исследованиях. Лечение внутривенным введением амфотерицина В и флуцитозина.

Инфекция *Toxoplasma gondii* – наиболее часто встречающийся протозооз после трансплантации органов. Заражение происходит с употреблением мяса, зараженного цистами. Токсоплазмоз вызывает повреждение головного мозга и энцефалит. Для лечения применяют пириметамин и сульфадиазин.

Раньше всего после трансплантации развиваются бактериальные осложнения, связанные с самой операцией. Это инфекции раны (обычно вызванные стафилококками), мочевых путей (кишечная палочка) и легких (пневмококки и атипичные микроорганизмы). Кроме того, катетеры, применяемые для гемодиализа или перитонеального диализа, также могут быть инфицированы периоперационно.

К более поздним проблемам относятся инфекции легких, синуситы, абсцессы зубов и эндокардиты, которые могут быть вызваны менее ожидаемыми микроорганизмами, такими как нокардии и листерии. Серьезной проблемой для пациентов, нуждающихся в повторных госпитализациях, являются внутрибольничные инфекции (золотистый стафилококк, устойчивый к метициллину; энтерококки, устойчивые к ванкомицину; *Clostridium difficile*).

Под воздействием иммуносупрессии может активироваться латентная туберкулезная инфекция. Больным с риском реактивации первичной туберкулезной инфекции следует назначать профилактическое лечение с момента трансплантации [13].

Злокачественные образования после трансплантации печени

Реципиенты пересаженных органов вынуждены многие годы и десятилетия принимать иммуносупрессивные препараты. При этом значительно возрастает риск злокачественных заболеваний, особенно тех, в развитии которых принимают участие онковirus, например вирус папилломы человека и ВЭБ. Иммуносупрессивные препараты подавляют иммунный надзор за опухолевым процессом, усиливают действие других канцерогенов (например, ультрафиолета), а некоторые вещества непосредственно способствуют развитию и/или прогрессированию опухолей. Так, цикло스포-

рин стимулирует рост сосудов опухоли, связанный с действием фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и увеличивает выработку фактора роста опухоли бета (TGF- β). Частота развития злокачественных опухолей у реципиентов пересаженных органов превышает таковую в нормальной популяции, по крайней мере, в два раза. Рак кожи наблюдается в 15–200 раз чаще (в зависимости от инсоляции).

Посттрансплантационная лимфома является наиболее частой злокачественной болезнью, наблюдающейся у детей после пересадки органов, и второй по частоте злокачественной болезнью у взрослых реципиентов. Она развивается у 1–2% взрослых реципиентов печени и почки. Большинство случаев посттрансплантационной лимфомы связаны с ВЭБ. Половина всех случаев лимфомы диагностируется в первые два года после трансплантации. Болезнь проявляется локальной симптоматикой, связанной с пораженным органом, и общими симптомами, включая лихорадку, потерю веса, ночные поты. Диагноз подтверждается биопсией, которая позволяет отнести лимфопролиферацию к одной из трех категорий по степени злокачественности:

- диффузная В-клеточная гиперплазия: ВЭБ-положительная, нормальная лимфоидная архитектура;
- полиморфная лимфома, обычно ВЭБ-положительная, полиморфные атипичные лимфоциты нарушают архитектуру лимфоидной ткани;
- мономорфная лимфома, часто ВЭБ-отрицательная, высокая степень злокачественности, В- или Т-клеточная.

Лечение зависит от типа/тяжести болезни и помимо уменьшения иммуносупрессии может включать назначение ритуксимаба – химерических анти-CD20 моноклональных антител, введение которых приводит к снижению числа CD20+ клеток. CD20 экспрессируется большинством В-клеток, таким образом ритуксимаб эффективен при В-клеточных лимфомах. Системная химиотерапия проводится только в случаях мономорфной лимфомы. Возможно применение лучевой терапии и хирургических методов лечения.

Немеланомные раки кожи являются наиболее частыми злокачественными опухолями, наблюдающимися после трансплантации органов у взрослых. Главными факторами риска являются инсоляция, бледная кожа, вирус папилломы человека и длительность иммуносупрессии. Раки кожи развиваются у 50–75% всех европеоидов на протяжении 20 лет после трансплантации [14, 15]. После трансплантации в три раза чаще развивается чешуйчато-клеточный рак кожи, чем базальноклеточный. У иммунокомпетентной популяции больных базальноклеточный рак преобладает. Чешуйчато-клеточный рак также часто развивается на губах (в 60 раз более часто, чем в иммунокомпетентной популяции), в области заднего прохода (в 10 раз чаще) и промежности. Все его виды связаны с вирусом папилломы человека. Лечение раков кожи ограничивается местным воздействием (удаление)

и применением топических цитотоксических веществ (например, 5-фторурацила). По-видимому, использование сиролимуса или эверолимуса для поддерживающей иммуносупрессии имеет некоторые преимущества перед ингибиторами кальциневрина в плане снижения частоты раков кожи.

Риск развития злокачественных меланом увеличивается в три раза у реципиентов органов на фоне иммуносупрессии по сравнению с таковым в нормальной популяции.

Еще одной важной опухолью, развивающейся у трансплантированных пациентов, является сар-

кома Капоши, главным этиологическим фактором которой является вирус герпеса человека 8 типа. Сиролимус может быть полезен для снижения частоты опухолей, происходящих из эндотелия сосудов. У реципиентов печени десятикратно возрастает риск развития рака ротовой полости и рака пищевода. Возможно, это связано с особенностями образа жизни таких пациентов, часто злоупотреблявших алкоголем и подверженных табакокурению. Лечение такое же, как и в общей популяции больных, если возможно, желательнее уменьшение иммуносупрессии.

Литература/References

1. Восканян С.Э., Сюткин В.Е., Мальцева А.П. и др. Гемофагоцитарный синдром и саркома Капоши после трансплантации печени. *Трансплантология* 2018; 10(2): 126–141. [Voskanyan S.E., Syutkin V.E., Maltseva A.P. Hemophagocytic syndrome and Kaposi's sarcoma after liver transplantation. *Transplantology* 2018; 10 (2): 126–141. (In Russ.)].
2. Сюткин В.Е., Андрейцева О.И., Салиенко А.А. и др. Клинические варианты инфекции HBV у больных, перенесших трансплантацию печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2011; 2: 37–45. [Syutkin V.E., Andrejtseva O.I., Salienco A.A. and others. Clinical options for HBV infection in patients undergoing liver transplantation. *Bulletin of transplantology and artificial organs* 2011; 2: 37–45. (In Russ.)].
3. Хубутия М.Ш., Сюткин В.Е., Салиенко А.А. и др. Цитомегаловирусная инфекция у больных, перенесших трансплантацию печени. *Трансплантология* 2015; 2: 6–12. [Khubutia M.Sh., Syutkin V.E., Salienco A.A. and others. Cytomegalovirus infection in patients undergoing liver transplantation. *Transplantology* 2015; 2: 6–12. (In Russ.)].
4. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997; 25(3): 658–663.
5. Barcena R., Moraleda G., Moreno J. et al. Prevention of de novo HBV infection by the presence of anti-HBs in transplanted patients receiving core antibody-positive livers. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12(13): 2070–2074.
6. Demetris A.J., Adeyi O., Bellamy C.O. et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology* 2006; 44(2): 489–501.
7. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. Gastroenterology* 1997; 113(5): 1668–1674.
8. Gish R.G., Afdhal N.H., Dieterich D.T. et al. Management of hepatitis C virus in special populations: patient and treatment considerations. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 3(4): 311–318.
9. Jiang L., Jiang L.S., Cheng N.S. et al. Current prophylactic strategies against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(20): 2489–2499.
10. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(11): 693–699.
11. Narang T.K., Ahrens W. and Russo M.W. Post-liver transplant cholestatic hepatitis C: a systematic review of clinical and pathological findings and application of consensus criteria. *Liver Transpl.* 10; 16(11): 1228–1235.
12. Prieto M., Gomez M.D., Berenguer M. et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl.* 2001. 7(1): 51–58.
13. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M. et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33(6): 1394–1403.
14. Yilmaz N., Shiffman M.L., Todd Stravitz R. et al. Prophylaxis against recurrence of hepatitis B virus after liver transplantation: a retrospective analysis spanning 20 years. *Liver Int.* 2008. 28(1): 72–78.
15. Журавель С.В., Чугунов А.О., Черненко Т.В. Проблема системного кандидоза после трансплантации солидных органов. *Обзор литературы. Трансплантология* 2012; 3: 42–48. [Zhuravel S.V., Chugunov A.O., Chernenkaya T.V. The problem of systemic candidiasis after solid organ transplantation. *Literature review. Transplantology* 2012; 3: 42–48. (In Russ.)].

Вклад автора. В.Е. Сюткин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors contribution. V.E. Syutkin: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 14.09.18. **Принята к публикации:** 30.10.18.
Article received: 14.09.18. **Accepted for publication:** 30.10.18.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Сюткин Владимир Евгеньевич, д.м.н., профессор, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (НИИ СП им Н.В. Склифосовского). Адрес: 129090, г. Москва, Большая Сухареvская площадь, д. 3. E-mail: sklif@zdrav.mos.ru

AUTHOR INFORMATION:

Syutkin Vladimir Evgenievich, PhD, professor, The Moscow Department of Health N.V. Sklifosovsky Federal Research Institute of Emergency Medicine. Address: 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya Square, 3. E-mail: sklif@zdrav.mos.ru

Основные принципы лечебного питания при заболеваниях системы пищеварения

А.В. Погожева, д.м.н., профессор

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

РЕЗЮМЕ. В статье представлены основные общие и конкретные принципы построения лечебного питания при заболеваниях системы пищеварения (печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, пищевода, желудка, 12-перстной кишки, тонкого и толстого кишечника, сигмовидной и прямой кишки). Дана характеристика основных вариантов стандартных диет, которые назначаются при заболеваниях системы пищеварения в зависимости от клинического течения, стадии болезни, уровня и характера метаболических нарушений, сопутствующей патологии. Показаны специализированные продукты, которые применяются на фоне диетотерапии заболеваний системы пищеварения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИСТЕМА ПИЩЕВАРЕНИЯ, СТАНДАРТНЫЕ ДИЕТЫ, СПЕЦИАЛЬНЫЕ ДИЕТЫ, СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Погожева А.В. Основные принципы лечебного питания при заболеваниях системы пищеварения. Медицинский оппонент 2018; 1(3): 36–41.

The Basic Principles of Clinical Nutrition in Diseases of the Digestive System

A.V. Pogozheva

FSBI «Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology», Moscow

SUMMARY. The article presents basic ideas and particular concepts of concepts of therapeutic nutrition in of gastrointestinal diseases (liver and biliary tract, pancreas, esophagus, stomach, duodenum, small and large intestines, sigmoid and rectum). The characteristic of the basic composition of standard diets prescribed for of gastrointestinal diseases, depending on the clinical course, stage of the disease, the level and nature of metabolic disorders, and co-morbidity is given. Special food used in the course of the diet is indicated for treatment of gastrointestinal diseases.

KEY WORDS: DIGESTIVE SYSTEM, STANDARD DIETS, SPECIAL DIETS, FOODS FOR PARTICULAR NUTRITIONAL USES/SPECIAL MEDICAL FOOD.

FOR CITATION: Pogozheva A.V. The basic principles of clinical nutrition in diseases of the digestive system. Meditsinskiy opponent=Medical opponent 2018; 1(3): 36–41.

Введение

При заболеваниях системы пищеварения в стратегии лечебных мероприятий одно из центральных мест должны занимать коррекция нарушений обмена и адекватное обеспечение энергетических и пластических потребностей. Поэтому при назначении лечебного питания необходимо определение степени нарушения состояния пищевого статуса, которое производится по специфическим показателям, основанным на результатах антропометрических, биохимических и иммунологических методов исследования. Подобрать адекватную диетотерапию, учитывающую выявленные нарушения, и в дальнейшем оценить ее эффективность позволяет комплексная оценка пищевого статуса с использованием различных критериев.

В соответствии с «Номенклатурой работ и услуг в здравоохранении» (А25 – консервативные методы лечения) назначается диетическая терапия при различных заболеваниях системы пищеварения: печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, пищевода, желудка, 12-перстной кишки, тонкого и толстого кишечника, сигмовидной и прямой кишки [1, 2].

При заболеваниях системы пищеварения к диетотерапии предъявляются следующие основные требования:

1. Необходимо контролировать энергетическую ценность рациона, количество и качественный состав белков, жиров, углеводов, пищевых волокон, содержание витаминов, макро- и микроэлементов, соответствующих индивидуальным потребностям больного с учетом нарушенных процессов пищеварения.
2. В зависимости от характера, тяжести течения заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний диетическая терапия должна быть дифференцированной на всех этапах лечения (стационарное, санаторное, амбулаторное).
3. Диетотерапия должна быть подобрана каждому пациенту индивидуально, на основе нутриметаболического анализа и с учетом энергетических и пластических потребностей организма, состава тела, особенностей пищевого и метаболического статуса больных с заболеваниями системы пищеварения.
4. Химический состав и энергетическая ценность диеты должны быть оптимизированы за счет включения в рацион диетических (лечебных) пищевых продуктов, специализированных продуктов, смесей для энтерального питания и биологически активных добавок (БАД).

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) построение диеты основано на принципе химического и механического щажения (учитывается влияние пищи на секреторную и моторную функции). К слабым возбудителям желудочной секреции

относятся: супы (крупяные, овощные, молочные), каши молочные жидкие, отварные мясо и рыба, молоко и молочные продукты, яйца (вмятку или омлет), белый хлеб вчерашней выпечки, щелочные минеральные негазированные воды, некрепкий чай. К сильным – пряности (горчица, хрен, корица и др.), консервы, все жареные продукты, блюда, содержащие экстрактивные вещества (мясные, грибные, рыбные бульоны, овощные навары), черный хлеб, крепкие чай и кофе, алкогольные и газированные напитки.

При химическом щажении диета строится из продуктов, слабо возбуждающих желудочную секрецию. При механическом щажении из рациона исключают продукты, раздражающие слизистую оболочку ЖКТ: хлеб из муки грубого помола, с добавлением отрубей, продукты, содержащие соединительную ткань (хрящи, кожа птицы и рыбы, жилистое мясо), содержащие клетчатку овощи (репа, редька, редис, спаржа, фасоль, горох), незрелые с грубой кожурой ягоды и фрукты (крыжовник, смородина, виноград, финики), а также предусматривают специальную кулинарную обработку продуктов. В рацион включают измельченные мясо, рыбу, птицу (в виде суфле, котлет, тефтелей и др.), гомогенизированные овощи (пюре из свеклы, моркови, тыквы, картофеля). Пищу готовят в отварном, запеченном виде, на пару без добавления поваренной соли. Рекомендуется частое (5–6 раз в день), дробное питание (небольшими порциями). Ниже приводятся основные принципы диетотерапии при заболеваниях системы пищеварения [1].

Основные принципы диетотерапии

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

- Обеспечить достаточное количество полноценного белка (1,0–1,2 г/кг/день) с правильным соотношением животного и растительного белка с учетом нозологической формы заболевания.
- Увеличить содержание белка в диете (до 110–120 г/день) при жировом и белковом гепатозе у истощенных лиц.
- Ограничить потребление белка при прогрессировании печеночной недостаточности (декомпенсация функциональной способности печени, угрожающая кома и др.).
- Обеспечить адекватное содержание жира (70–80 г/день) в диете или ограничить его (до 50–60 г/день) при нарушении процессов всасывания и стеатореи.
- Содержание углеводов в диете должно составлять 50–60% от энергетической ценности рациона.
- Диета должна быть богата витаминами (В1, В2, В6, В12, аскорбиновая кислота, фолат и др.).
- Контролировать количество поваренной соли в диете (при отеках и асците ограничить содержание натрия до 2 г/день).

