

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ****Авторы  
номера**

Разумовский А. Ю.  
Дронов А. Ф.  
Корниенко Е. А.  
Мухина Ю. Г.  
Поддубный И. В.  
Лобанов Ю. Ф.  
Рейзис А. Р.  
Феоктистова Е. В.  
Алхасов А. Б.  
Рачков В. Е.  
Шумилов П. В.  
Климов Л. Я.  
Митупов З. Б.  
Чундокова М. А.  
Борзакова С. Н.  
Габрусская Т. В.  
Курьянинова В. А.  
Паролова Н. И.  
Щукина О. Б.  
Ипатова М. Г.  
и другие

**Елена  
Александровна  
Корниенко**

Интервью с профессором, заведующей кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России читайте на с. 5–6

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Доктор.Ру**

№ 12 (141), 2017



# СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ» ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



**Щербаков Петр Леонидович**

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по лечебной работе — главный врач ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства»

Уважаемые коллеги!

Предлагаю вашему вниманию очередной выпуск журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология. Он завершает в этом году данную тематику, и мы решили сделать акцент на болезнях органов пищеварения, встречающихся в детском возрасте. Зная механизмы патогенеза, особенности течения различных патологических процессов у детей, легче ориентироваться во множестве симптомов и синдромов взрослых больных, нередко имеющих целый ряд коморбидных состояний.

Номер открывает интервью профессора Е. А. Корниенко. Елена Александровна, наряду с другими направлениями гастроэнтерологии, особенно плодотворно занимается проблемами нарушения кишечного всасывания, целиакией, воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. Эти направления представлены в номере.

Проблемам хеликобактериоза посвящены статьи Елены Александровны Корниенко и соавтора, алтайских ученых. Публикация авторов из Ставропольского края затрагивает вопросы патологии тонкой кишки, нарушения ее функционирования у детей и подростков при целиакии.

Детальный анализ современных взглядов на уникальное двуединство хронических воспалительных заболеваний кишечника и первичного склерозирующего холангита, иллюстрированный собственными клиническими примерами, проводят исследователи из Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова и Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии.

Врожденная патология, наследственные синдромы достаточно часто встречаются в практике педиатров, но когда с этими заболеваниями сталкиваются гастроэнтерологи и терапевты, вовремя правильно поставить диагноз у взрослого пациента бывает очень непросто. Работа специалистов кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова посвящена редким врожденным и наследственным поражениям поджелудочной железы.

В данном номере представлен раздел «Хирургия в гастроэнтерологии». В декабре 2017 года исполняется 175 лет одной из старейших детских больниц России — Детской городской клинической больнице № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ, ставшей клинической базой для многих поколений детских врачей и особенно детских хирургов. Александр Юрьевич Разумовский, член-корреспондент РАН, заведующий отделением торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии Детской городской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ, в интервью рассказал об инновационных технологиях в детской хирургии. На страницах номера читайте публикации авторов из этого замечательного лечебного учреждения, отражающие многолетний кропотливый труд и неоценимый опыт лечения хирургических заболеваний пищеварительного тракта у детей.

Хочу напомнить, что продолжается уникальная акция «Каждому гастроэнтерологу России журнал «Доктор.Ру» Гастроэнтерология на персональный e-mail». Подробнее об акции читайте в журнале.

Надеюсь, что информация, полученная при чтении нашего журнала, окажется полезной в вашей профессиональной деятельности.

# РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ И РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА «ДОКТОР.РУ»

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Председатель:** Краснов В. Н., д. м. н., профессор, г. Москва

**Антиониади Е. Г.**, г. Москва; **Геппе Н. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Карпов Ю. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Лусс Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Малявин А. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Пасечник И. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Разумов А. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва; **Хамошина М. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Шмелёв Е. И.**, д. м. н., профессор, г. Москва; **Щербаков П. Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

### ■ АЛЛЕРГОЛОГИЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

**Боровик Т. Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ильина Н. И.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Короткий Н. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петров Р. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревакина В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сизыкина Л. П.**, д. м. н., профессор, г. Ростов-на-Дону

### ■ АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

**Арьков В. В.**, д. м. н., г. Москва  
**Губайдуллин Р. Р.**, д. м. н., г. Москва  
**Кочетков А. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Овечкин А. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Проценко Д. Н.**, к. м. н., г. Москва  
**Расулова М. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турова Е. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

**Бакулин И. Г.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Бордин Д. С.**, д. м. н., г. Москва  
**Веселов В. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Нечипай А. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Осипенко М. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Старков Ю. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Цуканов В. В.**, д. м. н., профессор, г. Красноярск  
**Шептулин А. А.**, д. м. н., г. Москва  
**Kantsevov Sergey V.**, MD, Prof., USA  
**Malfertheiner Peter**, MD, Prof., Germany  
**Megraud Francis**, Prof., France  
**O'Morain Colm**, MSc, MD, Prof., Ireland  
**Tohru Iton**, MD, Prof., Japan

### ■ ГИНЕКОЛОГИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Андреева Е. Н.**, д. м. н., г. Москва  
**Анциферов М. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дедов И. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мельниченко Г. А.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Петунина Н. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Прилепская В. Н.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Радзинский В. Е.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Савельева Г. М.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Серов В. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Сутурина Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Иркутск  
**Фаткуллин И. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Казань  
**Шестакова М. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ КАРДИОЛОГИЯ ТЕРАПИЯ

**Авдеев С. Н.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Аксёнова В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Боева О. И.**, д. м. н., доцент, г. Ставрополь  
**Бокерия О. Л.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Васильева Е. Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Вёрткин А. Л.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Генс Г. П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Илькович М. М.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Калинкин А. Л.**, к. м. н., г. Москва  
**Карпова Е. П.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Маев И. В.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мазуров В. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург

**Мартынов А. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Мисникова И. В.**, д. м. н., г. Москва  
**Степанян И. Э.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Фитце И.**, д. м. н., профессор, Германия  
**Чазова И. Е.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Чернеховская Н. Е.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Школьникова М. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шульженко Л. В.**, д. м. н., г. Краснодар

### ■ НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ

**Гусев Е. И.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Одинак М. М.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Тиганов А. С.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Турбина Л. Г.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Шамрей В. К.**, д. м. н., профессор, г. Санкт-Петербург  
**Яхно Н. Н.**, академик РАН, д. м. н., профессор, г. Москва

### ■ ПЕДИАТРИЯ

**Бельмер С. В.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Горелов А. В.**, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Дронов И. А.**, к. м. н., г. Москва  
**Заболотских Т. В.**, д. м. н., профессор, г. Благовещенск  
**Козлова Л. В.**, д. м. н., профессор, г. Смоленск  
**Кондюрина Е. Г.**, д. м. н., профессор, г. Новосибирск  
**Конь И. Я.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Лукушкина Е. Ф.**, д. м. н., профессор, г. Нижний Новгород  
**Малахов А. Б.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Подчерняева Н. С.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Ревакина В. А.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Студеникин В. М.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Таточенко В. К.**, д. м. н., профессор, г. Москва  
**Щербакова М. Ю.**, д. м. н., профессор, г. Москва

## MANAGING EDITORIAL BOARD AND ADVISORY EDITORIAL BOARD JOURNAL DOCTOR.RU

### MANAGING EDITORIAL BOARD

**Chairman:** V. N. Krasnov

E. G. Antoniadis, N. A. Geppel, Yu. A. Karpov, L. V. Luss, A. G. Malyavin, I. N. Pasechnik, A. N. Razumov, M. B. Khamoshina, E. I. Shmelev, P. L. Shcherbakov

### ADVISORY EDITORIAL BOARD

#### Allergology and Dermatology

T. E. Borovik, N. I. Il'ina, N. G. Korotky, R. V. Petrov, V. A. Revyakina, L. P. Sizyagina

#### Anesthesiology and Critical Care Medicine Medical Rehabilitation

V. V. Arkov, R. R. Gubaidullin, A. V. Kochetkov, A. M. Ovechkin, D. N. Protsenko, M. A. Rassulova, E. A. Turova

#### Gastroenterology

I. G. Bakulin, D. S. Bordin, V. V. Veselov, A. M. Nepochipai, M. F. Osipenko, Yu. G. Starkov,

V. V. Tsukanov, A. A. Sheptulin, Kantsevov Sergey V., Malfertheiner Peter, Megraud Francis, O'Morain Colm, Tohru Iton

#### Gynecology and Endocrinology

E. N. Andreeva, M. B. Antsiferov, I. I. Dedov, G. A. Melnichenko, N. A. Petunina, V. N. Prilepskaya, V. E. Radzinky, G. M. Savelieva, V. N. Serov, L. V. Suturina, I. F. Fatkulinn, M. V. Shestakova

#### Cardiology Internal Medicine

S. N. Avdeev, V. A. Aksyonova, O. I. Boeva, O. L. Bokeria, E. Yu. Vasilieva, A. L. Vyortkin, G. P. Gens, M. M. Il'kovich, A. L. Kalinkin, E. P. Karpova, I. V. Maev, V. I. Mazurov,

A. I. Martynov, I. V. Misnikova, I. E. Stepanyan, I. Fietze, I. E. Chazova, N. E. Tchernekhovskaya, M. A. Shkolnikova, L. V. Shulzhenko

#### Neurology and Psychiatry

E. I. Gusev, M. M. Oдинак, A. S. Tiganov, L. G. Turbina, V. K. Shamrey, N. N. Yakhno

#### Pediatrics

S. V. Belmer, A. V. Gorelov, I. A. Dronov, T. V. Zabolotskih, L. V. Kozlova, E. G. Kondyurina, I. Ya. Kon', E. F. Lukushkina, A. B. Malakhov, N. S. Podtchernyayeva, V. A. Revyakina, V. M. Studenikin, V. K. Tatchenko, M. Yu. Shcherbakova

Научно-практический медицинский  
рецензируемый журнал  
«Доктор.Ру» Гастроэнтерология  
№ 12 (141), 2017 год  
Тема выпуска — Детская гастроэнтерология

Включен в Перечень рецензируемых  
научных изданий, в которых должны  
быть опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соискание  
ученой степени кандидата наук,  
на соискание ученой степени  
доктора наук

Индексируется импакт-фактор РИНЦ

Главный редактор  
журнала «Доктор.Ру» Гастроэнтерология  
Щербаков П. Л., д. м. н., профессор

Научные редакторы  
Окулов Е. А., к. м. н.  
Рославцева Е. А., к. м. н.  
Цимбалова Е. Г., к. м. н.  
Шавров А. А., д. м. н.  
Эрдес С. И., д. м. н., профессор

Директор журнала  
Антониади Е. Г., antoniadi@rusmg.ru

Медицинский советник  
Елисова О. В., к. м. н., proekt@rusmg.ru

Реклама  
reklama@rusmg.ru

Шеф-редактор  
Сергеева Е. Б., os@rusmg.ru

Макет и цветокоррекция  
Белесева Е. А., design@rusmg.ru

Фото  
на первой обложке, с. 1, 5, 41 и на вклейке  
из архива НП «РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»,  
на с. 64 из архива Детской городской  
клинической больницы № 13  
им. Н. Ф. Филатова ДЗМ

Адрес редакции  
107078, г. Москва,  
ул. Новая Басманная,  
д. 23, стр. 1а, а/я 52.  
Тел.: +7 (495) 580-09-96

■ — на правах рекламы

Учредитель Некоммерческое  
партнерство содействия развитию  
системы здравоохранения и медицины  
«РУСМЕДИКАЛ ГРУПП»

Издание зарегистрировано Министерством  
Российской Федерации по делам печати,  
телерадиовещания и средств массовых  
коммуникаций (ПИ № 77-13286  
от 05 августа 2002 г.), перерегистрировано  
Федеральной службой по надзору в сфере  
массовых коммуникаций, связи и охраны  
культурного наследия (ПИ № ФС77-31946  
от 23 апреля 2008 г.)

При перепечатке текстов и фотографий,  
а также при цитировании материалов  
журнала ссылка обязательна

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов

За точность сведений об авторах,  
правильность цитат и библиографических  
данных ответственность несут авторы

Отпечатано в ООО Агентство «МОРЕ»  
Периодичность: 15 номеров в год  
Тираж: 10 000 экз.

На сайте [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) и в научной  
электронной библиотеке eLIBRARY.RU  
доступны полные тексты статей

Подписной индекс журнала в каталоге  
Агентства «Роспечать»:  
на полугодие — 18413;  
на год — 80366

# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Доктор.Ру

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ  
№ 12 (141), 2017 ГОД

## ТЕМА ВЫПУСКА — ДЕТСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

### СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

- 1 Профессор П. Л. Щербаков: «...мы решили сделать акцент на болезнях органов пищеварения, встречающихся в детском возрасте»

### ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 5–6 Профессор Е. А. Корниенко: «Наша медицина — лишь часть мировой, мы просто обязаны быть в курсе всех тенденций, открытий, разработок, новых подходов к диагностике и лечению больных»

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- 7–11 *Helicobacter pylori* и нехеликобактерная микробиота желудка  
Корниенко Е. А., Паролова Н. И.
- 12–17 Астенические проявления у детей с хроническим гастритом, инфицированных *CagA*-позитивными и *CagA*-негативными штаммами *Helicobacter pylori*  
Лобанов Ю. Ф., Латышев Д. Ю., Печкина К. Г.
- 18–23 Гипертрансаминаземия у детей и подростков с впервые диагностированной целиакией  
Климов Л. Я., Стоян М. В., Курьянинова В. А., Кашников В. С., Герасименко Е. С., Кашникова С. Н.
- 24–29 Хронические воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит: уникальное двуединство  
Рейзис А. Р., Борзакова С. Н.
- 30–35 Редкие наследственные заболевания поджелудочной железы у детей: синдром Швахмана — Даймонда, синдром Йохансона — Близарда. Разбор клинических случаев  
Ипатова М. Г., Шумилов П. В., Щиголева Н. Е., Мухина Ю. Г.
- 36–40 Зачем нужен процесс перехода ребенка с воспалительным заболеванием кишечника во взрослую сеть  
Ганич Е. Г., Шукина О. Б., Габруская Т. В., Горбачёва Д. Ш., Григорян В. В., Филиппов Д. В.

### ХИРУРГИЯ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

#### ИНТЕРВЬЮ В НОМЕР

- 41–42 Член-корреспондент РАН, профессор А. Ю. Разумовский: «Хирург — это образ жизни»
- 43–49 Портальная гипертензия у детей: 28-летний опыт хирургического лечения  
Разумовский А. Ю., Дронов А. Ф., Рачков В. Е., Алхасов А. Б., Митупов З. Б., Феоктистова Е. В., Куликова Н. В., Степаненко Н. С.
- 50–55 Сравнение результатов отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза и колоэзофагопластики у детей с атрезией пищевода  
Разумовский А. Ю., Алхасов А. Б., Чундокова М. А., Куликова Н. В., Гебекова С. А.
- 56–61 Лечение осложненной болезни Крона у подростков: обзор литературы и собственных наблюдений  
Поддубный И. В., Щербакова О. В., Козлов М. Ю., Исмаилов М. У., Трунов В. О., Алиева Э. И., Манукян С. Р.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

#### БИБЛИОГРАФИЯ

#### ЮБИЛЕЙ

## FEATURED TOPIC: PEDIATRIC GASTROENTEROLOGY

### MESSAGE FROM THE EDITOR-IN-CHIEF

- 1 **Prof. P. L. Shcherbakov:** "We decided to focus on gastroenterological disorders in children"

### INTERVIEW

- 5–6 **Prof. E. A. Kornienko:** "Our medicine is only one part of global medicine, so we are obliged to keep up to date on all trends, discoveries, innovations, and new approaches to diagnosing disorders and treating patients"

## GASTROENTEROLOGY

- 7–11 ***Helicobacter pylori* and Non-*Helicobacter pylori* Gastric Microbiota**  
E. A. Kornienko, N. I. Parolova
- 12–17 **Manifestations of Asthenia in Children with Chronic Gastritis Associated with CagA-Positive or CagA-Negative *Helicobacter pylori* Infection**  
Yu. F. Lobanov, D. Yu. Latyshev, K. G. Pechkina
- 18–23 **Hypertransaminasemia in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Celiac Disease**  
L. Ya. Klimov, M. V. Stoyan, V. A. Kuriyaninova, V. S. Kashnikov, E. S. Gerasimenko, S. N. Kashnikova
- 24–29 **Chronic Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: a Unique Duality**  
A. R. Reyzis, S. N. Borzakova
- 30–35 **Rare Hereditary Pancreatic Diseases in Children: Shwachman-Diamond Syndrome and Johanson-Blizzard Syndrome. Discussion of Clinical Cases**  
M. G. Ipatova, P. V. Shumilov, N. E. Shchigoleva, Yu. G. Mukhina
- 36–40 **Why a Formal Procedure Is Needed for Inflammatory Bowel Disease Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care**  
E. G. Ganich, O. B. Shchukina, T. V. Gabrusskaya, D. Sh. Gorbachyova, V. V. Grigoryan, D. V. Filippov

## SURGICAL GASTROENTEROLOGY

### INTERVIEW

- 41–42 **Prof. A. Yu. Razumovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences:** "Being a surgeon is a way of life"
- 43–49 **Portal Hypertension in Pediatric Patients: 28 Years of Experience in Surgical Treatment**  
A. Yu. Razumovsky, A. F. Dronov, V. E. Rachkov, A. B. Alkhasov, Z. B. Mitupov, E. V. Feoktistova, N. V. Kulikova, N. S. Stepanenko
- 50–55 **Comparing the Outcomes of Delayed Esophago-Esophageal Anastomosis and Colonic Esophagoplasty in Children with Esophageal Atresia**  
A. Yu. Razumovsky, A. B. Alkhasov, M. A. Chundokova, N. V. Kulikova, S. A. Gebekova
- 56–61 **Treating Complicated Crohn's Disease in Adolescents: Review of the Literature and Authors' Data**  
I. V. Poddubny, O. V. Shcherbakova, M. Yu. Kozlov, M. U. Ismailov, V. O. Trunov, E. I. Alieva, S. R. Manukyan

### 62 LIST OF ABBREVIATIONS

### 62 BIBLIOGRAPHY

### 64 ANNIVERSARY

Academic and Practical  
Peer-Reviewed Medical Journal  
Doctor.Ru Gastroenterology  
No. 12 (141), 2017  
Featured Topic: Pediatric Gastroenterology

The Journal is on an exclusive list of peer-reviewed scientific journals, in which researchers must publish the key scientific results of their Ph.D. and doctoral dissertations

The journal is indexed by the Russian Science Citation Index

**Editor-in-Chief**  
Doctor.Ru Gastroenterology  
P. L. Shcherbakov

**Science Editors:**  
E. A. Okulov  
E. A. Roslavtseva  
E. G. Tsimbalova  
A. A. Shavrov  
S. I. Erdes

**Journal Director**  
E. G. Antoniadu, antoniadi@rusmg.ru

**Medical Counselor**  
O. V. Elisova, proekt@rusmg.ru

**For advertising inquiries please contact us at:**  
reklama@rusmg.ru

**Managing Editor**  
E. B. Sergeeva, os@rusmg.ru

**Journal layout and color scheme**  
E. A. Beleseva, design@rusmg.ru

**Photos**  
Front cover, pages 1, 5, and 41, and tipped-in-plate:  
Archive of the nonprofit partnership  
RUSMEDICAL GROUP  
Page 64: Archive of the N. F. Filatov City Pediatric  
Clinical Hospital No.13, Moscow City Department  
of Health

**Journal Central Office:**  
23 Novaya Basmanay St., bld. 1a, Moscow, 107078  
or P.O. Box 52, Moscow, 107078  
Tel.: +7 (495) 580-09-96

■ This is paid promotional information

Founder: RUSMEDICAL GROUP, a nonprofit partnership involved in developing the Russian medical and healthcare systems

Doctor.Ru was registered by the Russian Federation Ministry of the Press, Broadcasting and Mass Communications (PI 77-13286 issued August 5, 2002) and re-registered by the Federal Oversight Service for Mass Media, Communications, and Protection of Cultural Heritage (PI FS77-31946 issued April 23, 2008)

If the text or photos published in the journal are reprinted, or any journal materials are quoted elsewhere, a direct link to the journal must be included

The Editorial Board is not in any way responsible for the content of promotional materials. The statements and opinions expressed in this journal do not necessarily reflect the opinions of the editorial board

Authors are solely responsible for the information about themselves and factual accuracy of their quotations and references

Printed by: 000 MORE Agency  
Frequency: 15 issues a year  
Circulation: 10,000 copies

Full texts of our articles are available at [www.rusmg.ru](http://www.rusmg.ru) and at the scientific electronic library eLIBRARY.RU

Subscription codes in the Rospetchat catalogue:  
18413 (6-month subscription)  
80366 (12-month subscription)

## «Наша медицина — лишь часть мировой, мы просто обязаны быть в курсе всех тенденций, открытий, разработок, новых подходов к диагностике и лечению больных»



*Корниенко Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный детский специалист по гастроэнтерологии и эндоскопии Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.*

*Президент Ассоциации детских гастроэнтерологов Санкт-Петербурга «Диреал», ответственный секретарь ежегодных Всероссийских конференций «Гастро» в Санкт-Петербурге, член Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN).*

*Автор более 300 научных работ, обладатель 5 патентов на изобретения, касающиеся новых методов диагностики хеликобактериоза.*

— **Глубокоуважаемая Елена Александровна, какие заболевания желудочно-кишечного тракта наиболее часто встречаются у детей? Изменилась ли их структура за последние годы? Если да, то чем это обусловлено?**

— Заболевания органов пищеварения — одни из наиболее распространенных, ими страдает каждый четвертый-пятый ребенок. Для каждой возрастной группы характерна своя структура, например, у детей раннего возраста преобладают заболевания кишечника, а у школьников — желудка. В последние десятилетия структура гастроэнтерологических заболеваний изменилась во всем мире. Растет число пациентов с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями. Большую тревогу вызывает рост распространенности воспалительных заболеваний кишечника: болезни Крона и неспецифического язвенного колита. Это обусловлено изменением условий жизни и питания современного человека. Он меньше подвержен воздействию микробов благодаря использованию в сельском хозяйстве и пищевой промышленности стабилизаторов, антибиотиков и консервантов, заморозки, химической и газовой обработки продуктов при их длительном хранении и др. Употребление большего количества белка, растительных масел, уменьшение потребления пищевых волокон также оказывают свое влияние.

Питание в раннем возрасте имеет особое значение, так как именно в этот

период происходит становление кишечной микробиоты, формирующей и стимулирующей иммунную систему. Короткий период грудного вскармливания, рождение путем кесарева сечения повышают риск болезней иммунной системы, включая аллергические заболевания.

— **Одним из направлений Вашей научной деятельности является изучение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*. В одном из интервью Вы отметили, что в России инфицированы примерно 30–35% детей дошкольного и до 70–75% школьного возраста. Изменились ли эти показатели?**

— Мы занимаемся изучением проблемы *H. pylori* в течение 25 лет. На рубеже веков распространенность данной инфекции была очень высока, но с годами, вероятно, вследствие активного выявления и лечения, она снизилась. Точную цифру я не могу назвать, так как широкие эпидемиологические исследования в России не проводились, но отдельные небольшие исследования в Санкт-Петербурге показали примерно 20%-ное снижение — до 50–55% среди школьников. Уменьшилась и распространенность хронического гастрита (примерно в 1,5 раза за последние 10 лет) и язвенной болезни (в 2,5 раза) у детей.

— **Существуют ли новые исследования относительно влияния *H. pylori* на болезни желудка и ее роли в воз-**

**никновении предраковых заболеваний и рака желудка у детей?**

— Исследования роли *H. pylori* в развитии патологии не только желудка, но и других органов и систем, продолжаются. Установлено, что эта инфекция может быть причиной железодефицитной анемии, тромбоцитопении, мигрени, предполагается ее участие в развитии болезни Паркинсона, а также заболеваний, обусловленных хроническим воспалением, метаболическим синдромом, атеросклерозом. *H. pylori* называют канцерогеном первого порядка, это главная причина рака желудка.

В последние годы благодаря современным молекулярно-генетическим технологиям активно изучается микробиота желудка в целом. Оказалось, что и она на поздних стадиях хронического гастрита, инициированного *H. pylori*, может оказывать дополнительное канцерогенное действие. В детском возрасте мы видим лишь начало процесса, поэтому у детей доминирует неатрофический гастрит, но при углубленном морфологическом исследовании выяснилось, что примерно 20% подростков уже имеют атрофические и даже метапластические изменения слизистой оболочки желудка. Поэтому диагностику и лечение хеликобактериоза оптимально проводить до развития тяжелой атрофии, особенно в школьном возрасте, когда изменения еще обратимы.

— **Какие на сегодняшний день существуют методы диагностики**

**хеликобактериоза у детей? Чем они отличаются от методик, применяемых у взрослых пациентов? И есть ли отличия в диагностических методах, применяемых в России и за рубежом?**

— Все методы диагностики хеликобактериоза можно разделить на инвазивные, требующие эндоскопии и биопсии, и неинвазивные, не требующие их. Конечно, у детей предпочтительны неинвазивные методы. Поэтому мы в течение многих лет разрабатываем методы дыхательной диагностики. Я — один из авторов дыхательного метода, основанного на кинетической оценке концентрации аммиака в воздухе ротовой полости, — Хелик-теста. Идея возникла еще в 1990-е годы, тогда создавались дыхательные методы C13 за рубежом, а мы были очень ограничены в средствах. Может быть, это и было одним из стимулов сделать свой дешевый, но не менее информативный тест. И мы его создали!

Хелик-тест основан на свойстве хеликобактера разлагать мочевины своим ферментом уреазой, в результате чего образуются углекислота и аммиак. Аммиак легче воздуха, поэтому выделяется из желудка в ротовую полость. Когда пациент принимает раствор мочевины (в отличие от дорогих C13-тестов мы используем обычную немеченую дешевую мочевины), уровень аммиака в воздухе ротовой полости нарастает в случае, если человек инфицирован.

А способы регистрации аммиака с тех пор изменились. Когда-то использовали индикаторные трубки, результат оценивали визуально и отчасти субъективно. Сегодня разработаны считывающие регистрирующие приборы, позволяющие дать ответ быстро и объективно. При этом стоимость теста по-прежнему невысока, он доступен и может применяться как для скрининга, так и для оценки результатов терапии.

Хелик-тест применяют и у взрослых, но у детей он оптимален. В других странах подход к диагностике принципиально не отличается от нашего, но там шире используется дыхательный C13-тест, он похож на Хелик-тест методически, но требует приема меченой C13 мочевины и, конечно, стоит значительно дороже.

**— Еще одно направление Вашей научной деятельности — изучение целиакии. Эпидемиологические данные указывают на значительную ее распространенность. Каковы современные методы диагностики и принципы лечения?**

— Когда для диагностики целиакии стали применять иммунологические и морфологические методы исследования, оказалось, что это отнюдь не редкое заболевание. Часто оно имеет стертую форму течения, не дает яркой клинической картины и может носить различные «маски», что существенно затрудняет диагностику.

Распространенность целиакии в Европе — в среднем 1 : 100, в разных регионах мира она варьирует от 1 : 50 до 1 : 500. В России большие эпидемиологические исследования не проводили, но, вероятно, мы также находимся в пределах этого коридора. Диагностику целиакии проводят амбулаторно, в Санкт-Петербурге она хорошо налажена: пациент сдает кровь для определения антител к диамирированному пептиду глиадина и тканевой трансглутаминазе, возможны определение генетических маркеров DQ2 и DQ8, эндоскопическое и гистологическое исследования биоптатов двенадцатиперстной кишки. При значительном повышении концентрации антител и генетическом подтверждении целиакии эндоскопию можно не делать. При отсутствии специфического генотипа диагноз маловероятен.

Лечение целиакии сводится к пожизненному соблюдению строгой безглютеновой диеты. Соблюдая диету, ребенок нормально развивается, и ему не требуется дополнительное лечение.

**— Какие научные исследования проводятся на кафедре гастроэнтерологии, возглавляемой Вами? Какие разработки уже внедрены в практику?**

— Учитывая изменения структуры заболеваний органов пищеварения и катастрофический рост распространенности болезни Крона и язвенного колита, основное направление наших научных исследований — совершенствование диагностики и лечения этих заболеваний.

Мы продолжаем исследовать микробиоту желудка на современном молекулярно-генетическом уровне; изучаем роль пробиотиков в терапии хеликобактериоза.

Особую группу составляют дети раннего возраста с воспалительными заболеваниями кишечника. Они болеют особенно тяжело, пытаемся найти причины данного явления, поэтому изучаем иммунологический статус и генетические особенности таких пациентов.

Некоторые результаты наших исследований уже внедрены в практику, в частности, разработанные нами совместно с коллегами алгоритмы диагностики и фенотипические обос-

нования выбора терапии при воспалительных заболеваниях кишечника. Мы знакомим с нашими данными коллег из других регионов, когда они приезжают к нам на курсы повышения квалификации, а также на конференциях.

**— Есть ли возможность обмена опытом с иностранными специалистами? Какие совместные проекты Вы можете назвать?**

— Наша медицина — лишь часть мировой, мы просто обязаны быть в курсе всех тенденций, открытий, разработок, новых подходов к диагностике и лечению больных. Поэтому приходится постоянно читать иностранные журналы, а участие в международных конференциях дает возможность встречаться с ведущими специалистами мира, слушать их выступления и, конечно, делиться результатами своих исследований. В прошлом году мы проводили международную конференцию в рамках года «Россия — Греция» совместно с профессорами Афинского университета. Они посетили клинику Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, были обсуждены важные вопросы педиатрии, наметили ряд совместных исследований.

**— Расскажите, пожалуйста, о европейском обществе ESPGHAN, членом которого Вы являетесь. Какие цели и задачи стоят перед организацией? Что важно для практической деятельности врачей?**

— ESPGHAN выполняет важную работу: это и мультицентровые научные исследования, и разработка международных рекомендаций по диагностике и лечению различных заболеваний, по питанию детей, а также выпуск международного журнала по детской гастроэнтерологии. ESPGHAN действует в бедных странах Африки и Азии, оказывая медицинскую помощь детям; обучает молодых специалистов, регулярно проводит школы для них. В 2002 году я была организатором такой школы в Санкт-Петербурге, а в 2010 году сама принимала участие как лектор.

**— Что бы Вы пожелали коллегам, читателям нашего журнала?**

Постоянно повышать свой профессиональный уровень, совершенствоваться, активно заниматься научным поиском и практической медициной.

Специально для *Doctor.Ru*  
Елисина О. В.

# Helicobacter pylori и нехеликобактерная микробиота желудка

Е. А. Корниенко, Н. И. Паролова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** сравнить состав микробиоты желудка неинфицированных и инфицированных *Helicobacter pylori* детей по данным секвенирования 16S рибосомной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) и сопоставить эти результаты с морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** У 16 детей в возрасте от 10 до 17 лет с гастродуоденальной патологией в ходе планового эндоскопического исследования провели определение бактериального метагенома желудка. Четырнадцать биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и два биоптата слизистой оболочки тела желудка после предварительного выделения ДНК были исследованы методом секвенирования с парой олигонуклеотидных праймеров, специфичных для консервативных участков гена 16S рРНК на секвенаторе Life Technologies Ion Torrent с использованием чипа 318v2. Биоинформатическая обработка проведена с помощью пакета QIIME. Результаты сопоставлены с данными гистологического исследования биоптатов из того же отдела желудка. В 8 биоптатах методом секвенирования обнаружена ДНК *H. pylori*, у остальных 8 детей эта бактерия не выявлена, на основании чего дети разделены на две равные группы: 8 *H. pylori*(-) — 1-я группа, 8 *H. pylori*(+) — 2-я группа.

**Результаты.** Среди *H. pylori*(+) детей у 2 эта бактерия присутствовала в малом, а у 6 — в значительном количестве. Доминирующими типами бактерий в желудке у всех детей были *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, в меньшей степени были представлены *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*. У *H. pylori*(+) пациентов доля этой бактерии составила 64,1% всего микробиома, а среди *Proteobacteria* достигала 75–99%, количество других бактерий при этом сокращалось, а видовое разнообразие уменьшалось. У детей с малым количеством *H. pylori* нехеликобактерная микробиота по составу была практически аналогична таковой *H. pylori*(-) пациентов, другие микроорганизмы были более многочисленны и разнообразны, в том числе внутри *Proteobacteria*.

При наличии *H. pylori* признаки воспаления в слизистой оболочке были более выражены, чем при ее отсутствии (воспалительный индекс —  $9,3 \pm 1,2$  против  $5,3 \pm 0,89$ , дистрофический индекс слизистой оболочки антрального отдела —  $1,0 \pm 0,2$  против  $0,3 \pm 0,04$ , в обоих случаях  $p < 0,05$ ). У 2 детей с малым количеством *H. pylori* воспалительный индекс составил  $5,0 \pm 1,4$ , дистрофический индекс —  $0,5 \pm 0,1$ , что практически не отличается от показателей 1-й группы, но значимо ниже, чем у детей с доминированием *H. pylori* ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Микробиом желудка у детей многообразен. Инфицирование *H. pylori* подавляет другую микробиоту, сопровождается признаками воспаления слизистой оболочки, выраженность которого коррелирует с количеством *H. pylori*.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, микробиота желудка, слизистая оболочка желудка.

## Helicobacter pylori and Non-Helicobacter pylori Gastric Microbiota

Е. А. Kornienko, N. I. Parolova

St. Petersburg State Pediatric Medical University



Original  
Paper

**Study Objective:** To compare the composition of gastric microbiota in children infected with *Helicobacter pylori* and those who are not, based on data from the sequencing of 16S ribosomal ribonucleic acid (RNA), and to correlate the findings with morphological changes in gastric mucosa.

**Study Design:** This was a comparative study.

**Materials and Methods:** The bacterial gastric metagenome was studied in 16 children, aged 10 to 17, who presented with gastroduodenal disorders during routine endoscopy. After DNA extraction, fourteen antral and two gastric body mucosal biopsy specimens were sequenced, using two oligonucleotide primers specific to conserved regions of the 16S-rRNA gene. This analysis was performed on an Ion Torrent PGM (Life Technologies) sequencer using a 318v2 chip. A bioinformatic assessment was done using the QIIME pipeline. The sequencing results were correlated with the histology of biopsy specimens obtained from the same parts of the stomach. *H. pylori* DNA was detected in eight biopsy specimens by rRNA sequencing. In the other eight patients this bacterium was not found. Based on these results, the patients were divided into two equal groups: *H. pylori*-negative ( $n = 8$ , Group 1) and *H. pylori*-positive ( $n = 8$ , Group 2).

**Study Results:** Two of the *H. pylori*-positive patients had low levels and the other six had significant levels of this microorganism. The dominant gastric bacteria in all patients were *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, and *Firmicutes*, while *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, and *Fusobacteria* were less abundant. In the *H. pylori*-positive patients, *H. pylori* accounted for 64.1% of the gastric microbiome and 75–99% of the *Proteobacteria* species. This was associated with smaller quantities of other bacteria and lower species diversity.

In patients with low levels of *H. pylori*, composition of the non-*H. pylori* microbiota was almost identical to that found in *H. pylori*-negative patients; other microbes, including *Proteobacteria* species, were more abundant and diverse.

In the presence of *H. pylori* mucosal inflammation was more marked than in the absence of this microorganism (inflammatory index  $9.3 \pm 1.2$  vs.  $5.3 \pm 0.89$  and index of antral mucosal dystrophy  $1.0 \pm 0.2$  vs.  $0.3 \pm 0.04$ ;  $p < 0.05$  for both comparisons). In the two patients with low levels of *H. pylori*, the inflammatory index was  $5.0 \pm 1.4$  and the index of antral mucosal dystrophy was  $0.5 \pm 0.1$ , which was almost identical to the values in Group 1, but significantly lower than in patients with *H. pylori* dominance ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Children have a diverse gastric microbiome. *H. pylori* infection suppresses other microorganisms and is associated with mucosal inflammation, which correlates in intensity with *H. pylori* levels.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, gastric microbiota, gastric mucosa.

**В**ыделяют несколько отделов ЖКТ, отличающихся анатомически, физиологически и функционально. Следовательно, различия между микробиотой ротовой

полости, желудка, тонкой и толстой кишки неувидимы. Микроорганизмы, проникающие через рот в желудок, подвергаются в нем кислотной и ферментативной агрессии,

Корниенко Елена Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru

Паролова Наталья Ивановна — к. м. н., доцент кафедры гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. E-mail: parolova@rambler.ru



испытывают воздействие перистальтики и пищевых субстратов. Благодаря агрессивной среде с низким pH желудок долгое время считали почти стерильным органом.

Однако еще до открытия *Helicobacter pylori* в журнале *Lancet* в 1981 г. были опубликованы сообщения о довольно большом количестве кислотоустойчивых бактерий, обнаруженных в желудке, среди которых *Streptococcus*, *Neisseria* и *Lactobacillus*. Их присутствие не вызвало удивления, поскольку в желудок попадают проглоченные со слюной бактерии из ротовой полости, возможен также рефлюкс из двенадцатиперстной кишки, и эти микроорганизмы сочли транзитной микрофлорой. Тем не менее открытие в 1983 г. *H. pylori* кардинально изменило взгляд на микробиологию желудка и показало, что существуют микроорганизмы, приспособленные не только к выживанию в кислой среде, но и колонизирующие именно этот отдел ЖКТ.

*H. pylori* — наиболее хорошо изученный обитатель желудка. Благодаря высокой уреазной активности эти бактерии гидролизуют мочевину с образованием аммиака, который защелачивает окружающее пространство, создавая благоприятные условия для выживания микроорганизмов. Повышение pH снижает вязкость слизистого слоя, покрывающего покровно-ямочный эпителий желудка, и облегчает продвижение бактерий внутри этого слоя [1]. *H. pylori* обладает способностью к адгезии к поверхности эпителия и повреждает его. Однако большинство бактерий обитают в слизистом слое [2], нарушая структуру муцина, особенно MUC5AC, доминирующего в слизистом слое желудка, и ослабляют защитный барьер.

Патогенная роль *H. pylori* в развитии хронического гастрита доказана экспериментально и подтверждена тремя постулатами Коха. Несмотря на отсутствие клинических симптомов у большинства инфицированных, морфологические признаки хронического гастрита обнаруживают практически у всех *H. pylori*(+) пациентов [3]. Примерно у 10–20% больных *H. pylori*-ассоциированным гастритом в дальнейшем развивается язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, у 1–2% — рак желудка, реже — MALT-ома желудка [4].

Невзирая на активное выявление и лечение, инфекция *H. pylori* остается наиболее распространенной на Земле, этой бактерией заражены примерно 40% всего населения планеты. За 30 лет, прошедших с момента открытия хеликобактериоза, частота его встречаемости в развитых странах существенно снизилась, но в некоторых развивающихся странах число инфицированных по-прежнему высоко. Риск заражения связан прежде всего с низким социально-экономическим статусом и уровнем образования, скученностью проживания, пребыванием в закрытых коллективах.

Обычно после инфицирования *H. pylori* становится абсолютно доминирующей бактерией в желудке. Однако оказалось, что в желудке обитают и другие микроорганизмы.

Как известно, pH в просвете желудка составляет 1,5–2,0, но слой слизи, покрывающий желудок изнутри, формирует защитный барьер на поверхности эпителия. Благодаря секреции бикарбонатов и муцина поверхностным эпителием желудка слой слизи создает градиент концентрации ионов водорода между полостью желудка и поверхностью эпителия. В пристеночных слоях слизистого слоя pH приближается к нейтральным значениям, что позволяет некоторым микроорганизмам, помимо *H. pylori*, обитать там. Гистологическими методами в слое слизи обнаружены различные бактерии [5], некоторые выделены даже из желудочного сока [6, 7]. Однако количество микроорганизмов в желудке значительно

уступает таковому и в ротовой полости, и в кишечнике: оно насчитывает  $10^{2-4}$  КОЕ/мл, в то время как в толстой кишке микробное число достигает  $10^{12-14}$  КОЕ/мл.

Как показали микробиологические исследования, в желудке присутствуют в основном бактерии, свойственные ротовой полости и респираторному тракту, но могут быть и представители кишечной микрофлоры. Это подтверждает, что основной путь колонизации желудка соответствует направлению продвижения пищевого комка (сверху вниз), но возможно поступление бактерий из нижележащих отделов ретроградно, вероятно, вследствие дуоденогастрального рефлюкса. Из желудка здоровых людей выделены и культивированы *Protonibacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* и *Staphylococcus* [8].

К сожалению, возможности бактериологического метода весьма ограничены, и полная комплексная оценка микробиоты с его помощью недостижима, поскольку более 80% микроорганизмов пока не поддаются культивированию. Современные молекулярно-генетические методы исследования, основанные на амплификации бактериальных генов 16S рибосомной РНК (pPHK), такие как флуоресцентная гибридизация *in situ*, *dot-blot* гибридизация, электрофорез с температурным или денатурирующим градиентом в геле, клонирование и секвенирование, позволили получить более полную информацию о представителях микрофлоры желудка.

Оказалось, что микробиота желудка значительно более разнообразна, чем представляли ранее: в нескольких современных исследованиях идентифицированы более 200 бактериальных флотипов. Несмотря на агрессивные условия среды, в желудке обнаружены представители 7–13 главных типов бактерий, свойственных и другим отделам ЖКТ, в числе которых 5 основных: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* [9]. У здоровых людей, не инфицированных *H. pylori*, наиболее многочисленны *Proteobacteria*, *Streptococcus* и *Prevotella* [10]. Даже у недоношенных детей на первой неделе жизни бактериальный состав желудочного сока представлен *Firmicutes*, *Tenericutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*, причем количество последних неуклонно нарастает в последующие недели, делая *Proteobacteria* доминирующим бактериальным типом к концу первого месяца жизни [11].

Пока неизвестно, способны ли другие бактерии, выявленные в желудке, проникать в слизистый слой, адгезироваться к поверхности желудочного эпителия и взаимодействовать с иммунной системой хозяина, подобно *H. pylori*. Изучение бактериального состава выделенного желудочного сока непоказательно, так как обнаруженные в нем микроорганизмы могут быть транзитными. Согласно результатам сравнительного исследования просветной и пристеночной микробиоты желудка, в желудочном соке доминируют *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*, а в биоптатах слизистой оболочки наиболее многочисленны типы бактерий — *Proteobacteria* и *Firmicutes* [10]. Транзитная микрофлора способна образовывать лишь недолго существующие мелкие колонии, не проникая вглубь и не колонизируя надолго слизистую оболочку желудка. Транзитные бактерии не взаимодействуют в течение длительного времени с организмом хозяина, в частности с его иммунной системой, поэтому не имеют такого же физиологического или патофизиологического значения, как резидентные [12].

Анализируя пробы желудочного сока и биоптаты 12 здоровых людей с помощью бактериологического исследования и пиросеквенирования, S. Delgado и соавт. [8] обнаружили, что в желудке наиболее многочисленны микроорганизмы

родов *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Lactobacillus*. Несмотря на исследования желудочной микробиоты у представителей генетически различных популяций (американских негров, испанцев, китайцев и европейцев), авторы отметили удивительное сходство состава микрофлоры на уровне типов и родов при его значительном индивидуальном разнообразии.

Е. М. Вик и соавт. [10] впервые изучили последовательности 16S рДНК в биоптатах слизистой оболочки желудка 23 взрослых пациентов, направленных на эндоскопию. Они установили, что среди представителей желудочного бактериального сообщества доминируют пять основных типов: *Proteobacteria* (952 клона, 32 филотипа, в том числе 3 ранее не описанных); *Firmicutes* (464 клона, 36 филотипов, в том числе 2 ранее не описанных); *Bacteroidetes* (193 клона, 35 филотипов, 5 ранее не описанных); *Actinobacteria* (164 клона, 12 филотипов, 1 ранее не описан) и *Fusobacteria* (56 клонов, 10 филотипов, 1 ранее не описан). Остальные желудочные последовательности 16S рДНК могут быть отнесены к *Deferribacteres* и *Deinococcus*. Тринадцать (10,2%) обнаруженных в желудках бактериальных филотипов, включающих 24 клона, ранее не описаны. Из 128 филотипов, выявленных в этом исследовании, 64 (50%) относились к ранее не культивируемым бактериям. Из них 43 (67,2%) были ранее обнаружены в ротовой полости людей, что подтверждает вероятность формирования микробиома желудка не как абсолютно изолированного сообщества, а как физиологически связанного с соседними органами и пополняемого при поступлении содержимого в основном вышележащих отделов ЖКТ. Среди ранее не культивируемых микроорганизмов в желудке выявлены *Caulobacter*, *Actinobacillus*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Gemella*, *Leptotrichia*, *Porphyromonas*, *Capnocytophaga*, *TM7*, *Flexistipes*, *Deinococcus*.

В данном исследовании *H. pylori* была единственной бактерией рода *Helicobacter* и представляла наиболее многочисленный вид. Будучи обнаружена у 19 из 23 пациентов, *H. pylori* составляла 42% всей совокупности последовательностей (777 клонов). Тем не менее только у 12 из 19 больных *H. pylori* была диагностирована с помощью общепринятых методов (гистологически, бактериологически, 13С-уреазным дыхательным тестом). У всех этих 12 пациентов она доминировала, ее доля — в среднем 72% всех обнаруженных клонов, в то время как у 7 пациентов *H. pylori* была выявлена только секвенированием, но не обычными методами и не преобладала, составляя всего 11% всех бактериальных клонов.

Вероятно, незначительная степень обсемененности *H. pylori* и стала причиной ложноотрицательных результатов диагностики этого вида бактерий традиционными методами. У 4 больных *H. pylori* не обнаружена ни при секвенировании по 16S рДНК, ни традиционными методами, то есть эти пациенты были *H. pylori*(-). Несколько реже, чем *Helicobacter*, в желудочном микробиоме встречались бактерии родов *Streptococcus* (299 клонов) и *Prevotella* (139 клонов).

Максимальное богатство видов в микрофлоре желудка обнаружено у *H. pylori*(-) пациентов (138,8 ± 66,3), у них же выше индекс разнообразия Шеннона — 3,1. У *H. pylori*-инфицированных больных отмечено уменьшение видового богатства (81,2 ± 15,1) и индекса разнообразия Шеннона (1,6). У *H. pylori*(+) пациентов продемонстрировано значительное уменьшение числа видов бактерий, кроме *Proteobacteria*, особенно снижалось количество *Bacteroidetes*. Если исключить *H. pylori*, то распределение и относительное число нехеликобактерных филотипов статистически значимо не отличалось у *H. pylori*(+) и *H. pylori*(-) пациентов. Сравнение состава микробиоты антрального отдела и тела желудка не показало

статистически значимых отличий. В целом, микрофлора желудка характеризовалась значительной индивидуальной вариабельностью, свойственной и микрофлоре других отделов ЖКТ.

Информация о микробиоте желудка у детей пока очень ограничена. S. Kato и соавт. [13] сравнили микрофлору биоптатов слизистой оболочки желудка 10 детей и 10 взрослых с симптомами желудочной диспепсии, по 5 *H. pylori*(+) и 5 *H. pylori*(-) пациентов в каждой группе. *H. pylori* определяли на основании результатов бактериологического исследования и ПЦР в реальном времени. Нехеликобактерная микробиота обнаружена в биоптатах всех взрослых и лишь 10% детей (p < 0,001). Состав нехеликобактерной мукозной микробиоты взрослых практически не зависел от присутствия *H. pylori* (p = 0,056). Однако эти результаты можно подвергнуть сомнению в связи с недостаточными возможностями использованных авторами методов.

**Цель данного исследования:** сравнить состав микробиоты желудка неинфицированных и инфицированных *H. pylori* детей по данным секвенирования 16S рДНК и сопоставить эти результаты с морфологическими изменениями слизистой оболочки желудка.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы впервые в 2016 г. провели определение бактериального метагенома желудка 16 детей в возрасте от 10 до 17 лет с гастродуоденальной патологией. Четырнадцать биоптатов слизистой оболочки антрального отдела и два биоптата слизистой оболочки тела желудка после предварительного выделения ДНК (научно-исследовательская лаборатория «Диагностика», Санкт-Петербург) изучили методом секвенирования фрагмента гена 16S рДНК с парой олигонуклеотидных праймеров, специфичных для консервативных участков гена 16S рДНК, на секвенаторе Life Technologies Ion Torrent с использованием чипа 318v2. Исследование проводили в Ресурсном центре Санкт-Петербургского государственного университета (заведующий — д. б. н. П. В. Зыков). Биоинформатическая обработка проведена с применением пакета QIIME. Эндоскопическое обследование больных с взятием биоптатов и их гистологическим исследованием выполняли в ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга. Детей с подозрением на хроническую гастродуоденальную патологию направляли на фиброэзофагогастродуоденоскопию в ходе планового обследования.

В 8 биоптатах методом секвенирования обнаружена ДНК *H. pylori*, у остальных 8 детей эта бактерия не выявлена, на основании чего дети разделены на две равные группы: 8 *H. pylori*(-) — 1-я группа, 8 *H. pylori*(+) — 2-я группа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 7 for Windows. Рассчитывали средние значения признака (M), стандартные ошибки среднего признака (m). Для оценки достоверности отличий применяли критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Интересно отметить, что у 5 из 8 детей 1-й группы *H. pylori* обнаружена гистологическим методом (окраска азур-эозином), но по данным секвенирования геном *H. pylori* в желудочном микробиоме этих больных не определен. При оценке гистологической картины описанных образцов привлекало внимание присутствие в биоптатах преимущественно или исключительно кокковых форм бактерий. Мы расценили этот факт как ложноположительный результат гистологического

исследования, поэтому участники с такими биоптатами тоже были отнесены к 1-й группе со статусом *H. pylori*(-). Среди 8 *H. pylori*(+) пациентов 2-й группы, статус которых доказан секвенированием, у 6 больных геном *H. pylori* существенно доминировал не только среди других микроорганизмов, но и среди всех *Proteobacteria*, у остальных 2 детей *H. pylori* присутствовала в небольшом количестве (подгруппа 2а). Состав микробиома обследованных детей представлен на рисунке 1.

По данным секвенирования 16s рРНК, в желудке детей с гастродуоденальной патологией доминировали бактерии типов *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, в меньшей степени были представлены *Actinobacteria*, *Cyanobacteria*, *Fusobacteria*. У всех детей, независимо от *H. pylori*-статуса, преобладали представители *Proteobacteria*. Однако в случае доминирования *H. pylori* составляла в среднем 64,1% всего микробиома, достигая 75–99% *Proteobacteria* (рис. 2), количество клонов других бактерий при этом значительно сокращалось, а видовое разнообразие уменьшалось.

Рис. 1. Состав микробиоты желудка обследованных детей по данным секвенирования 16s рибосомной РНК

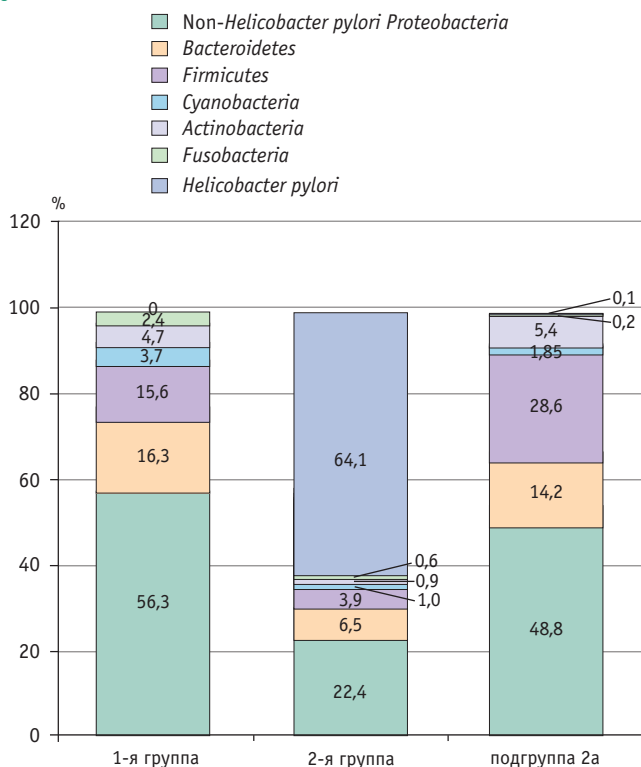
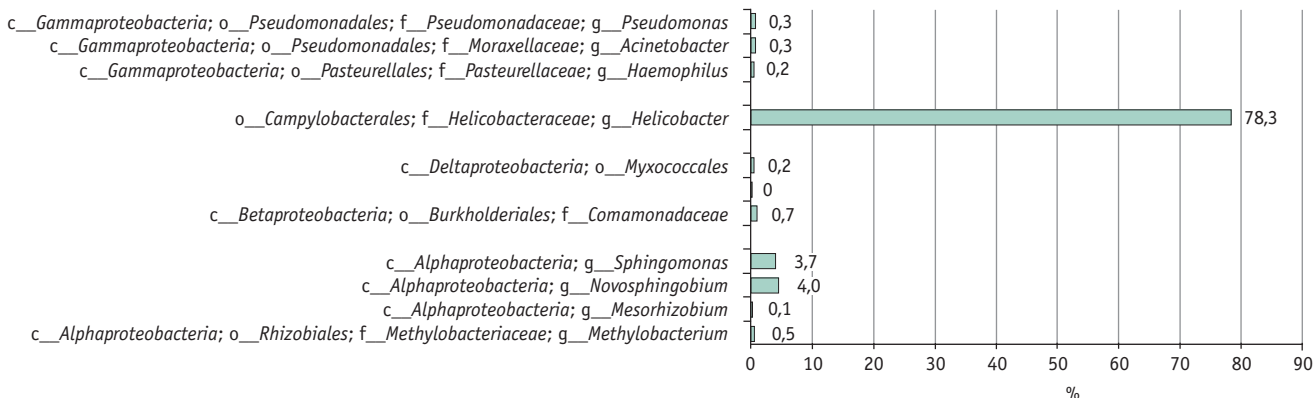


Рис. 2. Состав микробиоты желудка ребенка с доминированием *Helicobacter pylori* в микробиоме



У детей с небольшим представителем *H. pylori* состав нехеликобактерной микробиоты был практически аналогичен таковому в 1-й группе, другая микрофлора была более многочисленна и разнообразна, в том числе внутри *Proteobacteria* (рис. 3).

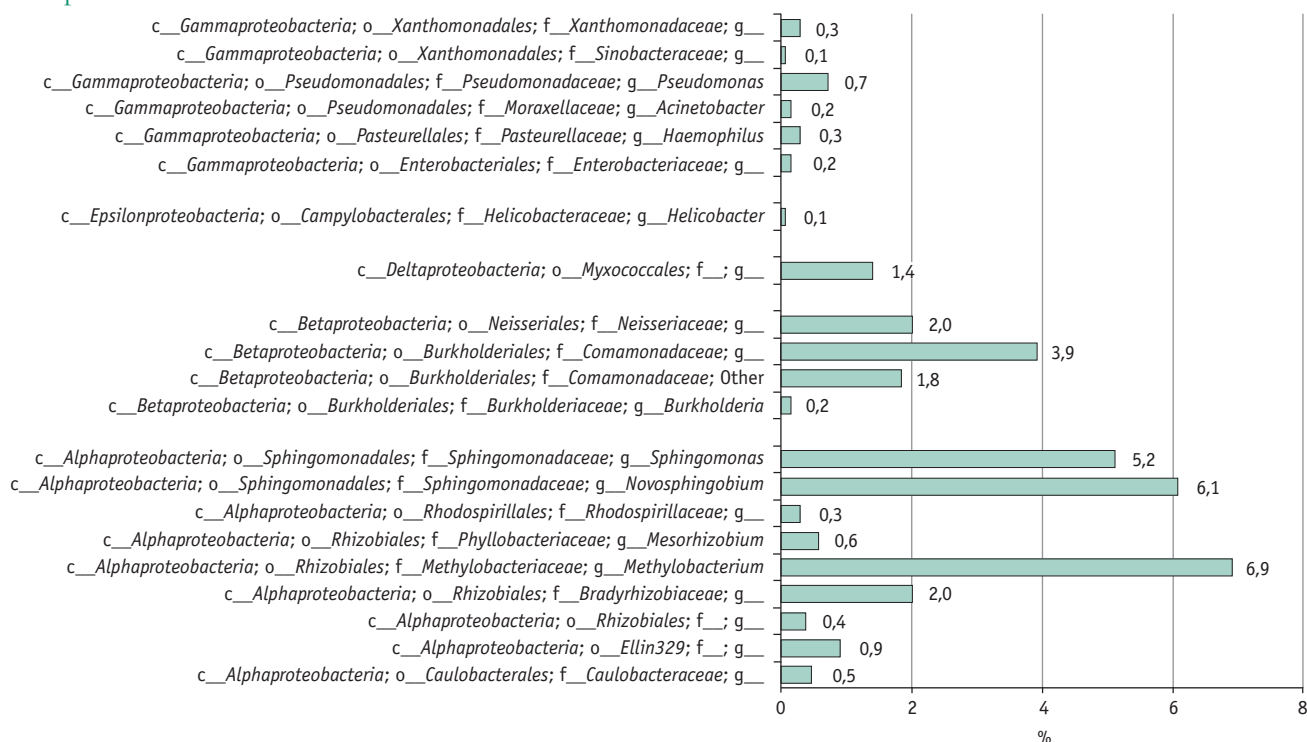
С помощью эндоскопического исследования у 50% *H. pylori*(-) детей выявлен распространенный поверхностный гастрит, у 37,5% — нодулярный антральный, у 12,5% — эрозивный пангастрит. По данным гистологического исследования, у больных этой группы наблюдали хроническое воспаление умеренной степени выраженности, низкой активности. Средний воспалительный индекс по группе составил  $5,3 \pm 0,89$ . Дистрофический индекс слизистой оболочки антрального отдела в 1-й группе —  $0,3 \pm 0,04$ .

У 5 из 6 детей 2-й группы с доминированием *H. pylori* эндоскопически преобладал нодулярный антральный гастрит и только в одном случае — поверхностный гастрит, у всех детей наблюдали поверхностный дуоденит. Гистологически во всех биоптатах этих больных отмечены более выраженные, чем в 1-й группе, признаки хронического воспаления. Плотность воспалительного инфильтрата, количество эозинофилов и нейтрофилов в 2-й группе были максимальными. Воспалительный индекс в среднем по группе составил  $9,3 \pm 1,2$ , что статистически значимо выше, чем в 1-й группе ( $p < 0,05$ ); дистрофический индекс —  $1,0 \pm 0,2$ , что также статистически значимо превышало аналогичный показатель в 1-й группе ( $p < 0,05$ ).

У 33% детей 2-й группы выявлены лимфоидные фолликулы с активными центрами размножения, в 50% случаев зафиксирован фиброз стромы. Гистологически преобладала 1-я степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка (83%), у 17% наблюдали 2-ю степень обсемененности, во всех биоптатах доминировали вегетативные формы бактерий.

У 2 из 8 больных (подгруппа 2а) *H. pylori* была обнаружена с помощью секвенирования, но не доминировала и составила всего 0,1% всех бактериальных клонов; преобладали другие виды *Proteobacteria*. При эндоскопии у одного из этих детей отмечен распространенный поверхностный гастрит в сочетании с поверхностным дуоденитом, у другого выявлен изолированный эрозивный антральный гастрит. По данным морфологического исследования, хроническое воспаление слабо выражено, низкой активности. Средний воспалительный индекс составил  $5,0 \pm 1,4$ , дистрофический индекс —  $0,5 \pm 0,1$ , что практически не отличается от показателей 1-й группы, но статистически значимо ниже, чем у детей с доминированием *H. pylori* ( $p < 0,05$ ).

Рис. 3. Состав микробиоты желудка ребенка с незначительным представительством *Helicobacter pylori* в микробиоме



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что у большинства *H. pylori*-инфицированных детей состав микробиоты желудка существенно изменен: доминирует *H. pylori*, количество представителей основных типов других бактерий в желудке уменьшено, микрофлора менее разнообразна. Эти явления сопровождаются большей активностью воспаления и более выраженными дистрофическими изменениями слизистой оболочки желудка. У детей с незначительным представительством *H. pylori* в желудке сохраняется более разнообразная и многочисленная микробиота, состав

которой не отличается от микрофлоры *H. pylori*(-) пациентов. При этом характерно воспаление низкой степени активности, дистрофические изменения не выражены.

Возможно, пациенты подгруппы 2а были инфицированы *H. pylori* лишь недавно, поэтому микробиом желудка в целом еще не успел измениться, а патологические изменения слизистой оболочки еще незначительны. Косвенно в пользу данного предположения свидетельствует отсутствие у этих больных фиброза стромы, указывающего на длительность процесса и выявленного у всех больных с доминированием *H. pylori*.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Celli J. P., Turner B. S., Afdhal N. H., Keates S., Ghiran I., Kelly C. P. et al. *Helicobacter pylori* moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106(34): 14321–6.
2. Falk P. G., Syder A. J., Guruge J. L., Kirschner D., Blaser M. J., Gordon J. I. Theoretical and experimental approaches for studying factors defining the *Helicobacter pylori*-host relationship. *Trends Microbiol.* 2000; 8(7): 321–9.
3. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E. M., Miura S. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015; 64(9): 1353–67.
4. Kusters J. G., van Vliet A. H., Kuipers E. J. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006; 19(3): 449–90.
5. Sanduleanu S., Jonkers D., De Bruine A., Hameeteman W., Stockbrügger R. W. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15(3): 379–88.
6. Delgado S., Suárez A., Mayo B. Identification, typing and characterisation of *Propionibacterium* strains from healthy mucosa of the human stomach. *Int. J. Food Microbiol.* 2011; 149(1): 65–72.

7. Ryan K. A., Jayaraman T., Daly P., Canchaya C., Curran S., Fang F. et al. Isolation of lactobacilli with probiotic properties from the human stomach. *Lett. Appl. Microbiol.* 2008; 47(4): 269–74.
8. Delgado S., Cabrera-Rubio R., Mira A., Suárez A., Mayo B. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. *Microb. Ecol.* 2013; 65(3): 763–72.
9. Wang L. L., Yu X. J., Zhan S. H., Jia S. J., Tian Z. B., Dong Q. J. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(17): 4948–52.
10. Bik E. M., Eckburg P. B., Gill S. R., Nelson K. E., Purdom E. A., Francois F. et al. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(3): 732–7.
11. Milisavljevic V., Garg M., Vuletic I., Miller J. F., Kim L., Cunningham T. D. et al. Prospective assessment of the gas-troesophageal microbiome in VLBW neonates. *BMC Pediatr.* 2013; 13: 49.
12. Nardone G., Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach disease? *UEG J.* 2015; 3(3): 255–60.
13. Kato S., Fujimura S., Kimura K., Nishio T., Hamada S., Minoura T. et al. Non-*Helicobacter* bacterial flora rarely develops in the gastric mucosal layer of children. *Dig Dis Sci.* 2006; 51(4): 641–6. **D**

Библиографическая ссылка:

Корниенко Е. А., Паролова Н. И. *Helicobacter pylori* и нехеликобактерная микробиота желудка // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 7–11.

Citation format for this article:

Kornienko E. A., Parolova N. I. *Helicobacter pylori* and Non-*Helicobacter pylori* Gastric Microbiota. *Doctor.Ru.* 2017; 12(141): 7–11.



# Астенические проявления у детей с хроническим гастритом, инфицированных CagA-положительными и CagA-негативными штаммами *Helicobacter pylori*

Ю. Ф. Лобанов<sup>1</sup>, Д. Ю. Латышев<sup>1</sup>, К. Г. Печкина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup> Детская городская больница № 1, г. Барнаул

**Цель исследования:** изучить выраженность симптомов астении и оценить показатели качества жизни у детей школьного возраста, страдающих хроническим гастритом, ассоциированным с CagA-положительными штаммами *Helicobacter pylori*.

**Дизайн:** простое сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 90 детей школьного возраста с хроническим гастритом. Все пациенты разделены на три группы: 1-я — инфицированные CagA-положительными штаммами *H. pylori*; 2-я — инфицированные CagA-негативными штаммами *H. pylori*; 3-я — страдающие гастритом, не ассоциированным с *H. pylori*. Для оценки выраженности симптомов астении и степени их влияния на жизнь участников использовали опросник M. D. Anderson Symptom Inventory. Качество жизни оценивали при помощи общего опросника Pediatric Quality of Life.

**Результаты.** Для детей с хроническим гастритом, инфицированных *H. pylori*, особенно цитотоксическими CagA-положительными штаммами, была характерна большая выраженность астеновегетативных симптомов, чем для неинфицированных пациентов. Обнаруженные астенические проявления вели к более выраженному снижению качества жизни пациентов, инфицированных *H. pylori*, особенно по шкалам, связанным с психосоциальным функционированием.

**Заключение.** В патогенезе астенических симптомов у детей, страдающих хроническим гастритом, наряду с другими факторами может играть роль инфицирование CagA-положительными штаммами *H. pylori*.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, астения, дети, *Helicobacter pylori*.



## Manifestations of Asthenia in Children with Chronic Gastritis Associated with CagA-Positive or CagA-Negative *Helicobacter pylori* Infection

Yu. F. Lobanov<sup>1</sup>, D. Yu. Latyshev<sup>1</sup>, K. G. Pechkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Altai State Medical University, Barnaul

<sup>2</sup> City Pediatric Hospital No. 1, Barnaul

**Study Objective:** To study the intensity of asthenic symptoms and assess quality-of-life parameters in school-age children with chronic gastritis associated with CagA-positive *Helicobacter pylori* infection.

**Study Design:** This was a single comparative study.

**Materials and Methods:** Ninety school-age children with chronic gastritis took part in the study. The patients were classified into three groups: Group 1 included patients infected with CagA-positive *H. pylori* strains; Group 2 consisted of patients infected with CagA-negative *H. pylori* strains; and Group 3 was made up of patients with chronic gastritis not associated with *H. pylori*. The intensity of asthenic symptoms and their impact on patients' lives were assessed using the M. D. Anderson Symptom Inventory. Quality of life was assessed using the Pediatric Quality of Life Inventory.

**Study Results:** In patients with *H. pylori* chronic gastritis, especially in cases caused by cytotoxic CagA-positive strains, asthenia and autonomic dysfunction were more pronounced than in non-infected patients. These manifestations of asthenia led to a more significant reduction in quality of life for patients infected with *H. pylori*, which was especially evident when assessed on scales measuring psychosocial functioning.

**Conclusion:** Along with other factors, infection with CagA-positive strains of *H. pylori* may play a role in the pathogenesis of asthenia in children with chronic gastritis.

**Keywords:** chronic gastritis, asthenia, children, *Helicobacter pylori*.

Инфекция *Helicobacter pylori*, вызывая хронический воспалительный процесс в желудке, сопровождающийся выработкой цитокинов и сигнальных молекул, активацией провоспалительных белков и способствующий соматическим мутациям, приводит не только к местным, но и к системным изменениям, влияет на другие органы и системы [1, 2]. На основании результатов многочисленных исследований можно предполагать значение инфекции *H. pylori* в развитии болезней вне пищеварительного тракта [3–5]. В генезе некоторых внепищеварительных расстройств роль этих бактерий установлена, другие заболевания лишь

отчасти связаны с *H. pylori*, при третьих причинно-следственная связь предполагается, но научные данные противоречивы и требуют дальнейшего уточнения.

Как правило, внежелудочные проявления развиваются спустя годы после возникновения *H. pylori*-ассоциированного гастрита, они могут сосуществовать с ним, но иногда становятся отдельными последствиями инфекции. Тяжесть проявлений инфекции *H. pylori* вне ЖКТ не соответствует степени выраженности гастроудоденальной патологии: в большинстве случаев при внежелудочных проявлениях регистрируют хронический гастрит довольно низкой активности,

Латышев Дмитрий Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656015, г. Барнаул, ул. Дёповская, д. 17. E-mail: ldy2014@mail.ru

Лобанов Юрий Федорович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 656015, г. Барнаул, ул. Дёповская, д. 17. E-mail: red2@agmu.ru

Печкина Ксения Геннадьевна — к. м. н., врач-ординатор гастроэнтерологического отделения КГБУЗ «ДГБ № 1». 656015, г. Барнаул, ул. Дёповская, д. 17. E-mail: pec-kseniya@yandex.ru

но распространенной локализации с вовлечением тела желудка [6]. Доказанное внежелудочное действие *H. pylori* включает идиопатическую анемию и тромбоцитопеническую пурпуру у взрослых больных. Обсуждают роль микроорганизмов в развитии хронической крапивницы и сердечно-сосудистой патологии. Предполагают и протективный эффект *H. pylori*, например в отношении ожирения, бронхиальной астмы.

Как известно, хроническое воспаление у больных гастритом может стать индуктором развития астенических и астеновегетативных симптомов. Так, М. М. Гурова и соавт. наблюдали проявления астенического синдрома: слабость, психическую истощаемость, нарушения сна и головные боли у 100% детей с хроническим гастритом в период обострения [7]. По данным В. В. Дмитрачкова, проявления астеноневротического синдрома отмечены у 45,5% детей с язвенной болезнью [8]. Применив модифицированный тест М. Люшара, тот же автор показал, что у пациентов с язвенной болезнью чаще определяются признаки астении дезадаптации, среди них статистически значимо выше склонность к беспокойству, усталости и тревоге, внутренней напряженности, а также неуверенность в собственных силах [9].

Как известно, астения — психопатологическое состояние, характеризующееся слабостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью и нарушениями сна [10, 11]. Астенический синдром может быть соматогенным (вторичным, или симптоматическим, органическим) либо психогенным (функциональным, первичным, или «ядерным») [12]. Как правило, в педиатрической практике принято говорить об астеновегетативном синдроме, подчеркивая сочетания астенических проявлений и симптомов вегетативной дисфункции у пациентов с хроническим соматическим заболеванием. В свою очередь, астенические расстройства могут значительно снижать работоспособность больных, нарушать их привычный образ жизни, а иногда выступать в качестве фона, на котором формируются другие, более тяжелые соматические или психические нарушения.

В терапевтической практике астеновегетативные проявления оценивают с помощью разных инструментов, в том числе шкал опроса астенических состояний. В педиатрии для этой цели наиболее часто используют опросник Вейна, шкалы тревожности для детей (The Children's Form of Manifest Anxiety Scale) или опросники по симптомам, предложенные авторами исследований [13]. В последнее время для комплексной оценки пациентов на основе их субъективной самооценки обычно применяют опросники по качеству жизни.