- Включить в стандартную диетотерапию специализированные энтеральные смеси и парентеральное питание [3].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ [3]

1) С СИНДРОМОМ ХОЛЕСТАЗА

- Обеспечить активное влияние основных компонентов диетотерапии на желчевыделительную функцию, что препятствует развитию желчезастойного синдрома, а при наличии запоров способствует улучшению двигательной функции кишечника.
- Увеличить в диете количество растительных масел, обладающих выраженным желчегонным действием.
- Включить в диету овощи, фрукты и ягоды, что обеспечивает возбуждающее действие на секрецию желчи и других пищеварительных соков, способствует устранению запоров.
- Ввести в рацион одновременно овощи и растительные масла для усиления желчевыделительной деятельности.
- Повысить содержание пищевых волокон в диете за счет их традиционных источников (зерновые, крупы, овощи, фрукты), а также диетических продуктов, обогащенных пищевыми волокнами.
- Часто принимать небольшие порции пищи в одни и те же часы, что способствует лучшему оттоку желчи.
- При желчнокаменной болезни желчегонное действие растительных масел может служить противопоказанием для их активного введения в диету, поскольку усиление сократительной и двигательной функции желчного пузыря может сопровождаться приступом желчной колики.

2) В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ

- Лечебное питание больных в острый период болезни (обострение хронического холецистита или острый холецистит) строится с учетом максимального щажения всей пищеварительной системы.
- В первые дни болезни рекомендуется вводить только жидкости. Назначается питье (некрепкий чай, минеральная вода без газа пополам с кипяченой водой, отвар шиповника, сладкие соки, соки из фруктов и ягод) небольшими порциями.
- Через 1–2 дня (в зависимости от уменьшения болевого синдрома) питание больных постепенно расширяется: сначала в ограниченном количестве назначается протертая пища (слизистые и протертые супы, протертые каши и т. д.), затем в диету включают нежирный творог, нежирное мясо в протертом виде, приготовленное на пару, нежирную отварную рыбу, пшеничные сухари.
- Пища дается небольшими порциями 5–6 раз в день.
- При хорошем общем самочувствии, после исчезновения болевого синдрома и диспепсических явлений больной переходит на более разнообразную пищу, в том числе и в непротертом виде (протирают

только жилистое мясо и овощи, богатые клетчаткой, – капусту, морковь, свеклу), с исключением жареных продуктов.

3) В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

- У больных, перенесших холецистэктомию, при обострении сопутствующих заболеваний органов пищеварения (гастрита, дуоденита, панкреатита и др.), а также при наличии гипермоторной функции желчного пузыря и кишечника с склонностью к поносам диета строится с учетом максимального щажения всей пищеварительной системы.
- В период обострения назначается вариант диеты с механическим и химическим щажением, который способствует уменьшению желчегонного эффекта, что достигается за счет тщательной кулинарной обработки пищи: измельчения, использования протертой пищи, максимального удаления экстрактивных веществ, ароматических веществ, богатых эфирными маслами (редис, редька, репа и др.), исключения тугоплавких жиров (сало, ляд и др.) и продуктов, богатых холестерином (желтки яиц, субпродукты, жирные сорта мяса и рыбы, вареные колбасы и др.).

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ [4]

- Лечебное питание по своему качественному и количественному составу и энергетической ценности должно соответствовать физиологическим потребностям организма.
- Диетотерапия должна быть дифференцированной в зависимости от характера и стадии заболевания, от наличия осложнений, сопутствующих заболеваний и степени выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, от степени выраженности функциональных расстройств и метаболических нарушений, свойственных для острого и хронического панкреатита.
- При остром панкреатите нутритивная поддержка осуществляется путем парентерального питания, а также пероральным путем с дополнительным включением в диетотерапию смесей для энтерального питания.
- Диетотерапия больных с заболеваниями поджелудочной железы, особенно при их хроническом течении, должна предусматривать не только оптимальное введение белка, ограничение жира и легкоусвояемых углеводов, ограничение химических раздражителей желудочной и панкреатической секреции, но и способы кулинарной обработки пищи, ритм приемов пищи, количество соли, воды и калорийность рациона.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ [5]

- Важно соблюдать режим частого, дробного питания.
- В период выраженного обострения болезни назначают вариант диеты с механическим и химическим щажением.
- После операций по поводу осложненного течения язвенной болезни (ушивания язвы, ваготомии) назначается вариант диеты с механическим и химическим щажением, с последующим переводом на основной вариант диеты.
- После операции на желудке по поводу осложненного течения язвенной болезни или онкологического заболевания с прогрессирующей потерей массы тела и развитием белково-энергетической недостаточности назначается частое, дробное питание (до 6 раз в сутки) с механическим и химическим щажением, вариант диеты с повышенным количеством белка.
- В период длительной ремиссии заболевания назначается основной вариант стандартной диеты.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА [6]

- Необходимо соблюдать режим дробного питания.
- При заболеваниях тонкой кишки, особенно при их хроническом течении, а также после операций на тонкой кишке диета должна предусматривать не только оптимальное введение основных пищевых веществ и их количественные пропорции, но и способы кулинарной обработки пищи, степень механического измельчения и химического щажения, ритм приема пищи, количество соли, воды, калорийность рациона.
- Вариант диеты с повышенным количеством белка с механическим и химическим щажением назначается в период выраженного обострения заболевания, протекающего с диарейным синдромом.
- При длительной ремиссии заболевания назначается высокобелковая диета. Для индивидуализации рациона, а также при плохой переносимости ряда продуктов рекомендуется в состав рациона дополнительно включать специализированные смеси для энтерального питания.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА, СИГМОВИДНОЙ И ПРЯМОЙ КИШКИ [7, 8]

- Необходимо соблюдать режим дробного питания.
- Вариант диеты с механическим щажением назначается в период выраженного обострения заболевания, протекающего с диарейным синдромом.
- При длительной ремиссии заболевания назначается основной вариант стандартной диеты.
- При стойком нарушении моторно-эвакуаторной функции толстой кишки и упорных запорах

рекомендуется в рационе увеличить продукты растительного происхождения, богатые пищевыми волокнами.

Стандартные диеты

Согласно приказу Минздрава России № 330 от 05.08.2003 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» введена новая номенклатура диет (система стандартных диет), которая строится по метаболическому принципу и объединяет ранее применявшиеся 15 диет номерной системы [2–8].

При заболеваниях системы пищеварения в зависимости от клинического течения, стадии болезни, уровня и характера метаболических нарушений, сопутствующей патологии назначают в основном 3 варианта стандартных диет: основной вариант диеты (ОВД), диету с механическим и химическим щажением (ЩД), высокобелковую диету (ВВД) (табл. 1).

Показания к применению ОВД:

Заболевания печени и желчевыводящих путей. Токсическое поражение печени. Хронический гепатит в стадии ремиссии. Хронический гепатит с нерезко выраженными признаками функциональной недостаточности печени. Фиброз и цирроз печени в стадии компенсации. Желчнокаменная болезнь (холелитиаз). Острый холецистит и острый гепатит в стадии выздоровления. Хронический холецистит в стадии ремиссии. Другие формы холецистита в стадии ремиссии. Холецистит неуточненный. Холестероз желчного пузыря. Другие уточненные болезни желчного пузыря. Болезнь желчного пузыря неуточненная. Другие болезни желчевыводящих путей (холангит, спазм сфинктера Одди, болезнь желчевыводящих путей неуточненная).

Заболевания пищевода, желудка, 12-перстной кишки. Гастрит (в стадии обострения и ремиссии). Дуоденит. Эрозивные гастрит, дуоденит, эзофагит. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии стихающего обострения и ремиссии. Диспепсия. Пептическая язва. Функциональные расстройства органов пищеварения (моторно-эвакуаторных, секреторных). Эзофагит.

Заболевания толстой кишки. Острые и хронические заболевания толстой кишки в стадии обострения и ремиссии. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Синдром раздраженного кишечника. Функциональный запор.

Заболевания сигмовидной и прямой кишки. Острые и хронические заболевания сигмовидной и прямой кишки в стадии обострения и ремиссии. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Синдром раздраженного кишечника с преимущественными запорами. Функциональный запор.

Показания к применению ЩД:

Заболевания печени и желчевыводящих путей. Острый гепатит любой этиологии. Хронический ге-

Таблица 1 Химический состав и энергетическая ценность стандартных диет

Table 1. Chemical composition and energy value of standard diets

Стандартные диеты Standard diets	Белки, г Proteins, g	Жиры, г Fats, g	Углеводы, г Carbohydrates, g	Калорийность, ккал Energy value, kcal
ОВД	85–90	70–80	300–330	2170–2400
ШД	85–90	70–80	300–350	2170–2480
ВБД	110–120	80–90	250–350	2080–2690

патит в стадии обострения. Фиброз и цирроз печени в стадии декомпенсации. Острый холецистит. Хронический холецистит в стадии обострения. Камни желчного пузыря с острым холециститом. Другие формы холецистита в стадии обострения.

Заболевания поджелудочной железы. Острый панкреатит в стадии затухающего обострения. Хронический панкреатит в стадии обострения. Другие заболевания поджелудочной железы в стадии обострения.

Заболевания пищевода, желудка, 12-перстной кишки. Острый эзофагит, гастрит, дуоденит. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения и нестойкой ремиссии. Хронический гастрит с сохраненной и высокой кислотностью в стадии нерезкого обострения. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки при наличии осложнений (кровотечение, множественные изъязвления, выраженный болевой, диспепсический синдром). Состояние после операции по поводу язвенной болезни (ушивание язвы, ваготомия).

Показания к применению ВБД:

Заболевания печени и желчевыводящих путей. Алкогольная жировая дистрофия печени. Жировая дегенерация печени. Абсцесс печени.

Заболевания поджелудочной железы. Хронический панкреатит в стадии ремиссии. Другие болезни поджелудочной железы в стадии ремиссии.

Заболевания пищевода, желудка, 12-перстной кишки. Частичная или тотальная резекция желудка. Состояние после резекции желудка через 2–4 месяца по поводу язвенной болезни при наличии демпинг-синдрома, холецистита, гепатита.

Заболевания тонкой кишки. Различные заболевания тонкой кишки с синдромом нарушенного всасывания. Глютеновая энтеропатия, целиакия. Хронический энтерит при наличии выраженного нарушения функционального состояния пищеварительных органов. Состояния после операций по удалению различных по протяженности участков тонкой кишки.

Специальные диеты

При заболеваниях органов пищеварения кроме стандартных диет применяются и специальные диеты, к которым относится аглютеновая.

При глютеновой энтеропатии, протекающей с упорной диареей из-за невозможности организма переваривать специфический белок глютен, содержащийся в некоторых злаковых культурах (пшеница, рожь, ячмень, овес), назначается специализированная аглютеновая диета, не содержащая глютена. Для этого из высокобелковой диеты исключаются продукты и блюда из ржи, овса, пшеницы, ячменя (хлеб, мучные изделия, манная крупа, пшеничные крупы, макаронные изделия). Запрещается приготовление соусов с добавлением муки, добавление хлеба в фарш из мяса и рыбы, панировка рубленых изделий (мясных, овощных). В рацион должны входить продукты и блюда, свободные от глютена (крахмал, рис, кукуруза), овощи и фрукты назначаются в протертом виде.

Кроме стандартных диет в лечебном питании используются диетические (лечебные) продукты, смеси для энтерального питания, биологически активные добавки к пище (приказ Минздрава России № 330 от 05.08.2003).

Специализированные пищевые продукты

Для того чтобы повысить пищевую ценность рационов, в их состав включают продукты диетического (лечебного) питания. При коррекции пищевой ценности диеты с целью увеличения биологической активности потребляемого белка необходимо перерасчитывать уровень суточной потребности в белке посредством включения в состав среднесуточного набора продуктов смесей белковых композитных сухих (СБКС). СБКС используются при приготовлении диетических блюд, вносятся в состав карточек-раскладок и технологию приготовления блюд. В соответствии с приказом МЗ РФ № 395н от 21.06.2013 г. «Об утверждении норм лечебного питания» СБКС включены в состав стандартных диет (табл. 2).

Искусственное (энтеральное) питание назначается как дополнительная нутритивная поддержка и включается в стандартный рацион. Энтеральное питание назначается при наличии у пациента ряда клинических состояний: невозможности обеспечения адекватного поступления нутриентов, нарушения глотания и приема пищи через рот. При острых желудочно-кишечных заболеваниях или в после-

Таблица 2. Белковая коррекция стандартных диет

Table 2. Protein correction of standard diets

Стандартные диеты Standard diets	Количество смеси, содержащей 40% белка Amount of the mixture with 40% protein	Количество белка, % Amount of the protein, %
ОВД	27,0	10,8
ЩД	27,0	10,8
ВБД	36,0	14,4

операционном периоде в течение нескольких дней могут назначаться смеси для энтерального питания с постепенной заменой их в последующие дни блюдами из стандартных диет (в том числе с включением СБКС). По показаниям для оптимизации основного рациона можно рекомендовать прием смеси 2–3 раза в день в течение длительного времени.

При тяжелых расстройствах процессов пищеварения в раннем послеоперационном периоде целесообразно назначать полуэлементные смеси, а также стандартные сбалансированные смеси, модули (протеиновый и МСТ-модуль).

Высококалорийные смеси можно использовать при белково-энергетической недостаточности.

Энергетическая ценность высококалорийных смесей – 1,5 ккал/мл, белок – 6 г/100 мл. Нутритивная поддержка часто назначается уже с первых суток пребывания в стационаре. Суточная доза смесей в качестве единственного источника питания составляет 1000–1500 мл или 5–7 пакетиков нутридринка. Объем нутритивной поддержки в качестве дополнительного питания может варьировать от 200 до 400 мл смеси в день.

В комплексной диетотерапии при заболеваниях пищевода, желудка, 12-перстной кишки целесообразно использовать БАД к пище как источники витаминов, минеральных веществ, ПНЖК семейства ω-3 и ω-6, аминокислот, про- и пребиотиков [3–8].

Литература/References

1. Тутельян В.А., Самсонов М.А., ред. Справочник по диетологии. 3-е изд. М.: Мед., 2002. 554 с. [Tutelyan V.A., Samsonov M.A., ed. Handbook of nutrition. 3rd ed. M.: Med., 2002. 554 p. (In Russ.).]
2. Тутельян В.А., Гаппаров М.М.Г., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х., ред. Лечебное питание: современные подходы к стандартизации диетотерапии. М.: Династия, 2010. 304 с. [Tutelyan V.A., Gapparov M.M.G., Kaganov B.S., Sharafetdinov Kh.Kh., ed. Medical nutrition: modern approaches to the standardization of diet therapy. M.: Dynasty, 2010. 304 p. (In Russ.).]
3. Погожева А.В. Диетотерапия при заболеваниях печени и желчевыводящих путей. Практическая диетология 2016; 4 (20): 70–77. [Pogozheva A.V. Diet therapy in diseases of the liver and biliary tract. Practical dietetics 2016; 4 (20): 70–77. (In Russ.).]
4. Погожева А.В. Диетотерапия при заболеваниях поджелудочной железы. Практическая диетология 2017; 1 (21): 98–103. [Pogozheva A.V. Diet therapy in diseases of the pancreas. Practical dietology 2017; 1 (21): 98–103. (In Russ.).]
5. Погожева А.В. Диетотерапия при заболеваниях пищевода, желудка и 12-перстной кишки. Практическая диетология 2017; 2 (22): 94–101. [Pogozheva A.V. Diet therapy for diseases of the esophagus, stomach and duodenum. Practical Dietetics 2017; 2 (22): 94–101. (In Russ.).]
6. Погожева А.В. Диетотерапия при заболеваниях тонкого кишечника. Практическая диетология 2017; 4 (24): 92–100. [Pogozheva A.V. Diet therapy in diseases of the small intestine. Practical dietology 2017; 4 (24): 92–100. (In Russ.).]
7. Погожева А.В. Стандарты диетотерапии при заболеваниях толстого кишечника. Практическая диетология 2018; 1 (25): 68–73. [Pogozheva A.V. Standards diet for diseases of the colon. Practical dietetics 2018; 1 (25): 68–73. (In Russ.).]
8. Погожева А.В. Стандарты диетотерапии при заболеваниях сигмовидной и прямой кишки. Практическая диетология 2018; 2 (26): 126–131. [Pogozheva A.V. Standards diet in diseases of the sigmoid and rectum. Practical dietetics 2018; 2 (26): 126–131. (In Russ.).]