Традиционно в качестве этиологических факторов астении рассматривают психосоциальные, инфекционно-иммунные, метаболические и нейрогормональные изменения. Патогенез развития данного симптомокомплекса у больных соматическими заболеваниями чаще связывают со стойкими метаболическими нарушениями и хронической интоксикацией. Несмотря на большое количество работ, посвященных проявлениям астении у детей с хроническим гастритом и другим воспалительными поражениями верхних отделов пищеварительного тракта, патогенетические механизмы данных взаимосвязей не раскрыты. Не изучено возможное влияние выраженности и активности воспалительных изменений, роль инфекции *H. pylori* в этом процессе.

Исследуя психоземotionalный статус подростков с разными вариантами хронического гастрита (поверхностным, эрозивным, гипертрофическим), О. Б. Афиногенова и соавт. показали, что высокую личностную тревожность (по опроснику Спилбергера — Ханина) парадоксально наблюдали

у детей с поверхностными вариантами гастрита. Авторы связывают это с более длительным течением данной формы гастрита до момента обращения за медицинской помощью [14]. По сведениям Е. М. Никофоровой и соавт., высокая частота (68%) астеновегетативных появлений у больных субатрофическим гастритом превышает даже частоту болевого синдрома в данной группе (60%), но другие варианты гастрита не исследованы [15].

В последнее время получила признание концепция функциональных заболеваний, связывающая клинические проявления у больных с поражением верхних отделов пищеварительного тракта в системе взаимодействия «мозг — кишечник». Однако эта гипотеза в большей мере объясняет возникновение таких внекишечных жалоб, как головные боли и фибромиалгии, чем собственно астенических симптомов. Тем не менее нельзя отрицать и влияние органических изменений на формирование астенического симптомокомплекса у пациентов с хроническим гастритом. Так, изучая хроническую интоксикацию у детей с хеликобактерным гастритом в период обострения, М. М. Гурова и соавт. обнаружили статически значимое повышение концентрации токсичных микроэлементов (мышьяка, никеля, ртути, свинца) и значительное снижение уровней микроэлементов, обеспечивающих жизненно важные процессы в организме (меди, марганца, селена), по сравнению со здоровыми детьми [16].

В связи с этим особый интерес представляет влияние инфицирования *SagA*-позитивными штаммами *H. pylori* на выраженность воспалительного процесса и развитие эндогенной интоксикации у больных хроническим гастритом [17]. *SagA*-позитивные штаммы *H. pylori* впервые описаны в 1993 г. А. Covacci и соавт. [18]. *SagA*-антиген определен как 128 kDa иммунодоминантный белок, выявляемый у штаммов хеликобактерий, проявлявших цитотоксические свойства, в связи с чем ген, кодирующий данный антиген, получил название cytotoxin-associated gene A (*SagA*). Данный цитотоксин участвует в ремоделировании тканей, ангиогенезе, язвообразовании, развитии атрофии, процессе деградаци и разрушении межклеточного матрикса и базальной мембраны, опухолевой инвазии и метастазировании, индукции комплекса uPA (urokinase-type plasminogen activator) и uPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor) в раковые клетки в желудке, стимуляции выработки ИЛ-8, способствует повышению активности антрального гастрита.

В связи с возможным влиянием *SagA*-позитивных штаммов *H. pylori* на развитие хронической интоксикации, а в последующем астенического синдрома представляет интерес работа А. В. Налетова, в которой показано, что инфицирование цитотоксическими штаммами *H. pylori* с генотипом *sagA* + *vacAs1m1* ассоциировано с более значительным накоплением молекул средней массы, что приводит к развитию эндогенной интоксикации [19]. Литературных сведений о влиянии инфицирования цитотоксическими штаммами на выраженность астеновегетативных проявлений у больных хроническим гастритом не обнаружено.

**Цель исследования:** изучить выраженность симптомов астении и оценить показатели качества жизни у детей школьного возраста, страдающих хроническим гастритом, ассоциированным с *SagA*-позитивными штаммами *H. pylori*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 90 детей в возрасте от 7 до 15 лет на базе Городской больницы № 1 г. Барнаула (2012–2014 гг.),

впервые направленные на стационарное обследование, с болями в животе и диспепсическими симптомами, у которых при дальнейшем исследовании эндоскопическим и гистологическим методами подтвержден диагноз хронического гастрита.

Проведено комплексное гастроэнтерологическое исследование согласно отраслевым стандартам, включающее обязательную фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) с забором и последующим гистологическим исследованием биоптатов антрального отдела желудка. После этого в соответствии с целями исследования все больные были разделены на три группы: 1-я — 32 ребенка с положительными результатами гистологического исследования и теста определения антител к *CagA H. pylori*; 2-я — 28 детей с положительными результатами гистологического исследования и отрицательным результатом определения антител к *CagA H. pylori*; 3-я — 30 детей с отрицательными результатами гистологического исследования и теста определения антител к *CagA H. pylori*.

Иммунологическое исследование проводили методом иммуноферментного анализа с помощью наборов для выявления суммарных антител к *CagA H. pylori* (производитель — ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск).

Для оценки выраженности симптомов и степени их влияния на жизнь участников использовали опросник M. D. Anderson Symptom Inventory (MDASI), ранее адаптированный в России для определения выраженности астенических проявлений у детей с хроническими заболеваниями. Он включает 13 вопросов, оценивающих выраженность таких симптомов, как боль, слабость, тошнота, нарушение сна, чувство подавленности, одышка, снижение памяти, снижение аппетита, сонливость, ощущение сухости во рту, чувство печали, рвота и ощущение онемения или покалывания. Модификация касалась первого вопроса, где уточняли выраженность именно абдоминальной боли.

Качество жизни оценивали при помощи общего опросника Pediatric Quality of Life. Применяли его варианты для детей 8–12 лет и 13–18 лет. Данный опросник содержит 23 вопроса, объединенных в следующие шкалы:

- физическая активность (8 вопросов);
- эмоциональная активность (5 вопросов);
- социальная активность (5 вопросов);
- жизнь в школе (3 или 5 вопросов в зависимости от возраста детей).

Ответы на вопросы представлены в виде шкал Ликерта: горизонтально расположенных вариантов, каждому из которых соответствует цифра. После шкалирования результаты оценки по каждой из 4 шкал опросника выражают в баллах от 0 до 100.

Статистическая обработка результатов исследования проведена при помощи программы «Биостат 4.0». Рассчитывали критерии Фишера и Манна — Уитни, результаты менее 0,05 расценивали как статистически значимые.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе оценивали различия особенностей слизистой оболочки желудка среди больных, инфицированных различными штаммами *H. pylori*. У всех пациентов при проведении ФГДС забраны от 1 до 3 биоптатов, во всех случаях получено гистологическое подтверждение диагноза. Сравнение проведено среди пациентов, у которых забрали не менее трех биоптатов.

Установлено, что при инфицировании *CagA*-положительными штаммами характерен умеренно выраженный слабоактив-

ный гастрит. У этих пациентов также несколько чаще отмечена умеренная и высокая степень обсеменения *H. pylori* по сравнению с пациентами 2-й группы (30,0% и 12,5% соответственно,  $p = 0,257$ , различия статистически незначимы). Слабо выраженный гастрит с низкой активностью и малой степенью обсеменения чаще регистрировали у участников, инфицированных *CagA*-негативными штаммами. Атрофические изменения встречались у больных, инфицированных и *CagA*-положительными, и *CagA*-негативными штаммами, однако отмечена тенденция к преобладанию атрофических изменений среди больных, инфицированных *CagA*-негативными штаммами (табл. 1).

Особенности клинического течения хронического гастрита у пациентов, инфицированных разными штаммами *H. pylori*, и неинфицированных больных статистически значимо не отличались. Ведущим был болевой синдром, среди диспепсических проявлений преобладали тошнота и различные нарушения стула. При этом можно отметить, что проявления «верхней» диспепсии, особенно изжоги, более свойственны больным, инфицированным *CagA*-негативными штаммами. Проявления «нижней» диспепсии более характерны

Таблица 1

### Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у детей в сравниваемых группах, n (%)

Тип поражения	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 16)	3-я группа (n = 21)	P (критерий Фишера)
<i>Степень выраженности воспаления</i>				
Слабое	2 (10,0)	8 (50,0)	17 (80,9)	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,077$
Умеренное	18 (90,0)	8 (50,0)	4 (19,1)	$p_{1-2} = 0,011$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,077$
Выраженное	0	0	0	—
<i>Степень активности гастрита</i>				
Слабо-активный	12 (60,0)	15 (93,7)	20 (95,2)	$p_{1-2} = 0,026$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 1,000$
Умеренно активный	8 (40,0)	1 (6,3)	1 (4,8)	$p_{1-2} = 0,026$ $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 1,000$
Высоко-активный	0	0	0	—
<i>Наличие атрофии</i>				
С атрофией	2 (10,0)	6 (37,5)	0	$p_{1-2} = 0,103$
С атрофией и метаплазией	0	0	0	—
Без атрофии	18 (90,0)	10 (62,5)	21 (100,0)	$p_{1-2} = 0,103$ $p_{1-3} = 0,232$ $p_{2-3} = 0,003$
<i>Степень обсеменения Helicobacter pylori</i>				
Низкая	14 (70,0)	14 (87,5)	—	$p_{1-2} = 0,257$
Умеренная	3 (15,0)	0	—	—
Выраженная	3 (15,0)	2 (12,5)	—	$p_{1-2} = 0,672$

для CagA-положительного варианта хеликобактерного гастрита (табл. 2).

Оценка выраженности астенических проявлений и болевого синдрома при помощи опросника MDASI обнаруживает статистически значимые различия между сравниваемыми группами. Наиболее выражен болевой синдром у больных, инфицированных CagA-положительными штаммами:  $7,5 \pm 1,8$  балла, что значимо выше, чем у инфицированных CagA-негативными штаммами ( $5,3 \pm 1,6$  балла) и неинфицированных пациентов ( $4,3 \pm 1,4$  балла). Снижение аппетита участники, инфицированные CagA-положительными штаммами, оценили на  $2,1 \pm 1,8$  балла, что несколько выше, чем инфицированные CagA-негативными штаммами ( $1,3 \pm 1,1$  балла) и статистически значимо выше, чем неинфицированные больные из 3-й группы:  $0,8 \pm 0,9$  балла. Такие симптомы астении, как слабость, нарушение сна, чувство подавленности и сонливость, более выражены именно у пациентов, инфицированных CagA-положительными штаммами. Так, участники 1-й группы оценили слабость на  $1,8 \pm 1,6$  балла, что больше, чем у больных 2-й ( $1,2 \pm 1,1$  балла) и значимо выше пациентов 3-й группы ( $0,9 \pm 1,0$  балла). Статистически значимые различия касаются и таких симптомов, как нарушения сна, более выраженного у пациентов 1-й группы по сравнению с 3-й, и чувства подавленности, также более сильного у участников 1-й группы. Ощущение сухости во рту более сильно в 1-й группе ( $1,2 \pm 1,4$  балла), что несколько выше, чем у больных 2-й и 3-й групп (табл. 3).

Кроме того, с помощью данной анкеты мы оценили степень влияния симптомов, испытываемых детьми, на их самочувствие и деятельность в целом. Наиболее сильно клинические проявления заболевания влияли на общую активность детей, особенно в 1-й группе:  $1,2 \pm 1,3$  балла, что статистически значимо выше, чем в 3-й ( $0,5 \pm 0,7$  балла). У детей 3-й группы симптомы гастрита в наибольшей степени повлияли на настроение ( $1,1 \pm 1,1$  балла), не отразившись на отношениях с другими людьми. Во всех группах детей

Таблица 2

**Частота гастроэнтерологических симптомов у детей в сравниваемых группах, n (%)**

Симптомы	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 28)	3-я группа (n = 30)
Боли в животе	32 (100,0)	28 (100,0)	30 (100,0)
Отрыжка	9 (28,1)	6 (21,4)	9 (30,0)
Изжога	0	4 (14,3)	11 (36,7)
Тошнота	19 (59,4)	21 (75,0)	24 (80,0)
Рвота	0	11 (39,3)	4 (13,3)
Нарушения стула:			
• диарея;	2 (6,3)	0	3 (10,0)
• запор;	4 (12,5)	0	5 (16,7)
• чередование запоров и поносов.	0	0	2 (6,7)
Всего	6 (18,7)	0	10 (33,3)
Нарушение аппетита	2 (6,3)	1 (3,6)	7 (23,3)
Чувство раннего насыщения	2 (6,3)	0	4 (13,3)
Переполнение в животе после приема пищи	2 (6,3)	0	7 (23,3)

признаки заболевания одинаково действовали на работу/учебу. Симптомы болезни у детей 3-й группы незначительно влияли на способность ходить, во 2-й и 3-й группе — на способность радоваться жизни (табл. 4).

Сравнительная оценка показателей качества жизни проведена сначала среди больных с хеликобактерным (суммарно больные 1-й и 2-й групп) и нехеликобактерными вариантами гастрита (3-я группа), а затем — в группах, инфицированных разными штаммами *H. pylori*. Установлено, что по основным шкалам инфицированные и неинфицированные дети сопоставимы, но показатель эмоциональной активности у больных, страдающих хеликобактерным гастритом, статистически значимо ниже ( $76,6 \pm 13,8$  балла), чем среди детей с нехеликобактерным гастритом ( $84,2 \pm 10,7$  балла). Это отразилось на значении суммарного показателя по всем шкалам, который в объединенной группе больных с хеликобактерным гастритом составил  $82,3 \pm 8,7$  балла, что также

Таблица 3

**Средняя выраженность астенических симптомов у детей в сравниваемых группах, баллы (M ± m)**

Симптомы	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 28)	3-я группа (n = 30)	P (критерий Манна — Уитни)
Боль	$7,5 \pm 1,8$	$5,3 \pm 1,6$	$4,3 \pm 1,4$	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,020$ $p_{1-3} = 0,000$
Слабость	$1,8 \pm 1,6$	$1,2 \pm 1,1$	$0,9 \pm 1,0$	$p_{1-2} = 0,237$ $p_{2-3} = 0,258$ $p_{1-3} = 0,039$
Тошнота	$3,0 \pm 2,9$	$4,3 \pm 2,2$	$3,2 \pm 1,6$	$p_{1-2} = 0,030$ $p_{2-3} = 0,069$ $p_{1-3} = 0,202$
Нарушение сна	$0,9 \pm 0,8$	$0,5 \pm 0,6$	$0,4 \pm 0,7$	$p_{1-2} = 0,061$ $p_{2-3} = 0,560$ $p_{1-3} = 0,039$
Чувство подавленности	$2,0 \pm 1,7$	$0,6 \pm 0,7$	$0,4 \pm 0,7$	$p_{1-2} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,333$ $p_{1-3} = 0,000$
Снижение памяти	$0,9 \pm 1,2$	$0,5 \pm 0,7$	$0,5 \pm 0,7$	$p_{1-2} = 0,238$ $p_{2-3} = 0,940$ $p_{1-3} = 0,204$
Снижение аппетита	$2,1 \pm 1,8$	$1,3 \pm 1,1$	$0,8 \pm 0,9$	$p_{1-2} = 0,134$ $p_{2-3} = 0,073$ $p_{1-3} = 0,003$
Сонливость	$1,2 \pm 1,4$	$0,6 \pm 0,8$	$0,5 \pm 0,8$	$p_{1-2} = 0,042$ $p_{2-3} = 0,364$ $p_{1-3} = 0,001$
Ощущение сухости во рту	$1,2 \pm 1,4$	$0,9 \pm 0,9$	$0,6 \pm 0,7$	$p_{1-2} = 0,697$ $p_{2-3} = 0,123$ $p_{1-3} = 0,079$
Чувство печали	$0,3 \pm 0,5$	$0,1 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,9$	$p_{1-2} = 0,373$ $p_{2-3} = 0,094$ $p_{1-3} = 0,740$
Рвота	$1,1 \pm 1,1$	$1,9 \pm 1,4$	$2,7 \pm 1,6$	$p_{1-2} = 0,020$ $p_{2-3} = 0,044$ $p_{1-3} = 0,000$



статистически значимо ниже, чем у детей, страдающих нехеликобактерным гастритом (табл. 5).

Основные показатели качества жизни детей с разными вариантами хеликобактерного гастрита, инфицированных как

Таблица 4

### Влияние симптомов на самочувствие и активность детей в сравниваемых группах, баллы (M ± m)

Область жизнедеятельности	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 28)	3-я группа (n = 30)	P
Общая активность	1,2 ± 1,3	0,8 ± 0,8	0,5 ± 0,7	P <sub>1-2</sub> = 0,202 P <sub>2-3</sub> = 0,215 P <sub>1-3</sub> = <b>0,010</b>
Настроение	0,8 ± 1,0	0,5 ± 0,4	1,1 ± 1,1	P <sub>1-2</sub> = 0,437 P <sub>2-3</sub> = <b>0,031</b> P <sub>1-3</sub> = 0,216
Работа/учеба	0,6 ± 0,7	0,8 ± 0,8	0,6 ± 0,7	P <sub>1-2</sub> = 0,327 P <sub>2-3</sub> = 0,576 P <sub>1-3</sub> = 0,651
Отношения с другими людьми	0,8 ± 0,9	0,3 ± 0,5	0	P <sub>1-2</sub> = 0,061 P <sub>2-3</sub> = 0,560 P <sub>1-3</sub> = 0,039
Способность ходить	0	0	0,2 ± 0,5	—
Способность радоваться жизни	0	0,3 ± 0,5	0,5 ± 0,6	P <sub>2-3</sub> = 0,368

Таблица 5

### Качество жизни детей с хеликобактерными и нехеликобактерным гастритом, баллы (M ± m)

Показатели качества жизни	<i>H. pylori</i> + (n = 60)	<i>H. pylori</i> - (n = 30)	P (критерий Манна — Уитни)
Физическая активность	93,0 ± 14,5	83,0 ± 16,5	P <sub>1-2</sub> = 0,055 P <sub>2-3</sub> = 0,683 P <sub>1-3</sub> = 0,190
Эмоциональная активность	76,6 ± 13,8	84,2 ± 10,7	P <sub>1-2</sub> = <b>0,008</b> P <sub>2-3</sub> = <b>0,002</b> P <sub>1-3</sub> = <b>0,044</b>
Социальная активность	87,0 ± 8,2	88,5 ± 6,7	P <sub>1-2</sub> = 0,477 P <sub>2-3</sub> = 0,610 P <sub>1-3</sub> = 0,917
Жизнь в школе	86,5 ± 12,6	83,7 ± 17,1	P <sub>1-2</sub> = 0,841 P <sub>2-3</sub> = <b>0,000</b> P <sub>1-3</sub> = <b>0,000</b>
Психосоциальное функционирование	83,2 ± 9,1	85,2 ± 9,4	P <sub>1-2</sub> = 0,154 P <sub>2-3</sub> = <b>0,001</b> P <sub>1-3</sub> = <b>0,002</b>
Суммарная шкала	82,3 ± 8,7	85,6 ± 9,3	P <sub>1-2</sub> = <b>0,015</b> P <sub>2-3</sub> = <b>0,002</b> P <sub>1-3</sub> = <b>0,022</b>

СagA-позитивными, так и СagA-негативными штаммами, сходны. Соответственно, значения общего суммарного балла и суммарного балла по психосоциальному компоненту качества жизни статистически значимо не отличались, за исключением показателя физической активности, по которому между 2-й и 3-й группой зафиксировано значимое различие (табл. б).

### Выводы

1. Для детей с хроническим гастритом, инфицированных *H. pylori*, особенно цитотоксическими СagA-позитивными штаммами, характерна большая выраженность астеновегетативных симптомов, чем для неинфицированных пациентов.

2. Выявленные астенические проявления ведут к более сильному снижению качества жизни пациентов, инфицированных *H. pylori*, особенно по шкалам, связанным с психосоциальным функционированием, при этом особая роль цитотоксических штаммов не выявлена.

3. Большая выраженность астеновегетативных симптомов у инфицированных цитотоксическими СagA-позитивными штаммами ассоциирована с более тяжелыми воспалительными изменениями слизистой оболочки желудка.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование выявило большую тяжесть симптомов астенического характера, связанных с вовлечением вегетативной нервной системы, именно у больных гастритом, ассоциированным с цитотоксическими СagA-позитивными штаммами. В этой группе отмечена наибольшая выраженность таких симптомов, как слабость, нарушение сна, чувство подавленности и сонливость.

Кроме того, качество жизни больных хеликобактерным гастритом статистически значимо ниже, чем у детей, страдающих нехеликобактерным гастритом. Это особенно заметно

Таблица 6

### Показатели качества жизни детей в сравниваемых группах, баллы (M ± m)

Показатели качества жизни	1-я группа (n = 32)	2-я группа (n = 28)	3-я группа (n = 30)	P (критерий Манна — Уитни)
Физическая активность	79,1 ± 13,9	78,8 ± 10,9	83,0 ± 16,5	P <sub>1-2</sub> = 0,777 P <sub>2-3</sub> = <b>0,036</b> P <sub>1-3</sub> = 0,209
Эмоциональная активность	75,0 ± 11,2	78,4 ± 16,2	84,2 ± 10,7	P <sub>1-2</sub> = 0,166 P <sub>2-3</sub> = 0,649 P <sub>1-3</sub> = 0,424
Социальная активность	85,9 ± 10,0	88,2 ± 5,3	88,5 ± 6,7	P <sub>1-2</sub> = 0,646 P <sub>2-3</sub> = 0,649 P <sub>1-3</sub> = 0,424
Жизнь в школе	86,6 ± 11,3	86,4 ± 14,1	83,7 ± 17,1	P <sub>1-2</sub> = 0,542 P <sub>2-3</sub> = 0,561 P <sub>1-3</sub> = 0,873
Психосоциальное функционирование	82,4 ± 8,8	84,0 ± 9,6	85,2 ± 9,4	P <sub>1-2</sub> = 0,294 P <sub>2-3</sub> = 0,505 P <sub>1-3</sub> = 0,083
Суммарная шкала	81,6 ± 8,7	82,9 ± 8,7	85,6 ± 9,3	P <sub>1-2</sub> = 0,294 P <sub>2-3</sub> = 0,505 P <sub>1-3</sub> = 0,083

при оценке эмоциональной активности, уменьшение которой приводит к более низкому общему суммарному баллу по всем шкалам в данной группе. Полученные данные свиде-

тельствуют о том, что даже после успешной эрадикационной терапии многим пациентам необходима коррекция астенических симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бардахчян Э. А., Ломов С. Ю., Харланова Н. Г., Камнева Н. В. Роль *Helicobacter pylori* при развитии экстрагастродуоденальных заболеваний. *Экспериментал. и клинич. гастроэнтерология*. 2005; 3: 20–7. [Bardakhch'yan E. A., Lomov S. Yu., Kharlanova N. G., Kamneva N. V. Rol' *Helicobacter pylori* pri razvitií ekstragastroduodenal'nykh zabolovanií. *Ekspierimental. i klinich. gastroenterologiya*. 2005; 3: 20–7. (in Russian)]
2. Фадеенко Г. Д. Внежелудочные эффекты инфекции *Helicobacter pylori*. *Здоров'я України*. 2006; 21: 1. [Fadeenko G. D. Vnezheludochnye efekty infektsii *Helicobacter pylori*. *Zdorov'ya Ukraini*. 2006; 21: 1. (in Russian)]
3. Фадеенко Г. Д. *Helicobacter pylori* и внегастральные проявления. *Украинский терапевтич. журн.* 2004; 2: 95–9. [Fadenko G. D. *Helicobacter pylori* i vnegastral'nye proyavleniya. *Ukrainskii terapevtich. zhurn.* 2004; 2: 95–9. (in Russian)]
4. Циммерман Я. С. *Helicobacter pylori*-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ). *Клинич. мед.* 2006; 4: 63–7. [Timmerman Ya. S. *Helicobacter pylori*-infektsiya: vnezheludochnye efekty i zabolovaniya (kriticheskii analiz). *Klinich. med.* 2006; 4: 63–7. (in Russian)]
5. Бельмер С. В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., ред. *Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей*. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2017. 536 с. [Bel'mer S. V., Razumovskii A. Yu., Khavkin A. I., red. *Bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoi kishki u detei*. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2017. 536 с. (in Russian)]
6. Корниенко Е. А. *Инфекция Helicobacter pylori у детей: руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 272 с. [Kornienko E. A. *Infektsiya Helicobacter pylori u detei: rukovodstvo*. М.: GEOTAR-Media; 2011. 272 s. (in Russian)]
7. Гурова М. М., Новикова В. П., Гусева С. П., Дутлова Е. Д. Особенности астенического синдрома у детей с хроническим гастродуоденитом. *Материалы 24-го конгр. дет. гастроэнтерологов России*. М.; 2017: 89–90. [Gurova M. M., Novikova V. P., Guseva S. P., Dutlova E. D. Osobennosti astenicheskogo sindroma u detei s khronicheskim gastroduodenitom. *Materialy 24-go kongr. det. gastroenterologov Rossii*. М.; 2017: 89–90. (in Russian)]
8. Дмитрачков В. В. Жалобы и клинические синдромы у детей и подростков с язвой желудка. *Материалы 24-го конгр. дет. гастроэнтерологов России*. М.; 2017: 90–2. [Dmitrachkov V. V. Zhaloby i klinicheskie sindromy u detei i podrostkov s yazvoi zheludka. *Materialy 24-go kongr. det. gastroenterologov Rossii*. М.; 2017: 90–2. (in Russian)]
9. Дмитрачков В. В., Дмитрачкова О. В., Самохвал О. В. Факторный анализ результатов цветового теста М. Люшара у детей и подростков с язвой двенадцатиперстной кишки. *Материалы 19-го конгресса детских гастроэнтерологов России*. М.; 2016: 115–6. [Dmitrachkov V. V., Dmitrachkova O. V., Samokhval O. V. Faktornyi analiz rezul'tatov tsvetovogo testa M. Lyushara u detei i podrostkov s yazvoi dvenadtsatiperstnoi kishki. *Materialy 19-go kongressa detskikh gastroenterologov Rossii*. М.; 2016: 115–6. (in Russian)]
10. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. 2012; 1: 16–22. [Dyukova G. M. Astenicheskii sindrom: problemy diagnostiki i terapii. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya*. 2012; 1: 16–22. (in Russian)]
11. Егорова Н. А. Астенический синдром у больных ИБС: место метаболитических средств. *Рус. мед. журн.* 2011; 4: 223. [Egorova N. A. Astenicheskii sindrom u bol'nykh IBS: mesto metabolicheskikh sredstv. *Rus. med. zhurn.* 2011; 4: 223. (in Russian)]
12. Фаизуллина Р. А., Казакова М. А. Особенности психологического статуса у детей с сочетанной патологией гастродуоденальной и билиарной зоны. *Вопр. детской диетологии*. 2017; 2: 57–9. [Faizullina R. A., Kazakova M. A. Osobennosti psikhologicheskogo statusa u detei s sochetannoi patologiei gastroduodenal'noi i biliarnoi zony. *Vopr. detskoj dietologii*. 2017; 2: 57–9. (in Russian)]
13. Афиногенова О. Б., Маштакова Е. М. Состояние психоэмоционального статуса подростков с хроническим гастродуоденитом. *Материалы 19-го конгр. дет. гастроэнтерологов России*. М.; 2012: 98–9. [Afinogenova O. B., Mashtakova E. M. Sostoyanie psikhoemotsional'nogo statusa podrostkov s khronicheskim gastroduodenitom. *Materialy 19-go kongr. det. gastroenterologov Rossii*. М.; 2012: 98–9. (in Russian)]
14. Никифорова Е. М., Лепехина Е. С. Особенности течения субатрофического гастрита у детей и подростков. *Материалы 19-го конгр. дет. гастроэнтерологов России*. М.; 2012: 98–9. [Nikiforova E. M., Lepekhina E. S. Osobennosti techeniya subatroficheskogo gastrita u detei i podrostkov. *Materialy 19-go kongr. det. gastroenterologov Rossii*. М.; 2012: 98–9. (in Russian)]
15. Гурова М. М., Новикова В. П., Хмелевская И. Г. Состояние микроэлементного гомеостаза у детей с хроническими гастродуоденитами в различной стадии заболевания. *Материалы 19-го конгр. дет. гастроэнтерологов России*. М.; 2012: 114–5. [Gurova M. M., Novikova V. P., Khmelevskaya I. G. Sostoyanie mikroelementnogo gomeostaza u detei s khronicheskimi gastroduodenitami v razlichnoi stadii zabolovaniya. *Materialy 19-go kongr. det. gastroenterologov Rossii*. М.; 2012: 114–5. (in Russian)]
16. Прокофьева А. А. Особенности диагностики и лечения синдрома диспепсии у детей при инфицировании *CagA* позитивными штаммами *Helicobacter pylori*. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара*; 2011. 20 с. [Prokofeva A. A. Osobennosti diagnostiki i lecheniya sindroma dispesii u detei pri infitsirovanií *CagA* pozitivnymi shtammami *Helicobacter pylori*. *Avtoref. dis ... kand. med. nauk. Samara*; 2011. 20 s. (in Russian)]
17. Covacci A., Cassini S., Bugnoli M., Petracca R., Burroni D., Macchia G. et al. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993; 90(12): 5791–5.
18. Налетов А. В., Масюта Д. И., Гуз Н. П. Сывороточные маркеры эндогенной интоксикации при эрозивно-язвенных заболеваниях двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с персистенцией цитотоксических штаммов *Helicobacter pylori* у детей. *Материалы 24-го конгресса детских гастроэнтерологов России*. М.; 2017: 106–8. [Naletov A. V., Masyuta D. I., Guz N. P. Syvorotochnye markery endogennoi intoksikatsii pri erozivno-yazvennykh zabolovaniyakh dvenadtsatiperstnoi kishki, assotsirovannykh s persistentsiei tsitotoksicheskikh shtammov *Helicobacter pylori* u detei. *Materialy 24-go kongressa detskikh gastroenterologov Rossii*. М.; 2017: 106–8. (in Russian)]
19. Медведев В. Э. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013; 4: 53–9. [Medvedev V. E. Noveye vozmozhnosti lecheniya astenicheskikh rasstroistv v psikiatricheskoi, nevrologicheskoi i somaticheskoi praktike. *Psikiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2013; 4: 53–9. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Лобанов Ю. Ф., Латышев Д. Ю., Печкина К. Г. Астенические проявления у детей с хроническим гастритом, инфицированных *CagA*-позитивными и *CagA*-негативными штаммами *Helicobacter pylori* // *Доктор.Ру*. 2017. № 12 (141). С. 12–17.

Citation format for this article:

Lobanov Yu. F., Latyshev D. Yu., Pechkina K. G. Manifestations of Asthenia in Children with Chronic Gastritis Associated with *CagA*-Positive or *CagA*-Negative *Helicobacter pylori* Infection. *Doctor.Ru*. 2017; 12(141): 12–17.



# Гипертрансаминаземия у детей и подростков с впервые диагностированной целиакией

Л. Я. Климов<sup>1</sup>, М. В. Стоян<sup>1, 2</sup>, В. А. Курьянинова<sup>1, 2</sup>, В. С. Кашников<sup>1, 2</sup>, Е. С. Герасименко<sup>1</sup>, С. Н. Кашникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет

<sup>2</sup> Городская детская клиническая больница имени Г. К. Филиппского, г. Ставрополь

**Цель исследования:** анализ активности печеночных трансаминаз и особенностей клинико-anamnestической, серологической и морфологической картины в период клинической манифестации целиакии у детей и подростков.

**Дизайн:** ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 222 ребенка с впервые диагностированной целиакией в возрасте от 8 мес до 17 лет. Пациенты разделены на две группы в зависимости от активности печеночных трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Первая группа — 105 (47,3%) больных с гипертрансаминаземией (ГТ), вторая — 117 (52,7%) пациентов без нее.

**Результаты.** Частота ГТ у детей с целиакией уменьшается с возрастом. Среди детей в возрасте до 12 мес ГТ диагностирована у 8 (80,0%), 1–3 года — у 55 (59,8%), 4–6 лет — у 31 (44,3%), 7–11 лет — у 8 (33,3%), 12–17 лет — у 3 (11,5%). Средний возраст верификации диагноза в исследуемых группах составил  $3,6 \pm 0,3$  года и  $6,4 \pm 0,4$  года ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ продемонстрировал обратную связь между длительностью латентного периода целиакии и активностью АСТ ( $r = -0,27$ ,  $p < 0,001$ ) и прямую связь между уровнем антител иммуноглобулина А к тканевой трансглутаминазе и активностью АЛТ ( $r = 0,26$ ,  $p < 0,01$ ). Обнаружена также прямая корреляция между стадией атрофии слизистой оболочки тонкой кишки по Marsh и активностью АЛТ ( $r = 0,19$ ,  $p < 0,005$ ).

**Заключение.** ГТ отмечают у 47,3% детей с нелеченной целиакией, причем в раннем возрасте активность печеночных трансаминаз повышена чаще. Распространенность ГТ у детей и подростков с целиакией увеличивается по мере прогрессирования стадии атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и нарастания титра антител к тканевой трансглутаминазе.

**Ключевые слова:** гипертрансаминаземия, дети, трансаминазы, целиакия.



## Hypertransaminasemia in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Celiac Disease

L. Ya. Klimov<sup>1</sup>, M. V. Stoyan<sup>1, 2</sup>, V. A. Kuriyaninova<sup>1, 2</sup>, V. S. Kashnikov<sup>1, 2</sup>, E. S. Gerasimenko<sup>1</sup>, S. N. Kashnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University

<sup>2</sup> G. K. Filippsky City Pediatric Clinical Hospital, Stavropol

**Study Objective:** To analyze the activity of liver transaminases and specific features of clinical and medical-history data, serology, and morphology in children and adolescents with symptomatic celiac disease.

**Study Design:** This was a retrospective study.

**Materials and Methods:** Two hundred and twenty-two children, aged eight months to 17 years, with newly diagnosed celiac disease were examined. The patients were divided into two groups by liver transaminases — aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) — activity. Group 1 consisted of 105 patients (47.3%) with hypertransaminasemia (HT), and Group 2 was made up of 117 patients (52.7%) who did not have this condition.

**Study Results:** In a pediatric population with celiac disease, the prevalence of HT decreases with age. HT was detected in eight babies (80.0%) under 12 months of age, 55 children (59.8%) aged one to three, 31 children (44.3%) aged four to six, eight children (33.3%) aged seven to 11, and three adolescents (11.5%), aged 12 to 17. The mean age of diagnosis was  $3.6 \pm 0.3$  years in Group 1 and  $6.4 \pm 0.4$  in Group 2 ( $p < 0.001$ ). Correlation analysis showed an inverse correlation between the duration of the latent period of celiac disease and AST activity ( $r = -0.27$ ,  $p < 0.001$ ), and a direct correlation between levels of anti-tissue transglutaminase antibodies (IgA) and ALT activity ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.01$ ). A direct correlation was also observed between the grade of small intestinal villous atrophy, according to the Marsh classification, and ALT activity ( $r = 0.19$ ,  $p < 0.005$ ).

**Conclusion:** HT is present in 47.3% of pediatric patients with untreated celiac disease, and is more frequent at early ages. The prevalence of HT in pediatric patients with celiac disease increases with the increase in the grade of small intestinal villous atrophy and levels of anti-tissue transglutaminase antibodies.

**Keywords:** hypertransaminasemia, children, transaminases, celiac disease.

Целиакия — хроническая генетически детерминированная аутоиммунная Т-клеточно-опосредованная энтеропатия, характеризующаяся стойкой непереносимостью специфических белков злаковых культур с развитием атрофии слизистой оболочки тощей кишки и синдрома мальабсорбции. По данным масштабных серологических

исследований, частота встречаемости целиакии в европейских странах, США и странах Азии составляет приблизительно 1 : 100 человек [1–3].

Первое сообщение о возможной ассоциации целиакии с заболеваниями печени представлено медицинской общественности в 1977 г. D. J. Pollock на основании наблюдения

Герасименко Елена Сергеевна — аспирант кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: drelena555@yandex.ru

Кашников Вячеслав Станиславович — д. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; главный врач ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г. К. Филиппского». 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарёва, д. 5. E-mail: 721771@mail.ru

Кашникова Светлана Николаевна — к. м. н., ассистент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: 721771@mail.ru

Климов Леонид Яковлевич — к. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310. E-mail: klimov\_leo@mail.ru

Курьянинова Виктория Александровна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г. К. Филиппского». 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарёва, д. 5. E-mail: vichkak@mail.ru

Стоян Марина Валерьевна — к. м. н., ассистент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ СК «ГДКБ им. Г. К. Филиппского». 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарёва, д. 5. E-mail: marina-stoyan@mail.ru

за группой пациентов с общим диагнозом мальабсорбции [4]. Позже данные о взаимосвязи целиакии с аутоиммунным гепатитом и первичным склерозирующим холангитом были подтверждены в различных популяциях больных в разных странах. Сегодня однозначно установлено, что частота аутоиммунных болезней печени среди пациентов с целиакией выше средней в популяции, а среди больных аутоиммунным гепатитом и первичным склерозирующим холангитом выше заболеваемость целиакией [5–9].

Как правило, в остром периоде заболевания наблюдают изолированное повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ), которая обычно нормализуется при назначении безглютеновой диеты (БГД) [10, 11]. По данным разных авторов, гипертрансаминаземию (ГТ) диагностируют у 8–47% пациентов с целиакией [12–17].

В. Zanini и соавт. провели метаанализ 638 историй болезни пациентов с характерной клинической картиной целиакии, подтвержденной результатами серологических и морфологических исследований. Показано, что при целиакии, сопровождавшейся формированием типичного синдрома мальабсорбции, активность трансаминаз повышалась существенно чаще и более значительно, чем при других нарушениях пищеварения без атрофических изменений слизистой оболочки тонкой кишки [18, 19]. Описаны также случаи изолированного повышения активности АЛТ и АСТ, в том числе у пациентов со стертыми и малосимптомными формами заболевания [20–23].

По результатам метаанализа всех публикаций в MEDLINE и EMBASE, посвященных ассоциации целиакии и повышения активности печеночных ферментов, целиакия служит потенциальной причиной криптогенной ГТ в 3–4% случаев [17].

М. А. Moghaddam и соавт. провели исследование взаимосвязи активности трансаминаз и соблюдения БГД [24] с участием 98 взрослых пациентов с серологически и морфологически подтвержденной целиакией. У 8% больных отмечено криптогенное повышение активности трансаминаз, причем по результатам биопсии ни у одного пациента не зарегистрирован стеатогепатит. Спустя 6 месяцев соблюдения БГД у всех пациентов активность АЛТ и АСТ нормализовалась.

Механизм вовлечения печени в патогенез целиакии, вероятно, обусловлен несколькими взаимосвязанными процессами [25–31]:

- мальабсорбция приводит к энергетическому и трофическому дефициту, в результате нарушается синтетическая функция печени, а также снижается проницаемость цитоплазматической мембраны гепатоцитов;
- развивается аутоиммунное повреждение печени, обусловленное, с одной стороны, образованием неспецифических антител к тканевой трансаминазе, а с другой — синтезом специфических антител к гепатоцитам у лиц, генетически предрасположенных к аутоиммунным заболеваниям;
- нарушение цитоархитектоники и обусловленное им снижение барьерной функции кишечной стенки способствуют поступлению инфекционных антигенов, вызывающих специфические реакции иммунной системы и, как следствие, повреждение паренхиматозных органов по механизму перекрестной реакции.

Таким образом, ввиду ограниченных сведений о пациентах детского возраста, а также отсутствия четкой патогенетической концепции несомненный интерес представляет анализ взаимосвязи между клиническими, морфологическими и серологическими признаками целиакии и повышением активности трансаминаз.

**Цель исследования:** анализ активности печеночных трансаминаз и особенностей клинико-anamnestической, серологической и морфологической картины в период клинической манифестации целиакии у детей и подростков.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 222 ребенка с впервые диагностированной целиакией в возрасте от 8 мес до 17 лет (средний возраст —  $5,0 \pm 0,3$  года), находившиеся на обследовании и лечении в краевом детском гастроэнтерологическом отделении ГКБ им Г. К. Филиппского г. Ставрополя с 1996 по 2016 г. Среди детей были 116 (52,3%) мальчиков и 106 (47,7%) девочек. Типичная форма заболевания выявлена у 194 (87,4%), атипичная — у 28 (12,6%) пациентов.

Диагностику целиакии проводили в соответствии с клинико-anamnestическими, серологическими и морфологическими критериями ESPGHAN (1990, 2012). Серологическая диагностика включала определение титра антител IgA и IgG к тканевой трансаминазе (анти-ТТГ) и эндомиозию.

Морфологическую диагностику повреждения слизистой оболочки тонкой кишки (СОТК) проводили в соответствии с классификацией Marsh — Oberhuber (1999) у 125 (56,3%) больных. Тип атрофии Marsh 3А диагностирован у 29 (23,2%), Marsh 3В — у 48 (38,4%) и Marsh 3С — у 48 (38,4%) пациентов.

Активность печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ) определяли кинетическим методом с помощью наборов реагентов HOSPITEX DIAGNOSTICS s.r.l. (Италия) на аппарате Screen Master Plus, референсные значения для активности АСТ и АЛТ — до 40 Ед/л; с 2011 г. применяли наборы реагентов Liquick Cor (Польша) и аппарат ACCENT 300 (Польша), референсные значения: активность АСТ — 0–31 Ед/л; АЛТ — 0–32 Ед/л.

На первом году жизни целиакия верифицирована у 10 (4,5%) детей, в 1–3 года — у 92 (41,5%), в 4–6 лет — у 70 (31,5%), 7–11 лет — у 24 (10,8%) и 12–17 лет — у 26 (11,7%) пациентов.

В зависимости от активности печеночных трансаминаз выделены две группы. Первую группу составили 105 (47,3%) больных с ГТ, из которых у 74 (70,5%) детей отмечено изолированное увеличение активности АСТ, у 5 (4,8%) — изолированное повышение активности АЛТ и у 26 (24,7%) — сочетанное повышение активности АСТ и АЛТ. У 91 (86,7%) ребенка активность АСТ превышала норму менее чем в 2 раза; у 9 (8,6%) — в 2–5 раз. Аналогичное превышение нормы для АЛТ обнаружено у 27 (25,7%) и 4 (3,8%) детей соответственно.

Во 2-ю группу вошли 117 (52,7%) пациентов с нормальной активностью трансаминаз. Средние показатели активности АСТ и АЛТ у детей 1-й группы составили  $49,2 \pm 1,8$  Ед/л и  $32,9 \pm 1,8$  Ед/л соответственно, во 2-й —  $27,8 \pm 0,6$  Ед/л и  $19,3 \pm 0,6$  Ед/л соответственно ( $p < 0,001$  для обоих показателей при сравнении с 1-й группой).

Статистическую обработку и анализ результатов проводили с использованием пакета программ Attestat, Statistica 10.0. Описательная статистика представлена как среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Параметрические показатели при нормальном распределении признаков оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении признака использовали U-критерий Манна — Уитни. Для сравнения непараметрических показателей рассчитывали критерий  $\chi^2$ . Корреляционный анализ между количественными признаками проводили с помощью r-коэффициента корреляции Пирсона, между порядковыми признаками — коэффициента Кендалла. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

РЕЗУЛЬТАТЫ

С возрастом активность трансаминаз у детей в остром периоде целиакии повышается реже. Так, на первом году жизни ГТ диагностирована у 8 (80,0%), в возрасте 1–3 лет — у 55 (59,8%), 4–6 лет — у 31 (44,3%), 7–11 лет — у 8 (33,3%) пациентов и лишь у 3 (11,5%) подростков 12–17 лет.

В возрасте до 3 лет ГТ выявлена у 63 (61,8%) детей, старше 3 лет — у 42 (35,0%) ( $p < 0,001$ ). Средний возраст верификации диагноза у детей 1-й и 2-й групп составил  $3,6 \pm 0,3$  года и  $6,4 \pm 0,4$  года соответственно ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ обнаруживает обратную связь между возрастом диагностики целиакии и активностью АСТ ( $r = -0,33, p < 0,001$ ).

Гендерных различий в частоте ГТ не зафиксировано: она диагностирована у 54 (46,6%) мальчиков и 51 (48,1%) девочки ( $p > 0,05$ ). В то же время среди пациентов с типичной формой целиакии ГТ отмечена более чем в 2 раза чаще, чем при атипичной: 99 (51,0%) и 6 (21,4%) случаев соответственно ( $p < 0,01$ ).

Средний возраст появления жалоб у детей 1-й группы составил  $1,4 \pm 0,1$  года, 2-й —  $2,7 \pm 0,3$  года ( $p < 0,001$ ). У 98 (93,3%) из 105 детей с ГТ и 88 (75,2%) из 117 пациентов с нормальной активностью трансаминаз ( $p < 0,001$ ) первые симптомы заболевания появились в возрасте до 3 лет. Выявлена отрицательная корреляция между возрастом появления жалоб и активностью АСТ ( $r = -0,22, p < 0,002$ ).

У 70 (66,7%) участников 1-й и 46 (39,3%) 2-й группы ( $p < 0,001$ ) длительность латентного периода заболевания с момента появления симптомов до верификации диагноза не превысила 2 лет (рис. 1). У 21 (20,0%) ребенка 1-й группы и 46 (39,3%) детей 2-й группы этот показатель варьировал от 2 до 5 лет ( $p < 0,01$ ). В частоте целиакии, не диагностированной более 5 лет, существенных различий между группами не выявлено: 14 (13,3%) и 25 (21,4%) пациентов соответственно ( $p > 0,05$ ). Средняя длительность клинических проявлений заболевания у детей с ГТ составила  $2,2 \pm 0,2$  года, а с нормальной активностью трансаминаз —  $3,7 \pm 0,3$  года ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ продемонстрировал обратную связь между длительностью латентного периода целиакии и активностью АСТ ( $r = -0,27, p < 0,001$ ).

Как показывает анализ клинической картины целиакии (табл. 1), у детей с ГТ статистически значимо чаще встречается типичный энтеральный синдром с диареей, полифекацией, неустойчивым стулом ( $p < 0,05$ ) и вздутием живота ( $p < 0,05$ ). В то же время участники 1-й группы в 1,6 раза реже, чем во 2-й группе ( $p < 0,01$ ), жалуются на рецидивирующие боли в животе.

При сравнительном анализе антропометрических показателей в соответствии с критериями ВОЗ существенных различий в частоте дефицита массы тела, задержки роста

и снижения ИМТ менее  $-1,0$  SDS между пациентами с ГТ и без нее не выявлено (табл. 2).

По результатам лабораторных исследований (табл. 3), характеризующих состояние печени и билиарного тракта,

Рис. 1. Частота гипертрансаминаземии (ГТ) у детей с целиакией в зависимости от длительности латентного периода, %.

Примечание. Отличие от детей с длительностью заболевания до 2 лет статистически значимо:

(\*) —  $p < 0,01$ ; (\*\*) —  $p < 0,001$

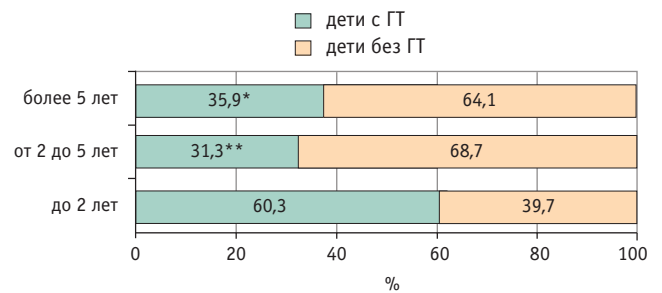


Таблица 1

Особенности клинической картины целиакии у детей и подростков в зависимости от активности печеночных трансаминаз, n (%)

Клинические проявления заболевания	1-я группа (n = 105)	2-я группа (n = 117)
<b>«Большие» симптомы</b>		
Увеличение живота	56 (53,3)	43 (36,8)*
Диарея и неустойчивый стул	64 (61,0)	52 (44,4)*
Рвота	27 (25,7)	28 (23,9)
Рецидивирующие боли в животе	39 (37,1)	68 (58,1)**
Нарушение аппетита	48 (45,7)	57 (48,7)
Раздражительность	39 (37,1)	40 (34,2)
<b>«Малые» симптомы</b>		
Запоры	8 (7,6)	18 (15,4)
Боли в костях	2 (1,9)	4 (3,4)
Кариес	1 (0,9)	3 (2,6)
Беспокойный сон	25 (23,8)	18 (15,4)
Аллергические высыпания	33 (31,4)	33 (28,2)

\*  $P < 0,05$ .

\*\*  $P < 0,01$ .

Таблица 2

Показатели нутритивного статуса у детей и подростков в период клинической манифестации целиакии

Z-scor	1-я группа (n = 105)	2-я группа (n = 117)
Средний Z-scor массы тела	$-1,37 \pm 0,1$	$-1,38 \pm 0,1$
Средний Z-scor длины тела	$-1,09 \pm 0,1$	$-1,29 \pm 0,1$
Средний Z-scor индекса массы тела	$-1,12 \pm 0,1$	$-1,27 \pm 0,1$
Z-scor массы тела менее $-1$ SDS, n (%)	70 (66,7)	78 (66,7)
Z-scor длины тела менее $-1$ SDS, n (%)	57 (54,3)	71 (60,7)
Z-scor индекса массы тела менее $-1$ SDS, n (%)	57 (54,3)	72 (61,5)

Результаты биохимического исследования крови у детей и подростков в период клинической манифестации целиакии (M ± m)

Результаты лабораторных исследований	1-я группа (n = 105)	2-я группа (n = 117)
Концентрация общего белка, г/л	66,0 ± 0,9	69,2 ± 0,7*
Концентрация общего билирубина, мкмоль/л	7,6 ± 0,4	9,4 ± 0,4*
Концентрация прямого билирубина, мкмоль/л	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2
Концентрация непрямого билирубина, мкмоль/л	6,1 ± 0,4	7,8 ± 0,3**
Концентрация холестерина, ммоль/л	3,8 ± 0,2	3,8 ± 0,1
Активность амилазы, ЕД/л	55,1 ± 5,2	66,5 ± 5,2
Активность лактатдегидрогеназы, ЕД/л	454,1 ± 16,4	370,5 ± 15,3**
Активность щелочной фосфатазы, ЕД/л	241,9 ± 23,7	229,2 ± 22,1
Активность γ-глутамилтрансферазы, ЕД/л	16,0 ± 1,6	14,3 ± 1,3
Концентрация ферритина, нг/мл	23,8 ± 3,6	26,6 ± 4,3
Концентрация сывороточного железа, мкмоль/л	9,7 ± 0,5	10,4 ± 0,6

\* P < 0,01.

\*\* P < 0,001.

Титр антител к тканевой транслугтаминазе (анти-ТТГ) у детей и подростков с целиакией в зависимости от активности трансаминаз, n (%)

Титр антител	Дети с гипертрансаминаземией (n = 61)	Дети без гипертрансаминаземии (n = 51)
Изолированное повышение анти-ТТГ IgA	15 (24,6)	19 (37,3)
Изолированное повышение анти-ТТГ IgG	2 (3,3)	2 (3,9)
Сочетанное повышение анти-ТТГ IgA и IgG	43 (70,5)	28 (54,9)
Нормальный титр анти-ТТГ IgA и IgG	1 (1,6)	2 (3,9)
Любое повышение анти-ТТГ IgA или IgG	60 (98,4)	49 (96,1)
Средний титр анти-ТТГ IgA, Е/мл	82,4 ± 8,0	68,0 ± 9,1
Средний титр анти-ТТГ IgG, Е/мл	31,7 ± 5,2	18,4 ± 2,5*

\* P < 0,05.

активность лактатдегидрогеназы у детей с ГТ статистически значимо выше, чем у пациентов без нее (p < 0,001). У участников 2-й группы больше содержание общего белка (p < 0,01), общего билирубина (p < 0,01) и непрямого билирубина (p < 0,001), чем у больных 1-й группы, но в обеих группах эти показатели не выходят за рамки референсных интервалов.

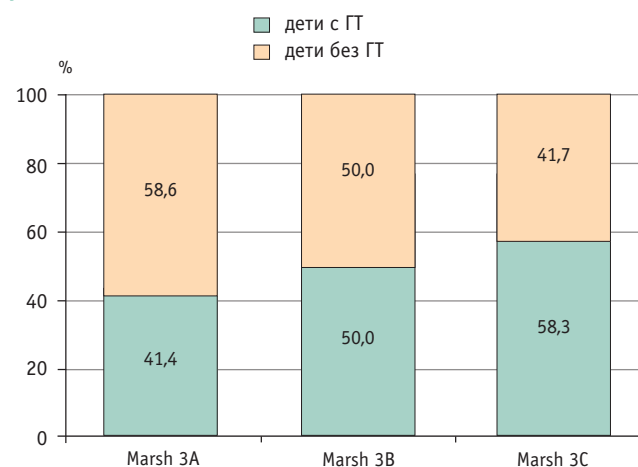
Сравнительный анализ серологических маркеров целиакии, проведенный у 112 пациентов, обнаружил положительный титр анти-ТТГ (более 10 Ед/мл) у 60 (98,4%) детей с ГТ при большей чувствительности анти-ТТГ IgA (табл. 4). Корреляционный анализ выявил прямую связь между титром анти-ТТГ IgA и активностью АЛТ (r = 0,26, p < 0,01).

Согласно результатам анализа взаимосвязи между степенью повреждения СOTK и активностью печеночных ферментов (рис. 2), у пациентов с умеренной и тотальной атрофией, соответствующей степеням Marsh 3B и Marsh 3C, ГТ встречается несколько чаще, чем у больных с атрофией СOTK в стадии Marsh 3A. Обнаружена прямая корреляция между стадией атрофии СOTK по Marsh и активностью АЛТ (r = 0,60, p < 0,001) и АСТ (r = 0,53, p < 0,001).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведенное исследование позволило подтвердить рост активности печеночных трансаминаз у пациентов на момент

Рис. 2. Частота гипертрансаминаземии (ГТ) у детей с целиакией в зависимости от степени атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, %



установления диагноза. По нашим данным, повышение активности АЛТ и/или АСТ в момент верификации целиакии отмечено у 47,3% детей, что в целом вполне согласуется с результатами ранее проведенных исследований. В то же время в работах зарубежных авторов активность АЛТ чаще

превышает таковую АСТ, а у наших пациентов соотношение показателей было обратным.

Полученные нами данные о взаимосвязи возраста пациентов с частотой ГТ не противоречат результатам других работ. По сведениям G. J. Lee и соавт., максимальное увеличение активности АСТ и АЛТ у детей с целиакией отмечено в более раннем возрасте. Авторы предлагают всех детей первых лет жизни с ГТ обследовать на целиакию при отсутствии других клинических предикторов повышения активности печеночных ферментов. В этом же исследовании показано, что активность трансаминаз у детей с целиакией не зависит от пола, антропометрических показателей и особенностей клинической картины [16].

Среди гастроэнтерологов всего мира достигнут консенсус по поводу тактики лабораторного обследования пациентов с целиакией, призванного не только выявить цитолитический синдром в остром периоде, но и исключить аутоиммунные поражения печени, ассоциированные с целиакией. Недавно в США исследовали активность печеночных ферментов в период установления диагноза и в динамике на фоне лечения. В большинстве случаев (78,6%) отмечена нормализация активности печеночных трансаминаз на фоне соблюдения БГД в течение 6–12 месяцев [14].

Необходимо определять активность АЛТ и АСТ в рутинной лабораторной практике у детей и взрослых с подозрением на целиакию, а также у пациентов с уже верифицированной целиакией на фоне соблюдения БГД при каждом посещении, но не реже раза в год. В случае стойкого повышения активности трансаминаз у больных целиакией на фоне соблюдения строгой БГД необходимо дальнейшее обследование с целью исключения других причин ГТ, среди которых

наибольшую потенциальную угрозу представляют аутоиммунные заболевания печени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целиакия как мультисистемное аутоиммунное заболевание, распространенность которого во всем мире неуклонно возрастает, привлекает внимание врачей многих специальностей. Современный алгоритм диагностики и мониторинга клинико-лабораторных показателей на фоне лечения акцентирует внимание специалистов не только на анализе глубины морфологического повреждения кишечника, но и на выявлении ассоциированных поражений различных систем органов. Как правило, патологический процесс затрагивает печень.


Повышение активности печеночных трансаминаз в момент верификации диагноза отмечено нами у 47,3% пациентов с целиакией. Максимально часто гипертрансаминаземию (ГТ) наблюдают у детей раннего возраста (61,8%), а по мере взросления доля пациентов с повышенной активностью АЛТ и/или АСТ сокращается.

По нашим данным, у детей с ГТ несколько чаще встречаются диарейный синдром и увеличение живота, однако наиболее вероятным объяснением этого факта служит статистически значимо меньший возраст детей с ГТ, чем без нее. В то же время различий по полу и антропометрическим данным между пациентами с ГТ и без нее не выявлено.

Активность печеночных трансаминаз у детей и подростков с целиакией коррелирует с серологическими и морфологическими признаками заболевания, увеличиваясь по мере прогрессирования степени атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и нарастания титра антител к тканевой трансглутаминазе.

## ЛИТЕРАТУРА

- Duggan J. M., Duggan A. E. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005; 21(5): 515–8.
- Novacek G., Miehsler W., Wrba F., Ferenci P., Penner E., Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in coeliac disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 11(3): 283–8.
- Rostami N. M., Rostami K., Emami M. H., Zali M. R., Malekzadeh R. Epidemiology of celiac disease in Iran: a review. *Mid. East J. Dig. Dis.* 2011; 3(1): 74–7.
- Pollock D. J. The liver in coeliac disease. *Histopathology.* 1977; 1(6): 421–30.
- Бельмер С. В., Бубнова Л. В., Калинин В. А., Мухина Ю. Г. Состояние печени и желчевыводящих путей. В кн.: Бельмер С. В., Ревнова М. О., ред. Целиакия у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2015: 188–201. [Bel'mer S. V., Bubnova L. V., Kalintseva V. A., Mukhina Yu. G. Sostoyanie pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei. V kn.: Bel'mer S. V., Revnova M. O., red. Tseliakii u detei. M.: ID "MEDPRAKTIKA-M"; 2015: 188–201. (in Russian)]
- Arvola T., Mustalahti K., Saha M. T., Vehmanen P., Partanen J., Ashorn M. Celiac disease, thyrotoxicosis, and autoimmune hepatitis in a child. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35(1): 90–2.
- Casella G., Antonelli E., Di Bella C., Villanacci V., Fanini L., Baldini V. et al. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. *Liver Int.* 2013; 33(7): 1128–31.
- Freeman H. J. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12(10): 1503–8.
- Hagander B., Berg N. O., Brandt L., Nordén A., Sjölund K., Stensham M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet.* 1977; 2(8032): 270–2.
- Kabbani T. A., Goldberg A., Kelly C. P., Pallav K., Tariq S., Peer A. et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 35(6): 723–9.
- Kaukinen K., Halme L., Collin P., Färkkilä M., Mäki M., Vehmanen P. et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002; 122(4): 881–8.
- Калинцева В. А., Бубнова Л. В., Бельмер С. В., Мухина Ю. Г. Состояние печени и желчевыводящих путей при целиакии у детей. *Лечащий врач.* 2011; 2: 69–74. [Kalintseva V. A., Bubnova L. V., Bel'mer S. V., Mukhina Yu. G. Sostoyanie pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei pri tseliakii u detei. *Lechashchii vrach.* 2011; 2: 69–74. (in Russian)]
- Климов Л. Я., Стоян М. В., Курьянинова В. А., Кашников В. С., Герасименко Е. С., Кашникова С. Н. Гипертрансаминаземия у детей с целиакией: клинико-серологические и морфологические взаимосвязи. *Вопр. детской диетологии.* 2017; 15(2): 66–7. [Klimov L. Ya., Stoyan M. V., Kur'yaninova V. A., Kashnikov V. S., Gerasimenko E. S., Kashnikova S. N. Giperttransaminazemiya u detei s tseliakiei: kliniko-serologicheskie i morfologicheskie vzaimosvyazi. *Vopr. detskoi dietologii.* 2017; 15(2): 66–7. (in Russian)]
- Castillo N. E., Vanga R. R., Theethira T. G., Rubio-Tapia A., Murray J. A., Villafuerte J. et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110(8): 1216–22.
- Farre C., Esteve M., Curcoy A., Cabré E., Arranz E., Amat L. L. et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97(12): 3176–81.
- Lee G. J., Boyle B., Ediger T., Hill I. Hypertransaminasemia in newly diagnosed pediatric patients with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2016; 63(3): 340–3.
- Sainsbury A., Sanders D. S., Ford A. S. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34(1): 33–40.
- Zanini B., Basché R., Ferraresi A., Pigozzi M. G., Ricci C., Lanzarotto F. et al. Factors that contribute to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12(5): 804–10.

19. Zanini B., Mazzoncini E., Lanzarotto F., Ricci C., Cesana B. M., Villanacci V. et al. Impact of gluten-free diet on cardiovascular risk factors. A retrospective analysis in a large cohort of coeliac patients. *Dig. Liver Dis.* 2013; 45(10): 810–15.
20. Парфёнов А. И., Сабельникова Е. А., Нейман К. П., Голованова Е. В. Целиакия и печень. *Тер. арх.* 2006; 78(1): 70–3. [Parfenov A. I., Sabel'nikova E. A., Neiman K. P., Golovanova E. V. Tseliakiya i pechen'. *Ter. arkh.* 2006; 78(1): 70–3. (in Russian)]
21. Cobbold J. F., Anstee Q. M., Thomas H. C. Investigating mildly abnormal serum aminotransferase values. *BMJ.* 2010; 341: c4039.
22. Hanachi M., Melchior J. C., Crenn P. Hypertransaminasemia in severely malnourished adult anorexia nervosa patients: risk factors and evolution under enteral nutrition. *Clin. Nutr.* 2013; 32(3): 391–5.
23. Sanders D. S., Hurlstone D. P., Stokes R. O., Rashid F., Milford-Ward A., Hadjivassiliou M. et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad. Med. J.* 2002; 78(915): 31–3.
24. Moghaddam M. A., Nejad M. R., Shalmani H. M., Rostami K., Mojarad N. E., Aldulaimi D. et al. The effects of gluten-free diet on hypertransaminasemia in patients with celiac disease. *Int. J. Prev. Med.* 2013; 4(6): 700–4.
25. Авдеев В. Г. Целиакия и патология печени. *Врач.* 2013; 6: 23–6. [Avdeev V. G. Tseliakiya i patologiya pecheni. *Vrach.* 2013; 6: 23–6. (in Russian)]
26. Парфёнов А. И. Целиакия и печень. В кн.: Целиакия. Эволюция представлений о распространенности, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. М.: Анахарсис, 2007: 255–61. [Parfenov A. I. Tseliakiya i pechen'. V kn.: Tseliakiya. Evolyutsiya predstavlenii o rasprostranennosti, klinicheskikh proyavleniyakh i znachimosti etiotropnoi terapii. M.: Anakharsis, 2007: 255–61. (in Russian)]
27. Abdo A., Meddings J., Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2(2): 107–12.
28. Peláez-Luna M., Schmulson M., Robles-Díaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease? *Med. Hypotheses.* 2005; 65(5): 937–41.
29. Rostami K., Villanacci V. Microscopic enteritis: novel prospect in coeliac disease clinical and immuno-histogenesis. *Evolution diagnostic and treatment strategies. Dig. Liver Dis.* 2009; 41(4): 245–52.
30. Rubio-Tapia A., Murray J. A. The liver in celiac disease. *Hepatology.* 2007; 46(5): 1650–8.
31. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2009; 36(1): 62–70. 

Библиографическая ссылка:

Климов Л. Я., Стоян М. В., Курьянинова В. А., Кашников В. С., Герасименко Е. С., Кашникова С. Н. Гипертрансаминаземия у детей и подростков с впервые диагностированной целиакией // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 18–23.

Citation format for this article:

Klimov L. Ya., Stoyan M. V., Kuriyaninova V. A., Kashnikov V. S., Gerasimenko E. S., Kashnikova S. N. Hypertransaminasemia in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Celiac Disease. *Doctor.Ru.* 2017; 12(141): 18–23.





# Хронические воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит: уникальное двуединство

А. Р. Рейзис<sup>1</sup>, С. Н. Борзакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, г. Москва

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

**Цель обзора:** привлечь внимание исследователей и практикующих врачей к проблеме сочетанного течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ).

**Основные положения.** На основании современных данных предложено трактовать эти заболевания, взаимно отягощающие друг друга, особенно в отношении малигнизации, как двуединое системное поражение. Диагностика ПСХ у пациентов с ВЗК, и, наоборот, ВЗК у больных ПСХ — очень трудная задача, требующая серьезного целенаправленного обследования. Классические методы лечения, включая хирургические (колэктомию, трансплантацию печени), не только не улучшают ситуацию, но и нередко способствуют возникновению сопряженного заболевания *de novo*. В настоящее время единственным средством, облегчающим течение этого тандема и снижающим риск малигнизации (колоректальной аденомы, холангиокарциномы), служат препараты урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) (Урсосан и др.).

**Заключение.** Раннее распознавание сопутствующего, часто и длительно субклинически протекающего ПСХ судьбоносно для больных ВЗК. Своевременно начатая длительная терапия препаратами УДХК повышает качество жизни, улучшает биохимические показатели, способствует снижению гистологической активности патологического процесса как в билиарном, так и в желудочно-кишечном тракте. Возможно уменьшение вероятности малигнизации обоих сопряженных заболеваний и увеличение продолжительности жизни.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, первичный склерозирующий холангит, урсодеоксихолевая кислота.



## Chronic Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: a Unique Duality

A. R. Reyzis<sup>1</sup>, S. N. Borzakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

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

**Objective of the Review:** To raise the level of awareness among researchers and practitioners about the comorbidity of inflammatory bowel disease (IBD) and primary sclerosing cholangitis (PSC).

**Key Points:** Based on currently available data, it has been suggested that these conditions, which are mutually exacerbating, especially with respect to conversion to malignancy, be viewed as a dual systemic disorder. Diagnosis of PSC in patients with IBD, as well as the opposite case — detection of IBD in patients with PSC, are extremely challenging and require a thorough targeted examination. Classical treatments, including surgeries such as colectomy or liver transplant, not only fail to improve the situation, but also not infrequently contribute to development of the related condition *de novo*. At present, preparations containing ursodeoxycholic acid (UDCA) (Ursosan and others) are the only treatment that alleviates this dual condition and reduces the risk of malignancy (colorectal adenoma and cholangiocarcinoma).

**Conclusion:** For patients with IBD, early detection of concomitant PSC, which is often present as a subclinical disease for a long time, is critically important for the prognosis. Timely initiation of long-term treatment with UDCA medicines improves quality of life and biochemical parameters and reduces the histological activity of the disease process in both the biliary system and the gastrointestinal tract. It may also reduce the rate of conversion of both of these comorbid disorders to malignancy and increase life expectancy.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, primary sclerosing cholangitis, ursodeoxycholic acid.

Феномен сочетанного течения, загадочной сцепленности таких патологий, как первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и хронические воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), все чаще привлекает внимание клиницистов и исследователей. Частота совместного обнаружения данных болезней у одного пациента давно выходит за рамки случайности [1–5].

Накопленные данные позволяют трактовать эти два заболевания как двуединое системное поражение «печень — кишечник». Медицинское сообщество все больше склоняется к мысли, что ПСХ и ВЗК — «двуликий Янус», два плеча одного коромысла, как аллегорически изображено на рисунке 1.

Коварство данного своеобразного тандема заключается в том, что выраженные клинические проявления ПСХ на фоне ВЗК или, наоборот, ВЗК на фоне ПСХ одновременно встречаются не чаще чем у 10–20% больных. У подавляющего

большинства пациентов сочетанное поражение протекает подспудно, ВЗК и ПСХ начинаются и проявляются в разное время, будучи разделенными годами и десятилетиями, когда диагностируют одно из этих заболеваний, а второе существует «за кадром», латентно.

Механизмы связи ВЗК и ПСХ до сих пор не раскрыты, но факт ее существования очевиден и настолько закономерен, что служит даже диагностическим признаком (табл. 1) разграничения первичного и вторичного холангита (ассоциированные заболевания).

Предпринимают все новые попытки выявить патогенез таинственной сопряженности ВЗК и ПСХ. Исследования самых последних лет трактуют их связь с точки зрения современного учения о микробиоме [6] и с позиций иммуногенетики [7]. Так, проведя иммуногенетические исследования и обнаружив 23 локуса восприимчивости к комбинации

Борзакова Светлана Николаевна — к. м. н., ассистент кафедры педиатрии с детскими инфекциями ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: abbsnb@mail.ru

Рейзис Ара Романовна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: bobandara@mail.ru

ВЗК и ПСХ в лейкоцитарном комплексе антигенов человека, В. К. Chung и G. M. Hirschfield сделали вывод о соотношении этих двух заболеваний как объекта и его зеркального отражения [7]. J. M. Ridlon и J. S. Bajaj представляют новый взгляд на энтерогепатическую циркуляцию как на совокупность «микробиом — желчные кислоты» [6]. Авторы рассматривают ее как единый «эндокринный орган», названный ими «стеролбиом», контролирующий в равной степени как состав микробиоты, так и синтез и циркуляцию желчных кислот.

Кроме того, сегодня предложена теория восходящей патофизиологии холестатических заболеваний печени, к которым относится ПСХ [8]. Первые ранние поражения нижних отделов желчных путей ведут к застойным явлениям и повышению давления в вышестоящих желчных канальцах и капиллярах, где создается высокая концентрация токсичных желчных кислот, вызывая патологические изменения органа.

Рис. 1. Взаимосвязь между воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и поражением печени.

Примечание: АППП — лекарственно индуцируемые поражения печени, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НЯК — неспецифический язвенный колит, ПСХ — первичный склерозирующий холангит.

Рисунок А. Р. Рейзис (2017)



Таблица 1

Кардинальные различия первичного и вторичного склерозирующего холангита

Признаки	Холангит	
	первичный	вторичный
Локализация поражения желчных протоков	Преимущественно внутриспеченочные	Преимущественно внепеченочные и вокруг ворот печени
Ассоциированные заболевания	Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, целиакия и др.)	Внепеченочная обструкция желчных протоков (травма, опухоль, желчнокаменная болезнь, состояние после операции, облучение и др.)

По мнению авторов, продолжительное субклиническое течение ПСХ обусловлено огромным потенциалом адаптации печени к холестазу. Как правило, отсутствие или бедность клинических проявлений приводит к его позднему распознаванию. Не случайно в клинической практике привлекает внимание различная частота выявления ВЗК на фоне уже диагностированного ПСХ и ПСХ у пациентов с уже установленным диагнозом ВЗК (рис. 2).