Вклад автора. А.В. Погожева: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Author contributions. A.V. Pogozheva: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.10.18. **Принята к публикации:** 12.11.18
Article received: 18.10.18. Accepted for publication: 12.11.18

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Погожева Алла Владимировна, д.м.н., ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

AUTHOR INFORMATION:

Pogozheva Alla Vladimirovna, PhD, FSBI «FITS Nutrition and Biotechnology». Address: 109240, Moscow, Ustyinsky str., 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru

Проверено на практике

Современные аспекты применения пробиотиков в педиатрии

Б.М. Блохин, д.м.н., профессор, **А.Д. Прохорова**,
А.С. Суюндукова, к.м.н., доцент

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ. Влияние кишечной микробиоты на состояние здоровья организма неоднократно подчеркивалось множеством отечественных и зарубежных исследований. В статье дано понятие пробиотиков, их классификация, механизмы действия и возможность применения в лечении и профилактике заболеваний в детском возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: МИКРОБИОМ, КИШЕЧНАЯ МИКРОФЛОРА, ДИСБАКТЕРИОЗ, ПРОБИОТИКИ, ДЕТИ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Суюндукова А.С. Современные аспекты применения пробиотиков в педиатрии. Медицинский оппонент 2018; 1(3): 42–47.

Modern Approaches of Probiotic Use in Pediatrics

B.M. Blokhin, A.D. Prokhorova,
A.S. Suyundukova

Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow

SUMMARY. The effect of the intestinal microbiota on human health status has been repeatedly emphasized by many domestic and foreign studies. This article gives the concept of probiotics, their classification, mechanisms of action and the possibility of use in treatment and prevention of diseases in childhood.

KEY WORDS: MICROBIOME, INTESTINAL MICROBIOTA, DYSBACTERIOSIS, PROBIOTICS, CHILDREN.

FOR CITATION: Blokhin B.M., Prokhorova A.D., Suyundukova A.S. Modern approaches of probiotic use in pediatrics. Meditsinskiy opponen=Medical opponent 2018; 1(3): 42–47.

Введение

В настоящее время одной из актуальных проблем современного здравоохранения является первичная профилактика заболеваний у детей. При этом важное значение при оценке влияния на состояние здоровья придается изучению состава кишечной микрофлоры (КМФ) и ее взаимосвязи с заболеваниями начиная с перинатального периода.

Микробиом – генетическая совокупность всех микроорганизмов, которые населяют организм человека. Поскольку микроорганизмы находятся в тесной симбиотической связи с человеком, это подразумева-

ет общность метаболических путей и реакций. Биомасса микробов, заселяющих кишечник человека, составляет примерно 5% от массы тела и насчитывает около 1 трлн бактерий массой 2,5–3 кг. Число генов КМФ в 100–150 раз превышает собственный геном человека [1]. Значительные различия могут иметь содержание бактерий (в КОЕ/г) и видовой состав в детской и взрослой популяции [2]. Бактерии типа Bacteroidetes (грамотрицательные), Actinobacteria (грамположительные) и Firmicutes (грамположительные) являются основными представителями КМФ [3].

КМФ – это своеобразная постоянно меняющаяся система с такими функциями, как: участие в иммун-

ных реакциях, регуляция водно-солевого обмена, формирование защитного барьера, поддержание гомеостаза, детоксикация ксенобиотиков, синтез витаминов, регуляция определенных генов, осуществление процессов пищеварения и др. [4].

Альфредом Ниссле был введен термин «дисбактериоз», а А.М. Уголев дал определение учению о КМФ (дисбактериоз/дисбиоз). «Дисбактериоз» – изменение качественного и количественного состава бактериальной флоры, возникающее под влиянием различных факторов: воспалительных процессов, лечения антибактериальными препаратами, изменения перистальтики кишечника, возраста, питания, стресса, тяжелых соматических заболеваний [5].

Причинами развития дисбиоза кишечника могут быть как экзогенные (диета, аппендэктомия и применение антибиотиков), так и эндогенные факторы (процессы старения, генетическая предрасположенность, стресс) [6].

В последнее время коррекция дисбиоза рассматривается как одно из приоритетных направлений профилактики и лечения большого количества заболеваний человека. При дисбиотических изменениях КМФ оптимальной таргетной терапией является лечение пробиотиками (ПБ).

Пробиотики

В 2002 году ВОЗ дала современное определение ПБ: это живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят хозяину пользу. Виды *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* чаще всего используются в качестве ПБ. Однако эту же роль играют и некоторые виды *E. coli* и *Bacillus*, и дрожжи *Saccharomyces boulardii*. В Европейском союзе в качестве нового пищевого продукта недавно была зарегистрирована *Clostridium butyricum* [7].

ПБ представляют собой живые микроорганизмы, наиболее часто применяются лактобактерии (ЛБ) и бифидобактерии (ББ). ПБ входят в состав пищевых продуктов, пищевых добавок и лекарственных препаратов [7]. Дрожжевые *Saccharomyces cerevisiae* и некоторые штаммы кишечной палочки также могут применяться в качестве ПБ.

Пребиотики в основном используются в качестве пищевых ингредиентов, например в печенье, кашах, шоколаде, спредах и молочных продуктах. Олигофруктоза, лактулоза, инулин, олигосахариды грудного молока, галакто-олигосахариды – наиболее известные пребиотики [7].

Соответствующую комбинацию пребиотиков и пробиотиков составляют синбиотики. Синбиотический продукт обладает как пробиотическими, так и пребиотическими качествами.

За счет роста полезных анаэробных бактерий и снижения количества потенциально патогенных микроорганизмов ПБ влияют на бактерии желудочно-кишечного тракта [7].

Биомасса микробов, заселяющих кишечник человека, составляет примерно 5% от массы тела и насчитывает около 1 трлн бактерий массой 2,5–3 кг.



К основным механизмам действия ПБ относятся: конкуренция за колонизацию, регулирование кишечного транзита, производство короткоцепочечных жирных кислот, стимуляция обновления энтероцитов, нормализация нарушений микробиоты, конкурентная борьба с патогенными бактериями, выработка бактериоцинов для ингибирования патогенов; стимуляция эпителиальной продукции муцина, уничтожение супероксидных радикалов. Механизмы их действия достаточно хорошо изучены. Также ПБ способствуют укреплению желудочно-кишечного барьера, нейтрализации канцерогенов, обладают способностью стимулировать синтез витаминов, обладают ферментативной активностью, участвуют в метаболизме желчных солей. Согласно исследованиям, ПБ также могут обладать иммунологическими эффектами: активацией локальных макрофагов и, как следствие, повышением презентации антигена В-лимфоцитам и продукции секреторного иммуноглобулина А (IgA) как местно, так и системно. ПБ вызывают толерантность к пищевым антигенам и модулируют цитокиновый профиль, участвуют в образовании различных биологически активных веществ [8].

Микроорганизмы, входящие в состав ПБ, согласно требованиям ВОЗ, должны быть непатогенными и нетоксичными; выживать в кишечнике; сохранять стабильность состава и жизнедеятельность в течение всего срока хранения; состоять из живых клеток, которые обладают высокой адгезивной и антагонистической способностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам; не должны угнетать нормальную КМФ; иметь генетический паспорт и доказательство генетической стабильности. ПБ делятся на 3 группы: препараты, биологически активные добавки (БАД) и продукты функционального питания, содержащие живые пробиотические бактерии [9].

Классификация пробиотических препаратов включает в себя монокомпонентные препараты, в состав которых входит:

- один конкретный штамм микроорганизма – представителя облигатной микрофлоры кишечника (бифидо- и лактосодержащие);

Причинами развития дисбиоза кишечника могут быть как экзогенные (диета, аппендэктомия и применение антибиотиков), так и эндогенные факторы (процессы старения, генетическая предрасположенность, стресс).



- поликомпонентные, в состав которых входит несколько штаммов облигатной микрофлоры,
- самоэлиминирующиеся антагонисты – препараты конкурентного действия, не относящиеся к облигатным представителям нормальной микрофлоры кишечника;
- комбинированные препараты, в состав которых входит несколько штаммов облигатной микрофлоры, находящихся в симбионтных отношениях;
- дополнительные вещества, оказывающие иммуномодулирующее действие (витамины, лизоцим, комплексный иммуноглобулин поливалентный), метаболические препараты [6].

Сферы применения пробиотиков

Анализ данных литературы показал, что сферы применения средств пробиотического ряда постоянно расширяются, их используют в схемах лечения и профилактики дисбиозов различного происхождения. Перечислим основные клинические ситуации, при которых ПБ могут назначаться детям с доказанной эффективностью.

Острый гастроэнтерит – одно из наиболее распространенных заболеваний в педиатрической практике. Основная терапия при этом сводится к проведению своевременной и адекватной регидратации. Однако в 2014 году ESPGHAN включило в рекомендации использование ПБ в терапии острого гастроэнтерита у детей. Для профилактики диареи у детей и взрослых имеются доказательства об эффективности *Lactobacillus GG*, *L. casei* DN-114 001 и *Saccharomyces boulardii* в определенных специфических обстоятельствах. Свою эффективность в снижении тяжести и длительности острой инфекционной диареи у детей доказали различные пробиотические штаммы, включающие *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus GG*, *L. casei* DN-114 001 и *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*). Длитель-

ность диареи уменьшает оральное применение ПБ. Согласно полученным в исследованиях данным, включение ПБ в терапию вирусного гастроэнтерита дает лучший эффект, чем их применение у больных с бактериальной или паразитарной инфекцией. Механизм действия штамм-специфичен: существуют доказательства эффективности некоторых штаммов ЛБ (например, *Lactobacillus casei* и *GG Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) и *Saccharomyces boulardii*.

Широкое и, возможно, необоснованное применение антибактериальных препаратов приводит к нарушению КМФ в виде антибиотикоассоциированной диареи (ААД), распространенность которой в детской популяции колеблется от 5 до 40% [10].

Данные нескольких метаанализов показали, что большинство ПБ значительно снижали риск ААД в популяции. *S. boulardii* и *LGG* являются наиболее эффективными ПБ для снижения риска ААД у детей. «ФлорОК» является одним из комбинированных ПБ, снижающих, по данным исследования, риск возникновения антибиотикоассоциированной диареи в 3 раза [11]. Он содержит две наиболее изученные и полезные живые культуры: 1,4 млрд *Lactobacillus Acidophilus LA-5* и *Bifidobacterium BB-12* [12]. Обладая высокой кислотоустойчивостью (100% выживаемость при значениях pH 2,0), эффективно подавляет адгезию патогенных бактерий. Поддерживает иммунную систему, увеличивая выработку секреторного IgA на 8-й день лечения. При приеме *BB-12*® и *TN-4*® в составе «Флорок Бэби» существенно снижались эпизоды ротавирусной диареи у детей и элиминация ротавируса.

Доказано, что применение пробиотика «Флорок Бэби» существенно сокращает частоту колик у детей [13].

Новый «Флорок Бэби» в стиках для детей с 1 года содержит 1 миллиард полезных бактерий: бифидобактерии *Bifidobacterium animalis susp. Lactis* штамм *BB-12*®, лактобактерии *Lactobacillus paracasei subsp. paracasei* штамм *L. casei 431*®, стрептококки *Streptococcus thermophilus* штамм *TN-4*®; фруктоолигосахариды. Показан для восстановления и поддержания естественной микрофлоры кишечника: во время приема антибиотиков, при дисбактериозах, при диарее, вызванной несбалансированным питанием во время путешествий, при острых кишечных инфекциях, при необходимости улучшения иммунной системы у детей, после перенесенных операций на желудочно-кишечном тракте (толстая кишка); в комплексной терапии аллергических и дерматологических заболеваний у детей.

В качестве одной из ведущих причин тяжелой диареи у детей младшего возраста, в том числе нозокомиальной, рассматривается ротавирусная инфекция у детей младшего возраста [14]. Исследования показали, что для профилактики внутрибольничной диареи могут быть эффективны некоторые ПБ. Как показали результаты метаанализа, проведенного

Szajewska H. et al. (2011), прием LGG во время пребывания в стационаре позволил значительно снизить заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом [15]. Вместе с тем в другом исследовании было обнаружено отсутствие эффективности *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12 в профилактике нозокомиальной диареи [16].

Некоторые исследования выявили высокую терапевтическую эффективность применения ПБ в сравнении с плацебо при синдроме раздраженного кишечника (СРК) в виде облегчения его симптомов, а также в облегчении боли в животе, уменьшении дискомфорта и вздутия живота [17]. Согласно исследованию Gawronska A. et al. (2007), в котором участвовали 90 новорожденных с младенческими коликами, находящихся на естественном вскармливании, применение *Lactobacillus reuteri* в течение недели может ослабить колики. В целом данные литературы позволяют предположить, что некоторые ПБ уменьшают симптоматику СРК [18].

Использование пробиотических препаратов сегодня является одной из изучаемых стратегий ведения пациентов с некротизирующим энтероколитом (НЭК) [19]. Возможно, имеют место увеличение количества В-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины, в том числе специфический антиротавирусный IgA; нормализация состояния КМФ; стимуляция местного гуморального иммунного ответа; усиление фагоцитарной активности макрофагов [20]. Клинические исследования показали, что дополнительное применение ПБ снижает риск НЭК у недоношенных новорожденных. В мета-анализе 24 рандомизированных и квазирандомизированных исследований показано, что энтеральное применение ПБ предупреждает развитие тяжелых форм и вероятность летальных исходов от всех причин НЭК у недоношенных детей [21]. Вместе с тем остаются неизвестными безопасность и эффективность использования ПБ у новорожденных с очень низким весом при рождении (вес при рождении менее 1500 г) и детей с крайне низким весом (вес при рождении менее 1000 г) [22].

Применение пробиотических штаммов возможно и при ведении пациентов с гастроэнтерологической патологией, инфицированных *Helicobacter pylori*. Так же, как и *Bacillus clausii*, некоторые штаммы ЛБ и ББ уменьшают побочные эффекты антибактериальной терапии. Возможно использование ПБ в качестве адъювантной терапии при эрадикации *H. pylori* с помощью антибиотиков [23]. Мета-анализ, проведенный в 2015 году, показал, что применение *S. boulardii* совместно со стандартной тройной терапией значительно уменьшало риск побочных эффектов, связанных с терапией *H. pylori*, и увеличивало уровень эрадикации [24].

Есть данные о том, что прием некоторых ПБ (ЛБ и ББ) может стимулировать противовоспалительный и противоаллергический ответ. Пред-

Пребиотики в основном используются в качестве пищевых ингредиентов, например в печенье, кашах, шоколаде, спредах и молочных продуктах. Олигофруктоза, лактулоза, инулин, олигосахариды грудного молока, галакто-олигосахариды – наиболее известные пребиотики.



положительно это обусловлено их способностью компенсировать нарушения состава КМФ и нормализовывать проницаемость кишечной стенки. Опубликованы результаты мета-анализа исследований, посвященных эффективности первичной профилактики атопического дерматита (АД) у детей с наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям. В ходе трех исследований беременными женщинами в течение 2–4 недель до родов и после рождения на срок до 6 месяцев применялись *Lactobacillus rhamnosus* GG в качестве монотерапии или в сочетании с другими ПБ. Назначение ПБ привело к значительному снижению показателей заболеваемости АД в течение первых 2 лет жизни по сравнению с плацебо [25]. В 2015 году были опубликованы клинические рекомендации Всемирной аллергологической организации, согласно которым пробиотические добавки при использовании их беременными женщинами в течение последнего триместра беременности, кормящими матерями или при применении у младенцев с высоким риском развития аллергии снижают риск развития аллергии [26].

Доказано, что для повышения иммунного ответа эффективны некоторые штаммы ПБ и пребиотическая олигофруктоза. Согласно результатам недавно проведенных исследований, была показана способность ПБ улучшать иммунный ответ на введение вакцин [27].

Исследование SYNCAN оценивало эффект олигофруктозы в сочетании с двумя пробиотическими штаммами у пациентов с риском развития рака толстой кишки. Его результаты позволяют предполагать, что синбиотический препарат может уменьшить экспрессию биомаркеров рака толстой кишки [28].

ПБ могут использоваться также у больных с мальабсорбцией лактозы. *Streptococcus thermophilus* и *Lactobacillus delbrueckii* подвид

bulgaricus улучшают перевариваемость лактозы и уменьшают симптомы, относящиеся к ее непереносимости. Эти данные были подтверждены во множестве контролируемых исследований с применением йогуртов с живой культурой [29].

Заключение

В настоящее время, помимо перечисленных выше областей профилактического применения ПБ, намечились предпосылки для расширения их использования. Так, уже проведены клинические исследования и получены результаты эффективности ПБ в отношении профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза [30].