Так, ВЗК обнаруживают у 21–98% больных ПСХ (преимущественно в виде неспецифического язвенного колита, реже — болезни Крона), а ПСХ у больных с диагнозом ВЗК регистрируют существенно реже — в 2,4–7,5% случаев [2]. Такое различие отражает не столько истинное положение вещей, сколько отсутствие нацеленности на диагностику ПСХ. Эту мысль подтверждают данные последних 10 лет, демонстрирующие, что пристальное внимание к данному вопросу повышает вероятность выявления ПСХ у пациентов с ВЗК до 50% [5] (рис. 3).

В последние годы увеличивается частота обнаружения ПСХ на фоне ВЗК и у детей (до 10,5%) [4].

Этиология ПСХ, как и ВЗК, до сих пор не разгадана. Наиболее вероятно их аутоиммунное происхождение. Воздействие триггера на фоне генетической предрасположенности ведет к повреждению тканей (желчных протоков,

Рис. 2. Соотношение диагнозов первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника. Рисунок А. Р. Рейзис (2017)

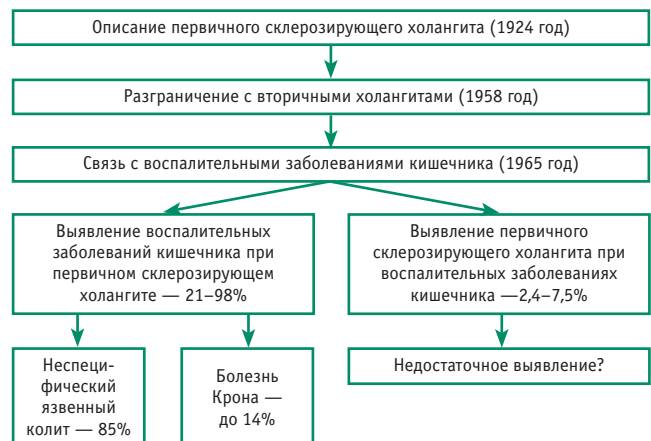
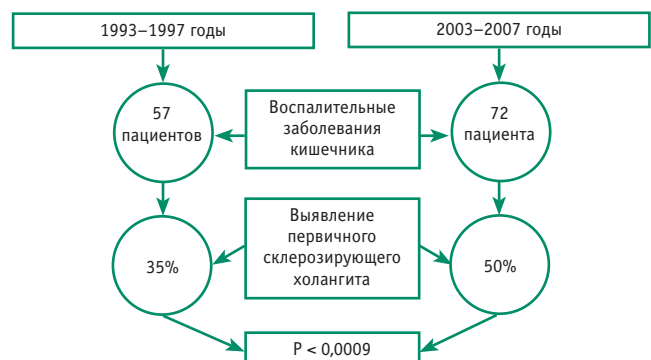


Рис. 3. Динамика частоты выявления первичного склерозирующего холангита у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника за 10 лет в США. Рисунок А. Р. Рейзис (2017), составлен по данным [5]



эпителия кишечника и др.), извращению иммунных процессов и каскаду аутоиммунных реакций.

Диагностические критерии в настоящее время также недостаточно изучены и не абсолютны, в связи с чем при диагностике необходимо специальное целенаправленное обследование.

Диагностические критерии ПСХ [9, 10]:

- повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) более 1,5 нормы и/или  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ) более 3 норм в течение 6 мес, реже — повышение активности АЛТ и/или АСТ;
- выявление антинейтрофильных цитоплазматических атипичных аутоантител (p-ANCA);
- четкообразные изменения внутривенных желчных протоков при холангиографии (или магнитно-резонансной холангиографии);
- склерозирование и облитерация внутривенных желчных протоков по типу «луковой шелухи» по результатам пункционной биопсии печени;
- исключение вторичного склерозирующего холангита.

Так, при регистрации у больных ВЗК даже незначительного изменения активности ЩФ, ГГТ, а тем более повышения активности АЛТ/АСТ и обнаружении p-ANCA следует подозревать сопутствующий ПСХ.

У детей особенно трудно распознать ПСХ на фоне ВЗК. Для них характерен еще менее выраженный рост активности ЩФ, которая в 50% случаев соответствует норме даже при холестазе и в периоды роста. Кроме того, особенно у детей является повышение титров таких аутоантител, как антинуклеарный фактор и антигладкомышечные антитела, более типичных для аутоиммунного гепатита или перекрестного (overlap) синдрома.

Трудности диагностики не отменяют неопровержимого факта, что своевременное распознавание сопутствующего патологического процесса в печени имеет огромное значение

для судьбы пациента с ВЗК. Показано, что ассоциация ВЗК и ПСХ существенно изменяет течение и проявления обоих сопряженных заболеваний. Так, неспецифический язвенный колит, ассоциированный с ПСХ, имеет другое клиническое «лицо» и другие исходы, чем то же заболевание, протекающее изолированно (табл. 2).

Особенно угрожающе выглядит многократное увеличение частоты кишечных дисплазий (38% против 19%) и колоректального рака (10–50% против 2–10%) при сочетанном течении неспецифического язвенного колита и ПСХ [2, 11–13]. Следовательно, несмотря на существенные трудности, задача раннего выявления «второго плеча коромысла» у пациента с ВЗК и/или ПСХ актуальна и нередко судьбоносна для больного.

Одной из возможных причин малигнизации может быть нарушение кинетики желчных кислот в каловых массах при ПСХ [14]. Как показали Т. Tadano и соавт. в 2007 г., у пациентов с колоректальным раком (n = 89) статистически значимо (p < 0,001) повышено содержание в каловых массах деоксихолевой и литохолевой кислот, служащих агрессивными факторами онкогенеза, и наоборот, значимо снижена концентрация гидрофильной урсодеоксихолевой кислоты (УДХК). Сегодня УДХК признана не только важным фактором супрессии онкогенеза и защиты от него [15–19], но и препаратом, который «существенно улучшает биохимические показатели при холестазе независимо от его причины и может приостановить или замедлить прогрессирование болезни печени» [20].

При сочетанном течении ПСХ и ВЗК это благоприятное действие УДХК дополнительно обусловлено важнейшей ролью желчных кислот в работе ЖКТ, в частности регулирующим действием желчных кислот на секрецию кишечника [21] и процессы апоптоза в толстой кишке [15]. Нарушение обмена желчных кислот при ПСХ в сторону преобладания агрессивных желчных кислот и дефицита УДХК, выполняющей защитные функции, дополнительно предрасполагает к поражению кишечника, возникновению ВЗК и его неблагоприятному течению вплоть до малигнизации.

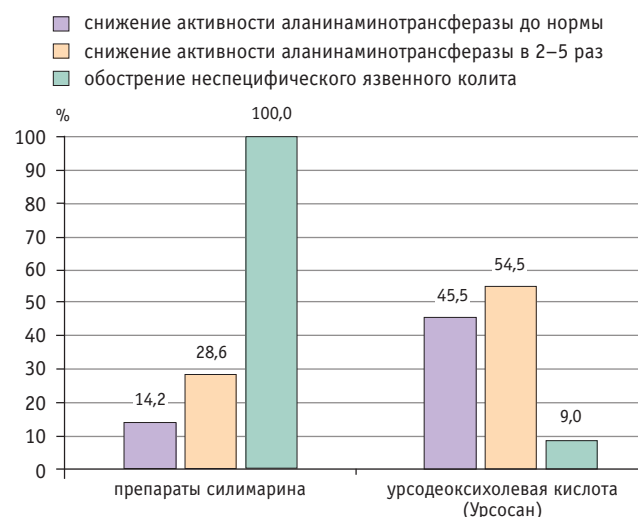
Нами уже 10 лет назад [3] показано, что УДХК (Урсосан) — единственный препарат патогенетического действия, применение которого на фоне ВЗК у 45,5% больных нормализует активность трансаминаз, а в остальных случаях в 2–5 раз снижает ее, лишь у 9% пациентов вызывая

Таблица 2

### Особенности течения неспецифического язвенного колита, ассоциированного с первичным склерозирующим холангитом

Симптомы	Изолированно протекающий неспецифический язвенный колит	Неспецифический язвенный колит при первичном склерозирующем холангите
Клинические проявления	Отчетливо выражены	Бессимптомное течение более 5–10 лет
Поражение прямой кишки	Поражена всегда	Не поражена в 23% случаев
Необходимость лечения язвенного колита	Как правило	Редко
Дисплазия эпителия толстой кишки, колэктомия	19%	38%
Колоректальный рак в течение 25 лет	2–10%	10–50%

Рис. 4. Действие урсодеоксихолевой кислоты при неспецифическом язвенном колите у детей [3]



обострение колитического процесса. В противоположность этому препараты силимарина обостряли ВЗК у всех больных, а улучшение показателей функций печени достигалось существенно реже (рис. 4).

В масштабном (1285 пациентов) двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании [22] удалось продемонстрировать превентивную роль УДХК для колоректальной аденомы (КРА). В течение 3 лет наблюдения КРА зарегистрирована у 39% получавших плацебо и лишь у 12% участников эксперимента, принимавших УДХК ( $p = 0,03$ ).

Столь же выраженный эффект предотвращения малигнизации показан и для второго (печеночного) «плеча» заболевания. Так, в специальном проспективном исследовании 1990–2001 гг. у 52 из 225 пациентов с ПСХ развилась холангиокарцинома [23], причем доказанными предикторами ее возникновения были позднее установление диагноза ПСХ и отсутствие лечения препаратами УДХК. Имела значение и длительность приема УДХК: холангиокарцинома не выявлена ни у одного из пациентов, получавших препараты УДХК в течение 8 лет и более.

В 2013 г. опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа превентивной роли УДХК в развитии КРА у пациентов с ПСХ, сопряженным с ВЗК [24]. Анализ включил 763 человека, из которых КРА обнаружена у 177: у 35% больных, получавших плацебо, и лишь у 19% принимавших УДХК в дозе 8–10 мг/кг/сут ( $p < 0,005$ ).

Естественно, столь благоприятное действие отражается на общей продолжительности жизни пациентов. Так, по данным J. M. Wolf и соавт. [19], летальность среди больных с документированным сочетанным течением ПСХ и ВЗК ( $n = 120$ , средний возраст — 43 года, средний срок наблюдения —

3,5 года), получавших УДХК, в 4 раза ниже (0,22), чем в группе получавших плацебо (0,9;  $p = 0,02$ ).

Новую главу в изучении сочетанного течения ПСХ и ВЗК открывают современные хирургические методы лечения этих заболеваний. Однако трансплантация печени у пациентов с ПСХ и колэктомия у больных ВЗК нередко не решают проблему, напротив, становятся триггером, вызывающим к жизни «второе плечо» обсуждаемой связи, дополнительно выявляющим тайное сродство, подспудную сопряженность данных заболеваний [25].

Выяснилось, что трансплантация печени при ее циррозе в исходе ПСХ не только не облегчает течение существующего ВЗК, но может способствовать возникновению ВЗК *de novo*. И наоборот, колэктомия по поводу КРА в исходе ВЗК не улучшает течение ПСХ и не предотвращает его появление у пациента.

Так, авторы приводят данные о трансплантации печени у больных с известным двойным диагнозом (ПСХ + ВЗК) и с диагнозом независимо протекающего ПСХ. В первой группе у трети пациентов наблюдали улучшение течения сопутствующего ВЗК, однако еще у трети больных зафиксировано его ухудшение. Более того, у 14–30% пациентов с диагнозом ПСХ отмечено развитие (или первое проявление) ранее не диагностированного, но вероятно существовавшего ВЗК [25]. Ни причины этого явления, ни предрасполагающие факторы, ни его прогностические признаки сегодня еще не известны и подлежат глубокому и всестороннему изучению.

В настоящее время единственным доступным выходом из этой ситуации служит своевременное выявление ПСХ при диагнозе ВЗК или ВЗК при диагностированном

ПСХ и превентивное длительное лечение препаратами УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки. Ранняя диагностика сопряженного заболевания и длительная терапия препаратами УДХК благоприятно влияет на течение обоих процессов, улучшает качество и продолжительность жизни пациентов.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

*Мальчик Марин Э-ов, 2000 г. р.,* наблюдался с диагнозом: «Язвенный колит, тотальный, тяжелое, непрерывно рецидивирующее течение. ПСХ с исходом в цирроз печени, активный; портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода 1–2-й степени; гиперспленизм, класс В по Чайлд — Пью». Из анамнеза известно, что ребенок рос в многодетной семье, его считали здоровым. Условия жизни не позволяли следить за частотой и характером стула.

В 7 лет мальчик пошел в школу. Тогда впервые обнаружили учащенный разжиженный стул с примесью крови. К врачам не обращались. В 2014 г. появилась нарастающая слабость. Лечился у «целителя» в течение 1 года.

В январе 2015 г. в тяжелом состоянии поступил в республиканскую детскую больницу (г. Симферополь) с выраженной желтухой и диагнозом вирусного гепатита.

### Результаты обследования

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, диаметр *vena portae* — 12 мм.

Фиброгастродуоденоскопия: варикозное расширение вен нижней трети пищевода I–II степени.

Колоноскопия: язвенный проктосигмоидит, тотальное поражение толстой кишки.

Общий анализ крови: концентрация гемоглобина — 70 г/л, число эритроцитов — 2,8 млн, цветовой показатель — 0,9, количество лейкоцитов — 7,6 тыс., нейтрофилов — 79%, тромбоцитов — 59 тыс.

Биохимический анализ крови: концентрация общего билирубина — 78,5 мкмоль/л (прямого — 38 мкмоль/л), активность АЛТ — 2,5–3 нормы, АСТ — 1,5 нормы, ГГТ — 360 (15 норм!), ЩФ — в норме, содержание общего белка — 57 г/л, альбумина — 35,0 г/л,  $\gamma$ -глобулинов — 28,0 г/л,  $\alpha$ -фетопротеина — в норме; антинуклеарные, антимитохондриальные антитела и антитела к микросомальному антигену печени и почек не определяются, антитела против цитоплазматических антигенов нейтрофилов — 1 : 640.

Данных за вирусные гепатиты,  $\alpha_1$ -трипсиновую недостаточность, гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова не получено.

Как только на фоне начатого лечения мальчику стало лучше, родители забрали его домой.

История болезни демонстрирует фатальное течение обоих сопряженных заболеваний: ПСХ и язвенного колита, ни одно из которых не было своевременно диагностировано и пролечено.

*Сергей Р-ов, 17 лет,* наблюдался с диагнозом «Язвенный колит, ассоциированный с ПСХ (overlap-синдром?)». Из анамнеза известно, что в раннем возрасте практически не болел. С 7 лет выявлен семейный контакт с больным туберкулезом. Проводили превентивную терапию изониазидом и пиразинамидом.

В 14 лет температура тела повысилась до субфебрильной, появился учащенный стул с примесью слизи, иногда крови, похудел на 10 кг в течение 1 года. При обследовании диагностирован язвенный колит, назначен месалазин. По результатам биохимического анализа крови впервые выявлены изменения: концентрация общего билирубина — 20,0 мкмоль/л, активность АЛТ — 43,0–66,0 Ед/л, АСТ — 65,0–69,0 Ед/л, ГГТ и ЩФ — в норме. На фоне терапии месалазином в течение года отмечена положительная динамика: температура тела и характер стула нормализовались, по данным колоноскопии, язвенный колит в стадии ремиссии; содержание общего билирубина — 20,0 мкмоль/л, активность АЛТ — 40,0 Ед/л, АСТ — 32,0 Ед/л, ГГТ, ЩФ — в норме. В 16 лет (2014 г.) на фоне продолжающейся ремиссии язвенного колита отмечены изменения результатов биохимических анализов крови: явления холестаза и цитолиза (табл. 3).

В августе 2014 г. появилась желтуха. УЗИ обнаружило незначительное расширение внутрипеченочных желчных протоков; магнитно-резонансная холангиопанкреатография — расширение внутри- и внепеченочных протоков. Проведена эластометрия печени, диагностирован цирроз (F4). Назначена терапия: препарат УДХК (Урсосан) из расчета 10–15 мг/кг/сут; в/в ГКС в дозе 0,75 мг/кг/сут; антибактериальное лечение (ванкомицин и др.) На фоне терапии явления желтухи купированы.

В настоящее время продолжает принимать УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки, на фоне чего у мальчика достигнута стойкая ремиссия по обоим заболеваниям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение печени при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) — не случайность, а закономерно ассоциированное заболевание, наиболее часто представленное первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Время

Таблица 3

Динамика биохимических показателей больного Р-ва

Показатели	2012 г.		2013 г.	2014 г.			
	май	октябрь	март	январь	июль	сентябрь	декабрь
Концентрация общего билирубина, мкмоль/л	20,0	18,0	20,0	16,0	21,0	92,0	198,0
Активность аланинаминотрансферазы, Ед/л (норма: до 40)	43	66	40	83	480	1180	1590
Активность аспартатаминотрансферазы, Ед/л (норма: до 40)	65	69	32	96	430	1460	1450
Активность $\gamma$ -глутамилтрансферазы, Ед/л (норма: до 50)	норма	норма	норма	норма	70	120	150
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л (норма: до 170)	норма	норма	норма	норма	182	–	–

возникновения и выраженность клинико-лабораторных проявлений ПСХ не совпадают с таковыми ассоциированных с ним ВЗК, поэтому необходимо взаимное целенаправленное выявление этих заболеваний.

Раннее распознавание сопутствующего, часто и длительно субклинически протекающего ПСХ судьбоносно для больных ВЗК.

Своевременно начатая пожизненная терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты (Урсосаном) повышает качество жизни, улучшает биохимические показатели, способствует снижению гистологической активности обоих процессов; возможно уменьшение вероятности малигнизации сопряженных заболеваний и увеличение продолжительности жизни.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М.: М-Вести. 2001: 81–3. [Ivashkin V. T., Bueverov A. O. Autoimmunnye zabolevaniya pecheni v praktike klinitsista, M.: M-Vesti, 2001: 81–3. (in Russian)]
- Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. М.: Анахарсис; 2005: 160–6. [Leishner U. Autoimmunnye zabolevaniya pecheni i perekrestnyi sindrom. M.: Anakharsis; 2005: 160–6. (in Russian)]
- Рейзис А. Р., Никитина Т. С., Дрондина А. К., Матанина Н. В. Патогенетическая терапия вирусных гепатитов, протекающих на фоне соматической патологии у детей. Инфекционные болезни. 2004; 2(3): 45–8. [Reizis A. R., Nikitina T. S., Dronдина A. K., Matanina N. V. Patogeneticheskaya terapiya virusnykh gepatitov, protekayushchikh na fone somaticheskoi patologii u detei. Infektsionnye bolezni. 2004; 2(3): 45–8. (in Russian)]
- Deneau M., Jensen M. K., Holmen J., Book L. S., Guthery S. L. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013; 58(4): 1392–400.
- Sinakos E., Samuel S., Enders F., Loftus Jr. E. V., Sandborn W. J., Lindor K. D. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: a robust yet changing relationship. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19(5): 1004–9.
- Ridlon J. M., Bajaj J. S. The human gut sterolbiome: bile acid-microbiome endocrine aspects and therapeutics. *Acta Pharm. Sin. B*. 2015; 5(2): 99–105.
- Chung B. K., Hirschfield G. M. Immunogenetics in primary sclerosing cholangitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017; 33(2): 93–8.
- Jansen P. L., Ghallab A., Vartak N., Reif R., Schaap F. G., Hampe J. et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*. 2017; 65(2): 722–38.
- Karlsen T. H., Schrupf E., Boberg K. M. Primary sclerosing cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24(5): 655–66.
- Lindor K. D., Kowdley K. V., Harrison M. E.; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2015; 110(5): 646–59.
- Bergquist A., Lindberg G., Saarinen S., Broome U. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J. Hepatol.* 2005; 42(2): 252–6.
- Claessen M. M., Vleggaar F. P., Tytgat K. M., Siersema P. D., van Buuren H. R. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2009; 50(1): 158–64.
- Wisler V., Gerner R., Moschen A. R., Tilg H. Liver complications in inflammatory bowel diseases. *Dig. Dis.* 2013; 31(2): 233–8
- Tadano T., Kanoh H., Sakamoto K., Kamano T. Kinetic analysis of bile acids in the feces of colorectal cancer patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Rinsho Byori*. 2007; 55(5): 417–27.
- Barrasa J. I., Olmo N., Lisarbe M. A., Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules. *Toxicol. in Vitro*. 2013; 27(2): 964–77.
- Pardi D. S., Loftus E. V. Jr., Kremers W. K. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003; 124(4): 889–93.
- Peiró-Jordán R., Krishna-Subramanian S., Hanski M. L., Lüscher-Firzloff J., Zeitz M., Hanski C. The chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits proliferation of colon carcinoma cells by suppressing c-Myc expression. *Eur. J. Cancer Prev.* 2012; 21(5): 413–22.
- Tung B. Y., Emond M. J., Haggitt R. C. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134(2): 89–95.
- Wolf J. M., Rybicki L. A., Lashner B. A. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Pharmacol. Ther.* 2005; 22(9): 783–8.
- Heathcote E. J. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5(7): 776–82.
- Kelly O. B., Mroz M. S., Ward J. B., Colliva C., Scharl M., Pellicciari R. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates colonic epithelial secretory function. *Physiol.* 2013; 591(9): 2307–18.
- Alberts D. S., Martinez M. E., Hess L. M., Einspahr J. G., Green S. B., Bhattacharyya A. K. et al. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97(11): 846–53.
- Brandsaeter B., Isoniemi H., Broome U., Olausson M., Backman L., Hansen B. et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J. Hepatol.* 2004; 40(5): 815–22.
- Singh S., Khanna S., Pardi D. S., Loftus Jr. E. V., Talwalkar J. A. Effect of Ursodeoxycholic Acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and Inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19(8): 1631–8.
- Singh S., Loftus E. V. Jr., Talwalkar J. A. Inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108(9): 1417–25. ■

Библиографическая ссылка:

Рейзис А. Р., Борзакова С. Н. Хронические воспалительные заболевания кишечника и первичный склерозирующий холангит: уникальное двуединство // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 24–29.

Citation format for this article:

Reizis A. R., Borzakova S. N. Chronic Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: a Unique Duality. *Doctor.Ru*. 2017; 12(141): 24–29.

# Редкие наследственные заболевания поджелудочной железы у детей: синдром Швахмана — Даймонда, синдром Йохансона — Близзарда. Разбор клинических случаев

М. Г. Ипатова<sup>1,2</sup>, П. В. Шумилов<sup>1</sup>, Н. Е. Щиголева<sup>3</sup>, Ю. Г. Мухина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>3</sup> Российская детская клиническая больница, г. Москва

**Цель работы:** описать клинико-лабораторные особенности течения синдромов Швахмана — Даймонда (СШД) и Йохансона — Близзарда у наблюдаемых детей.

**Основные положения.** СШД и синдром Йохансона — Близзарда относятся к редким врожденным заболеваниям поджелудочной железы, протекающим с экзокринной панкреатической недостаточностью. Для детей с этими синдромами характерны выраженная стеаторрея и задержка темпов физического развития с первых дней жизни. Патогномичными для СШД являются гематологические нарушения, преимущественно в виде нейтропении, в то время как для синдрома Йохансона — Близзарда — множественные пороки развития. Данные синдромы относятся к неизлечимым заболеваниям и требуют комплексного подхода к лечению. Особое внимание нужно уделять коррекции нутритивного статуса лечебными высококалорийными смесями.

**Заключение.** Своевременная диагностика и комплексная терапия, включающая нутритивную поддержку, фермент-заместительную терапию, витаминотерапию, улучшает качество жизни и прогноз у пациентов с врожденными заболеваниями поджелудочной железы, протекающими с экзокринной панкреатической недостаточностью.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, экзокринная недостаточность, синдром Швахмана — Даймонда, Синдром Йохансона — Близзарда, дети.

## Rare Hereditary Pancreatic Diseases in Children: Shwachman-Diamond Syndrome and Johanson-Blizzard Syndrome. Discussion of Clinical Cases

M. G. Ipatova<sup>1,2</sup>, P. V. Shumilov<sup>1</sup>, N. E. Shchigoleva<sup>3</sup>, Yu. G. Mukhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> N. F. Filatov City Pediatric Clinical Hospital No. 13, Moscow City Department of Health

<sup>3</sup> Russian Pediatric Clinical Hospital, Moscow

**Objective of the Paper:** To describe the clinical and laboratory features of Shwachman-Diamond syndrome and Johanson-Blizzard syndrome in children who were followed up.

**Key Points:** Shwachman-Diamond syndrome and Johanson-Blizzard syndrome are rare hereditary pancreatic diseases associated with exocrine pancreatic deficiency. In children, these syndromes are characterized by steatorrhea and arrested physical development from the very first days of their lives. Pathognomonic for Shwachman-Diamond syndrome are hematologic disorders, primarily in the form of neutropenia, whereas for Johanson-Blizzard syndrome these are multiple congenital abnormalities. These syndromes are incurable and require a comprehensive approach to treatment. Special attention should be paid to correction of nutritional status with medical high-calorie formulas.

**Conclusion:** Timely diagnosis and comprehensive therapy, including nutritional support, enzyme replacement therapy, and vitamin therapy, improve quality of life and prognosis for patients with congenital pancreatic diseases associated with exocrine pancreatic deficiency.

**Keywords:** pancreas, exocrine deficiency, Shwachman-Diamond syndrome, Johanson-Blizzard syndrome, children.

Поджелудочная железа (ПЖ) — железа смешанной секреции, содержащая экзокринную (75–90%) и эндокринную (островки Лангерганса, 25–10%) части. Функциональная единица экзокринной ткани ПЖ представлена панкреатическим ацинусом, продуцирующим гликолитические, липолитические и протеолитические ферменты. Экзокринная секреция ПЖ регулируется нервными и гумо-

ральными механизмами. Непосредственную продукцию ферментов ацинарными клетками стимулируют эндогенный холецистокинин, холецистокинин-рилизинг-пептид, ацетилхолин, гастрин-рилизинг-пептид, гастрин, секретин, инсулин, оксид азота, серотонин, вазоактивный интестинальный пептид, пептид гистидин-изолейцин, норадреналин (при взаимодействии с β-адренорецепторами). Торможение

Ипатова Мария Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; врач-педиатр ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ». 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: mariachka1@mail.ru

Мухина Юлия Григорьевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: tjug@mail.ru

Шумилов Петр Валентинович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В. А. Таболина педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: peter\_shumilov@mail.ru

Щиголева Наталья Евгеньевна — к. м. н., заведующая гастроэнтерологическим отделением, врач-гастроэнтеролог ФГБУ «РДКБ» Минздрава России. 117997, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117. E-mail: gastro@rdkb.ru

продукции ферментов ПЖ осуществляется глюкагоном, соматостатином, субстанцией P, энкефалином, кальцитонин-ген-рилизинг-пептидом, желудочным ингибирующим пептидом, панкреатическим полипептидом, кортикотропином, пептидом YY, норадреналином (посредством взаимодействия с  $\alpha$ -адренорецепторами) [1].

В случае расстройства экзокринной функции ПЖ наиболее выражено нарушение переваривания жиров и белков, менее заметно — сложных углеводов, частично замещаемое благодаря пищеварительной функции слюны и тонкой кишки. Экзокринная недостаточность ПЖ ведет к нарушению нутритивного статуса, задержке физического развития и дефициту жирорастворимых витаминов (A, D, E, K) [2, 3].

По данным копрологического исследования, главным признаком экзокринной недостаточности ПЖ служит повышение концентраций нейтрального жира и мыл в каловых массах при малоизмененном содержании жирных кислот. Наиболее распространенным и специфическим методом подтверждения экзокринной недостаточности ПЖ признано определение уровня панкреатической эластазы 1 кала — профермента, не расщепляющегося в просвете кишечника, содержание которого коррелирует с активностью ферментов, вырабатываемых ПЖ. Ценность данного исследования заключается в том, что на уровень панкреатической эластазы 1 не влияет прием препаратов панкреатина. На выраженную экзокринную недостаточность ПЖ указывает концентрация эластазы 1 ниже 200 мкг/г [4, 5].

Выделяют врожденные и приобретенные заболевания ПЖ, протекающие с экзокринной панкреатической недостаточностью. Ниже подробно описаны редкие наследственные заболевания ПЖ: синдромы Швахмана — Даймонда (Shwachman — Bodian — Diamond syndrome, Shwachman — Diamond syndrome; СШД) и Йохансона — Близарда (Johanson — Blizzard syndrome).

### СИНДРОМ ШВАХМАНА — ДАЙМОНДА

СШД — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся недостаточностью экзокринной функции ПЖ, цитопениями (в первую очередь нейтропенией) и костными аномалиями [6].

Точная частота СШД неизвестна в связи с малым числом популяционных исследований, разнообразием клинического фенотипа и редкостью заболевания. По предварительным оценкам, его распространенность составляет 1 : 50 000–1 : 76 000 населения [7]. Частота СШД в РФ неизвестна.

В 2001 г. исследователи из Торонто идентифицировали ген *SBDS*, локализованный на длинном плече 7-й хромосомы в позиции (7q11) [7]. Наиболее частые мутации в гене *SBDS*: с.183\_184delinsCT и с.258+2T>C — встречаются в 76% случаев заболевания [8]. В 2014 г. L. Steele и соавт. описали новые мутации в гене *SBDS*: с.170T>C (p.Phe57Ser), с.410T>C (p.Met137Thr), с.428C>T (p.Ser143Leu), с.650\_651delinsCT (p.Phe217Ser) [9]. Следует отметить, что примерно у 10% больных с клиническими проявлениями СШД патогенные мутации в гене *SBDS* отсутствуют, однако это не исключает диагноз СШД [10].

Концентрация белка *SBDS* наиболее высока в клеточном ядре, преимущественно в участке биосинтеза рибосом. Известно, что этот белок принимает участие в митозе, способствуя стабилизации генома [10, 11].

По современным сведениям, некоторое количество белка *SBDS* экспрессируется в клетках практически всех органов и тканей человеческого организма (печени, легких, почек, головного мозга, тканей глаза и т. д.), но особен-

но много этого белка обнаружено в ПЖ, костном мозге и костной ткани [12, 13].

Для СШД характерен с рождения учащенный (до 8–14 раз в сутки), разжиженный, часто зловонный стул с жирным блеском. По нашим наблюдениям, на первом году жизни масса тела детей с СШД увеличивается всего на 100–300 г в месяц вместо положенных 600–800 г. Позже из-за нарушения всасывания жирорастворимых витаминов A, D, E, K присоединяются симптомы гиповитаминоза (сухость кожи, геморрагический синдром, рахит, нарушение минерализации костной ткани и др.) [10, 13, 14]. Вследствие нарастания тяжести синдрома мальабсорбции в кишечнике у пациентов с СШД нарушено всасывание кальция, железа и других микроэлементов. При отсутствии адекватной нутритивной и медикаментозной коррекции развиваются дефицитные состояния разной степени тяжести.

У 30–35% больных отмечают явления *пищевой аллергии*, что серьезно усложняет коррекцию нутритивного статуса ребенка [10]. Почти у трети наблюдаемых нами детей ведущим симптомом СШД на первом году жизни был тяжелый атопический дерматит, который носил распространенный характер и на фоне нейтропении осложнялся вторичным инфицированием. Как правило, педиатры расценивают кишечный синдром у таких детей как проявление гастроинтестинальной формы пищевой аллергии.

По данным литературы, у 50–75% пациентов встречается *патология печени*, нередко проявляющаяся уже в периоде новорожденности в виде гепатомегалии и умеренного синдрома цитолиза [13, 15]. Описаны и тяжелые поражения печени с гепатоспленомегалией и выраженным повышением активности ферментов печени [10, 15]. По нашим данным, у всех детей за исключением одного присутствовал синдром цитолиза от умеренной до тяжелой степени (активность АЛТ превышала норму более чем в 10 раз). В дальнейшем при динамическом наблюдении на фоне адекватной нутритивной поддержки и гепатопротекторной терапии у большинства детей зарегистрировано улучшение лабораторных показателей функции печени.

Среди *гематологических нарушений* наиболее распространена (88–100% случаев) абсолютная нейтропения, диагностируемая уже в неонатальном периоде [10]. У детей до 1 года нейтропению считают диагностически значимой при числе нейтрофилов ниже 1000/мкл, у детей старше года — менее 1500/мкл [16, 17]. Нейтропения может быть как персистирующей, так и рецидивирующей при колебании числа нейтрофилов от нормальных до крайне низких значений. У некоторых больных нейтропения отсутствует, однако у большинства пациентов она достаточно серьезна, и им необходимо назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

Помимо уменьшения числа нейтрофилов, типичны нарушения их функций: мобилизация из костного мозга, миграция и хемотаксис. Это способствует возникновению тяжело-го инфекционного процесса затяжного течения [18].

У 80% пациентов с СШД наблюдают анемию (нормохромную, нормоцитарную или макроцитарную), а у 24–88% — тромбоцитопению (число тромбоцитов < 100–150 × 10<sup>9</sup>/л) [17, 18]. Больные СШД принадлежат к группе высокого риска развития цитогенетических аномалий, миелодиспластического синдрома и острого миелобластного лейкоза [19].

Наиболее частые *костные аномалии* включают задержку костного возраста, низкий рост, аномалии развития грудной клетки, клинодактилию, гипоплазию фаланг, метафизарную



дисхондроплазию, вальгусную или варусную деформацию стоп [20]. У 45% детей с СШД снижена минеральная плотность костной ткани [10].

Кроме того, у наблюдаемых нами детей с СШД существенно выражены *заболевания полости рта и зубов*: рецидивирующие стоматиты, ассоциированные с нейтропенией, периодонтиты, нарушение минерализации эмали молочных и постоянных зубов, приводящее к кариесу [10, 13].

Таким образом, СШД характеризуется изменчивым фенотипом, включающим в первую очередь экзокринную недостаточность ПЖ, нарушение функций костного мозга (цитопении с возможным исходом в миелодиспластический синдром или острый лейкоз), патологию костной системы, а также различные поражения других органов и систем (печени, почек, сердца, зубов, головного мозга и иммунной системы), что затрудняет раннюю диагностику данного заболевания у детей.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение ребенка с СШД.

*Девочка Е.*, 6 лет, в августе 2015 г. впервые поступила в стационар дневного пребывания ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова с жалобами на отставание в росте (за последний год ребенок вырос на 1 см), дефицит массы тела (отсутствие прибавки массы тела в течение 8 мес), сухость кожи, шелушение слизистой оболочки губ, жирный стул. С рождения у ребенка отмечали жирный жидкий стул до 6–7 раз в сутки, вздутие живота. При обследовании по месту жительства по данным клинического анализа крови зарегистрирована нейтропения II степени, по результатам копрограммы — выраженная стеаторея I типа.

Девочка получала курсами ферментные препараты, пробиотики, однако терапия не дала положительного эффекта. В возрасте 8 мес при обследовании в амбулаторных условиях биохимический анализ крови обнаружил повышение активности печеночных трансаминаз до 5 норм (норма — до 40 Е/л), гипохолестеринемия до 2,3 ммоль/л (при норме 3,7–5,2 ммоль/л). По результатам клинических анализов крови, нейтропения носила персистирующий характер. Для исключения муковисцидоза были проведены анализ каловых масс на эластазу 1 и потовый тест. Содержание панкреатической эластазы составило 15 мкг/г (норма — более 200 мкг/г), результат потового теста отрицательный.

По совокупности результатов обследования (нейтропения, стеаторея, низкая концентрация эластазы в каловых массах, недостаточная прибавка массы тела) был заподозрен СШД. При генетическом исследовании установлены изменения в нуклеотидной последовательности гена *SBDS* с.183\_184delinsCT и с.258+2T>C, характерные для данного синдрома.

При динамическом наблюдении в клинических анализах крови сохранялась нейтропения средней степени, в связи с чем ребенок получал препарат Г-КСФ. По данным липидограммы каловых масс, на фоне приема панкреатина по 100 000 Ед/сут все фракции липидов были по-прежнему повышены более чем в 2 раза. Иммунограмма крови выявила снижение концентраций Ig классов М и G в 1,5 раза. Биохимический анализ крови показал уменьшение активности панкреатической амилазы в 3 раза по отношению к референсным значениям, содержание общего белка соответствовало нижней границе референсных значений (61 г/л при норме 64–83 г/л); сохранялась гипохолестеринемия до 2,1 ммоль/л. При УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения печени и ПЖ, лимфаденопатия. На протяжении всех 6 лет жизни у ребенка отмечали снижение темпов физического развития.

Девочка постоянно получала Г-КСФ, панкреатин по 100 000 Ед/сут, урсодезоксихолевую кислоту, витаминотерапию, симптоматическое лечение. Лечебное питание ребенок не получал. Масса тела ребенка в возрасте 6 лет составляла 17,2 кг (при норме 18,8–22,6 кг), рост — 106 см (при норме 110,9–118,7 см). Таким образом, физическое развитие девочки было ниже среднего, гармоничное.

При осмотре: кожный покров бледный, привлекали внимание сухость губ с выраженным крупнопластинчатым шелушением, неправильный рост зубов, дефекты зубной эмали.

С учетом результатов обследования проведена коррекция лечения: калорийность рациона увеличена до 150% за счет лечебного питания смесью Пептамен Юниор на основе гидролиза сывороточного белка с включением среднецепочечных жирных кислот, рекомендована жировая эмульсия Ликвиджен, содержащая среднецепочечные триглицериды (СЦТ) фракционированного кокосового и пальмового масел. Изменены дозы жирорастворимых витаминов, продолжена заместительная ферментная терапия панкреатином в прежней дозе — 100 000 Ед/сут. Девочка продолжала получать Г-КСФ по индивидуальной схеме.

Через 6 мес ребенок повторно госпитализирован для планового обследования и коррекции терапии. При поступлении отмечена положительная динамика физического развития: масса тела составляла 18 800 г (+1600 г), рост — 111 см (+5 см). По результатам клинического анализа крови, абсолютное число нейтрофилов на фоне приема Г-КСФ — 1230 Е/л (при норме выше 1500 Е/л). По данным копрологического исследования, при приеме панкреатина сохранялась незначительная стеаторея I типа.

Все показатели биохимического анализа крови находились в пределах референсных значений, за исключением активности панкреатической амилазы (ниже нормы: 10 Ед/л). Содержание холестерина в сыворотке крови на фоне лечебного питания увеличилось на 1,78 ммоль/л и составило 3,88 ммоль/л. Концентрация общего белка повысилась с 61,0 г/л до 70,7 г/л. Несмотря на нейтропению и частые ОРВИ, все показатели иммунограммы (уровни IgM, IgG, IgA) находились в пределах возрастной нормы. При УЗИ органов брюшной полости продолжали наблюдать диффузные изменения печени, ПЖ.

Ребенок выписан с рекомендациями продолжить диету с увеличением калорийности до 150%. Необходимо также обогащение рациона растительными маслами (оливковым, виноградных косточек, льняным, тыквенным) и лечебное питание Пептамен Юниор 200 мл 2 раза в день до следующей госпитализации, курсы Ликвиджена по 15–20 мл/сут, ферменты ПЖ в минимикросферах из расчета 5 тыс. липазных единиц на кг в сутки. Дозу следует корректировать по характеру и объему питания, стула, копрологии, прибавке массы тела. Дополнительно назначены препараты кальция и жирорастворимые витамины (А, Е, D) в возрастных дозах, урсодезоксихолевая кислота курсами из расчета 10 мг/кг и продолжение введения Г-КСФ в дозе 3 мкг/кг/сут по индивидуальной схеме под контролем гемограммы.

### СИНДРОМ ЙОХАНСОНА — БЛИЗАРДА

Синдром Йохансона — Близзарда — врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся тяжелой панкреатической недостаточностью в сочетании с множественными пороками развития и нанизмом. Впервые данный синдром описан в 1971 г. американскими учеными А. Йохансоном и Р. Близзардом [21].

Частота его ориентировочно составляет 1 : 250 000 новорожденных [22]. На сегодняшний день описаны около 100 случаев данного синдрома, в русскоязычной литературе есть единичные упоминания о нем [23, 24]. Заболевание обусловлено мутацией в гене *UBR1*, расположенном на длинном плече 15-й хромосомы (15q15.2), который кодирует один из нескольких ферментов убиквитинлигазы. Убиквитинлигазы играют важную роль в регуляции убиквитин-опосредованного распада белков в протеасомах [22]. Наиболее выражена экспрессия *UBR1* в ацинарных клетках ПЖ. Нарушение функции убиквитин-протеасомной системы напрямую связано с недостаточной активностью убиквитинлигазы, что ведет к прогрессирующему воспалительному повреждению, замещению паренхимы ПЖ жировой тканью, пролиферации соединительной ткани и нарушению апоптоза поврежденных клеток. Мутации в гене *UBR1* вызывают anomalies развития не только ПЖ, но и черепно-лицевой области, опорно-двигательной и нервной систем [25].

Клиническая картина синдрома Йохансона — Близарда нередко включает также мышечную гипотонию (~90%); низкорослость (около 80%); anomalies развития зубов (в основном олигодонтию, ~80%); сенсоневральную тугоухость (~80%); задержку умственного развития (от незначительной до глубокой, ~77%); дефекты костей черепа (~76%); гипотиреоз (~40%); атрезия ануса (~39%); anomalies развития мочеполовой системы (~38%) [21].

Однако ведущим симптомом признана экзокринная панкреатическая недостаточность, морфологической основой которой служит замещение ацинарной ткани ПЖ жировыми клетками при относительной сохранности структуры и функции инсулярного аппарата [26, 27]. Кроме того, согласно одной из гипотез, кишечное всасывание нарушено вследствие уменьшения продукции всех панкреатических ферментов (липазы, амилазы, трипсина).

Таким образом, диагностика синдрома Йохансона — Близарда вызывает большие затруднения не только из-за крайней редкости этого заболевания, но и в связи с его многочисленными проявлениями, встречающимися в различных сочетаниях.

Приводим клиническое наблюдение ребенка с синдромом Йохансона — Близарда.

*Мальчик С.*, 14 лет, от неблизкородственного брака, от первой беременности, первых родов в срок. Масса тела при рождении — 2900 г, длина тела — 49 см, оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. При рождении диагностирован порок развития челюстно-лицевой области: незаращение твердого и мягкого неба, верхней губы, двусторонняя расщелина крыльев носа. С рождения у ребенка на фоне грудного вскармливания отмечали обильный водянистый стул с примесью жира и слизи, по копрограмме — стеаторея I типа. С первых месяцев жизни наблюдали низкую прибавку массы тела и роста. В 1 год масса тела составила 8160 г, рост — 69 см.

В возрасте 1 года ребенок впервые обследован в Российской детской клинической больнице (РДКБ). Проводили дифференциальную диагностику между муковисцидозом, СШД. Для исключения муковисцидоза выполнены анализ каловых масс на эластазу 1 и потовый тест. Содержание панкреатической эластазы составило 48 мкг/г (норма — более 200 мкг/г), результат потового теста отрицательный.

По совокупности результатов обследования (нейтропения 1-й степени, стеаторея, низкое содержание эластазы в каловых массах, плохая прибавка массы тела) был заподозрен СШД. При генетическом исследовании распространенные

мутации в гене *SBDS* не выявлены. Учитывая anomalies развития лицевого скелета, для исключения синдрома Йохансона — Близарда было проведено генетическое исследование, и выявлена мутация p.H136R c.2254+2T.C, характерная для данного синдрома.

Ребенку назначили лечебное питание смесью Клинутрен Юниор, белковый компонент которой представлен казеинами и сывороточными белками, обогащенной СЦТ, а также курсы Ликвиджен по 15–20 мл/сут и ферментный препарат панкреатина в минимикросферах Креон в дозе 4000 ЕД/кг в сутки. На этом фоне выраженность симптомов заболевания уменьшилась: появился оформленный стул, масса тела ребенка стала увеличиваться. Мальчику было проведено многоэтапное оперативное лечение врожденной сквозной расщелины верхней губы и неба, расщелины крыльев носа (1999–2012 гг.).

Последний раз ребенка госпитализировали в РДКБ осенью 2016 г. При поступлении: рост — 158 см, масса тела — 42 кг. Результаты клинического анализа крови без патологических изменений. Активность диастазы мочи — в пределах референсных значений (75 Ед/л при норме 50–800 Ед/л). По результатам копрологического исследования, на фоне приема панкреатина в минимикросферах по 175 000 ЕД/сут сохранялась незначительная стеаторея III типа. Все показатели биохимического анализа крови — в пределах референсных значений, за исключением активности панкреатической амилазы и липазы (ниже референсных значений: 7 Ед/л и 12 Ед/л соответственно).

Содержание холестерина в сыворотке крови на фоне лечебного питания и заместительной ферментотерапии составило 3,9 ммоль/л. По данным коагулограммы, гемостаз компенсирован. При УЗИ органов брюшной полости в проекции ПЖ определяется ткань повышенной эхогенности, неоднородной структуры с нечеткими, неровными контурами (железистая ткань? жировая ткань?). В проекции тела ПЖ визуализируется вирсунгов проток с плотными стенками.

При спиральной КТ брюшной полости и забрюшинного пространства (в аксиальной проекции с шагом 2,5 мм с пероральным контрастированием) привлекает внимание отсутствие ткани ПЖ и ее тотальное замещение жировой тканью. Определяется сеть тонких панкреатических протоков; холедох не расширен, его стенка утолщена. Убедительных признаков дополнительных образований нет. Печень увеличена, ее плотность незначительно повышена (до 67–70 НУ), контуры ровные. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Селезенка обычного размера, однородная. Желчный пузырь: стенка не утолщена, осадка нет. Надпочечники обычной конфигурации и структуры, без дополнительных включений. Почки обычно расположены, не увеличены. Паренхима при рутинном сканировании обычной плотности, однородная. Чашечно-лоханочная система не расширена. Забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. Определяются немногочисленные мезентериальные лимфатические узлы диаметром до 6–9 мм.

Мальчик выписан с рекомендациями: продолжить диету № 5П, дополнительно назначено лечебное энтеральное питание смесью Клинутрен Юниор из расчета 2000 ккал/сут, панкреатин в минимикросферах из расчета 4000 Ед липазы на 1 кг массы тела в сутки во время каждого приема пищи. При появлении нейтрального жира в копрограмме рекомендовали увеличение дозы панкреатина до 6000 Ед липазы на 1 кг массы тела в сутки. Следует также курсами принимать препараты урсодезоксихолевой кислоты, L-карнитина.

## ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ

При лечении наследственных заболеваний ПЖ, протекающих с экзокринной недостаточностью, особое внимание следует уделять диетотерапии, включающей специальное лечебное питание, и заместительной ферментной терапии препаратами панкреатина.

Учитывая сходство клинико-лабораторных проявлений экзокринной недостаточности ПЖ при муковисцидозе, СШД и синдроме Йохансона — Близзарда, в основу диетотерапии СШД положены те же основные принципы диетологической коррекции, что и у пациентов с муковисцидозом [27, 28].

Оптимальной пищей для детей первых месяцев жизни служит материнское молоко, содержащее широкий спектр защитных факторов и биологически активных веществ, с добавлением микрогранулированных панкреатических ферментных препаратов при каждом кормлении. Важную роль играет активность термолabileй липазы в нативном (непастеризованном) женском молоке. Грудное молоко может полностью обеспечить потребности ребенка до 4–6 месяцев жизни, однако в некоторых случаях необходимо дополнительное поступление энергии с помощью обогащения грудного молока. Так, при недостаточной прибавке массы тела в молоко можно добавлять на каждые 100 мл приблизительно 5 г (1 мерная ложка) сухой смеси на основе гидролизата белка, обогащенной СЦТ [29].

При смешанном/искусственном вскармливании предпочтительны высококалорийные смеси, содержащие в качестве жирового компонента СЦТ и растительные жиры в эмульгированной форме, что позволяет улучшить утилизацию жира и снизить дозу препаратов панкреатина.

Лучшие смеси для недоношенных и маловесных детей 1-го года жизни: Пре-Нан, Пре-Нутрилон, Фрисо-Пре, Хумана ЛП + СЦТ, Пре-Нутрилак; для детей старше 1 года: Клинутрен Юниор. При непереносимости белка коровьего молока или аллергии на него рекомендованы смеси на основе гидролизатов белка с включением СЦТ в состав жирового компонента: Нутрилак-Пептиды СЦТ; Нутрилон-Пепти Гастро, Альфаре, Пептамен Юниор, Пептамен Юниор Энтерал [29].

Особого внимания заслуживает лечебная смесь на основе гидролизованных сывороточных белков Пептамен Юниор для детей от 1 года до 10 лет. Как известно, гидролизованный белок молочной сыворотки обеспечивает хорошую переносимость смеси и ее усвоение в пищеварительном тракте. Липидный компонент смеси представлен преимущественно (на 60%) СЦТ, что способствует улучшению липидного обмена у детей с экзокринной недостаточностью ПЖ. Белковый компонент Клинутрен Юниор представлен смесью казеинов и сывороточных белков, которые легко расщепляются и всасываются в ЖКТ, что обеспечивает необходимый уровень эссенциальных аминокислот. Жировой компонент представлен насыщенными СЦТ, рапсовым и кукурузным маслами. СЦТ составляют 25% жиров смеси и обеспечивают быстрое и легкое поступление энергии. Доля эссенциальных жирных кислот — 7,9% общей энергетической плотности смеси (соотношение  $\omega$ -6 :  $\omega$ -3 равно 4 : 1). Углеводный компонент представлен в основном мальтодекстрином для поддержания низкой осмолярности. Смесь не содержит лактозу и глютен.

Диету и сроки введения прикорма необходимо подбирать индивидуально под контролем общего состояния пациента, его нутритивного статуса и лабораторных показателей, а также с учетом сопутствующей патологии.

Питание ребенка дошкольного и школьного возраста должно быть регулярным (6 раз в день, формула «3 + 3»):

3 основных (завтрак, обед, ужин) и 3 дополнительных перекуса (второй завтрак, полдник, на ночь).

При значительном отставании массы тела для перекусов желательно использовать специализированные высокоэнергетические коктейли или смеси для энтерального питания: Ресурс-2 Файбер; Нутридринк, Нутридринк Крем; Фортикер 3 вкуса. К высококалорийным относятся смеси, содержащие более 70 ккал/100 мл для детей до 12 мес, более 100 ккал/100 мл для детей 1–6 лет; 150–200 ккал/100 мл для детей старше 7 лет и взрослых. При назначении специализированных высококалорийных смесей необходим дополнительный прием панкреатических ферментов (расчет: 1–2 тыс. единиц липазы на 1 г жира в смеси; содержание жира в смеси указано на упаковке). Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями служит любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста; фактическая масса тела ниже 25-го перцентиля [29].

В качестве дополнительного жирового компонента можно использовать жировую эмульсию Ликвиджен. Эмульсия Ликвиджен показана как энергетическая добавка для пациентов, нуждающихся в дополнительном легко усваиваемом питании. Рекомендуемую дозу Ликвиджена определяет врач; ее рассчитывают исходя из возраста, массы тела и клинического состояния пациента. Эта жировая эмульсия подходит детям старше 1 года и взрослым, при этом детям до 5 лет ее желательно разводить водой или добавлять в пищу [29].

Всем больным с панкреатической недостаточностью следует курсами получать жирорастворимые витамины (А, Д, Е и К). Уровень жирорастворимых витаминов в крови детей надо контролировать каждые 6–12 месяцев. При адекватной нутритивной поддержке и нормальном содержании жирорастворимых витаминов в сыворотке крови можно воздержаться от их назначения, поскольку лечебное питание обогащено витаминами [29].

Детям и подросткам необходим дополнительный прием кальция по 500–1200 мг/сут под контролем концентрации общего и ионизированного кальция в крови и/или рентгенологического исследования для контроля остеопенических состояний. Иногда нужны препараты йода, магния, цинка, селена [29].

Заместительная ферментная терапия препаратами панкреатина показана, как правило, всю жизнь. При назначении следует подбирать такие же дозы ферментных препаратов, как для больных муковисцидозом. Предпочтительны микросферические формы ферментных препаратов с различной липазной активностью [30, 31]. Начальная доза панкреатических заменителей составляет 2000 МЕ по липазе на 1 кг массы тела в сутки, в дальнейшем ее можно увеличивать в соответствии с показателями копрограммы (присутствием нейтрального жира). При дозах выше 6 ЛЕ/кг/сут возможно развитие тяжелого осложнения — фиброзной колонопатии и непроходимости кишечника. Следует помнить, что уровень стеатореи при СШД может превышать норму, при этом для коррекции заместительной ферментной терапии наиболее важна оценка физического развития ребенка и нарушений со стороны ЖКТ (метеоризма, диспепсии).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические симптомы синдромов Швахмана — Даймонда (СШД) и Йохансона — Близзарда проявляются с первых дней жизни в виде стеатореи и задержки физического развития. Для СШД патогномичны гематологические нарушения, преимущественно нейтропении, в то время как

для синдрома Йохансона — Близзарда — множественные пороки развития.


Учитывая выраженную экзокринную недостаточность поджелудочной железы у пациентов с СШД и синдромом Йохансона — Близзарда, помимо адекватной ферментной заместительной терапии, для коррекции нутритивного статуса ребенка важны высококалорийные смеси, жировой компонент которых представлен среднецепочечными триглицеридами и растительными жирами в эмульгированной форме, что позволяет улучшить усвоение липидов.

Показанием к дополнительному питанию специализированными высококалорийными смесями являются любое снижение нормальных (возрастных) прибавок массы тела/роста, фактическая масса тела ниже 25-го перцентиля.

Использование лечебных смесей при СШД и синдроме Йохансона — Близзарда благотворно влияет на физическое развитие, способствует нормализации лабораторных показателей, улучшает качество жизни и прогноз заболеваний пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коротко Г. Ф. Роль панкреатической экзокреции в пищеварительном конвейере. *Вестн. хирургической гастроэнтерологии*. 2007; 3: 35–40. [Korot'ko G. F. Rol' pankreaticheskoi ekzokretsii v pishchevaritel'nom konveiere. *Vestn. khirurgicheskoi gastroenterologii*. 2007; 3: 35–40. (in Russian)]
2. Forstmark P. E. Chronic pancreatitis and malabsorption. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99(7): 1355–7.
3. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99(7): 1350–4.
4. Loser C., Mollgaard A., Fölsch U. R. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996; 39(4): 580–6.
5. Taylor C. J., Chen K., Horvath K., Hughes D., Lowe M. E., Mehta D. et al. ESPGHAN and NASPGHAN Report on the Assessment of Exocrine Pancreatic Function and Pancreatitis in Children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015; 61(1): 144–53.
6. Shwachman H., Diamond L. K., Oski F. A., Khaw K. T. The syndrome of pancreatic insufficiency and bone marrow dysfunction. *J. Pediatr.* 1964; 65: 645–63.
7. Goobie S., Popovic M., Morrison J., Ellis L., Ginzberg H., Boocock G. R. et al. Shwachman — Diamond syndrome with exocrine pancreatic dysfunction and bone marrow failure maps to the centromeric region of chromosome 7. *Am. J. Hum. Genet.* 2001. 68(4): 1048–54.
8. Boocock G. R., Morrison J. A., Popovic M., Richards N., Ellis L., Durie P. R. et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman — Diamond syndrome. *Nat. Genet.* 2003; 33(1): 97–101.
9. Steele L., Rommens J. M., Stockley T., Baskin B., Ray P. N. De novo mutations causing Shwachman — Diamond syndrome and a founder mutation in SBDS in the French Canadian population. *J. Inves. Genom.* 2014; 1(2): 00008.
10. Dror Y., Donadieu J., Koglmeyer J., Dodge J., Toiviainen-Salo S., Makitie O. et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman — Diamond syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011; 1242: 40–55.
11. Austin K. M., Leary R. J., Shimamura A. The Shwachman — Diamond SBDS protein localizes to the nucleolus. *Blood.* 2005; 106(4): 1253–8.
12. Austin K. M., Gupta M. L., Coats S. A., Tulpule A., Mostoslavsky G., Balazs A. B. et al. Mitotic spindle destabilization and genomic instability in Shwachman — Diamond syndrome. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(4): 1511–8.
13. Cipolli M., D'Orazio C., Delmarco A., Marchesini C., Miano A., Mastella G. Shwachman's syndrome: pathomorphosis and long-term outcome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29(3): 265–72.
14. Mack D. R., Forstner G. G., Wilschanski M., Freedman M. H., Durie P. R. Shwachman syndrome: exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression. *Gastroenterology.* 1996; 111(6): 1593–602.
15. Mäki M., Sorto A., Hallstrom O., Visakorpi J. K. Hepatic dysfunction and dysgammaglobulinaemia in Shwachman — Diamond syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1978; 53(8): 693–4.
16. Smith O. P., Hann I. M., Chessells J. M., Reeves B. R., Milla P. Haematological abnormalities in Shwachman — Diamond syndrome. *Br. J. Haematol.* 1996; 94(2): 279–84.
17. Lesesve J. F., Dugue F., Gregoire M. J., Witz F., Dror Y. Shwachman — Diamond syndrome with late-onset neutropenia and fatal acute myeloid leukaemia without maturation: a case report. *Eur. J. Haematol.* 2003; 71(5): 393–5.

18. Dror Y., Durie P., Ginzberg H., Herman R., Banerjee A., Champagne M. et al. Clonal evolution in marrows of patients with Shwachman — Diamond syndrome: a prospective 5-year follow-up study. *Exp. Hematol.* 2002; 30(7): 659–69.
19. Woods W. G., Krivit W., Lubin B. H., Ramsay N. K. Aplastic anemia associated with the Shwachman syndrome: in vivo and in vitro observations. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1981; 3(4): 347–51.
20. Makitie O., Ellis L., Durie P. R., Morrison J. A., Sochett E. B., Rommens J. M. et al. Skeletal phenotype in patients with Shwachman — Diamond syndrome and mutations in SBDS. *Clin. Genet.* 2004; 65(2): 101–12.
21. Hurst J. A., Baraitser M. Johanson — Blizzard syndrome. *J. Med. Genet.* 1989; 26(1): 45–8.
22. Zenker M., Mayerle J., Reis A., Lerch M. M. Genetic basis and pancreatic biology of Johanson — Blizzard syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2006; 35(2): 243–53, VII–VIII.
23. Полещук Л. А., Пыков М. И., Османов И. М. Редкие врожденные заболевания поджелудочной железы. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2012; 57(3): 74–80. [Poleshchuk L. A., Pykov M. I., Osmanov I. M. Redkie vrozhdennye zabolevaniya podzheludochnoi zhelezy. *Ros. vestn. perinatolaogii i pediatrii*. 2012; 57(3): 74–80. (in Russian)]
24. Румянцова Н. В. Редкие генетические болезни: синдром Йохансона — Близзарда: фенотипические проявления у новорожденных (случай из практики). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2012; 5(23): 559–62. [Rumyantseva N. V. Redkie geneticheskie bolezni: sindrom Iokhansona — Blizzarda: fenotipicheskie proyavleniya u novorozhdennykh (sluchai iz praktiki). *Reproduktivnoe zdorov'e. Vostochnaya Evropa*. 2012; 5(23): 559–62. (in Russian)]
25. Zenker M., Mayerle J., Lerch M. M., Tagariello A., Zerres K., Durie P. R. et al. Deficiency of UBR1, a ubiquitin ligase of the N-end rule pathway, causes pancreatic dysfunction, malformations and mental retardation (Johanson — Blizzard syndrome). *Nat. Genet.* 37(12): 1345–50.
26. Bresson J. L., Schmitz J., Saudubray J. M., Lesec G., Hummel J. A., Rey J. Johanson — Blizzard's syndrome: another cause of pancreatic lipomatosis (author's transl). *Arch. Fr. Pediatr.* 1980; 37(1): 21–4.
27. Sinaasappel M., Stern M., Littlewood J., Wolfe S., Steinkamp G., Heijerman H. G. et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J. Cyst. Fibrosis.* 2002; 1(2): 51–75.
28. Borowitz D., Baker R. D., Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002; 35(3): 246–59.
29. Ипатова М. Г., Куцев С. И., Шумилов П. В., Мухина Ю. Г., Финогенова Н. А., Полякова С. И. и др. Краткие клинические рекомендации по ведению больных с синдромом Швахмана — Даймонда. *Педиатрия. Журн. им. Г. Н. Сперанского*. 2016; 95(6): 181–6. [Ipatova M. G., Kutsev S. I., Shumilov P. V., Mukhina Yu. G., Finogenova N. A., Polyakova S. I. i dr. Kratkie klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s sindromom Shvakhmana — Daimonda. *Pediatriya. Zhurn. im. G. N. Speranskogo*. 2016; 95(6): 181–6. (in Russian)]
30. Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D., Robinson K. A., Rosenfeld M., Davis S. D., Sadosa K. A. et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2009; 155(6 Suppl.): S73–93.
31. Borowitz D. S., Grand R. J., Durie P. R. Use of pancreatic enzyme supplements for patients with cystic fibrosis in the context of fibrosing colonopathy. *Consensus committee. J. Pediatr.* 1995; 127(5): 681–4. 

Библиографическая ссылка:

Ипатова М. Г., Шумилов П. В., Щиголева Н. Е., Мухина Ю. Г. Редкие наследственные заболевания поджелудочной железы у детей: синдром Швахмана — Даймонда, синдром Йохансона — Близзарда. Разбор клинических случаев // *Доктор.Ру*. 2017. № 12 (141). С. 30–35.

Citation format for this article:

Ipatova M. G., Shumilov P. V., Schigoleva N. E., Mukhina Yu. G. Rare Hereditary Pancreatic Diseases in Children: Shwachman-Diamond Syndrome and Johanson-Blizzard Syndrome. Discussion of Clinical Cases. *Doctor.Ru*. 2017; 12(141): 30–35.



# Зачем нужен процесс перехода ребенка с воспалительным заболеванием кишечника во взрослую сеть

Е. Г. Ганич<sup>1</sup>, О. Б. Щукина<sup>1</sup>, Т. В. Габрусская<sup>2</sup>, Д. Ш. Горбачёва<sup>1</sup>, В. В. Григорян<sup>1</sup>, Д. В. Филиппов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

**Цель исследования:** сравнить течение заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), прошедших переход и процедуру передачи из детской во взрослую сеть, и у больных при неорганизованном переходе.

**Дизайн:** ретроспективный анализ.

**Материалы и методы.** Проанализированы амбулаторные карты 30 пациентов: 4 с язвенным колитом (ЯК) и 26 с болезнью Крона (БК), состоявших на учете в Центре ВЗК (ГКБ № 31, г. Санкт-Петербург) и ранее наблюдаемых педиатрами. Участников разделили на две группы: 1-я — 17 человек, прошедших процедуру передачи, 2-я — 13 перешедших неорганизованно.

**Результаты.** Средняя длительность заболевания участников 1-й группы составила  $5,92 \pm 2,00$  года, 2-й группы —  $6,25 \pm 2,00$  года. У 53,8% больных 2-й группы отсутствовала приверженность к терапии, тогда как в 1-й группе все пациенты были к ней привержены ( $p < 0,05$ ). Экстренно госпитализированы 46,1% больных из 2-й группы и 17,6% — из 1-й ( $p = 0,06$ ). Во время перехода во взрослую сеть 52,9% больных 1-й группы и 23,1% из 2-й продемонстрировали информированность о своем заболевании ( $p = 0,09$ ). На момент исследования под опекой родителей находились 47% пациентов 1-й группы и 84,6% 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Необходимы обеспечение процесса перехода и процедуры передачи пациентов с ВЗК из детской во взрослую сеть, а также разработка оптимальной модели перехода.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, переход больного, передача пациента, подросток.



## Why a Formal Procedure Is Needed for Inflammatory Bowel Disease Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care

E. G. Ganich<sup>1</sup>, O. B. Shchukina<sup>1</sup>, T. V. Gabrusskaya<sup>2</sup>, D. Sh. Gorbachyova<sup>1</sup>, V. V. Grigoryan<sup>1</sup>, D. V. Filippov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Center for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases, St. Petersburg

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University

**Study Objective:** To compare the course of inflammatory bowel disease (IBD) in patients whose transition from pediatric to adult care followed a formal procedure and process and those for whom it did not.

**Study Design:** This was a retrospective analysis.

**Materials and Methods:** Outpatient medical charts of 30 patients were analyzed, including four patients with ulcerative colitis (UC) and 26 with Crohn's disease (CD), who had had regular checkups and treatment at the City Center for Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Diseases (City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg) and had previously been under the care of pediatricians. The participants were divided into two groups: Group 1 included 17 subjects who had undergone a transition procedure, and Group 2 was made up of 13 subjects who had not.

**Study Results:** Mean disease duration was  $5.92 \pm 2.00$  years in Group 1 and  $6.25 \pm 2.00$  years in Group 2. In Group 2, 53.2% of the patients were not compliant with their treatment, while all Group 1 patients were compliant ( $p < 0.05$ ). Urgent hospitalization occurred for 46.1% of the patients in Group 2 and 17.6% in Group 1 ( $p = 0.06$ ). During transition, 52.9% of the Group 1 patients and 23.1% of the Group 2 patients showed that they were knowledgeable about their disease ( $p = 0.09$ ). At the time of the study, 47% of the Group 1 patients and 84.6% of the Group 2 patients were being looked after by their parents ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There needs to be a transition process and a procedure for the transfer of patients with IBD from pediatric to adult care, and an optimal transition model should be developed.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, transition of patients, patient transfer, adolescent.

В настоящее время специалисты по воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК) активно обсуждают необходимость плановой передачи пациентов от детского гастроэнтеролога к взрослому специалисту. Потребность в разработке модели перехода пациента из детской

во взрослую сеть вызвана ростом заболеваемости ВЗК среди детей во всем мире. Так, в последнее время заболеваемость детей болезнью Крона (БК) в Санкт-Петербурге растет в геометрической прогрессии [1]. Как известно, около 30% пациентов с БК и 20% с язвенным колитом (ЯК) заболевают

Габрусская Татьяна Викторовна — врач-гастроэнтеролог ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. E-mail: [tatyana.gabrusskaya@yandex.ru](mailto:tatyana.gabrusskaya@yandex.ru)

Ганич Екатерина Георгиевна — врач-гастроэнтеролог Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ ГКБ № 31. 197110, г. Санкт-Петербург, пр-т Динамо, д. 3. E-mail: [katya-vepreva@yandex.ru](mailto:katya-vepreva@yandex.ru)

Горбачёва Дина Шафиковна — врач-хирург-колопроктолог Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ ГКБ № 31. 197110, г. Санкт-Петербург, пр-т Динамо, д. 3. E-mail: [dinadoc9@gmail.com](mailto:dinadoc9@gmail.com)

Григорян Вадим Виравович — к. м. н., врач-хирург-колопроктолог Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, заведующий хирургическим отделением ГБУЗ ГКБ № 31. 197110, г. Санкт-Петербург, пр-т Динамо, д. 3. E-mail: [vtgbovich@mail.ru](mailto:vtgbovich@mail.ru)

Филиппов Дмитрий Владимирович — врач-хирург-колопроктолог ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2. E-mail: [koolbaza@yandex.ru](mailto:koolbaza@yandex.ru)

Щукина Оксана Борисовна — к. м. н., врач-гастроэнтеролог, научный руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ ГКБ № 31. 197110, г. Санкт-Петербург, пр-т Динамо, д. 3. E-mail: [burtao@gmail.com](mailto:burtao@gmail.com)

в возрасте до 20 лет [2, 3]. Следовательно, возникают вопросы об отличительных чертах каждого пациента, страдающего ВЗК с детства, об особенностях течения его болезни, присущих возрасту, лекарственных препаратах, в которых он нуждается, и их эффективности, а также приверженности больного к лечению. В свою очередь, подросток с ВЗК и его родители беспокоятся о том, куда и к кому идти после наступления совершеннолетия, кто станет врачом юноши или девушки, будут ли затруднения с обеспечением лекарственными препаратами и что делать, если все же встанет вопрос о хирургическом лечении.

Следует подчеркнуть, что дети и подростки с ВЗК — не маленькие взрослые, они отличаются не только возрастом, но и особенностями заболевания. В частности, для фенотипа ВЗК в подростковом возрасте характерны большая распространенность и протяженность поражения: с вовлечением верхних отделов ЖКТ при БК и более высокой частотой панколита при ЯК. Это приводит к более агрессивному течению заболевания, чаще диктует необходимость колэктомии у подростков с ЯК [4] и иммуносупрессивной терапии при обоих заболеваниях [5].

Как известно, молодой возраст пациента с БК как предиктор более агрессивного и прогрессирующего течения заболевания служит одним из показаний к более раннему назначению биологической терапии [6]. Важно, что в подростковом возрасте болезнь воздействует на психосексуальное развитие ребенка, возможность его обучения в учебных заведениях, а также на отношение к лечению и приверженность к нему в целом. Кроме того, у пациентов, заболевших в юном возрасте и страдающих ВЗК в течение всей жизни, повышен риск колоректального рака и инвалидизации, чаще возникает необходимость хирургического лечения [7].

Отличаются и модели оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению. Так, во взрослой сети на амбулаторный прием пациента отведено меньше времени, и врач беседует с самим (уже совершеннолетним) пациентом, а не с его законным представителем. В детской сети прием больного более длителен, и врач строит диалог, ориентируясь преимущественно на родителей.

Существует разница в лекарственном обеспечении детей и взрослых с приоритетным решением в пользу больных детского возраста. Организация стационарной помощи детям и взрослым также неодинакова [8]. Кроме того, с совершеннолетием у пациентов возникают вопросы материнства и отцовства, профессиональной ориентации, которые не обсуждают в детской сети. Таким образом, процесс перехода юного пациента с хроническим заболеванием из детской во взрослую сеть — не просто смена лечащего врача. Становится понятно, что переход пациента из детской во взрослую сеть (ППДВ) является долгосрочным процессом, а первый визит к взрослому гастроэнтерологу — собственно, процедура передачи — одномоментным действием. Сегодня не установлено, как именно должен проходить процесс ППДВ и каким должен быть формат процедуры передачи.

Специалисты обращают внимание на участие родителей в процессе ППДВ и после передачи подростка. Их поддержка в самом начале взросления очень важна, поскольку родители — самые близкие люди, которым не стыдно задать любой вопрос или пожаловаться [9]. Нередко юный совершеннолетний испытывает стресс во время первых визитов к взрослому гастроэнтерологу, так как мнение

родителей имеет для него большее значение, чем рекомендации нового врача. В этом случае чрезвычайно велика роль родителей в поддержке авторитета этого врача, разъяснении необходимости различных исследований и лечебных процедур и соблюдения режима дозирования лекарственных препаратов [9].