Использование ЛБ в качестве носителя для доставки фрагментов антител в последнее время рассматривается как альтернативный подход в лечении вирусных и бактериальных инфекций. Поскольку ПБ устойчивы к условиям среды ЖКТ, они могут доставить антитела (например, против ротавирусной инфекции) непосредственно к поверхности слизистой оболочки. Являясь частью нормальной КМФ, ЛБ в проведенных исследованиях проявляют вы-

Пробиотики делятся на 3 группы: препараты, биологически активные добавки и продукты функционального питания, содержащие живые пробиотические бактерии.



сокую безопасность и эффективность. Результаты исследования показали, что употребление любого из пробиотических штаммов Bb-12® или L. casei 431® значительно увеличивает антигенспецифические иммунные реакции у здоровых лиц после вакцинации против гриппа, могут быть безопасным и эффективным средством для улучшения иммунной функции, дополняя ответ на антигенную стимуляцию [31, 32].

Следовательно, обоснованность терапии ПБ в педиатрической практике не вызывает сомнения.

Литература/References

- Xu J., Gordon J.L. Inaugural Article: Honor thy symbionts. J. Xu, J.L. Gordon. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. 100 (18). P. 10452–10459.
- Бондаренко В.М. Обоснование и тактика назначения в медицинской практике различных форм пробиотических препаратов. В.М. Бондаренко. Фарматека 2012. № 13. С. 77–87. [Bondarenko V.M. The rationale and tactics of destination in medical practice of different forms of probiotic preparations. Farmateka. 2012. № 13. P. 77–87. (in Russian)].
- A core gut microbiome in obese and lean twins. P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenکو et al. Nature 2009. № 457. P. 480–484.
- Пробиотики в педиатрии: за и против с позиции доказательной медицины. Л.Н. Мазанкова, О.В. Рыбальченко, Е.А. Корниенко, С.Г. Перловская. Рос. вестник перинатологии и педиатрии 2016; 1: 16–26. [Probiotics in Pediatrics: Pros and Cons from a position of evidence-based medicine. Eds. L.N. Mazankova, O.V. Rybalchenko, E.A. Kornienko, S.G. Perlovskaya. Grew up Bulletin of Perinatology and Pediatrics 2016; 1: 16–26. (In Russ.)].
- Захарова И.Н. Кишечная микробиота и применение пробиотиков с позиции доказательной медицины. И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева. Медицинский альманах 2017; 2 (17): 72–73. [Zakharova I.N. Intestinal microbiota and the use of probiotics from the perspective of evidence-based medicine. Eds. I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitriev. Medical Almanac 2017; 2 (17): 72–73. (In Russ.)].
- Блохин Б.М. Современные аспекты использования пробиотиков в педиатрической практике. Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова. Педиатрия 2016: 223–229. [Blokhin B.M. Modern aspects of the use of probiotics in pediatric practice. Eds. B.M. Blokhin, A.D. Prokhorov. Pediatrics 2016: 223–229. (In Russ.)].
- Guarner F., Ellen Sanders M., Eliakim R. et al. WGO Global guidelines. Probiotics and prebiotics. February 2017.
- Chouraqui J.P. Prevention of infantile diarrhea through the use of an acidified milk formula supplemented with living bifidobacterium lactis. J.P. Chouraqui, L.D. Van Egroo, M.C. Fichot. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutrition. 2004. № 38. P. 288–292.
- Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. C. Hill, F. Guarner, G. Reid et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2014. № 11. P. 506–514. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.66.
- Bartlett J.G. Antibiotic-associated diarrhea. J.G. Bartlett. N. Engl. J. Med. 2002. № 346 (5). P. 334–339. DOI:10.1056/NEJMc011603.
- Black F.T., Einarsson K., Lidbeck A., Orrhage K., Nord C.E. Effect of lactic acid producing bacteria on the human intestinal microflora during ampicillin treatment. 1991. Scand. J. Infect. Dis., 23: 247–254.
- Камалова А.А. Обоснование и результаты применения пробиотиков при гастродуоденальной патологии. А.А. Камалова. Практическая медицина 2011; 49 (1): 86–88. [Kamalova A.A. The rationale and the results of the use of probiotics in gastroduodenal pathology. Eds. A.A. Kamalova. Practical Medicine 2011; 49 (1): 86–88. (In Russ.)].
- Saavedra J.M., Abi-Hanna A., Moore N., Yolken, R.H. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety, Am J Clin. Nutr. 2004; 79: 261–267.
- Infection control in paediatrics. K.M. Posfay-Barbe, D.M. Zerr, D. Pittet. Lancet. Infect. Dis. 2008. № 8. P. 19–31. DOI: 10.1016/S1473–3099(07)70310–9.
- Szajewska H., Wanke M., Patro B. Meta-analysis: the effects of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhea in children. H. Szajewska, M. Wanke, B. Patro. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011. № 34. P. 1079–1087. DOI: 10.1111/j.1365–2036.2011.04837.
- Bifidobacterium animalis subsp. lactis fails to prevent common infections in hospitalized children: a randomized, double blind, placebo-controlled study. I. Hajsak, V. Tokić Pivac, A. Močić Pavić

et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. № 101. P. 680–684. DOI: 10.3945/ajcn.114.102004.

17. Multispecies Probiotics on Irritable Bowel Syndrome. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. Yoon J.S., Sohn W., Lee O.Y., Lee S.P. et al. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. № 29 (1). P. 52–59.
18. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. A. Gawronska, P. Dziechciarz, A. Horvath et al. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2007. № 25. P. 177–184.
19. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. G. Deshpande, S. Rao, S. Patole. *Lancet.* 2007. № 369. P. 614–1620.
20. Eaton T.J. Molecular screening of Enterococcus virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates. T.J. Eaton, M.J. Gasson. *Appl. Environ. Microbiol.* 2001. № 67 (4). P. 1628–1633.
21. Al Faleh K. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. K. Al Faleh, J. Anabrees. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub4.
22. Athalye-Jape G. Lactobacillus reuteri DSM 17938 as a probiotic for preterm neonates: a strain-specific systematic Review. G. Athalye-Jape, S. Rao, S. Patole. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2015, Jun. 9. PII: 0148607115588113.
23. Bacillus clausii therapy to reduce side effects of anti-Helicobacter pylori treatment: randomized, double blind, placebo controlled trial. E.C. Nista, M. Candelli, F. Cremonini et al. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2004. № 20. P. 1181–1188.
24. Szajewska H. Systematic review with meta-analysis: Saccharomyces boulardii supplementation and eradication of Helicobacter pylori infection. H. Szajewska, A. Horvath, M. Kolodziej. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. № 4. P.1237–1245. DOI:10.1111/apt.13214.
25. Betsi G.I. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. G.I. Betsi, E. Papadavid, M.E. Falagas. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2008. № 9 (2). P. 93–103.
26. Probiotics for the prevention of allergy: a systematic review and

Сферы применения средств пробиотического ряда постоянно расширяются, их используют в схемах лечения и профилактики дисбиозов различного происхождения.



meta-analysis of randomized controlled trials. C.A. Cuello-Garcia, J.L. Brożek, A. Fiocchi et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015, Jun. 1. PII: S0091–6749(15)00636–3. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.031.

27. Paul V. Licciardi. Vaccine Adjuvant Properties of Probiotic Bacteria. Licciardi P.V., Tang Mimi L.K. *Discovery medicine* 2011. № 12 (67). P. 525–533.
28. Nyman M. Fermentation and bulking capacity of indigestible carbohydrates: the case of inulin and oligofructose. M. Nyman. *Br. J. Nutr.* 2002. № 87 (Suppl. 2). P. 163–168.
29. Management and treatment of lactose malabsorption. M. Montalto, V. Curigliano, L. Santoro et al. *World J. Gastroenterol.* 2006. № 12. P. 187–191.
30. Effect of Lactobacillus plantarum 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. M. Naruszewicz, M.L. Johansson, D. Zapolska-Downar et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. № 76 (6). P. 1249–1255.
31. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. M. de Vrese, P. Winkler, P. Rautenberg et al. *Clin. Nutr.* 2005. №24 (4). P. 481–491.
32. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12w and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431w in an influenza vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. G. Rizzardini, D. Eskesen, P.C. Calder et al. *British Journal of Nutrition.* 2012. № 107 (6). P. 876–884.

Вклад авторов. Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова, А.С. Суюндукова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors' contributions. B.M. Blokhin, A.D. Prokhorova, A.S. Suyundukova: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 06.10.2018. **Принята к публикации:** 13.11.2018.

Article received: 06.10.2018. **Accepted for publication:** 13.11.2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Блохин Борис Моисеевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава

России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: rsmu@rsmu.ru

Прохорова Анастасия Дмитриевна, ассистент, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: rsmu@rsmu.ru

Суюндукова Алиа Сагитовна, к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: rsmu@rsmu.ru

AUTHOR INFORMATION:

Blokhin Boris Moiseevich, PhD, professor, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Address: Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997. E-mail: rsmu@rsmu.ru

Prokhorova Anastasia Dmitrievna, assistant, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Address: Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997. E-mail: rsmu@rsmu.ru

Suyundukova Aliya Sagitovna, PhD, associate professor, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Address: Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997. E-mail: rsmu@rsmu.ru

Проверено на практике

Синдром Алажилля – трудный диагноз в педиатрии

О.В. Кисельникова, к.м.н., **Л.И. Мозжухина**, д.т.н., профессор,
Т.А. Когут, к.м.н., доцент

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль

РЕЗЮМЕ. Синдром Алажилля (СА) – патология, основным синдромом которой является синдром холестаза. СА – это аутосомно-доминантное наследственное заболевание с преимущественным поражением печени, сердца, а также развитием лицевых, почечных, зрительных и скелетных аномалий. Изменения в печени являются ведущими клиническими проявлениями СА и представлены врожденной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков (100% случаев). Разнообразие ранних проявлений болезни, нередко тяжесть состояния, серьезный прогноз диктуют необходимость знаний у практикующих врачей о СА.

В работе приводится описание клинического наблюдения СА, выявленного у девочки в возрасте 7 лет. Особенность представленного клинического случая в том, что диагноз был поставлен поздно (в возрасте 7 лет). Своевременное выявление данного заболевания (в течение первых месяцев жизни) имеет важное значение, так как способствует назначению соответствующей терапии, приводящей к стабилизации процесса, улучшению состояния и качества жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИНДРОМ АЛАЖИЛЛЯ, УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА, ПОЧКИ, СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА, ПОЛИКИСТОЗ, АРТЕРИОПЕЧЕНОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Кисельникова О.В., Мозжухина Л.И., Когут Т.А. Синдром Алажилля – трудный диагноз в педиатрии. Медицинский оппонент 2018; 1(3): 48–53.

Alagille Syndrome is a Difficult Diagnosis in Pediatrics

O.V. Kiselnikova, L.I. Mozzhukhina, T.A. Kogut

FSBEI of Higher Education «Yaroslavl State Medical University», Yaroslavl

SUMMARY. Alagille syndrome (AS) is a pathology whose main syndrome is cholestasis syndrome. This is an autosomal dominant hereditary disease with a primary lesion of the liver, heart, as well as the development of facialis, renal, visual and skeletal abnormalities. Changes in the liver are the leading clinical manifestations of AS and represented by congenital hypoplasia of the intrahepatic bile ducts (100% of cases). Early manifestations of the disease, their diversity, often the severity of patient's condition, a serious prognosis dictate the need for practitioners to know about Alagille syndrome.

The paper describes the clinical observation of AS detected in a girl aged of 7 years. A feature of the presented clinical case is a late diagnosis (at the age of 7 years). At the same time during the first months of life, the identification of this disease is important, as it encourages to assign the appropriate therapy that helps to stabilize the process, to reverse diseases and to improve health-related quality of life.

KEY WORDS: ALAGILLE SYNDROME, SONOGRAPHIC DIAGNOSTICS, RENAL DISEASE, KIDNEY, CHOLESTASIS SYNDROME, POLYCYSTOS, ARTERIOHEPATIC DYSPLASIA.

FOR CITATION: Kiselnikova O.V., Mozzhukhina L.I., Kogut T.A. Alagille syndrome is a difficult diagnosis in pediatrics. Meditsinskiy opponent=Medical opponent 2018; 1(3): 48–53.

Введение

Одним из ранних проявлений широкого спектра заболеваний гепатобилиарной системы в детской практике является синдром холестаза [1, 2]. Основным показателем этого состояния – прямая гипербилирубинемия с развитием желтухи. Обычно желтуха отмечается при повышении уровня билирубина более 50 мкмоль/л у взрослых и более 80 мкмоль/л у детей. Прямая гипербилирубинемия характеризуется повышением уровня конъюгированного (прямого) билирубина более 15% от уровня общего [2]. Клиническая манифестация холестаза (желтушное окрашивание кожи, зуд, обесцвечивание кала) обусловлена накоплением в крови веществ, которые в нормальных условиях экскретируются в желчь конъюгированного (прямого) билирубина, желчных кислот, холестерина.

Холестагические заболевания печени отличаются большим разнообразием и разделяются по механизму формирования (табл. 1).

При синдроме холестаза в грудном возрасте требуется исключить, в первую очередь, внепеченочную атрезию желчных путей (для проведения портоэнтеростомии оптимально установить диагноз до 3-месячного возраста) и метаболические болезни, поскольку промедление приводит к быстрому развитию печеночной недостаточности, коагулопатии, сепсису и смерти. В более старшем возрасте требуется исключить врожденную гипоплазию внутрипеченочных желчных путей (СА и несиндромальную дуктулярную гипоплазию), болезни Кароли (фиброхолангиокистоз, поликистозная болезнь), нарушения экскреции желчных кислот – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1, 2, 3-го типов и различные метаболические болезни (альфа-1-антитрипсиновую недостаточность, галактоземия, тирозинемия 1-го типа, фруктоземия, другие аминокислотопатии) [3].

Для того чтобы поставить правильный диагноз, может потребоваться изучение семейного анамнеза, проведение современных лабораторных и инструментальных, генетических методов обследования. Проблема ранней диагностики приобретает особую значимость, поскольку эффективность лечения многих заболеваний печени зависит от сроков его начала. От знаний и умения врача-педиатра провести правильный дифференциальный диагноз зависит снижение вероятности развития острой и печеночной недостаточности, своевременное определение тактики ведения больного.

Синдром Алажилля

Синдром Алажилля является одним из сложных для диагностики состояний. Это наследственное заболевание, более известное детским гастроэнтерологам и кардиологам как артериопеченочная дисплазия. Синдром Алажилля (СА), или артериопеченочная дисплазия, – это генетическое мультисистемное заболевание с преимущественным поражением печени, сердца, а также развитием лицевых, почечных, зрительных и скелетных аномалий [4]. Вследствие вариабельности фенотипа

реальная частота заболевания сегодня не установлена: приводятся цифры от 1:30 000–1:50 000 до 1:70 000–1:100 000 новорожденных, родившихся живыми. Данное заболевание названо по имени французского педиатра Даниэля Алажилля, хотя первое описание было представлено в 1962 г. A. Vermassen и J. Boddaert [5]. В 1973 году Ватсон и Миллер предложили термин «артериопеченочная дисплазия», наблюдая сочетание внутрипеченочного холестаза и стеноза легочной артерии. В 1975-м Alagille et al. включили в симптомокомплекс аномалии сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем, патологию почек, поджелудочной железы, неврологические нарушения, характерные черепно-лицевые признаки. Сегодня СА представляет собой заболевание с типичной комбинацией пяти мажорных признаков [4]:

- 1) холестазом, обусловленным дуктулярной билиарной недостаточностью;
- 2) специфическим фенотипом – лицевым дисморфизмом;
- 3) стенозом легочной артерии и/или ее ветвей и другими пороками сердца;
- 4) незаращением тел преимущественно грудных позвонков с характерной картиной «бабочки» на рентгенограмме;
- 5) офтальмологическими аномалиями – задним эмбриотоксом (врожденный дефект роговицы), пигментной ретинопатией.

СА реже сочетается с почечной дисплазией и/или кистами в почках, панкреатической недостаточностью и другими проявлениями. Для фенотипической диагностики СА достаточно 3 из 5 мажорных признаков (табл. 2) [4].