Кроме того, родители помогают преодолевать трудности, связанные с учебным процессом. Отметим, что на территории РФ передача пациента совпадает с вступительными экзаменами в вуз или выпуском из школы, что подтверждает необходимость организованного процесса ППДВ с заранее запланированным визитом передачи. Важная задача — подготовка подробной медицинской документации.

Подготовленность подростка к переходу включает знания о заболевании, получаемой терапии и ее возможных побочных эффектах, а также понимание нужности определенных исследований, основные знания об устройстве человеческого тела, навыки самообслуживания, способность принимать решения, касающиеся собственного здоровья и поведения [10]. К навыкам самообслуживания относят способность самостоятельно записаться и прийти на прием к врачу, правильно собрать и сдать анализы, купить или получить по рецепту препараты в аптеке; самостоятельно проводить гигиенические процедуры, например менять калоприемник при наличии стомы.

Очень важен комплаенс, или приверженность пациента к терапии. В нескольких исследованиях продемонстрирована статистически значимо меньшая, чем у взрослых, приверженность к лечению подростков с ВЗК [11, 12]. Низкая приверженность к терапии ухудшает исходы заболевания и увеличивает расходы на лечение в рамках бюджета не только семьи, но и государства [10]. Сегодня положительная роль процесса перехода подтверждена результатами исследований во всем мире. Однако общепринятой модели ППДВ до сих пор не существует, и многоцентровых исследований на данную тему не проведено, что обусловило необходимость нашего исследования и определило его цель.

**Цель исследования:** сравнить течение заболевания у пациентов с ВЗК, прошедших переход и процедуру передачи из детской во взрослую сеть, и у больных при неорганизованном переходе.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт больных ВЗК, находившихся под динамическим наблюдением в Городском центре диагностики и лечения ВЗК (Центр ВЗК) ГКБ № 31 (г. Санкт-Петербург) и ранее наблюдаемых педиатрами. Выделены две группы больных: 1-я группа (n = 17) — дети, наблюдаемые педиатрами-специалистами по ВЗК Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета и проходившие переход и процедуру передачи в Центр ВЗК в течение 3–12 мес; 2-я группа (n = 13) — ставшие совершеннолетними пациенты с ВЗК, пришедшие в Центр ВЗК неорганизованно (самостоятельно или по рекомендации врачей лечебных учреждений города).

Приверженность к терапии анализировали при помощи шкалы Мориски — Грина [13].

Статистическую обработку выполняли с применением программы Microsoft Excel. Для представления групп использованы среднее значение, среднее отклонение. Различия признаков считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (t-критерий Стьюдента).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Обследованы 30 пациентов: 26 больных БК и 4 больных ЯК, среди них 14 девушек и 16 юношей, учившихся в разных учебных заведениях (табл.).

Ингибиторы ФНО-α в виде монотерапии либо в комбинации с препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) или тиопуринами получали все пациенты 1-й группы в качестве базисной терапии и только 6 (46,1%) больных из 2-й группы. Один участник 2-й группы не получал терапии, так как отказался от обследования и лечения, 5 (38,5%) получали тиопурины, 1 (7,7%) — препараты 5-АСК. Длительность наблюдения в Центре ВЗК участников 1-й группы составила 19 ± 12 мес, 2-й группы — 9 ± 8 мес. Только 2 пациента из 1-й группы получали монотерапию ингибиторами ФНО-α (инфликсимабом или адалимумабом) и один — в сочетании с 5-АСК, остальные принимали ингибиторы ФНО-α в комбинации с тиопуринами.

У 7 (53,8%) пациентов 2-й группы отмечено отсутствие приверженности к терапии, тогда как в 1-й группе все больные были привержены к лечению (p < 0,05).

В течение года потребность в экстренной госпитализации зарегистрирована у 3 (17,6%) пациентов 1-й группы и 6 (46,1%) 2-й группы (p = 0,06).

Двум пациентам из 1-й группы проведено плановое хирургическое лечение, причем вопрос о необходимости операции обсуждали междисциплинарно еще на этапе передачи подростка. На момент исследования в плановом опера-

тивном лечении нуждались двое из 13 больных 2-й группы, но показания к нему сформулированы только после первого визита к взрослому гастроэнтерологу.

На визите передачи 9 (52,9%) человек из 1-й группы и только 3 (23,1%) из 2-й группы (p = 0,09) смогли рассказать о своем заболевании, получаемой терапии и ее возможных побочных эффектах. После передачи под родительской опекой продолжают находиться 8 (47,1%) пациентов 1-й группы и 11 (84,6%) человек из 2-й группы (p < 0,05).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В улучшении приверженности к лечению огромную роль играет команда специалистов, участвующих в ППДВ, которые должны объяснить пациенту, ставшему совершеннолетним, необходимость соблюдения режима и приема рекомендуемой дозы препарата. Мы неоднократно встречались с самовольными нарушениями режима приема лекарственного средства молодым взрослым человеком втайне от родителей и врачей. При оценке приверженности к терапии учитывали соблюдение рекомендуемой дозы и кратности приема всех препаратов. В отличие от больных, прошедших процедуру передачи, пациенты 2-й группы самовольно нарушали интервал введения ингибиторов ФНО-α (инфликсимаба или адалимумаба). Кроме того, они реже посещали специалиста Центра ВЗК: 6 из 13 больных не пришли на повторный прием в течение первого года наблюдения. Безусловно, частота посещения врача пациентом зависит от характера терапии.

Таблица

**Характеристика больных в группах исследования**

Признаки	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 13)
Мужской пол	7	9
Женский пол	10	4
Возраст на момент установления диагноза, годы	6,9–17,3	7,1–17,0
Продолжительность болезни, годы	5,92 ± 2,00	6,25 ± 2,00
Терапия на момент передачи: <ul style="list-style-type: none"> <li>• без терапии;</li> <li>• ингибиторы фактора некроза опухоли α + тиопурины;</li> <li>• ингибиторы фактора некроза опухоли α + 5-аминосалициловая кислота;</li> <li>• ингибиторы фактора некроза опухоли α (монотерапия);</li> <li>• тиопурины;</li> <li>• 5-аминосалициловая кислота</li> </ul>	0 14 1 2 0 0	1 5 1 0 5 1
Классификация болезни Крона (Парижская классификация 2011 года): <ul style="list-style-type: none"> <li>• воспалительная (B1);</li> <li>• стриктурирующая (B2);</li> <li>• пенетрирующая (B3);</li> <li>• пенетрирующая со стриктурами (B2B3);</li> <li>• перианальная (p)</li> </ul>	9 2 2 2 7	8 1 1 1 4
L1 — терминальный илеит	3	0
L2 — колит	4	2
L3 — илеоколит	8	9
L4 — поражение верхнего отдела желудочно-кишечного тракта	3	0
Предшествующее хирургическое лечение у пациентов с болезнью Крона	5	2
Классификация язвенного колита (Монреальская классификация 2005 года): <ul style="list-style-type: none"> <li>• проктит (E1);</li> <li>• левостороннее поражение (E2);</li> <li>• распространенное поражение (E3)</li> </ul>	0 0 2	1 1 0

Как известно, больные, получающие инфликсимаб — препарат для внутривенного введения, — вынуждены регулярно посещать лечебное учреждение, соответственно, они регулярно приходят к врачу в отличие от пациентов, самостоятельно использующих адалимумаб в форме раствора для подкожного введения.

Несмотря на более тяжелое течение заболевания у пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию, потребность в экстренной госпитализации, связанной с обострением основного заболевания, чаще возникла у больных 2-й группы, однако небольшой объем выборки не позволяет судить о статистической значимости этого показателя.

Говоря о координации действий врача, родителей и ребенка, следует отметить большую самостоятельность пациентов 1-й группы, несмотря на более тяжелое течение их заболевания и более сложный процесс терапии (необходимость получения рецепта на препарат, обеспечения препаратом в аптеке, проведения инъекций или инфузий).

Под родительской опекой мы понимаем явление, когда уже совершеннолетние пациенты приходят к врачу с родителями, при этом с лечащим врачом контактируют в основном они, а также получают в аптеке препараты, записывают пациентов на исследования, на прием к врачу, контролируют прием лекарств и выполнение рекомендаций диетолога. Необходимо отметить, что некоторые пациенты, находящиеся под родительской опекой, не могут ответить на вопросы о своем заболевании и проводимой терапии, что лишний раз подчеркивает необходимость не только вовлечения ребенка в процесс лечения, но и разъяснения родителям, что нужно делегировать полномочия и ответственность детям.

Мы разделяем общепринятое мнение специалистов о ключевых характеристиках ППДВ [14]:

- 1) в процесс ППДВ вовлечены сам пациент, родители, педиатр и взрослый гастроэнтеролог, представители здравоохранения, отвечающие за организационные вопросы;
- 2) роли пациентов, родителей, детского и взрослого гастроэнтеролога могут быть различны, но важно заранее установить формат ППДВ;
- 3) активное участие детей в ППДВ обеспечивает лучшую комплаентность и снижает частоту нежелательных явлений терапии в будущем;
- 4) идеальная модель ППДВ включает присутствие педиатра и взрослого специалиста по ВЗК в одной клинике (Центре ВЗК);
- 5) удачный ППДВ определяется формированием у подростка навыков и определенных знаний о ВЗК, самостоятельности и способности принимать решения;
- 6) следует проводить обучение пациента с учетом возраста, начиная его как минимум за год до процедуры передачи;
- 7) на протяжении всего процесса ППДВ нужна валидизированная оценка целевых навыков у подростка, которую пересматривают по мере надобности;
- 8) в процессе ППДВ необходимо обучение родителей воспитанию у ребенка ответственности за его собственное здоровье;
- 9) передачу пациента следует сопровождать медицинской документацией, тщательно подготовленной педиатрической командой.

Рис. Схема передачи пациента из детской во взрослую сеть



Полученные нами результаты свидетельствуют о несовершенстве процесса ППДВ у пациентов 1-й группы, вероятно, обусловленном недостаточно длительным временем перехода по сравнению с предполагаемой схемой (рис.).

Преимущества ППДВ подростков с ВЗК перед неорганизованным приходом уже совершеннолетнего пациента к взрослому специалисту очевидны: ППДВ обеспечивает лучшую приверженность к лечению; снижает потребность в госпитализации и ускоряет процесс взросления. Кроме того, складывается впечатление о необходимости психологической помощи семьям больных ВЗК при адаптации к новым условиям медицинской помощи в процессе взросления ребенка, появления у него ответственности за свое здоровье.

Кроме того, нужны разработка и внедрение валидных критериев оценки подготовленности подростка к переходу. Например, М. L. Voatah и соавт. сформировали обучающую программу для подростков и их родителей, помогающую расширить их теоретические знания о ВЗК [15, 16].


Следует подчеркнуть важность подготовки полной медицинской документации при передаче пациента взрослому гастроэнтерологу, которому необходимо быстро сориентироваться в анамнезе заболевания, что порой крайне сложно, если пациент приносит пачку перепутанных, зачастую плохо читаемых выписок и мало что может сообщить о себе в отсутствие родителей. Предположить неэффективность такого визита нетрудно. Именно поэтому чрезвычайно актуальна тема планомерного перехода пациента с ВЗК из детской сети во взрослую с формированием согласованной команды специалистов, опирающихся на единые критерии ведения больных ВЗК.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимы обеспечение процесса перехода и процедуры передачи пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника из детской во взрослую сеть, разработка оптимальной модели перехода, а также проспективные исследования с целью определения критериев удачной передачи больных из детской сети к специалисту взрослой сети.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.; 2014. 208 с. [Kornienko E. A. *Vospalitel'nye zabolovaniya kishhechnika u detej*. M.; 2014. 208 s. (in Russian)]
2. Kelsen J., Baldassano R. N. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm. Bowel Dis.* 2008; 14(suppl. 2): S9–11.
3. Mamula P., Markowitz J., Baldassano R. N. *Pediatric inflammatory bowel disease*. N. Y.: Springer; 2008. 754 p.
4. Ruemmele F. M., Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis — lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis.* 2014; 8(1): 1–4.
5. Ruemmele F. M., Veres G., Kolho K. L., Griffiths A., Levine A., Escher J. C. et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohns Colitis.* 2014; 8(1): 1179–207.
6. Gomollón F., Dignass A., Annesse V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J. O. et al. 3<sup>rd</sup> European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J. Crohns Colitis.* 2017; 11(1): 3–25.
7. Veres G. Transitioning adolescent patients with IBD from paediatric to adult care. *ECCO News.* 2014; 9(3). <https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-news.html>
8. Kahn S. A. The transition from pediatric Inflammatory Bowel Disease care. *Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 12(6): 403–6.
9. Arnold J. F. I., Goldberg B., Wheat A. A case-based monograph focusing on IBD. Improving the transition process for pediatric IBD patients in Canada. *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition;* 2011. 12 p.
10. Abraham B. P., Kahn S. A. Transition of care in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 10(10): 633–40.
11. Kamperidis N., Goodhand J. R., Chowdhury F. A., Koodun Y., Direzke N. C., Naik S. et al. Factors associated with nonadherence to thiopurines in adolescent and adult patients with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54(5): 685–9.
12. LeLeiko N. S., Lobato D., Hagin S., McQuaid E., Seifer R., Kopel S. J. et al. Rates and predictors of oral medication adherence in pediatric patients with IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013; 19(4): 832–9.
13. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med. Care.* 1986; 24(1): 67–74.
14. van Rheenen P., Aloï M., Biron I. A., Carlsen K., Cooney R., Cucchiara S. et al. ECCO topical review on transitional care in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis.* 2017. <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/2966973/European-Crohn-s-and-Colitis-Organisation-Topical?searchresult=1>
15. Boamah M. L., Bohren J. R., Pentiuk S., Baker R., Yi M., Moyer M. S. Development and testing of a CD-ROM program for improving adolescent knowledge of inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50(5): 521–5.
16. Bollegala N., Nguyen G. C. Transitioning the adolescent with IBD from pediatric to adult care: a review of the literature. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2015; 2015: 1–8. 

## Библиографическая ссылка:

Ганич Е. Г., Шукина О. Б., Габруская Т. В., Горбачёва Д. Ш., Григорян В. В., Филиппов Д. В. Зачем нужен процесс перехода ребенка с воспалительным заболеванием кишечника во взрослую сеть // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 36–40.

## Citation format for this article:

Ganich E. G., Shchukina O. B., Gabrusskaya T. V., Gorbachyova D. Sh., Grigoryan V. V., Filippov D. V. Why a Formal Procedure Is Needed for Inflammatory Bowel Disease Patients Transitioning from Pediatric to Adult Care. *Doctor.Ru.* 2017; 12(141): 36–40.

# Хирургия в гастроэнтерологии

СПЕЦИАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО  
РЕЦЕНЗИРУЕМОГО ЖУРНАЛА  
«ДОКТОР.РУ» ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ



## ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ У ДЕТЕЙ

*Портальная  
гипертензия:  
28-летний опыт  
хирургического лечения*

*Хирургическая коррекция  
атрезии пищевода*

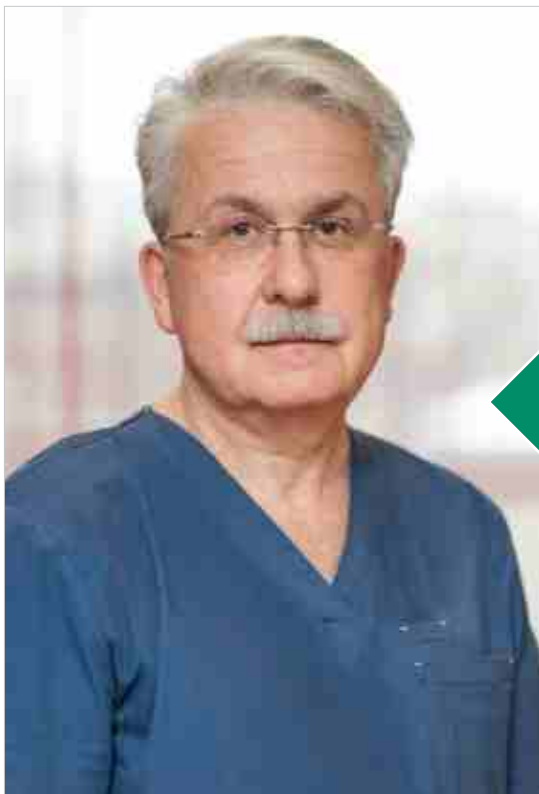
*Болезнь Крона  
у подростков*

**Александр  
Юрьевич  
Разумовский**

*Интервью с членом-корреспондентом РАН,  
главным детским хирургом Центрального федерального  
округа РФ, главным детским хирургом Департамента  
здравоохранения города Москвы  
читайте на с. 41–42*



## «Хирург — это образ жизни»



*Разумовский Александр Юрьевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный детский хирург Центрального федерального округа РФ, главный детский хирург Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ), заведующий отделением торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова ДЗМ», заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России.*

*Президент Российской ассоциации детских хирургов, член правления Общества эндоскопических хирургов России, Российского общества хирургов-гастроэнтерологов и Московского общества хирургов, член Российской ассоциации гепатобилиарных хирургов и Европейской ассоциации детских хирургов.*

*Автор более 500 научных работ и 25 монографий по хирургии. Под руководством А. Ю. Разумовского защищены 10 докторских и 22 кандидатских диссертации.*

*Заслуженный врач РФ, лауреат премии правительства РФ, дважды лауреат премии им. С. Д. Терновского РАМН, четырежды лауреат премии «Призвание», «Лучший детский хирург» в конкурсе «Лучший врач года 2011».*

— **Глубокоуважаемый Александр Юрьевич, почему сферой своей профессиональной деятельности Вы выбрали медицину и именно детскую хирургию?**

— Я не из династии врачей. Моей маме очень хотелось, чтобы я стал доктором, и ей удалось меня уговорить поступить на педиатрический факультет Медицинского института им. Н. И. Пирогова. На втором курсе я стал работать медбратом в отделении реанимации НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. Вот тогда пришло понимание того, что такое настоящая, сложная медицина, и я по-настоящему увлекся ей.

Я хотел стать «взрослым» хирургом. Кстати, и мои преподаватели заметили во мне способность к хирургии. Я начал посещать научный кружок при Городской клинической больнице

детский хирург, академик АМН СССР Юрий Фёдорович Исаков. Под его руководством был внесен значительный вклад в развитие детской хирургии в стране, в том числе и эндоскопической. Благодаря школе Ю. Ф. Исакова и его учеников сегодня я занимаюсь диагностической и оперативной лапаро- и торакоскопией, кроме выполнения большого количества «открытых» операций.

— **Какими достижениями может гордиться отделение торакальной хирургии в Филатовской больнице?**

— Наша больница не входит в число федеральных учреждений с государственной программой по оздоровлению населения всей страны. Тем не менее мы принимаем больных детей из любых регионов и из-за рубежа. В 2016 году

новые варианты пластики пищевода. Мы разработали свою технику, к применению которой впоследствии позволяет прооперированным детям ничем не отличаться от здоровых. За разработку и внедрение в практику здравоохранения реконструктивной и пластической хирургии пищевода у детей Э. А. Степанов с учениками удостоен в 2000 году Премии Правительства Российской Федерации.

— **Кому проводят пластику пищевода и каковы ее особенности?**

— Два самых частых показания для пластики пищевода — атрезия пищевода у новорожденных и ожоги у детей более старшего возраста. При атрезии операцию производят в течение первого года после рождения. Пластическим материалом чаще всего служит участок толстой кишки самого ребенка. Наша основная задача — полностью вернуть маленького пациента к полноценной жизни.

Специалисты нашей больницы одни из первых стали выполнять пластику пищевода детям путем эндоскопического доступа. Сейчас такая операция уже не уникальна, но несколько лет назад это было чудом! Хотя и в настоящее время далеко не каждый хирург способен проводить такие вмешательства.

*«Благодаря школе Ю. Ф. Исакова и его учеников сегодня я занимаюсь диагностической и оперативной лапаро- и торакоскопией, кроме выполнения большого количества «открытых» операций»*

имени Д. Д. Плетнёва, где работал замечательный российский хирург, профессор Андрей Владимирович Гуляев. В то время нельзя было перевестись с педиатрического факультета на лечебный, поэтому я стал работать на кафедре, которой руководил выдающийся

только в нашем отделении были проведены 2822 весьма сложные операции, из них 60 пластик пищевода. Это впечатляющие цифры.

В свое время наш учитель, академик РАМН Эдуард Александрович Степанов внедрил в практику различ-

— **Какие еще инновационные эндоскопические методы детской хирургии, разработанные на кафедре, возглавляемой Вами, внедрены в Филатовской больнице?**

— Мне досталась в наследство удивительная кафедра, моя задача — не только сохранить ее традиции, но и приумножить научные достижения. Академик Пётр Леонидович Капица сказал: «Хороший научный руководитель — это такой руководитель, который не мешает человеку работать. Он должен не мешать и не помогать. Помочь ученому нельзя. Если он не умеет работать, ничто не поможет. Нужно подбадривать и не мешать». Вот это высказывание я и взял за принцип работы. Достижения кафедры подтверждают это высказывание: 200 выступлений на различных конгрессах, из них 24 — за рубежом, 40 научных статей только за один 2016 год.

У нас есть свои собственные инновационные разработки во всех отраслях хирургии: в абдоминальной, хирургии новорожденных, ортопедии, травматологии, урологии.

В 2014 году специалисты Филатовской больницы одними из первых в мире начали проводить уникальные операции на дыхательных путях с экстракорпоральной мембранной оксигенацией, за что коллективу разработчиков была присуждена премия «Призвание» — «Специальная премия Первого канала». Сейчас такие операции стали рутинными.

В чем уникальность метода? Например, детям с пороками трахеи нужно выполнить ее реконструкцию. Нет не-

*«Мне досталась в наследство удивительная кафедра, моя задача — не только сохранить ее традиции, но и приумножить научные достижения»*

обходимости объяснять, насколько важно обеспечение во время оперативного вмешательства адекватной вентиляции легких. У детей не приемлемы однологичная вентиляция или апноэ; один из вариантов — искусственное кровообращение, как в кардиохирургии. Мы же стали использовать более технологический и сложный вариант, но для ребенка более удобный — методику обработки крови, при которой ее перфузируют с помощью мембранного оксигенатора, где происходит газообмен, а затем возвращают пациенту.

Крайне тяжелая группа новорожденных — те, кому необходимо протезирование при диафрагмальных грыжах. Мы разработали и внедрили эндоскопическую технологию — торакоэндоскопическую пластику диафрагмы, стали первыми в мире использовать синтетические «заплаты» — замещение диафрагмы при ее протяженном недоразвитии биологически инертным синтетическим материалом. Использование синтетических протезов («заплат») существенно уменьшает количество повторных вмешательств. Это очень сложная операция. Данная методика нами запатентована.

Раньше новорожденные с такой врожденной патологией, как гастрошизис, умирали, сейчас благодаря проведенной операции они выживают и через короткий промежуток времени забывают о болезни.

*«Хочу заметить, что одинаковых ситуаций в хирургии нет: у каждого ребенка болезнь протекает по-своему, и подходы к лечению всегда разные»*

Детям с дуоденальной непроходимостью, пилорастенозом, пороками развития толстой кишки сегодня проводят хирургические вмешательства эндоскопическим путем, разработанным и внедренным врачами Филатовской больницы.

Хочу заметить, что одинаковых ситуаций в хирургии нет: у каждого ребенка болезнь протекает по-своему, и подходы к лечению всегда разные. И слово «уникальный» в хирургии неприемлемо, каждый раз сталкиваемся с необычными случаями.

— **В каких учреждениях помимо Вашей клиники разрабатывают и применяют инновационные технологии в детской хирургии?**

— Во многих городах нашей страны. Могу выделить два. В Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, в котором сохраняются традиции нашего учителя — члена-корреспондента РАМН Гирея Алиевича Баирова.

В Иркутске сейчас доступны операции высочайшего уровня сложности. Такого уровня удалось достичь благодаря высокому профессионализму врачей,

самой современной технике и слаженности работы специалистов.

— **Что бы Вы посоветовали коллегам-детским хирургам как председателю Российской ассоциации детских хирургов, главный детский хирург Центрального федерального округа РФ?**

— Прежде чем идти в эту специальность, необходимо все хорошо продумать. Став хирургом, человек обрекает себя на очень сложную жизнь. Без огромного каждодневного труда ничего не получится. Если студенты хотят чему-то научиться, они должны практически жить в больнице. Хирурги в Филатовской больнице делают более 300 операций в неделю. Если врач пришел, записал историю болезни и ушел, он не станет профессионалом. Хирург — это образ жизни. Многие

не выдерживают. Становятся хирургами с известным именем единицы. Это люди, которые действительно облечены доверием, на которых в чрезвычайных ситуациях можно положиться. Именно их с благодарностью и бесконечным уважением называют учителями.

— **У Вас как у человека, отдающего все свое время любимому делу, есть ли время для хобби?**

— Чтобы выдерживать колоссальные нагрузки на работе, мне нужно сохранять хорошую физическую форму. И у меня есть несколько способов для ее достижения. Первый — путешествия. Я очень много езжу по стране и за рубеж, чуть ли не каждый месяц. Эти поездки связаны с моей практической деятельностью. Я называю это научным туризмом: приезжаешь, участвуешь в конференции, оперируешь, а потом гуляешь. Второй способ — длительные конные прогулки, я давно ими занимаюсь. Ну и третий — фитнес-тренировки с «персональным тренером»: моей большой красивой собакой породы «американская акита». Пешие прогулки с ней плюс хождение на работе составляют в среднем около 12 км в день.

Специально для *Doctor.Ru*  
Елисова О. В.



# Портальная гипертензия у детей: 28-летний опыт хирургического лечения

А. Ю. Разумовский<sup>1, 2</sup>, А. Ф. Дронов<sup>1</sup>, В. Е. Рачков<sup>1, 3</sup>, А. Б. Алхасов<sup>1, 2</sup>, З. Б. Митупов<sup>1, 2</sup>, Е. В. Феоктистова<sup>1, 4</sup>,  
Н. В. Куликова<sup>2</sup>, Н. С. Степаненко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>3</sup> Клинический госпиталь «Лапино» (ООО «Хавен»), г. Москва

<sup>4</sup> Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачёва, г. Москва



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** улучшение результатов хирургического лечения детей с портальной гипертензией (ПГ).

**Дизайн:** разнонаправленное когортное исследование.

**Материалы и методы.** В статье обобщен опыт хирургического лечения 789 больных с различными формами ПГ в возрасте от 2,5 мес до 17 лет. У 718 (91,0%) участников была внепеченочная портальная гипертензия (ВПГ), у 66 (8,4%) — внутрипеченочная ПГ и у 5 (0,6%) пациентов — надпеченочная форма ПГ (синдром Бадда — Киари).

Всего проведена 791 операция у 764 детей, в том числе 27 повторных хирургических вмешательств при неэффективности первого. Еще 25 детей находятся под динамическим наблюдением, угроза кровотечения у них отсутствует. В большинстве случаев выполнены различные варианты портосистемного шунтирования. У 24 детей проводили деваскуляризацию пищевода и желудка (Sugiura). У 81 ребенка сделано мезопортальное шунтирование (МПШ).

**Результаты.** У 737 (96,5%) пациентов риск кровотечения из варикозных вен ликвидирован после первой операции. Всего проведены 767 операций портосистемного шунтирования, включая 15 повторных. Среди тех, кому сделали операцию МПШ, редукция варикозных вен достигнута у 74 (91,4%). У 5 детей в послеоперационном периоде отмечен рецидив кровотечения из варикозных вен, у 3 — отсутствие редукции варикозных вен. Все дети после неэффективных операций МПШ оперированы повторно — выполнены различные виды портосистемных анастомозов. Риск кровотечения ликвидирован.

**Заключение.** Данные исследований убедительно доказали, что сосудистые операции не только эффективно предотвращают кровотечение из варикозных вен пищевода, но и нередко восстанавливают нормальные анатомо-физиологические отношения в бассейне воротной вены. Операции деваскуляризации показаны при невозможности выполнения сосудистых операций.

**Ключевые слова:** портальная гипертензия, дети, портосистемное шунтирование, мезопортальное шунтирование, деваскуляризация.

## Portal Hypertension in Pediatric Patients: 28 Years of Experience in Surgical Treatment

A. Yu. Razumovsky<sup>1, 2</sup>, A. F. Dronov<sup>1</sup>, V. E. Rachkov<sup>1, 3</sup>, A. B. Alkhasov<sup>1, 2</sup>, Z. B. Mitupov<sup>1, 2</sup>, E. V. Feoktistova<sup>1, 4</sup>,  
N. V. Kulikova<sup>2</sup>, N. S. Stepanenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> N. F. Filatov City Pediatric Clinical Hospital No.13, Moscow City Department of Health

<sup>3</sup> Lapino Clinical Hospital, OOO Khaven, Moscow

<sup>4</sup> Dmitry Rogachyov National Applied Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow



Original  
Paper

**Study Objective:** To improve outcomes of surgical treatment in pediatric patients with portal hypertension (PH).

**Study Design:** This was a multipurpose cohort study.

**Materials and Methods:** This paper summarizes the experience of performing surgery in 789 patients with different forms of PH, aged 2.5 months to 17 years. Seven hundred and eighteen patients (91.0%) had extrahepatic portal hypertension (EPH), 66 patients (8.4%) had intrahepatic PH, and five patients (0.6%) had suprahepatic PH (Budd-Chiari syndrome).

A total of 791 surgeries were performed on 764 patients, including 27 reoperations when the first procedure was not effective. Another 25 patients are currently being followed up, and are not in danger of bleeding. In most of the patients, various portosystemic shunts were created. Twenty-four children underwent gastroesophageal devascularization (Sugiura procedure). Mesoportal bypass (MPB) was performed on 81 patients.

**Study Results:** In 737 patients (96.5%), the risk of bleeding from variceal veins was eliminated by the first procedure. Seven hundred and sixty-seven procedures were performed to create portosystemic shunts, including 15 reoperations. Varices size reduction was achieved in 74 (91.4%) of the patients who underwent MPB. In five patients variceal bleeding recurred in the postoperative period, and in three patients varices size was not reduced. In all cases in which MPB was not effective, another surgery was done and portosystemic shunts of various types were created. The risk of bleeding was eliminated.

**Conclusion:** Research has consistently shown that vascular operations are not only effective in preventing bleeding from esophageal varices, but also can often restore normal anatomical and physiological interactions in the portal venous territories. Surgical devascularization is indicated when vascular operations cannot be done.

**Keywords:** portal hypertension, children, portosystemic shunts, mesoportal bypass, devascularization.

Портальная гипертензия (ПГ) — одна из основных причин тяжелых кровотечений из верхних отделов ЖКТ. Причины ПГ у детей и взрослых принципиально

отличаются: у 75% взрослых кровотечения из варикозных вен пищевода вызваны циррозом печени, а у детей основная причина этого опасного симптома — блокада кровотока

Алхасов Абдуманап Басирович — д. м. н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; врач-детский хирург отделения торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ». 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: 7111957@mail.ru (Окончание на с. 44.)



по воротной вене вследствие тромбоза или порока развития (внепеченочной портальной гипертензии — ВПГ). В отличие от цирроза печени при ВПГ функции печени изменяются незначительно [1–3].

Основная задача лечения ПГ — предотвращение кровотечений из воротной вены. Благодаря новым возможностям хирургического лечения в последние годы тактика ведения детей с ПГ изменилась. Широкое внедрение сосудистых операций — портосистемного шунтирования — позволяет эффективно контролировать кровотечения у большой группы пациентов [4–6]. Если выполнение портосистемного шунтирования невозможно или противопоказано, то используют эндоскопические методы профилактики кровотечений: склерозирование и лигирование варикозных вен [7–9]. В качестве более агрессивной альтернативы эндоскопическим методам некоторые авторы предлагают операции деваскуляризации [10–12]. Переворотом в тактике хирургического лечения ВПГ стали работы J. de Ville de Goyet, разработавшего способ радикальной коррекции порока с восстановлением портальной перфузии печени (ППП) [13, 14].

В статье обобщен 28-летний опыт хирургического лечения детей с ПГ. По мнению авторов, одно из важнейших направлений научного анализа — изучение отдаленных результатов операции. Проведенные исследования позволили разработать эффективный алгоритм хирургического лечения различных форм ПГ в детском возрасте.

**Цель исследования:** улучшение результатов хирургического лечения детей с ПГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1989 по 2017 г. в ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова наблюдали 789 больных ПГ в возрасте от 2,5 мес до 17 лет, 23,5% которых составили дети младше 3 лет. У 718 (91,0%) участников была ВПГ, у 66 (8,4%) — внутripеченочная ПГ и у 5 (0,6%) пациентов — надпеченочная форма ПГ (синдром Бадда — Киари). В группу больных внутripеченочной ПГ вошли 39 детей с различными вариантами цирроза печени, 27 — с врожденным фиброзом печени.

Ранее 23,7% детей проходили лечение в других учреждениях. Восемьдесят два ребенка перенесли различные виды паллиативных процедур: спленэктомия, прошивание варикозных вен желудка и др. У 18 детей ранее были выполнены различные шунтирующие операции, у 20 — неоднократные повторные курсы эндоскопического склерозирования (ЭС).

Всего проведена 791 операция у 764 детей, в том числе 27 повторных хирургических вмешательств при неэффектив-

ности первого: сохранении угрозы кровотечения, выявленной при контрольном исследовании, или в случае рецидива кровотечения. Еще 25 детей находятся под динамическим наблюдением, угроза кровотечения у них отсутствует.

Больным с кровотечениями в анамнезе выполняли плановые операции ( $n = 504$ , 63,9%). У детей с высоким риском кровотечения из варикозных вен по данным фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) проводили хирургическое вмешательство по профилактическим показаниям ( $n = 194$ , 24,6%).

**Тактика лечения острых кровотечений.** По экстренным показаниям в связи с продолжающимся пищеводно-желудочным кровотечением в клинику поступили 252 (31,9%) ребенка. В этом случае тактика остановки кровотечения была следующей:

- полностью исключали кормление через рот;
- устанавливали желудочный зонд для декомпрессии желудка и контроля кровотечения;
- назначали седативные препараты и строгий постельный режим;
- вводили гемостатические препараты (этамзилат, тра-нексамовую кислоту, апротинин, октреотид);
- переливали эритроцитарную массу, свежезамороженную плазму крови;
- инфузионную терапию проводили в объеме 50% должностного возрастного объема.

В случае неэффективности медикаментозной терапии выполняли сосудистые операции на высоте кровотечения. При этом не проводили паллиативные операции: гастротомию с прошиванием вен желудка или спленэктомия, а также не использовали ЭС для остановки кровотечения. Операции портосистемного шунтирования на высоте кровотечения делали по стандартной методике и не дополняли прошиванием желудочных вен, перевязкой венозных стволов и др.

**Портосистемное шунтирование.** Хирургические вмешательства, выполненные в ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы с 1989 по 2017 г., представлены в *таблице*. Техника оперативных вмешательств описана ранее [15–17].

В большинстве случаев выполняли различные виды спленоренального шунтирования или мезокавального Н-шунтирования по методике, описанной ранее [4, 18]. Выбор метода шунтирования во многом определялся особенностями анатомии сосудов брюшной полости и предыдущими оперативными вмешательствами. Авторы отдадут предпочтение спленоренальным анастомозам.