В основе поражения печени лежит гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, что затрудняет отток желчи и способствует накоплению ее компонентов в гепатоцитах. Избыточное содержание компонентов желчи в клетках печени приводит к их гибели, а избыток желчных кислот в плазме крови – к возникновению кожного зуда. В случае недостаточного поступления желчи в кишечник нарушаются процессы пищеварения, прежде всего расщепления и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов, а также микроэлементов [4].

Чаще всего синдром холестаза проявляется в первые 3 месяца жизни. Он сопровождается появлением желтухи с зеленоватым оттенком, нарастающим размером печени, непостоянной ахолией стула, темным цветом мочи, ранним появлением кожного зуда. Печень увеличивается в основном за счет левой доли. Гладкая, безболезненная, с закругленным краем, консистенция ее нормальная или умеренно плотная. Иногда у пациентов на коже появляются ксантомы, что указывает на продолжительность и тяжесть застоя желчи, на степень поражения внутрипеченочных желчных ходов. В лабораторных исследованиях можно увидеть повышение уровней маркеров холестаза (холестерина, желчных кислот, β-липопротеидов, γ-глутамилтрансферазы, увеличение билирубина за счет прямой фракции, повышение в 3–5 раз щелочной фосфатазы) и умеренное увеличение ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ). У многих

Таблица 1. Холестатические заболевания печени

Table 1. Cholestatic liver diseases

Обструктивные Obstructive	Инфекционные Infectious	Токсические Toxic	Врожденные нарушения метаболизма Congenital metabolic disorders	Эндокринопатии Endocrinopathy
Билиарная атрезия; Кисты желчных протоков, в т.ч. болезнь Кароли; Гипоплазия общего желчного протока; Синдром Алажилля; Склерозирующий холангит; Врожденный фиброз печени; Желчнокаменная болезнь и сладж-синдром Biliary atresia; Bile duct cysts, including Caroli's disease Hypoplasia of the common bile duct Alagille syndrome Sclerosing cholangitis; Congenital liver fibrosis; Gallstone disease and sludge syndrome	Вирусной этиологии: HAV, HBV, HCV, CMV, вызванные вирусами Коксаки, герпеса, краснухи, Эпштейн-Барр; Бактериальной этиологии: сепсис, сифилис Viral etiology: HAV, HBV, HCV, CMV, diseases caused by Coxsackie, herpes, rubella, Epstein-Barr viruses; Bacterial etiology: sepsis, syphilis	Лекарственное поражение печени; Длительное парентеральное питание Drug- induce liver injury; Long parenteral nutrition	Дефицит α 1-антитрипсина; Галактоземия; Непереносимость фруктозы; Муковисцидоз; Тирозинемия; Болезнь Нимана-Пика; Болезнь Гоше; Гликогенозы; Синдром Хантера; Болезнь Вильсона-Коновалова; Митохондриальная недостаточность A1 nitritepsin deficiency; Galactosemia; Fructose intolerance; Cystic fibrosis; Tyrosinemia; Niemann-Pick disease; Gaucher disease; Glycogenosis; Hunter syndrome; Wilson-Konovalov disease; Mitochondrial insufficiency	Гипотиреоз; Пангипопитуитаризм Hypothyroidism; Panhypopituitarism

больных к 6 месяцам жизни желтуха исчезает, снижается уровень билирубина, нормализуется цвет кала и мочи. В последующем наблюдается чередование повторных обострений с периодами ремиссии, но с сохранением лабораторных признаков холестаза [4, 6].

Таблица 2. Частота встречаемости признаков синдрома Алажилля

Table 2. The frequency of occurrence of signs of Alagille syndrome

Клинические проявления Clinical manifestations	Частота встречаемости, % Frequency of occurrence, %
Синдром холестаза Cholestasis syndrome	89–96
Сердечно-сосудистая патология Cardiovascular pathology	90–97
Аномалия глаз Eye anomaly	78–89
Костные аномалии: «крылья бабочки» Bone anomalies: «butterfly wings»	33–87
Лицевой дисморфизм Facial dysmorphism	77–96
Аномалия почек и мочевыделительной системы Anomaly of the kidneys and urinary system	40–50

При СА дуктулярная гипоплазия верифицируется морфологическим исследованием биоптатов печени, при котором отмечается уменьшение числа желчных протоков относительно числа видимых на срезах портальных трактов: их соотношение менее 0,4 подтверждает диагноз. У 85% больных определяется уменьшение количества желчных протоков. Со временем на фоне прогрессирующего холестаза уменьшается число функционирующих желчных протоков. Так, в возрасте до 6 месяцев гипоплазия желчных протоков встречается у 60% больных, а после 6 месяцев жизни – уже у 95%. Дефицит протоков в младенчестве может компенсироваться за счет их пролиферации, что ассоциировано с высокой экспрессией α -фетопротейна, т. е. в раннем возрасте морфологическое исследование может быть малоинформативно; при длительном холестазе, наоборот, описывается как синдром исчезающих желчных протоков. Вместе с тем с увеличением возраста степень выраженности фиброза нарастает [3, 4].

СА имеет аутосомно-доминантный тип наследования и ассоциирован с 2 генами: JAG 1 и NOTCH 2. Пренатальный скрининг у беременных из группы риска возможен, если выявлена мутация JAG 1 и NOTCH 2 у двух больных членов семьи. При недостаточности ведущих диагностических критериев или сомнительных результатах проводятся генетическое тестирование JAG 1 и NOTCH 2 и биопсия печени (гипоплазия желчных протоков) [4].

Заболевание прогнозируется, исходя из показателей степени выраженности симптомов холестаза, уровня

Рисунок 1. Общий вид больной И. 7 лет с синдромом Алажилля

Fig. 1. General appearance of the patient I. of 7 years old with Alagille syndrome



Рисунок 2. Иктеричность кожных покровов, расчесы на коже

Fig. 2. Ochrodermia, scratching in the skin



метаболических нарушений, наличия сопутствующих пороков, особенно сердца. Из-за комбинированного порока сердца, прогрессирующего заболевания печени, кровоизлияния в мозг, связанного с сосудистыми аномалиями, карциномы смертность при СА составляет 10–30% [3]. Значимыми факторами, определяющими качество жизни больных, являются ранняя диагностика и оптимальное динамическое наблюдение с коррекцией нутритивного статуса.

Метод лечения

Радикальным методом лечения при СА является трансплантация печени, в которой нуждаются практически половина пациентов, имеющих холестатическое поражение печени в грудном возрасте.

Симптоматическое лечение СА включает:

- улучшение реологических свойств желчи путем назначения урсодезоксихолевой кислоты;
- восполнение жирорастворимых витаминов А, Е, D, К;
- противозудную терапию (холестирамин, налтрексон).

В патогенетической терапии важная роль отводится лечебному питанию, которое заключается в назначении специальных смесей, обогащенных среднецепочечными триглицеридами (СЦТ не менее 50%) [4].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Девочка И. в возрасте 7 лет поступила в гастроэнтерологическое отделение ДКБ №1 с жалобами на постоянный зуд кожи, редкие тощаковые боли в животе в области пупка, утомляемость, сонливость, головные боли.

Из анамнеза известно, что родилась от женщины, считавшей себя здоровой, отец злоупотреблял алкоголем. Беременность III (I – медицинский аборт, II – самопроизвольный выкидыш), протекала с угрозой прерывания на 12 и 23 неделях гестации, с явлениями ОРВИ в 20 недель; роды – 1-е, в срок 37 недель. Масса тела при рождении – 2740 г, длина – 50 см; оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. На третьи сутки жизни появилась иктеричность кожных покровов, по поводу которой девочка была переведена в отделение патологии новорожденных, где впервые в биохимическом анализе крови был зарегистрирован показатель общего билирубина – 225 мкмоль/л, при этом прямая фракция составляла 63 мкмоль/л. Проводилась симптоматическая терапия. Ребенок был выписан домой в возрасте 3 недель с диагнозом ВУИ, гнойный конъюнктивит с вторичным дакриоциститом. Маточно-плацентарная недостаточность с гипотрофией 1–2 степени. После выписки из больницы желтушная окраска кожи и склер сохранились, но родители расценивали это как «смуглый цвет». Показатели билирубина не контролировались. С возраста 1 месяца ребенка стал беспокоить постоянный зуд кожи. Наблюдалась у специалистов с диагнозами: контактный дерматит, чесотка, аллергический дерматит. Проведенное по поводу предполагаемых заболеваний лечение эффекта не дало. В возрасте 9 месяцев была направлена к эндокринологу, в связи с отставанием в росте (SDS роста от -2 до -3,5), заподозрен субнанизм, субклинический гипотиреоз. В течение 1-го года жизни были также выявлены такие состояния, как синдром гиперактивности, рахит, железодефицитная анемия. Отмечались частые ОРВИ. В возрасте 1 год 10 месяцев обследовалась в кардиологическом отделении, где впервые был диагностирован врожденный порок сердца с обеднением малого круга кровообращения, стеноз легочной артерии. В возрасте 2 года окулист обнаружил эктопию зрачка, гиперметропию. В возрасте 5 лет консультирована в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, где диагноз был подтвержден и определена дальнейшая тактика наблюдения. В 6,5 лет во время диспансерного обследования при проведении УЗИ органов брюшной полости впервые отмечены эхо-признаки гипоплазии желчного пузыря, что послужило поводом для госпитализации.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Самочувствие существенно не страдает, активная. Физическое развитие: низкий рост (SDS роста – 2,5). Кожные покровы иктеричные, сухие, с явлениями фолликулита, на конечностях множественные экскориации. Склеры субиктеричны. Клинические симптомы белково-энергетической и минеральной недостаточности (рис. 1, 2). Выражен дисморфизм лица: выступающий лоб, глубоко посаженные глаза с гипертелоризмом, заостренный подбородок (лицо в виде «треугольника»), высокий голос (рис. 3).

Рисунок 3. Челюстно-лицевой дисморфизм у больной И. 7 лет с синдромом Алажилля

(треугольное асимметричное лицо, высокий лоб, прогнатия, седловидная переносица, монголоидный разрез глаз)

Fig. 3. Maxillofacial dysmorphism of the patient I. of 7 years old with Alagille syndrome (triangular asymmetrical face, high forehead, prognathia, saddle bridge of the nose, up-slanting palpebral fissures)



При аускультации сердца – систолический органический шум, проводится за границы сердца, ЧСС – 88 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, печень до 1,5 см ниже края реберной дуги. Селезенка – у края реберной дуги. Стул до 3 раз в день, по Бристольской шкале – тип 3, 4, светло-коричневого цвета. Моча желтая.

Согласно данным лабораторных методов исследования, общие анализы крови и мочи – без особенностей. Маркеры гепатитов А, В и С, ВИЧ-инфекции не выявлены. При биохимическом исследовании крови выявлены конъюгированная гипербилирубинемия, синдром цитоллиза, синдром холестаза: билирубин общий – 55,5 мкмоль/л (N до 17 мкмоль/л), прямой билирубин – 38,5 мкмоль/л, АЛТ – 237,1 Ед/л (N до 39 Ед/л), АСТ – 169,6 Ед/л (N до 51 Ед/л), холестерин общий – 11,7 ммоль/л (N до 5,43 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 9,9 ммоль/л (N до 2,59 ммоль/л), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – 416 Ед/л (N до 31 Ед/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 591 Ед/л (N до 300 Ед/л).

Согласно данным УЗИ органов брюшной полости и почек, выявлены признаки увеличения левой доли печени, гипоплазия желчного пузыря, увеличение поджелудочной железы и селезенки, уменьшение линейных размеров обеих почек (учитывая возраст и рост ребенка),

Рисунок 4. Рентгенограмма грудного отдела позвоночника больной И. 7 лет с синдромом Алажилля

(расщепление тел позвонков Th2-Th10)

Fig. 4. X-ray picture of the thoracic spine of the patient I. of 7 years with Alagille syndrome (vertebral body splitting Th2–Th10)



уплотнение чашечно-лоханочного комплекса, уретеропиелозктазия с обеих сторон. При рентгенографии позвоночника отмечаются anomalies развития позвоночника грудного отдела: в сегменте Th2–Th10 – расщепление тел позвонков, неполные «бабочковидные» позвонки (рис. 4).

При Эхо-КГ выявлен клапанный стеноз легочной артерии. Заключение окулиста: гиперметропия II степени, амблиопия, анизокория. Девочка обследована в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБУ «Медико-генетический научный центр РАМН»: данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β-окисления нет; результаты энзимодиагностики отрицательные.

На основании анамнестических и клинических данных (синдром холестаза, обусловленный гипоплазией желчного пузыря и протоков, стеноз легочной артерии, порок развития позвонков грудного отдела, офтальмологическая патология, лицевой дисморфизм) в стационаре был поставлен диагноз «синдром Алажилля», начато лечение, направленное на коррекцию осложнений холестаза, нутритивной недостаточности.

После выписки из стационара девочка консультирована в Научном центре акушерства, гинекологии

и перинатологии имени В.И. Кулакова профессором А.В. Дегтяревой. Поставлен диагноз: «Синдром Алажилля: врожденная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, клапанный стеноз легочной артерии, умеренная гипоплазия ветвей левой легочной артерии, открытое овальное окно, открытый артериальный проток». Учитывая наличие 5 мажорных и 2 дополнительных признаков, указывающих на симптомокомплекс СА, а также результаты генетического обследования и энзимодиагностики, рекомендовано воздержаться от проведения биопсии печени. Через 3 месяца с момента установки диагноза девочка осмотрена в ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, где было определено наличие показаний к проведению трансплантации печени. С целью решения вопроса о возможности проведения трансплантации печени рекомендованы поиск и обследование родственного донора и дальнейшее обследование ребенка.

Проведенное клиническое наблюдение демонстрирует, что, несмотря на типичный клинический симптомокомплекс, диагноз заболевания был установлен

поздно – в возрасте 7 лет. Патологические изменения печени у ребенка манифестировали рано, в неонатальном периоде, в дальнейшем прогрессировали, наблюдалось отставание в физическом развитии, была выявлена патология сердца и глаз. Но обследование гепатобилиарной системы не проводилось. Не обращая внимание на полисистемность поражения и фенотипические особенности, девочка наблюдалась одновременно у разных специалистов.

Заключение

Несмотря на то что в настоящее время алгоритм фенотипической диагностики синдрома Алажилля отработан и доступен, трудности возникают именно на этапе выявления и анализа разноплановой симптоматики, что отодвигает момент постановки диагноза. Вместе с тем своевременное, в течение первых месяцев жизни, выявление данного заболевания имеет важное значение, поскольку влечет за собой назначение соответствующей терапии, способствующей стабилизации процесса, улучшению состояния и качества жизни пациента.

Литература/References

1. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни. *Детская гастроэнтерология*. А.А. Баранов, Е.В. Климанская, Г.В. Рымарчук. М., 2002. С. 306–351. [Mukhina Yu.G., Degtyareva A.V. Cholestasis in newborns and children in the first months of life. *Pediatric gastroenterology*. A.A. Baranov, E.V. Klimanskaya, G.V. Rymarchuk. M., 2002. P. 306–351. (In Russ.)].
2. Захарова И.Н. Гепатомегалии у детей: пособие для врачей-педиатров. И.Н. Захарова, М.И. Пыков, А.Н. Горяйнова, З.В. Калоева. М.: Форте Принт, 2012. 136 с. [Zakharova I.N. Hepatomegaly in children: manual for pediatricians. I.N. Zakharova, M.I. Pykov, A.N. Goryainova, Z.V. Kaloev. M.: Forte Print, 2012. 136 p. (In Russ.)].
3. Ling S.C. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up? *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21 (11): 743–751.
4. Дегтярева А.В. Синдром Алажилля: пособие для врачей. А.В. Дегтярева, А.А. Пучкова, Е.Л. Туманова, Н.С. Корчагина, Ю.Г. Мухина, Н.В. Куликова. М.: Форте Принт, 2014. 40 с. [Degtyareva A.V. Alagilla syndrome: manual for doctors. A.V. Degtyareva, A.A. Puchkova, E.L. Tumanova, N.S. Korchagin, Yu.G. Mukhina, N.V. Kulikova. M.: Forte Print, 2014. 40 p. (In Russ.)].
5. Alagille D., Habib E.C., Thomassin N. L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfants. Apropos de 25 observations. Paris: Journees Parisiennes Editions Medicales Flammarion. 1969. P. 301–318.
6. Горячева Л.Г. Синдром Алажилля в клинической практике. Л.Г. Горячева, И.В. Шилова, Н.В. Рогозина, М.О. Ревнова, Т.В. Габруская, В.Е. Карев. *Журнал инфектологии* 2013; 4: 72–76. [Goryacheva L.G. Alagilla syndrome in clinical practice. L.G. Goryacheva, I.V. Shilova, N.V. Rogozina, M.O. Revnova, T.V. Gabrusskaya, V.E. Karev. *Journal of Infectology* 2013; 4: 72–76. (In Russ.)].

Вклад авторов. О.В. Кисельникова, Л.И. Мозжухина, Т.А. Когут: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions. O.V. Kiselnikova, L.I. Mozhukhina, T.A. Kogut: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 06.10.2018. **Принята к публикации:** 13.11.2018. **Article received:** 06.10.2018. **Accepted for publication:** 13.11.2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кисельникова Ольга Викторовна, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ярославский

государственный медицинский университет». Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: ysmu_ru@mail.ru

Мозжухина Лидия Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет». Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: ysmu_ru@mail.ru

Когут Татьяна Александровна, к.м.н., ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет». Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5. E-mail: ysmu_ru@mail.ru

AUTHOR INFORMATION:

Kiselnikova Olga Viktorovna, Ph.D., FSBEI of Higher Education «Yaroslavl State Medical University». Address: 150000, Yaroslavl, Revolutionary str., 5. E-mail: ysmu_ru@mail.ru

Mozhukhina Lidiya Ivanovna, Ph.D., professor, FSBEI of Higher Education «Yaroslavl State Medical University». Address: 150000, Yaroslavl, Revolutionary str., 5. E-mail: ysmu_ru@mail.ru

Kogut Tatyana Alexandrovna, Ph.D., FSBEI of Higher Education «Yaroslavl State Medical University». Address: 150000, Yaroslavl, Revolutionary str., 5. E-mail: ysmu_ru@mail.ru

Клинические проявления и современные направления в терапии гастроинтестинальных проявлений аллергии

В.А. Ревякина, д.м.н., профессор

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

РЕЗЮМЕ. В статье рассмотрены клинические проявления гастроинтестинальной аллергии, ее патогенез, диагностика и подходы к лечению, возрастные особенности пищевой аллергии к различным пищевым продуктам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ АЛЛЕРГИЯ, ПЕДИАТРИЯ, ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ, АЛЛЕРГЕН, АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ, ПЕРЕКРЕСТНЫЕ РЕАКЦИИ, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ревякина В.А. Клинические проявления и современные направления в терапии гастроинтестинальных проявлений аллергии. *Медицинский оппонент* 2018; 1(3): 54–58.

Clinical Manifestations and Current Trends in the Treatment of Gastrointestinal Manifestations of Allergy

V.A. Revyakina

FSBI «Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology», Moscow

SUMMARY. The article describes the clinical manifestations of gastrointestinal allergy, its pathogenesis, diagnosis and treatment, age-related features of food allergy to various food products.

KEY WORDS: GASTROINTESTINAL ALLERGY, PEDIATRY, FOOD ALLERGY, ALLERGEN, ATOPIC DERMATITIS, CROSS REACTIONS, GASTROINTESTINAL TRACT.

FOR CITATION: Revyakina V.A. Clinical manifestations and current trends in the treatment of gastrointestinal manifestations of allergy. *Meditsinskiy opponent=Medical opponent* 2018; 1(3):54–58.

Введение

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) – один из тех шоковых органов, который вследствие ежедневного контакта со множеством чужеродных веществ, обладающих антигенными (аллергенными) и токсическими свойствами, в первую очередь вовлекается в патологический процесс. Наиболее частой причиной возникновения патологических изменений в пищеварительной системе является именно пищевая аллергия. При этом аллергическое воспаление может развиваться

на любом ее участке, начиная с ротовой полости и заканчиваясь толстым кишечником.

Аллергические поражения ЖКТ не отличаются специфическими симптомами от неаллергических болезней пищеварительной системы. Характерными симптомами для них являются боли в животе (колики), тошнота, рвота, диарея или запоры. Поэтому диагностировать гастроинтестинальные проявления аллергии затруднительно. Диагностика существенно облегчается, когда жалобы связаны с приемом определенных пищевых аллергенов или медикаментозных средств. Но связь между симпто-

мами со стороны пищеварительного тракта и употреблением повседневных блюд установить значительнее труднее. В этом случае, чтобы доказать или опровергнуть аллергический генез поражений ЖКТ, при диагностике приходится прибегать к различным дополнительным методам исследования. Тогда установить точный генез вышеперечисленных симптомов позволяют тщательно собранный аллергологический анамнез, длительное наблюдение, обследование больного с привлечением современных методов диагностики [1].

К клиническим признакам, позволяющим заподозрить гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии, относятся:

1. Появление гастроинтестинальных симптомов в течение нескольких минут (15–20) или часов (2–4) после употребления определенных (аллергенных) пищевых продуктов.
2. Отсутствие симптомов при исключении подозреваемых пищевых продуктов и возобновление их после повторного введения элиминированных продуктов.
3. Положительный эффект от приема антигистаминных препаратов.
4. Наличие в кале больного слизи «стекловидного» характера.
5. Наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям или наличие сопутствующих аллергических заболеваний (крапивница, атопический дерматит, аллергический ринит, ангиотек, бронхиальная астма) у родителей и/или родственников.
6. Эозинофилия (более 5).

Пищевые аллергены

К вызывающим гастроинтестинальные симптомы пищевым аллергенам относят: коровье молоко, рыбу, ракообразные (креветки, крабы, лобстеры), икру, мясо некоторых животных и птиц, яйцо, пшеницу, арахис, орехи (лесные, миндаль, грецкие и др.), сою, какао, цитрусовые, клубнику, шоколад, землянику, мед. Может быть и индивидуальным для больного пищевой аллерген (продукт), способный вызывать аллергическое поражение ЖКТ. При этом аллергия к коровьему молоку – наиболее частая причина гастроинтестинальных симптомов у детей первых лет жизни [1, 2]. Как правило, она возникает после перевода ребенка на искусственное вскармливание смесями на основе коровьего молока. В коровьем молоке содержится до 20 белков. Наиболее аллергенными свойствами среди них обладают β -лактоглобулин, α -лактоальбумин, α S1-казеин. Второе место среди детей младшего возраста занимает аллергия к белкам куриного яйца, аллергенами которого являются овальбумин, кональбумин, лизоцим и овомукоид. Наибольшая активность последнего обусловлена

способностью длительно сохранять свои антигенные свойства в кишечнике, ингибируя активность трипсина. Аллергенные свойства желтка выражены в меньшей степени, чем белка. Непереносимость яичного белка часто сочетается с непереносимостью куриного мяса и бульона. Также следует помнить о возможности развития аллергических реакций при проведении прививок вакцинами, содержащими примесь тканей куриного эмбриона или различных частей плодного яйца (например, сыворотка против клещевого энцефалита, желтой лихорадки и др.). Развитие гастроинтестинальных симптомов у детей младшего и старшего возраста могут вызывать и злаки, особенно пшеница. Более 40 аллергенов, способных вызывать аллергические проявления, выделено из белков пшеничной муки (альбумин, глобулин, α -, β -, γ -, ω -глиадин и др.). Чаще всего у детей встречается аллергия к пшенице, реже – ко ржи, овсу, ячменю. Непереносимость злаков может проявляться как в виде пищевой аллергии, так и глютеновой энтеропатии (целиакии), что зачастую вызывает трудности диагностики и лечения. К наиболее распространенным сильным аллергенам относят белки рыб, которые при кулинарной обработке практически не разрушаются. Среди антигенов рыбы наивысшей сенсибилизирующей активностью обладают протеины саркоплазмы, особенно M-антиген. При аллергии к M-антигену реакция возникает не только при употреблении рыбы, но и вдыхании паров, которые выделяются при ее приготовлении. С возрастом степень сенсибилизации к рыбе не уменьшается и сохраняется у взрослых. Возможны перекрестные реакции на икру, раков, омаров, креветки, устриц и других моллюсков [3].

В связи с новыми технологиями производства пищи сегодня все чаще появляются реакции непереносимости, связанные с применением различных пищевых добавок (ароматизаторов, эмульгаторов или консервирующих средств, красителей). Например, ароматические добавки встречаются в сосисках, десертах, глазури, леденцах, сиропках, жевательной резинке. У некоторых людей наблюдают резкое

Аллергические поражения ЖКТ не отличаются специфическими симптомами от неаллергических болезней пищеварительной системы. Характерными симптомами для них являются боли в животе (колики), тошнота, рвота, диарея или запоры.



ухудшение состояния при употреблении пищи, которая содержит краситель тартразин – вещество, придающее желтую окраску. Для ускорения созревания многие фрукты (бананы, яблоки, груши, апельсины, томаты) обрабатывают этиленом. Серные добавки (метабисульфит) используют для длительного хранения продуктов, напитков, лекарств. Во многих расфасованных продуктах и блюдах восточной кухни используют однонатриевый глютамат.

Часто гастроинтестинальная пищевая аллергия встречается у детей, начинаясь в неонатальном или раннем детском возрасте на фоне перехода с грудного на искусственное вскармливание. Первыми ее проявлениями являются колики, диарея, рвота, плохая прибавка массы тела, нарушения сна, отказ от еды, возбудимость, гастроэзофагальный рефлюкс, резистентный к стандартной терапии. Наблюдается зависимость возникновения указанных симптомов с приемом пищи. Часто она сочетается с другими атопическими заболеваниями, в первую очередь с атопическим дерматитом. Дифференциальный диагноз гастроинтестинальной пищевой аллергии необходимо проводить с анатомическими аномалиями, метаболическими, инфекционными и воспалительными заболеваниями ЖКТ. Диагностика гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии увеличивается при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и биопсии слизистой оболочки ЖКТ.

Клинические проявления гастроинтестинальной аллергии

От уровня поражения и механизмов развития существенно зависят клинические проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии (табл. 1).

Аллергический эозинофильный эзофагит и аллергический эозинофильный гастроэнтерит имеют в своей основе IgE-, не-IgE-опосредованные, а также смешанные механизмы развития. Наиболее часто они возникают при приеме белков коровьего молока, куриного яйца, пшеницы, сои. Результаты кожных проб, специфических IgE-антител при этом в 50% случаев отрицательны. Для них характерны гиперплазия базальной зоны, эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода, желудка и/или стенок кишечника, периферическая эозинофилия до 50%, увеличение ворсинок [4]. Аллергический эозинофильный эзофагит достаточно часто встречается в детском возрасте. Типичными его проявлениями являются симптомы гастроэзофагального рефлюкса (дисфагия, тошнота, рвота, боли в эпигастрии). Частота аллергического эозинофильного эзофагита за последние пять лет увеличилась. Возможно, это связано с более ранним назначением антаци-

дов и прокинетики грудным детям с симптомами рефлюкса. Наиболее стойкое течение заболевания отмечается при поливалентной пищевой аллергии. Долгосрочный прогноз аллергического эозинофильного эзофагита недостаточно ясен. Вместе с тем у пациентов, которые не получили соответствующее лечение, возможно развитие пищевода Баррета [5, 6].

Аллергический эозинофильный гастроэнтерит встречается у детей всех возрастных групп, включая грудной возраст. Проявляется клиникой пилоростеноза, болями в животе, диареей, тошнотой, рвотой, потерей массы тела, наличием крови в стуле, гипоальбуминемией, железодефицитной анемией, периферическими отеками.

Пищевой энтерит, энтероколит (аллергическая энтеропатия) чаще встречается у детей до 3 месяцев и протекает по клеточно-опосредованному механизму. Развивается у детей на искусственном вскармливании, но в ответ на аллергены, проникающие из молока матери, могут проявиться и у детей, находящихся на грудном вскармливании [7, 8]. Как правило, через 1–3 часа после употребления аллергена наблюдаются повторная рвота, диарея. При сохранении аллергена в рационе питания в дальнейшем формируется синдром мальабсорбции. В копрограмме обнаруживаются эозинофилы, нейтрофилы, эритроциты, иногда – умеренная стеаторея. При биопсии слизистой оболочки тонкой кишки выявляют признаки воспаления (отек, микрогеморрагии), в собственной пластинке – лимфоциты, тучные и плазматические клетки, содержащие IgM и IgA. У детей старшего возраста может наблюдаться персистирующая лимфонодулярная гиперплазия. После элиминации аллергена симптомы исчезают в среднем через 72 часа. У 80% пациентов эффективно применение смесей на основе гидролизатов казеиновой фракции белков; 20% детей нуждаются в назначении аминокислотных смесей. Вторичная лактазная недостаточность часто осложняет течение аллергической энтеропатии.

Пищевой проктоколит протекает по клеточно-опосредованному механизму. У детей на искусственном вскармливании молочными или соевыми смесями дебют заболевания приходится на 2–8 недели жизни [8]. Однако иногда заболеванию подвержены и дети на грудном вскармливании (в 50% случаев

В коровьем молоке содержится до 20 белков. Наиболее аллергенными свойствами среди них обладают β -лактоглобулин, α -лактоальбумин, α S1-казеин.



Таблица 1. Клинические проявления гастроинтестинальной пищевой аллергии в зависимости от механизмов развития**Table 1.** Clinical manifestations of gastrointestinal food allergy depending on pathogenesis

Иммунологические механизмы Immunological mechanisms	Клинические проявления Clinical manifestations
IgE-опосредованный (атопический) IgE-mediated (atopic)	Оральный аллергический синдром; Анафилаксия Oral allergic syndrome; Anaphylaxis
Смешанный (IgE- и не-IgE-опосредованный) Mixed (IgE- and not-IgE-mediated)	Аллергический эозинофильный эзофагит; Аллергический эозинофильный гастроэнтерит Atopic eosinophilic esophagitis; Atopic eosinophilic gastroenteritis
Не-IgE-опосредованный (клеточный) Not-IgE-mediated (cellular)	Пищевой энтероколит; пищевой колит; пищевая энтеропатия (целиакия) Food enterocolitis; Food colitis; Nutritional Enteropathy (Celiac Disease)

аллергенные белки передаются через материнское молоко). Внешне дети выглядят здоровыми, однако у них обнаруживается кровь в стуле. При обследовании – отек слизистой оболочки толстой кишки, инфильтрация эозинофилами эпителия и собственной пластинки.

Оральный аллергический синдром развивается после употребления в пищу сырых овощей и фруктов, обладающих перекрестной реактивностью с пыльцой растений (березы, лещины, амброзии, полыни). При употреблении в пищу яблок, моркови, пастернака, сельдерея, фундука, помидоров, киви возможно развитие периоральной аллергии у лиц, обладающих повышенной чувствительностью к пыльце березы. Симптомы периоральной аллергии проявляются в виде зуда, отека губ, языка, неба, ротоглотки. Обычно они достаточно быстро купируются и редко сопровождаются изменениями со стороны других органов [3, 4].

Целиакия – более тяжело протекающее заболевание, требующее проведения дифференциальной диагностики с пищевой аллергией к злакам. В основе целиакии лежит атрофическая энтеропатия вследствие непереносимости глютена злаковых (пшеницы, ржи, ячменя). Целиакия ассоциирована с фенотипом ГКГС HLA-DQ2 и/или HLA-DQ8, который встречается более чем у 95% больных. Точный механизм развития целиакии не известен. Последние исследования показывают, что в процессе поражения слизистой оболочки тонкой кишки наряду с иммунными комплексами участвуют Т-клеточные механизмы. Клинические проявления заболевания разнообразны: от латентного (бессимптомного) течения до тяжелых случаев мальабсорции с угрожающими жизни расстройствами питания, водно-солевыми нарушениями, авитаминозом, обезвоживанием, остеопорозом, задержкой роста и развития ребенка. При микроскопии выявляется атрофия ворсинок слизистой оболочки тонкой кишки с углублением крипт, значительное увеличение

количества межэпителиальных лимфоцитов, массивная инфильтрация собственной пластинки лимфоцитами, плазматическими клетками. В отличие от аллергической энтеропатии, у больных целиакией сохраняется пожизненная непереносимость глютена.

Колики новорожденных могут быть проявлением пищевой аллергии, прежде всего к белкам коровьего молока (в 44% случаев). Симптомы заболевания купируют исключение коровьего молока из рациона кормящей матери или замена молочных смесей высокогидролизными.

Лечение

Элиминационная диета с исключением причинно-значимого пищевого аллергена является основным принципом лечения гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии. Элиминация должна продолжаться не менее 8 недель, вплоть до полного устранения симптомов заболевания и нормализации гистологических показателей. У детей младшего возраста используются смеси на основе полных гидролизатов белков коровьего молока, а при упорном течении – аминокислотные смеси. При целиакии и герпетиформном дерматите назначается пожизненная безглютеновая диета.

У некоторых людей наблюдают резкое ухудшение состояния при употреблении пищи, которая содержит краситель тартразин – вещество, придающее желтую окраску.



Диагностика гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии увеличивается при проведении эзофагогастродуоденоскопии и биопсии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.



Для лечения гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии используется комплекс фармакологических препаратов: антигистаминные препараты, кромоглициевая кислота, антилейкотриеновые препараты, энтеросорбенты. При тяжелом течении болезни, обусловленном IgE-опосредованном или смешанном механизмах развития гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии, могут быть назначены системные и топические кортикостероиды. Длительность курса кортикостероидов решается индивидуально. В последнее время у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии

стали шире применяться пробиотики, особенно последнего поколения. Накапливаются данные о применении анти-IgE-терапии у детей с поливалентной пищевой аллергией. Одним из развивающихся направлений терапии пищевой аллергии является фармакологическая коррекция нарушений иммунной системы с применением иммунокорригирующих препаратов, направленных на стимуляцию или угнетение функции клеток, участвующих в иммунном ответе.

Заключение

Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии многообразны. У многих детей с пищевой аллергией наблюдается сочетанное поражение различных отделов пищеварительного тракта. Самый частый аллерген у детей грудного и раннего возраста – коровье молоко. Лечение гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии должно быть комплексным: ранняя диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии, элиминация причинно-значимых аллергенов из рациона, выбор специализированных диетических (лечебных) продуктов.

Литература/References

1. Пищевая аллергия. Серия: Болезни детского возраста от А до Я. Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Боровик Т.Э., Макаровой С.Г. М: ПедиатрЪ; 2013. 159 с. [Namazova-Baranovskay L.S., Borovic T.E., Makarova S.G. Food Allergy. Childhood Diseases in Full. Baranova A.A. ed. M.: Peditr, 2013. 159 p. (In Russ.)].
2. Koletzko S., Niggemann B., Arato A. et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012;55(2):221–229. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31825c9482>.
3. Werfel T., Asero R., Ballmer-Weber B.K. et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy.* 2015;70(9):1079–1090. <https://doi.org/10.1111/all.12666>.
4. Price A., Ramachandran S., Smith G.P. et al. Oral allergy syndrome (pollen-food allergy syndrome). *Dermatitis.* 2015;26(2):78–88. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000087>.
5. Hill D.A., Dudley J.W., Spergel J.M. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017;5(2):369–375.
6. Guarino M.P., Cicala M., Behar J. Eosinophilic esophagitis: New insights in pathogenesis and therapy. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2016;7(1):66–77. <https://doi.org/10.4292/wjpt.v7.i1.66>.
7. Sorser S.A., Barawi M., Hagglund K. et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J. Gastroenterol.* 2013;48(1):81–85. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0608-x>.
8. Nowak-Wegrzyn A., Chehade M., Groetch M.E. et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;139(4):1111–1126.

Вклад автора. В.А. Ревякина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Author's contributions. V.A. Revyakina: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 01.10.2018. **Принята к публикации:** 30.10.2018.

Article received: 01.10.2018. **Accepted for publication:** 30.10.2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., профессор, Клиника ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: 109240, Москва, Устьинский пр-д, 2/14. E-mail: klinikalp@mail.ru

AUTHOR INFORMATION:

Revyakina Vera Afanasyevna, PhD, professor, Clinic FGBUN «FITS nutrition and biotechnology». Address: 109240, Moscow, Ustyinsky str., 2/14. E-mail: klinikalp@mail.ru

Дисфункции билиарного тракта у детей

Г.В. Волынец, д.м.н., профессор, А.И. Хавкин, д.м.н., профессор

ОСП НИКИ педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

РЕЗЮМЕ. В основе расстройств функций желчевыделительной системы лежат нарушения, характеризующиеся несвоевременным, несогласованным, недостаточным или чрезмерным сокращением желчного пузыря, желчных протоков и/или сфинктеров внепеченочных желчных протоков.

Цель обзора: обобщить результаты проведенных за последние 30 лет исследований дисфункций билиарного тракта у детей, подходов к диагностике и терапии на современном этапе.

Основные положения. Дисфункции билиарного тракта делятся на первичные и вторичные. Их диагностика основана на клинических проявлениях и результатах ультразвукового исследования органов брюшной полости. Лечение заключается в нормализации режима, диеты и использования медикаментозных методов лечения, включающих миотропные спазмолитики, желчегонные препараты, урсоедоксихолевую кислоту.

Заключение. Представленный обзор поможет врачам в диагностике и подборе терапии дисфункций билиарного тракта у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ, СФИНКТЕР ОДДИ, ДИСФУНКЦИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА, ЖЕЛЧЕГОННАЯ ТЕРАПИЯ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Волынец Г.В., Хавкин А.И. Дисфункции билиарного тракта у детей. Медицинский оппонент 2018; 1(3): 59–64.

Dysfunctions of Biliary Tract in Children

G.V. Volynets, A.I. Khavkin

OSP NIKI pediatrics FSBEI in RNI MU them. N.I. Pirogov, Moscow

SUMMARY. Functional abnormalities characterized by ill-timed, incoordinate, insufficient or excessive contraction of the gallbladder, bile ducts and/or sphincter of extrahepatic bile ducts are at the heart of the dysfunction of biliary system.

The purpose of the review: to summarize research results of dysfunctions of biliary tract in children having been conducted for 30 years in a row, approaches to diagnosis and therapy at the present time.

The main provisions. Dysfunctions of biliary tract are divided into primary and secondary one. The diagnosis is based on clinical manifestations and ultrasonic investigation of abdominal cavity organs. This treatment is comprised of compliance with the regimen, diet and pharmacological therapy including myotropic spasmolytics, choleric drugs, ursodeoxycholic acid.

Conclusion. This review will help doctors in the diagnosis and titration of treatment of biliary tract dysfunction in children.

KEY WORDS: CHILDREN, GALLBLADDER, ODDI'S SPHINCTER, BILIARY TRACT DYSFUNCTION, CHOLERETIC THERAPY.

FOR CITATION: Volynets G.V., Khavkin A.I. Dysfunctions of biliary tract in children. Meditsinskiy opponen t=Medical opponen t 2018; 1(3): 59–64.

Введение

Ежедневно печень продуцирует приблизительно от 500 до 600 мл желчи. Желчь имеет одинаковое с плазмой осмотическое давление и состоит в основном из воды и электролитов, а также органических веществ: солей желчных кислот (СЖК), фосфолипидов (преимущественно лецитина), билирубина, холестерина и других эндогенно образующихся или поступивших извне соединений, таких как белки, которые регулируют функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и фармакодинамику лекарственных препаратов или их метаболитов. Билирубин – продукт распада составляющих гема из погибших эритроцитов и пигмент, придающий желчи желто-зеленый цвет.

Основными органическими компонентами желчи являются СЖК. Для выведения этих солей в канальцулы, образующиеся между соседними гепатоцитами в печени, используется их активный транспорт с помощью белков-переносчиков. Каналикулярный транспорт лимитирует секрецию желчных кислот в гепатоцитах. Как только СЖК выделяются в билиарные протоки, они привлекают другие компоненты желчи (в частности, Na^+ и воду) в канальцулы посредством осмоса. Также СЖК – это биологические детергенты, которые позволяют организму выводить холестерин и потенциально токсичные соединения (например, билирубин, метаболиты лекарственных препаратов). В 12-перстной кишке желчные кислоты участвуют в метаболизме жиров и жирорастворимых витаминов и при этом способствуют их перевариванию и абсорбции.

Из печени желчь через систему мелких внутрипеченочных протоков направляется в правый или левый печеночный протоки, затем – в общий печеночный проток. Во время перерыва в приеме пищи около 75% секретируемой желчи по общему печеночному протоку через пузырный проток поступает в желчный пузырь. Остальная часть попадает непосредственно в общий желчный проток, формирующийся при соединении общего печеночного и пузырного протоков, и затем – 12-перстную кишку. В это же время желчный пузырь также абсорбирует до 90% жидкой составляющей желчи, концентрирует ее и сохраняет. Из желчного пузыря желчь поступает в общий желчный проток, который соединяется с панкреатическим протоком, образуя Фатеров сосочек на уровне 12-перстной кишки. До объединения с протоком поджелудочной железы общий желчный проток имеет диаметр $< 0,6$ см.

Сфинктер Одди, который окружает панкреатический и общий желчный протоки, включает в себя отдельный сфинктер для каждого протока. Эти сфинктеры весьма чувствительны к холецистокинину и другим гормонам кишечника (например, гастрин-освобождающему пептиду) и к изменениям в холинергическом тоне (например, антихолинергическим препаратам). Желчь обычно не поступает ретроградно в панкреатический проток [1–4]. Прием пищи сопровождается высвобождением пищеварительных гормонов

Для лечения гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии используется комплекс фармакологических препаратов: антигистаминные препараты, кромоглициевая кислота, антилейкотриеновые препараты, энтеросорбенты.



и стимулирует холинергическую иннервацию, что приводит к сокращению желчного пузыря и расслаблению сфинктера Одди. В итоге 50–70% содержимого желчного пузыря поступает в 12-перстную кишку. В период перерыва в приеме пищи повышение тонуса сфинктера Одди дает возможность желчному пузырю накапливать желчь.

СЖК плохо абсорбируются путем пассивной диффузии в проксимальном отделе тонкой кишки. Большинство их поступает в терминальный отдел тощей кишки, где они активно (до 90%) всасываются и поступают в порталную венозную циркуляцию. Возвратившись в печень, желчные кислоты активно поглощаются, модифицируются (например, конъюгируются, если поступили в свободной форме) и вновь секретируются в желчь. Этот феномен называется энтерогапатической циркуляцией, которая осуществляется 10–12 раз в день.

Согласно Римскому консенсусу IV, в классификации функциональных расстройств билиарного тракта (Е. Функциональные заболевания билиарного тракта – первичные дискинезии, при отсутствии органических изменений билиарной системы) выделяют: Е1. Функциональное расстройство желчного пузыря; Е2. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа; Е3. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа [5].

В основе расстройств функций желчевыделительной системы лежат нарушения, характеризующиеся несогласованным, несвоевременным, недостаточным или чрезмерным сокращением желчного пузыря, желчных протоков и/или сфинктеров внепеченочных желчных протоков [6]. У желчных протоков сложный сфинктерный аппарат в виде пучков продольных и циркулярных мышц: сфинктер Люткенса (располагается в месте впадения пузырного протока в шейку желчного пузыря); сфинктер Мирицци (находится в месте слияния пузырного и общего желчного протоков); сфинктер Одди (располагается на конце общего желчного протока и не только регулирует поступление желчи, панкреатического сока в 12-перстную кишку, но и предохраняет протоки от рефлюксов содержимого кишки). Сфинктер Одди – это фиброзно-мышечное

образование, которое состоит из: сфинктера большого дуоденального соска (сфинктер Вестфаля), обеспечивающего разобщение протоков с двенадцатиперстной кишкой; сфинктера общего желчного протока; сфинктера панкреатического протока.

Диагностика дисфункций билиарного тракта

Дисфункции желчного пузыря, согласно Римским критериям IV, диагностируются у пациентов с билиарной болью при неповрежденном желчном пузыре (без камней или сладжа, по крайней мере в начале заболевания), при возможных нарушениях его моторики, неизмененных размерах холедоха (до 0,6 см) и нормальных биохимических показателей крови (аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспаратаминотрансферазы – АСТ, билирубина, амилазы, липазы) [5].

Функциональным расстройствам желчного пузыря и сфинктера Одди присущи общие признаки:

- билиарные боли (коликоподобные боли в правом подреберье, усиливающиеся при глубоком вдохе, с иррадиацией в спину, правое плечо, под правую лопатку, реже – в эпигастральную область, область сердца; боли носят кратковременный характер и, как правило, возникают после погрешностей в диете, при физической нагрузке, приеме холодных напитков, стрессовых ситуациях, иногда ночью), их интенсивность умеренная или сильная;
- после дефекации, приема антацидов или при перемене положения тела боль не уменьшается;
- боли рецидивируют с разной частотой (не обязательно ежедневно);
- боли могут сочетаться с одним или несколькими симптомами: тошнота и/или рвота, иррадиация в спину и/или в правую подлопаточную область;
- возможно пробуждение пациентов среди ночи.

Основные критерии диагностики функциональных расстройств желчного пузыря:

- билиарная боль;
- отсутствие камней и других структурных изменений в желчном пузыре.

Подтверждающие критерии:

- снижение заполнения желчного пузыря радиофармпрепаратом при проведении гепатобилисцинтиграфии;
- нормальные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего и конъюгированного билирубина и амилазы/липазы крови.

К основным диагностическим критериям функциональных расстройств сфинктера Одди билиарного типа относятся: наличие билиарных болей, повышение уровня АЛТ, АСТ, связанное по времени, по крайней мере, с двумя эпизодами болей или дилатацией холедоха при отсутствии структурных изменений билиарной системы. К подтверждающим – нормальный уровень панкреатических ферментов, патологические результаты манометрии сфинктера Одди и гепатобилисцинтиграфии.

Основными диагностическими признаками функционального расстройства сфинктера Одди панкреатического типа являются:

- 1) наличие рецидивирующих эпизодов острого панкреатита (типичные боли, повышение сывороточных уровней амилазы или липазы свыше 3 норм, наличие УЗИ-признаков острого панкреатита);
- 2) исключение других этиологических факторов острого панкреатита, отсутствие органической патологии при эндоскопической сонографии, патологические результаты манометрии сфинктера Одди.

Дисфункции билиарного тракта, в зависимости от вызвавшей их причины, разделяют на первичные и вторичные [7–9].

К первичным билиарным дисфункциям относятся заболевания, в основе которых лежат функциональные нарушения желчевыделительной системы, возникшие на почве расстройства нейрогуморальных регуляторных механизмов и приводящие к нарушению оттока желчи и/или панкреатического секрета в 12-перстную кишку при отсутствии органических препятствий. Первичные нарушения сократимости могут иметь врожденный, генетически детерминированный характер и быть связаны с нарушением чувствительности гладких мышц желчного пузыря к различным стимулирующим импульсам (холецистокинин, мотилин, вагусные парасимпатические влияния). Редко встречаются первичные дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, протекающие самостоятельно. В среднем они составляют 10–15%. Чаще первичной дисфункцией желчного пузыря страдают лица молодого возраста астенической конституции и пониженного питания.

Нейрогуморальные нарушения регуляции моторной функции билиарного тракта, изменения висцеро-висцеральных связей, снижение чувствительности к нейрогуморальным стимулам, дискоординация функции желчного пузыря и пузырного протока, увеличение сопротивления пузырного протока являются основными причинами первичных функциональных расстройств билиарного тракта. Ведущей – влияние психогенных факторов: неврозы, депрессии, стрессовые факторы, отрицательные эмоции, формирующие очаги застойного возбуждения в гипоталамусе, ретикулярной формации.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) – основной метод диагностики дисфункции желчного пузыря

у детей, благодаря которому определяются форма и размеры желчного пузыря, состояние его стенок, наличие или отсутствие конкрементов и/или билиарного сладжа. Также может быть оценена сократительная способность желчного пузыря после стимуляции желчегонным завтраком. Изучается закономерность опорожнения желчного пузыря в ходе магнитно-резонансной холецистопанкреатохолаangiографии при сопоставлении ее данных с результатами холецистографии [10, 11].

Сегодня основной проблемой в оценке диагностических инструментальных методов при дисфункциях желчного пузыря является отсутствие «золотого стандарта». В рамках дифференциальной диагностики дисфункции желчного пузыря с другими заболеваниями ЖКТ рекомендуется выполнять фиброэзофагогастродуоденоскопию, а в ряде случаев – эндоскопическое УЗИ, которое позволяет выявлять микрохолецистохоледохолитиаз с размерами конкрементов менее 3 мм, стриктуры холедоха и другие органические изменения панкреатобилиарной системы [5].

Функциональные расстройства билиарного тракта в большинстве случаев носят вторичный характер. При этом они либо являются следствием органической патологии билиарной системы (например, желчнокаменной болезни), либо обусловлены заболеваниями других органов пищеварения (чаще поджелудочной железы, желудка и 12-перстной кишки или кишечника). Вторичные дисфункции билиарного тракта также могут возникать при системных заболеваниях, гормональных расстройствах, дисэнцефальных нарушениях, а также при правостороннем нефроптозе [7, 12].

Гипермоторная дискинезия желчевыводящих путей – это состояние, при котором повышена двигательная и снижена концентрационная функция желчного пузыря при отсутствии признаков воспаления желчных путей. Гипомоторная дискинезия сопровождается снижением двигательной и повышением концентрационной функции желчного пузыря при отсутствии признаков воспаления желчных путей. Билиарные боли появляются при гиперкинетической форме дисфункции желчного пузыря и/или гипертонической форме дисфункции сфинктера Одди [7, 8, 13].

Критерии, характеризующие дисфункции билиарного тракта, включают приступы болей билиарного типа продолжительностью не менее 20 минут. Они сохраняются в течение 3 месяцев, сочетаются с другими признаками (иррадиация в спину или лопатку, сопровождаются тошнотой или рвотой, возникают после приема пищи, могут возникать в ночные часы и т.д.). Наличие этих критериев позволяет поставить правильный диагноз.

Функциональные расстройства билиарной системы являются факторами риска развития дуоденальной гипертензии, патогенез которой заключается в асинхронизме между поступлением в просвет 12-перстной кишки пищи и пищеварительных ферментов, развитии относительной ферментативной недостаточности поджелудочной железы и тонкой кишки, микробной

контаминации 12-перстной кишки с последующим развитием дуоденита, нарушении моторики 12-перстной кишки с формированием абдоминального болевого синдрома.

Лечение дисфункций билиарного тракта

Существуют общие немедикаментозные и медикаментозные подходы лечения дисфункций билиарного тракта и алгоритмы, рекомендованные в Римских критериях IV.

Немедикаментозные методы. Важным аспектом является соблюдение диеты и рекомендаций по образу жизни, направленных на обеспечение регулярного оттока желчи и улучшение ее реологических качеств. Для пациентов с дисфункциями желчного пузыря рекомендуется диета №5: режим питания с частыми приемами небольших количеств пищи (5–6-разовое питание) с последним приемом пищи непосредственно перед сном, что способствует регулярному опорожнению желчных путей, устранению застоя желчи. При гипертоническом типе показано ограничение продуктов, стимулирующих сокращения желчного пузыря, – животные жиры, мясные, рыбные, грибные бульоны. При дисфункции желчного пузыря по гипотоническому типу пища должна содержать достаточное количество растительного жира, морковь, кабачки, тыкву, зелень, яйца, отруби. Кроме коррекции питания важную роль играют лечение сопутствующих заболеваний органов брюшной полости, дисгормональных нарушений, нормализация психоэмоциональной сферы, физической активности, компенсация углеводного и липидного обмена, исключение лекарственных препаратов, ухудшающих моторику желчного пузыря и реологию желчи.

Медикаментозные методы. При лечении у детей дисфункций билиарного тракта необходимо решать следующие задачи:

1. Нормализация моторики желчного пузыря.

Среди применяемых для лечения дисфункций желчного пузыря у детей селективных спазмолитиков используется тримебутин (тримедат).

Тримебутин, как агонист периферических μ -, κ - и δ -опиатных рецепторов, дает прокинетический и одновременно выраженный спазмолитический эффект, в связи с чем является универсальным модулятором моторики всех отделов пищеварительного тракта. Согласно исследованиям, при дисфункциях билиарного тракта тримедат эффективно купирует билиарную боль, нормализует тонус сфинктеров билиарной системы, моторику 12-перстной кишки и желчного пузыря. Оказывает или прокинетическое, или спазмолитическое действие, в зависимости от исходного уровня тонуса мышечных волокон. Снижает висцеральную гиперчувствительность, разрывая «порочный» круг патогенеза болей при

Редко встречаются первичные дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, протекающие самостоятельно. В среднем они составляют 10–15%.



функциональных заболеваний ЖКТ. Тримебутин, являясь неселективным опиатным анальгетиком, не проходящим через гематоэнцефалический барьер, эффективно и быстро (в течение 1 часа) купирует абдоминальные боли и диспепсические нарушения при заболеваниях желчного пузыря, эффективно снимает симптомы функциональных билиарных расстройств и нормализует моторику 12-перстной кишки и желчного пузыря [14–18], эффективно восстанавливает моторику и тонус сфинктера Одди [19]. В Римских критериях IV тримедат рекомендован при лечении билиарных дисфункций для снижения базального давления сфинктера Одди [20]. Таким образом, тримедат обеспечивает гармоничное опорожнение внутри- и внепеченочных желчных протоков, своевременное и беспрепятственное поступление желчи в 12-перстную кишку.

2. Улучшение процессов пищеварения и всасывания в 12-перстной кишке и коррекция дуоденальной гипертензии, дуоденогастрального рефлюкса (тримебутин, панкреатические ферменты, антациды, при необходимости – деконтаминация 12-перстной кишки с помощью кишечных антисептиков, про- и/или пребиотиков).

3. Коррекция реологических свойств желчи (препараты урсодезоксихолевой кислоты – УДХК). УДХК является единственным фармакологическим средством, обладающим доказанным воздействием на реологию желчи, терапия которой общепризнанно рассматривается в качестве основы базисного лечения всех пациентов с функциональными расстройствами билиарного тракта, в частности дисфункций желчного пузыря [4, 21]. Также УДХК обладает литолитическим и холеретическим действием, оказывает позитивный эффект на все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Являясь гидрофильной кислотой, она имеет терапевтический потенциал в виде уменьшения избытка холестерина в мышечных клетках желчного пузыря у пациентов с литогенной желчью. Лечение этими препаратами следует проводить для нормализации физико-химических и реологических свойств желчи, уменьшения в желчи количества микролитов, предупреждения камнеобразования и возможного растворения имеющихся мелких конкрементов. Детям УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг массы тела. Вся доза принимает-

ся однократно вечером, через час после ужина или на ночь. Длительность приема зависит от клинической ситуации, составляя интервал примерно от 3 до 24 месяцев. При возникновении болевого абдоминального и диспепсического синдромов дозу УДХК следует титровать, начиная с минимальной 250 мг, ориентировочно через час после ужина, примерно на 7–14 дней с дальнейшим повышением на 250 мг через аналогичные временные интервалы до максимально эффективной. При этом целесообразна терапия прикрытия, включающая параллельное применение селективных спазмолитиков, действующих прицельно на желчевыводящие пути.

У детей с билиарным сладжем применение УДХК позволяет предотвратить формирование точек кальцинации. При этом УДХК назначается длительным курсом (6–12 месяцев) из расчета 10–15 мг/кг/сут, причем 1/3 суточной дозы принимают утром и 2/3 суточной дозы – перед сном.

4. Из желчегонных препаратов у детей наиболее эффективен экстракт листьев артишока (хофитол). Это один из видных представителей однокомпонентных гепатопротекторов растительного происхождения, полученных из листьев артишоков. Хофитол снижает уровень холестерина в крови, уменьшая его внутрипеченочный синтез и потенцируя желчегонный эффект. Препарат стимулирует желчеобразование и уменьшает литогенность желчи, сокращая риск холелитиаза. В лечении дисфункции билиарного тракта использование хофитола улучшает функцию желчного пузыря, нормализует процессы пищеварения и во многих случаях устраняет билиарный сладж. Хофитол рекомендуется для лечения детей с дисфункциями билиарного тракта различного генеза [22, 23]. Как правило, желчегонная терапия при дисфункциях билиарного тракта у детей назначается прерывистыми курсами, по 2 недели в месяц, общей продолжительностью от 3 до 6 месяцев. При необходимости (сохраняющихся симптомах) курсы лечения можно повторять.

Применение беззондовых тюбажей с отваром шиповника, кукурузных рылец, теплой минеральной водой, 10–25% раствором магния сульфата по 1–2 столовые ложки или 10% раствором сорбита (ксилита) является дополнительным подходом терапии у детей с дисфункциями желчного пузыря по гипотоническому типу. Перед применением холеретиков и тюбажей важно убедиться в отсутствии активного воспалительного процесса в желчном пузыре, отсутствии холелитиаза, выраженных его деформаций и перегибов.

По мнению специалистов, занимающихся лечением функциональных расстройств билиарного тракта, боли у пациентов с данной патологией могут купироваться в ответ на психическую релаксацию и медикаментозную терапию спазмолитиками, нейромодуляторами или УДХК. Однако эффективность всех указанных лекарственных препаратов не была оценена в рамках контролируемых исследований [5].

Литература/References

- Alcon S., Morales S., Camello P.J. et al. Contribution of different phospholipases and arachidonic acid metabolites in the response of gallbladder smooth muscle to cholecystokinin. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 64: 1157–67.
- Lee Y.S., Kang B.K., Hwang I.K. et al. Long-term Outcomes of Symptomatic Gallbladder Sludge. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49(7): 594–8.
- Pozo M.J., Camello P.J., Mawe G.M. Chemical mediators of gallbladder dysmotility. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11: 1801–12.
- Sharma B.C., Agarwal D.K., Dhiman R.K. et al. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology* 1998; 115: 124–8.
- Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R. et al. Rome I.V. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016; PII: S0016–5085(16)00224–9.
- Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J. et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. *Gut.* 1999. Vol. 45 (Suppl. 2). P.1148–1154.
- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. [Ilchenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. A guide for doctors. The 2nd ed., rewrite and add. M.: Medical Information Agency, 2011. (In Russ.)].
- Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медцина, 2001. [Leushner U. Practical guide to diseases of the biliary tract. M.: GEOTAR-Medicine, 2001. (In Russ.)].
- Маев И.В., Вьючнова Е.С., Левченко О.Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии. *РМЖ.* 2011; 28: 1736–41. [Maev I.V., Vyuchnova E.S., Levchenko O.B. Biliary tract dysfunction: from pathogenesis to the choice of optimal therapy. *Breast cancer* 2011; 28: 1736–41. (In Russ.)].
- Corwin M.T., Lamba R., McGahan J.P. Functional MR cholangiography of the cystic duct and sphincter of Oddi using gadoxetate disodium: is a 30-minute delay long enough? *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 993–8.
- Fidler J.L., Knudsen J.M., Collins D.A. et al. Prospective assessment of dynamic CT and MR cholangiography in functional biliary pain. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201: 271–282.
- Amaral J., Xiao Z.L., Chen Q. et al. Gallbladder muscle dysfunction in patients with chronic acalculous disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 506–11.
- Behar J., Corazziari E., Guelrud M. et al. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1498–509.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *РЖГТК.* 2016; 3: 64–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Baranskaya E.K. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of gallstone disease. *РЖГТК.* 2016; 3: 64–80. (In Russ.)].
- Яковенко Э.П., Агафонова Н.А. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач* 2014; 2: 56. [Yakovenko E.P., Agafonova N.A. et al. Opiate receptor agonist Trimebutin in the treatment of functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi. *Attending doctor* 2014; 2: 56. (In Russ.)].
- Fioramonti, Bueno. Centrally acting agents and visceral sensitivity. *Gut.* 2002; 51 (Suppl. I): i91–i95.
- Rivière. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 141(8): 1331–1334.
- Roman F.J., Lanet S., Hamon J., Brunelle G., Maurin A., Champeroux P., Richard S., Alessandri N., Gola M. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 289(3): 1391–7. PMID: 10336531.
- Barthet M. et al. Effect of trimebutine on of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Alimentari Pharmacology and Therapeutics.* 1998; 12(7): 647–52.
- Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150(6): 1420–29. DOI.org/10.1053/j.gastro.2016.02.033.
- Симаненков В.И. и др. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урдокси) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. Методические рекомендации. СПб.: Фармпроект, 2010. [Simanenkov V.I. et al. The use of ursodeoxycholic acid (Urdox) in patients with biliary dyskinesia. Guidelines. SPb.: Farmproekt, 2010. (In Russ.)].
- Хавкин А.И., Вольнец Г.В. Дисфункции билиарного тракта с билиарным сладжем у детей и их коррекция препаратом хофитол. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2006; 51(3): 30–34. ISSN:1027–4065. [Khavkin A.I., Volynets G.V. Dysfunctions of the biliary tract with biliary sludge in children and their correction with Hofitol. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2006; 51(3): 30–34. ISSN: 1027–4065. (In Russ.)].
- Хавкин А.И., Вольнец Г.В., Жихарева Н.С., Осипова Э.К. Лечение билиарных дисфункций у детей. *РМЖ* 2002; Т. 10; 18: 839. ISSN: 1682–5527. [Khavkin A.I., Volynets G.V., Zhikhareva N.S., Osipova E.K. Treatment of biliary dysfunction in children. *Breast Cancer* 2002; Т. 10; 18: 839. ISSN: 1682–5527. (In Russ.)].

Вклад авторов. Г.В. Вольнец, А.И. Хавкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions. G.V. Volynets, A.I. Khavkin: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 06.10.2018. **Принята к публикации:** 13.11.2018.

Article received: 06.10.2018. **Accepted for publication:** 13.11.2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вольнец Галина Васильевна, д.м.н., профессор, ОСП НИКИ педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. ORCID id – 0000–0002–5413–9599

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, ОСП НИКИ педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2. ORCID id – 0000–0001–7308–7280

AUTHOR INFORMATION:

Volynets Galina Vasilyevna, PhD, professor, OSP NIKI pediatrics FSBEI V RNMU them. N.I. Pirogov. Address: 125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2. ORCID id – 0000–0002–5413–9599

Khavkin Anatoly Ilyich, PhD, Professor, OSP NIKI Pediatrics FSBEI of Russia N.I. Pirogov. Address: 125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2. ORCID id – 0000–0001–7308–7280

Бесплатная подписка на журнал

«МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ»



Заполните анкету
и отправьте ее на e-mail:
redopponent@mail.ru

или по адресу:
109028, Россия, г. Москва,
ул. Земляной вал, д. 50А, стр. 4, 2 п.,
п/я «ОППОНЕНТ»

АНКЕТА ЧИТАТЕЛЯ

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____

Место работы, учреждение (обязательно для заполнения) _____

Отделение, кабинет _____

Специальность, должность _____

Телефон (моб., раб.) _____

Адрес доставки (с почтовым индексом) _____

Дата рождения _____ E-mail _____

Дата _____ Подпись _____

Настоящим я даю согласие ООО «Оппонент» на обработку персональных данных, в том числе с применением средств автоматизации, в целях рассылки информационных материалов, указываемых мной в анкете или передаваемых иным образом. Согласие может быть отозвано путем направления письменного уведомления не менее чем за 180 дней.

ФЛОРОК

В КИШЕЧНИКЕ ВСЕ ОК



Ой, вы гой еси, люди мирные!
От беды, дискомфорта кишечника,
Заступают на стражу спокойствия

Бифидо и лактобактерии
Почти полтора миллиарда ратников...
Все бактерии жутко полезные
Вышли все из одной малой капсулы,

Пробиотик ФЛОРОК называется
И ценой привлекательной славится!

ФЛОРОК

ПРОБИОТИК

» Восстановление и поддержание
естественной микрофлоры кишечника

Alvogen



20 капсул

www.florok.ru

Alvogen

ООО «АЛВОГЕН ФАРМА»
123112, г. Москва, Пресненская наб.,
д. 6, стр. 2, МФК «Башня Империя», оф. 1708
тел.: +7 (499) 350-13-48, www.alvogen.ru



**1,4 МЛРД. ЛАКТО
И БИФИДОБАКТЕРИЙ***



1 КАПСУЛА В ДЕНЬ*



**СПОСОБСТВУЕТ
ВОССТАНОВЛЕНИЮ
МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА***



**ВО ВРЕМЯ ПРИЕМА
АНТИБИОТИКОВ***



**ЕВРОПЕЙСКОЕ КАЧЕСТВО.
ПРОИЗВОДИТСЯ В ДАНИИ**

*Листок-вкладыш БАД «ФлорОк» СТР №КЗ 16.01.79.003.Е.001811.09.14 от 12.09.2014 г.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

СТР №КЗ.16.01.79.003.Е.001811.09.14 от 12.09.2014

ALV-PR-FLO-8-11-17