**Деваскуляризация и эндоскопическое склерозирование.** У 24 больных проводили операцию Sugiyama. В эту группу

Дронов Анатолий Фёдорович — д. м. н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Г. И. Пирогова» Минздрава России. 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: vrachcov@mail.ru

Куликова Надежда Владимировна — врач-детский хирург отделения торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ». 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: dr.kulikovan.v@gmail.com

Митупов Зорикто Батович — д. м. н., доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Г. И. Пирогова» Минздрава России. 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: vrachcov@mail.ru

Разумовский Александр Юрьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Г. И. Пирогова» Минздрава России; заведующий отделением торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ». 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: 1595105@mail.ru

Рачков Виктор Евгеньевич — д. м. н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Г. И. Пирогова» Минздрава России; заведующий отделением детской хирургии КГ «Лапино» (ООО «Хавен»). 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: vrachcov@mail.ru

Степаненко Никита Сергеевич — к. м. н., ассистент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Г. И. Пирогова» Минздрава России. 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: vrachcov@mail.ru

Феоктистова Елена Владимировна — к. м. н., доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Г. И. Пирогова» Минздрава России; заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва» Минздрава России. 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: vrachcov@mail.ru

(Окончание. Начало см. на с. 43.)



вошли дети, которым было невозможно выполнить сосудистое шунтирование из-за предыдущих операций, а также пациенты с внутрипеченочной ПГ. Операция Sugiura включает деваскуляризацию пищевода и желудка, спленэктомию и эзофаготомию с последующим эзофаго-эзофагоанастомозом [12, 18] (рис. 1).

Операцию проводили в один этап из лапаротомного доступа. С 2001 г. деваскуляризацию дополняли ЭС в послеоперационном периоде: через 6–12 месяцев после вмешательства во время контрольной ФЭГДС. Использовали натрия тетрадецилсульфат. С помощью эндоскопической иглы препарат вводили в остаточные после деваскуляризации варикозные венозные стволы пищевода в объеме 0,6–1,5 мл. В дальнейшем, если выявляли сохраняющиеся варикозные вены пищевода, процедуру повторяли до полной редукции варикозных стволов.

У 8 детей с билиарным циррозом печени ЭС использовали для профилактики кровотечений на период ожидания трансплантации печени.

**Мезопортальное шунтирование (МПШ).** С февраля 2000 г. мы выполняем операции МПШ, направленные на восстановление ППП.

Основные принципы этой операции описаны ранее [19, 20].

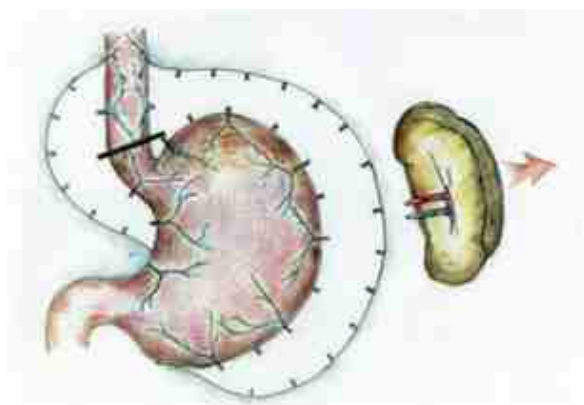
1. Операцию начинают с поиска по ходу пупочной вены и выделения левой ветви воротной вены в паренхиме печени. При этом часто пересекают паренхиматозный мостик между III и IV сегментами печени.
2. В случае облитерации левой ветви воротной вены выполняют один из вариантов портосистемного шунтирования.
3. Если левая ветвь воротной вены проходима, то ее временно пережимают сосудистым зажимом и формируют

Таблица

**Спектр хирургических операций, выполненных у детей с портальной гипертензией в 1989–2005 гг.**

Виды операций	Количество
Мезокавальное Н-шунтирование	167
Спленоренальный анастомоз	286
Дистальное спленоренальное шунтирование	204
Операция Sugiura	24
Мезопортальное шунтирование	81
Другие операции	29
<b>Всего</b>	<b>791</b>

Рис. 1. Схема операции Sugiura



в ее стенке отверстие не менее 1 см для создания сосудистого анастомоза.

4. Затем выделяют верхнюю брыжеечную вену сразу ниже поджелудочной железы.
5. Для соединения верхней брыжеечной вены и левой ветви воротной вены используют аутовенозную вставку из внутренней яремной вены, чаще левой. У одного ребенка в связи с тромбозом внутренних яремных вен с двух сторон в качестве аутовенозной вставки использован фрагмент нижней полой вены (рис. 2).

**Методы обследования.** Некоторым детям, помимо рутинного обследования, включающего ФЭГДС и УЗИ с доплерографией, выполняли селективную цифровую ангиографию [21]. Эти исследования целесообразны после введения новых хирургических методик шунтирования, а также при сомнительных результатах функционирования сосудистых анастомозов.

Для оценки качества жизни ребенка проводили психоневрологическое обследование. Все дети обследованы через год после операции. Для изучения отдаленных результатов хирургического лечения 172 пациента в возрасте от 6 до 32 лет обследованы в сроки более 5 лет после хирургического вмешательства. Помимо анкетирования, помогающего оценить качество жизни больных в отдаленные сроки после операции, проведено комплексное обследование, позволяющее объективизировать результаты.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

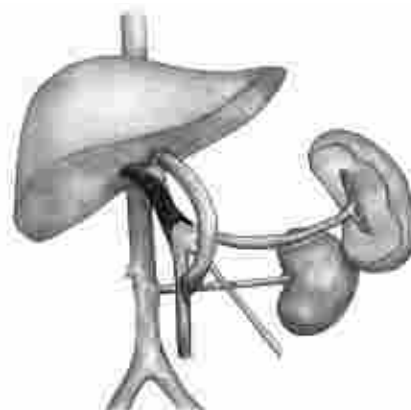
Из 252 детей, поступивших в клинику на высоте кровотечения, у 160 (63,5%) оно было остановлено с помощью консервативной терапии. На высоте кровотечения оперированы 92 пациента.

У 737 (96,5%) детей риск кровотечения из варикозных вен ликвидирован после первой операции. Общая летальность составила 0,9% (7 больных).

**Результаты портосистемного шунтирования.** Всего проведены 767 операций портосистемного шунтирования (включая повторные). Отсутствие эффекта отмечено у 15 детей (1,9% больных в группе с шунтирующими операциями). Все эти пациенты оперированы повторно. При этом у 12 участников выполнены различные виды портосистемного шунтирования, у 3 — операция Sugiura.

**Результаты деваскуляризации и эндоскопического склерозирования.** Рецидив кровотечения развился у 6 (25,0%) из 24 перенесших операцию Sugiura.

Рис. 2. Схема операции мезопортального шунтирования



Детей, которым делали операцию деваскуляризации, можно разделить на две группы. Первая группа включала 11 пациентов, прооперированных до 2001 г. Рецидив кровотечения развился у 4 (36%) из них, и они были оперированы повторно: в 2 случаях выполнили операцию перевязки левой желудочной вены, а 2 детям с врожденным фиброзом печени (ВФП) — мезокавальный анастомоз.

Вторая группа — 13 детей, которым после операции Sugiura дополнительно проводили ЭС. Рецидив кровотечения возник у 2 (15,4%) детей. У 1 пациента с ВФП выполнен спленоренальный анастомоз и у 1 ребенка с ВПГ, вызванной пороком развития висцеральных сосудов и синдромом Элерса — Данло, — мезокавальный анастомоз. Угроза кровотечения ликвидирована.

Среднее количество процедур ЭС составило 3,5. Осложнений склерозирования не выявлено.

**Результаты мезопортального шунтирования.** Впервые МПШ мы выполнили в феврале 2000 г. С тех пор детям с ПГ проведены 234 шунтирующие операции. У 81 ребенка в ходе ревизии воротной вены выявлены проходимость левая ветвь и ретроградный кровоток из нее. Им сделана операция МПШ.

У 74 (91,4%) больных достигнут отличный результат — редукция варикозных вен. У 5 детей в послеоперационном периоде отмечен рецидив кровотечения из варикозных вен, у 3 пациентов — отсутствие редукции варикозных вен. УЗИ и ангиографическое исследование подтвердили неадекватную функцию мезопортального анастомоза. Все дети после неэффективного МПШ оперированы повторно — выполнены различные виды портосистемных анастомозов. Риск кровотечения ликвидирован.

Из специфических осложнений операции МПШ в 3 случаях отмечали развитие желчного перитонита, связанного с повреждением сегментарных внутрипеченочных желчных путей при выделении левой ветви воротной вены. Один ребенок был оперирован — выполнен анастомоз по Ру. В 2 случаях брюшная полость была дренирована, что привело к выздоровлению детей.

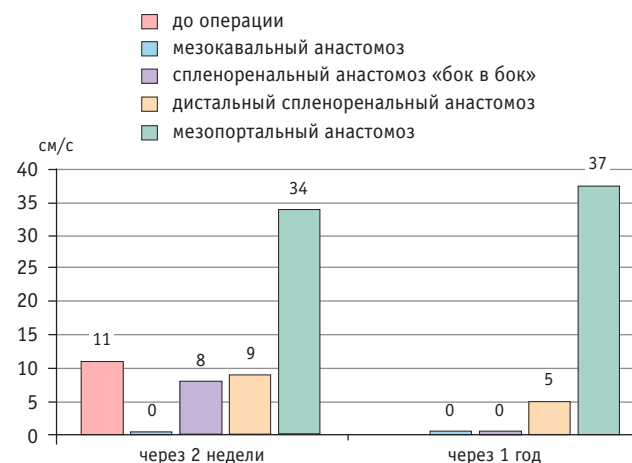
Таким образом, выполнение МПШ стало возможным у 81 (34,6%) ребенка из 234. У остальных 153 либо ветви воротной вены были облитерированы, либо ретроградный кровоток был незначителен. Этим детям проведены другие операции: 108 — спленоренальное шунтирование, 42 — мезокавальный анастомоз, 3 — операция Sugiura.

**Результаты, полученные с помощью инструментальных методов исследования.** По данным ФЭГДС, у 700 (91,6%) из 764 оперированных отмечена выраженная регрессия варикозных вен пищевода (в том числе после повторных операций). У 74,2% пациентов варикозные вены пищевода редуцировались полностью. У 17,4% детей есть варикозные вены 1-й степени. Однако у всех в этой группе риск кровотечения отсутствует.

По данным УЗИ с доплерографией, в настоящий момент у всех наблюдаемых пациентов созданные сосудистые шунты функционируют. Средняя скорость кровотока по анастомозу составляет 45,75 см/с.

Представляют несомненный интерес данные исследования ППП. До операции, несмотря на блок кровотока по воротной вене, в гепатопетальных коллатералях регистрировали кровоток со средней скоростью 11 см/с (у здоровых детей скорость кровотока по воротной вене составляет 29 см/с). После операций портосистемного шунтирования зафиксировано значительное снижение ППП (до полного прекращения кровотока по коллатералям) (рис. 3). После «селективных» спленоренальных анастомозов в послеоперационном

**Рис. 3. Скорость портальной перфузии печени в раннем послеоперационном периоде и в отдаленные сроки после операции**



периоде сохранялась ППП со средней скоростью 8,5 см/с. Однако в отдаленные сроки кровоток по гепатопетальным коллатералям практически полностью прекращался.

В отличие от портосистемных анастомозов, после операции МПШ ППП значительно увеличивается, и в отдаленные сроки ее скорость возрастает до 37 см/с.

До операции цифровая ангиография позволяла оценить анатомию сосудов брюшной полости и выраженность сброса венозной крови на вены пищевода, возможность выполнения сосудистого анастомоза у детей после предыдущих операций (рис. 4А). После стандартного шунтирования ангиография наглядно демонстрирует функцию сосудистого анастомоза (рис. 4Б). После МПШ она подтверждает восстановление ППП (рис. 4В).

Психоневрологическое обследование 108 детей проведено спустя более года после операции. В отдаленные сроки после портосистемных сосудистых анастомозов 78% детей жаловались на головные боли, эмоциональную лабильность, снижение памяти, быструю утомляемость, нарушение контакта со сверстниками. После МПШ у 82% пациентов отмечены улучшения памяти и успеваемости, а также в психоэмоциональной сфере, исчезновение головных болей.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Возможности оперативного лечения ПГ у детей до сих пор широко обсуждаются. В последнее время принципы хирургического лечения ПГ значительно изменились [18–20, 22].

Основной причиной ПГ в нашей стране служит внепеченочный блок портального кровотока, развившийся либо вследствие тромбоза воротной вены (после катетеризации пупочных сосудов в периоде новорожденности, пупочного сепсиса, омфалита и т. д.), либо вследствие порока развития воротной вены [1, 4, 15]. Характерной особенностью этой формы заболевания является интактность печеночной паренхимы — сохранность печеночных функций. В наших исследованиях дети с ВПГ составили большинство (91,0%). Прогноз хирургического лечения таких детей наиболее благоприятен, что связано в первую очередь с отсутствием риска развития печеночной недостаточности — основной причины летальных исходов у больных циррозом печени.

Безусловно, основная задача лечения ПГ состоит в предотвращении кровотечений из варикозных вен пищевода [23–25]. Острое кровотечение необходимо купировать,

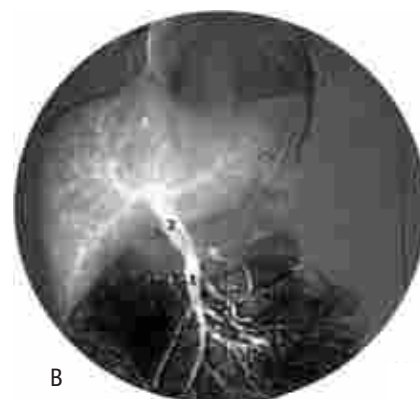
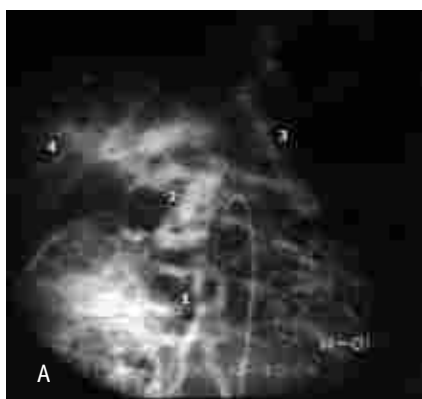


Рис. 4. Возвратная мезентерикопортография. *Фото авторов.*

А — при внепеченочной портальной гипертензии. Интенсивное контрастирование печени из бассейна верхней брыжеечной вены (I степень портальной перфузии печени): 1 — верхняя брыжеечная вена, 2 — «портальная кавернома» в воротах печени, 3 — сброс крови на варикозные вены желудка и пищевода, 4 — контрастированы ветви воротной вены 4-го порядка до периферии печени.

Б — после мезокавального Н-шунтирования. Вся кровь из верхней брыжеечной вены (1) через Н-шунт поступает в нижнюю полую вену (2). При этом полностью отсутствует контрастирование воротной вены (3).

В — после мезопортального шунтирования. Все контрастное вещество, введенное в верхнюю брыжеечную вену (1), поступает через мезопортальный шунт (2) в печень (3). Портальная перфузия печени в полном объеме



по возможности консервативными методами. Применение описанного выше алгоритма позволило остановить кровотечение у 63% детей, поступивших в клинику с острым кровотечением из варикозных вен пищевода. Показанием для оперативного вмешательства служит неэффективность консервативной терапии — продолжающееся кровотечение. При этом больным, оперированным на высоте кровотечения, были выполнены только операции портосистемного шунтирования, такие же, как и детям, оперированным в плановом порядке. В нашей практике не используют ЭС или лигирование варикозных вен пищевода для остановки острого кровотечения.

Бесспорно, вопрос о показаниях к оперативному вмешательству нельзя считать предметом дискуссии, если ребенок поступил на высоте кровотечения или перенес кровотечение в анамнезе. Однако в случае, когда манифестирующим симптомом ПГ являются спленомегалия и гиперспленизм, ставят вопрос об операции по профилактическим показаниям. По нашему мнению, у больных с ВПГ без кровотечения в анамнезе, но с выраженными варикозными венами оперативные вмешательства оправданы, особенно если ребенок проживает в районе, отдаленном от крупных медицинских центров [4, 18]. В наших исследованиях доля таких больных превысила 24%. Это избавляет ребенка от опасности внезапного кровотечения из варикозных вен и выполнения паллиативных процедур (прошивания вен, спленэктомии и др.) по месту жительства.

До поступления в нашу клинику многие пациенты (до 23%) были оперированы несколько раз без эффекта. Несомненно, каждая безуспешная операция ограничивает возможности хирургического лечения и увеличивает риск послеоперационных осложнений. Надо отметить более высокий риск рецидива кровотечения в группе детей с ранее выполненными безуспешными операциями.

Так же, как и другие авторы, мы считаем операции портосистемного шунтирования наиболее эффективным методом предотвращения кровотечений из варикозных вен

[17, 25–28]. Все операции шунтирования (кроме МПШ) направлены на декомпрессию портальной системы с высоким давлением за счет создания сосудистого анастомоза с системой нижней полой вены с низким давлением. Эффективность таких вмешательств очень высока. В нашей группе больных успехом увенчались 96,5% первичных операций, а после повторных хирургических вмешательств в случае неадекватной работы сосудистого анастомоза мы добились контроля кровотечения в 100% случаев.

Ограничениями операций портосистемного шунтирования следует признать отсутствие висцеральных вен, пригодных для выполнения сосудистого анастомоза, и внутripеченочную форму ПГ. В этом случае альтернативой ему может служить деваскуляризация [11, 12, 29]. Операция Sugiyama разработана в Японии в 1978 г., в первую очередь для лечения больных циррозом печени. Сообщения о ее применении у детей малочисленны. Несомненно, эффективность этого хирургического вмешательства для предотвращения кровотечений ниже, чем шунтирующих операций (рецидив кровотечений у 27,7% против 3,5% в группе сосудистых операций в других наших исследованиях) [18]. По нашему мнению, показаниями для операции Sugiyama служат невозможность выполнения шунтирования (отсутствие вен, пригодных для наложения анастомоза) у детей с ВПГ и внутripеченочная ПГ с явлениями нарушения печеночных функций.

Опыт применения ЭС у детей в нашей стране ограничен [7, 8]. Бесспорно, этот метод привлекателен малоинвазивностью, но риск рецидива кровотечений у детей с ВПГ значителен (до 35%) [21, 30]. В нашей группе было 15 больных, перенесших многократные курсы склеротерапии по месту жительства без эффекта. В связи с тяжелыми рецидивирующими кровотечениями из варикозных вен мы выполнили этим детям портосистемное шунтирование. По нашему мнению, ЭС у детей с ВПГ как основной метод лечения малоэффективно. Представляется целесообразным дополнять операцию Sugiyama ЭС для улучшения результатов. Именно это позволило сократить риск рецидива кровотечений до 15,4%.



Кроме того, мы используем ЭС у детей с билиарным циррозом печени для предотвращения кровотечений в период ожидания трансплантации печени.

Наши исследования подтвердили наблюдения других авторов: после операций портосистемного шунтирования ППП прогрессивно снижается даже в случае так называемых селективных спленоренальных анастомозов [15, 31, 32]. Это один из факторов, ограничивающих применение таких операций у детей с внутрипеченочной ПГ из-за риска развития портосистемной энцефалопатии и печеночной недостаточности.

Революцией в хирургии ПГ стала операция МПШ, предложенная J. Ville de Goye в 1998 г., которая направлена именно на восстановление ППП у детей с ВПГ [13, 14, 33].

По нашим данным, левая ветвь воротной вены, пригодная для выполнения сосудистого анастомоза, выявлена у 34,6% детей. Надо отметить, что наши результаты отличаются от полученных исследователями из Западной Европы и США. В США и Великобритании вероятность выполнения МПШ составляет 85–90%, в Западной Европе — 75–80%, в Восточной Европе — 40–50% [3, 5, 14, 34]. Эта статистика отражает причину ВПГ: катетеризации пупочных вен, пупочный сепсис и т. д. в разных популяциях. Таким образом, у детей, живущих в России, возможность полного восстановления портального кровотока при ВПГ составляет 30–35% общего числа больных детей. Во всех остальных случаях посттромботические изменения ствола воротной вены распространялись и на внутрипеченочные ветви.

На этапе становления методики у 4 пациентов в ходе операции мы обнаружили незначительный ретроградный кровоток из левой ветви воротной вены. При этом диаметр выделенного сосуда был равен 3–4 мм. Мы предположили, что такой диаметр достаточен для выполнения анастомоза и что с течением времени интенсивность кровотока по воротной системе возрастет. Однако эти предположения не подтвердились. Неадекватный кровоток по созданному шунту

стал причиной рецидива кровотечений у наших больных. В настоящее время мы считаем, что МПШ можно выполнять при достаточном ретроградном кровотоке из выделенного сосуда и при диаметре выделенной ветви воротной вены около 10 мм. Еще у 3 пациентов причиной рецидива кровотечения стал тромбоз аутовенозной вставки.

Частота послеоперационных осложнений МПШ не выше, чем стандартных шунтирующих операций. Наибольшие сложности связаны с выделением ветвей воротной вены у детей, перенесших пупочный сепсис, а также в случае, если для выделения сосудов приходится пересекать паренхиматозный мостик между III и IV сегментами. При этом возрастает риск повреждения сегментарных желчных протоков, ставшего причиной развития желчного перитонита у 3 больных. В настоящее время мы стараемся избегать электрокоагуляции при выделении ветвей воротной вены в паренхиме печени.

Результаты УЗИ и ангиографии наиболее наглядно демонстрируют эффект МПШ. По данным УЗИ, скорость ППП после операции сравнима с таковой у здорового ребенка. При ангиографии четко видно восстановление нормального анатомо-физиологического строения портальной системы.

О восстановлении ППП свидетельствуют и данные психоневрологического исследования. Нормализация неврологических и психоэмоциональных показателей после МПШ говорит об усилении дезинтоксикационной функции печени [13, 31].


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе возможности хирургического лечения портальной гипертензии позволяют не только избавить ребенка от угрожающих жизни кровотечений, но и нередко полностью восстановить нормальную анатомию и физиологию портальной системы. Операции деваскуляризации показаны при невозможности выполнения сосудистых операций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Фандеев Е. Е., Любимый Е. Д., Гонсалвес Г. Д., Сысоева Е. П., Киценко Е. А. Внепеченочная портальная гипертензия и тромбоз воротной вены (обзор литературы). *Анналы хирургической гепатологии*. 2015; 20(1): 45–58. [Fandeev E. E., Lyubimiy E. D., Gonsalves G. D., Sysoeva E. P., Kitsenko E. A. Vnepechenochnaya portal'naya gipertenziya i tromboz vorotnoi veny (obzor literatury). *Annaly khirurgicheskoi gepatologii*. 2015; 20(1): 45–58. (in Russian)]
2. Эттингер О. А. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома портальной гипертензии. Эффективная фармакотерапия. 2012; 26: 30–7. [Ettinger O. A. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu sindroma portal'noi gipertenzii. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012; 26: 30–7. (in Russian)]
3. Costaguta A., Alvarez F. Etiology and management of hemorrhagic complications of portal hypertension in children. *Int. J. Hepatol*. 2012; 2012: 87–91.
4. Разумовский А. Ю., Рачков В. Е., Феоктистова Е. В., Галибин И. Е. Портальная гипертензия у детей: современные аспекты портосистемного шунтирования. *Хирургия*. 2007; 9: 41–5. [Razumovskii A. Yu., Rachkov V. E., Feoktistova E. V., Galibin I. E. Portal'naya gipertenziya u detei: sovremennye aspekty portosistemnogo shuntirovaniya. *Khirurgiya*. 2007; 9: 41–5. (in Russian)]
5. Chocarro G., Junco P. T., Dominguez E., Amesty M. V., Nuñez Cezezo V., Hernandez F. et al. Portal cavernoma in the era of mesoportal shunt (Rex) and liver transplant in children. *Eur. J. Pediatr. Surg*. 2016; 26(1): 7–12.
6. D'Antiga L. Medical management of esophageal varices and portal hypertension in children. *Semin. Pediatr. Surg*. 2012; 21(3): 211–8.
7. Васильченко М. И., Лесовик В. С. Эндоскопическая склеротерапия как метод лечения пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии. *Врач скорой помощи*. 2014; 7: 50–3. [Vasil'chenko M. I., Lesovik V. S. Endoskopicheskaya skleroterapiya kak metod lecheniya pishchevodno-zheludochnykh krvotечений pri portal'noi gipertenzii. *Vrach skoroi pomoshchi*. 2014; 7: 50–3. (in Russian)]
8. Тараканов В. А., Полев А. В., Терещенко О. А., Старченко В. М. Склерозирование вен пищевода в лечении детей с портальной гипертензией. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014; 4(1): 34–8. [Tarakanov V. A., Poleev A. V., Tereshchenko O. A., Starchenko V. M. Cklerozirovanie ven pishchevoda v lechenii detei s portal'noi gipertenziei. *Ros. vestn. detskoj khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2014; 4(1): 34–8. (in Russian)]
9. Bandika V. L., Goddard E. A., De Lacey R. D., Brown R. A. Endoscopic injection sclerotherapy for bleeding varices in children with intrahepatic and extrahepatic portal venous obstruction: benefit of injection tract embolisation. *S. Afr. Med. J*. 2012; 102(11, Pt. 2): 884–7.
10. Idezuki Y., Sanso K., Bandai Y., Kawasaki S., Ohashi K. Current strategy for esophageal varices in Japan. *Am. J. Surg*. 1990; 160(1): 98–104.
11. Sugiura M., Futagawa S. Esophageal transection with paraesophagogastric devascularizations (the Sugiura procedure) in the treatment of esophageal varices. *World J. Surg*. 1984; 8(5): 673–9.
12. Zhang H. Y., Li W. B., Ye H., Xiao Z. Y., Peng Y. R., Wang J. Long-term results of the paraesophagogastric devascularization with or without esophageal transection: which is more suitable for variceal bleeding? *World J. Surg*. 2014; 38(8): 2105–12.



13. Chiu B., Superina R. A. Encephalopathy caused by a splenorenal shunt can be reversed by performing a mesenteric-to-left portal vein bypass. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41(6): 1177–9.
14. de Ville de Goyet J., Lo Zupone C., Grimaldi C., D'Ambrosio G., Candusso M., Torre G. et al. Meso-Rex bypass as an alternative technique for portal vein reconstruction at or after liver transplantation in children: review and perspectives. *Pediatr. Transplant.* 2013; 17(1): 19–26.
15. Леонтьев А. Ф., Сотникова О. Д., Марков Б. А., Дворяковский И. В. Портальное кровообращение у детей в норме и при внутривенечной портальной гипертензии. *Детская хирургия.* 2005; 6: 27–30. [Leont'ev A. F., Sotnikova O. D., Markov B. A., Dvoryakovskii I. V. Portal'noe krovoobrashchenie u detei v norme i pri vnutriphechenochnoi portal'noi gipertenzii. *Detskaya khirurgiya.* 2005; 6: 27–30. (in Russian)]
16. Giouleme O., Theocharidou E. Management of portal hypertension in children with portal vein thrombosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013; 57(4): 419–25.
17. Gu S., Chang S., Chu J., Xu M., Yan Z., Liu D. C. et al. Spleno-adrenal shunt: a novel alternative for portosystemic decompression in children with portal vein cavernous transformation. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47(12): 2189–93.
18. Рачков В. Е. Диагностика и хирургическое лечение портальной гипертензии у детей: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2013: 312. [Rachkov V. E. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie portal'noi gipertenzii u detei: Diss. ... dokt. med. nauk. M., 2013: 312. (in Russian)]
19. Im G. Y., Lubezky N., Facciuto M. E., Schiano T. D. Surgery in patients with portal hypertension: a preoperative checklist and strategies for attenuating risk. *Clin. Liver Dis.* 2014; 18(2): 477–505.
20. Imanieh M. H., Dehghani S. M., Khoshkhui M., Malekpour A. Etiology of portal hypertension in children: a single center's experiences. *Middle East J. Dig. Dis.* 2012; 4(4): 206–10.
21. Kim S. J., Oh S. H., Jo J. M., Kim K. M. Experiences with endoscopic interventions for variceal bleeding in children with portal hypertension: a single center study. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2013; 16(4): 248–5.
22. Wu J., Li Z., Wang Z., Han X., Ji F., Zhang W. W. Surgical and endovascular treatment of severe complications secondary to noncirrhotic portal hypertension: experience of 56 cases. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27(4): 441–6.
23. Duché M., Ducot B., Ackermann O., Guérin F., Jacquemin E., Bernard O. Portal hypertension in children: High-risk varices, primary prophylaxis and consequences of bleeding. *J. Hepatol.* 2017; 66(2): 320–7.
24. Ling S. C. Advances in the evaluation and management of children with portal hypertension. *Semin. Liver Dis.* 2012; 32(4): 288–97.
25. McKiernan P., Abdel-Hady M. Advances in the management of childhood portal hypertension. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 9(5): 575–83.
26. Orloff M. J. Fifty-three years' experience with randomized clinical trials of emergency portacaval shunt for bleeding esophageal varices in Cirrhosis: 1958–2011. *JAMA Surg.* 2014; 149(2): 155–69.
27. Sharma N., Bajpai M., Kumar A., Paul S., Jana M. Portal hypertension: A critical appraisal of shunt procedures with emphasis on distal splenorenal shunt in children. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* 2014; 19(2): 80–4.
28. Singhi S., Jain P., Jayashree M., Lal S. Approach to a child with upper gastrointestinal bleeding. *Indian J. Pediatr.* 2013; 80(4): 326–33.
29. Mariette D., Smadja C., Borgonovo G., Grange D., Franco D. The Sugiura procedure: a prospective experience. *Surgery.* 1994; 115(3): 282–9.
30. Molleston J. P., Shneider B. L. Preventing variceal bleeding in infants and children: is less more? *Gastroenterology.* 2013; 145(4): 719–22.
31. Lautz T. B., Keys L. A., Melvin J. C., Ito J., Superina R. A. Advantages of the meso-Rex bypass compared with portosystemic shunts in the management of extrahepatic portal vein obstruction in children. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216(1): 83–9.
32. Mack C. L., Zelko F. A., Lokar J., Superina R., Alonso E. M., Blei A. T. et al. Surgically restoring portal blood flow to the liver in children with primary extrahepatic portal vein thrombosis improves fluid neurocognitive ability. *Pediatrics.* 2006; 117(3): 405–12.
33. Li J. L., Chen W. X., Xu C. X., Wang R. Y., Chen Y. L. Treatment of portal hypertension from portal vein cavernoma with the meso-Rex bypass. *Chin. Med. J. (Engl).* 2013; 126(5): 971–3.
34. Sabbagh C., Fuks D., Regimbeau J. M. Non-hepatic gastrointestinal surgery in patients with cirrhosis. *J. Visc. Surg.* 2014; 151(3): 203–11. 

---

**Библиографическая ссылка:**

Разумовский А. Ю., Дронов А. Ф., Рачков В. Е., Алхасов А. Б., Митупов З. Б., Феоктистова Е. В., Куликова Н. В., Степаненко Н. С. Портальная гипертензия у детей: 28-летний опыт хирургического лечения // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 43–49.

**Citation format for this article:**

Razumovsky A. Yu., Dronov A. F., Rachkov V. E., Alkhasov A. B., Mitupov Z. B., Feoktistova E. V., Kulikova N. V., Stepanenko N. S. Portal Hypertension in Pediatric Patients: 28 Years of Experience in Surgical Treatment. *Doctor.Ru.* 2017; 12(141): 43–49.



# Сравнение результатов отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза и колоэзофагопластики у детей с атрезией пищевода

А. Ю. Разумовский<sup>1, 2</sup>, А. Б. Алхасов<sup>1, 2</sup>, М. А. Чундокова<sup>1, 2</sup>, Н. В. Куликова<sup>2</sup>, С. А. Гебекова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница № 13 имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы

**Цель исследования:** сравнительный анализ результатов лечения детей с атрезией пищевода (АП) после отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза и колоэзофагопластики.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В зависимости от метода хирургической коррекции АП выделены две группы: 1-ю группу составили 20 детей после отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза; 2-ю — 52 ребенка после колоэзофагопластики.

**Результаты.** Интраоперационные осложнения возникли у 1 (5%) ребенка из 1-й группы и у 3 (5,8%) детей из 2-й группы. Послеоперационные осложнения развились у 17 (85%) пациентов 1-й группы и у 30 (57,7%) — 2-й группы. Частота послеоперационных осложнений, особенно желудочно-пищеводного рефлюкса, выше в 1-й группе (90% против 57,7%).

Летальные исходы зафиксированы только в 1-й группе, их доля составила 15%. В отдаленном периоде, через 5 мес после наложения отсроченного анастомоза пищевода, в 1-й группе умер еще один ребенок. Причиной смерти был врожденный порок сердца. Во 2-й группе летальных исходов в отдаленном периоде не было.

**Заключение.** Выведение эзофаго- и гастростомы обеспечивает 100% выживаемость. После колоэзофагопластики лучше течение послеоперационного периода и отдаленные результаты хирургического лечения. Недостатки колоэзофагопластики: техническая сложность и травматичность операции, замена естественного пищевода. Раннее бужирование стеноза эзофаго-эзофагоанастомоза обеспечивает положительный результат и позволяет избежать повторной операции — реконструкции анастомоза.

**Ключевые слова:** атрезия пищевода, отсроченный эзофаго-эзофагоанастомоз, колоэзофагопластика.



## Comparing the Outcomes of Delayed Esophago-Esophageal Anastomosis and Colonic Esophagoplasty in Children with Esophageal Atresia

A. Yu. Razumovsky<sup>1, 2</sup>, A. B. Alkhasov<sup>1, 2</sup>, M. A. Chundokova<sup>1, 2</sup>, N. V. Kulikova<sup>2</sup>, S. A. Gebekova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup> N. F. Filatov City Pediatric Clinical Hospital No.13, Moscow City Department of Health

**Study Objective:** To compare the treatment outcomes of delayed esophago-esophageal anastomosis and colonic esophagoplasty in children with esophageal atresia (EA).

**Study Design:** This was a comparative study.

**Materials and Methods:** Two groups were defined by the method of surgical repair employed for EA: Group 1 consisted of 20 children who had undergone delayed esophago-esophageal anastomosis, and Group 2 was made up of 52 children who had undergone colonic esophagoplasty.

**Study Results:** Intraoperative complications occurred in one child (5%) in Group 1 and three (5.8%) in Group 2. Postoperative complications were observed in 17 patients (85%) in Group 1 and 30 (57.7%) in Group 2. Postoperative complications, especially gastroesophageal reflux, were more frequent in Group 1 (90% vs. 57.7%).

Deaths were reported only in Group 1; 15% of those children died. In the longer term, one child in Group 1 died five months after the delayed esophageal anastomosis was made. The cause of death was congenital heart disease. In Group 2 no deaths were reported in the longer term.

**Conclusion:** The survival rate after esophagostomy and gastrostomy is 100%. The postoperative period is easier and long-term outcomes of surgical treatment are better after colonic esophagoplasty than after anastomosis. Disadvantages of colonic esophagoplasty include its technical complexity and traumatic nature, and the fact that it involves replacement of the native esophagus. Early bougienage of the stenosis of an esophago-esophageal anastomosis is beneficial and prevents the need for reoperation (reconstruction of the anastomosis).

**Keywords:** esophageal atresia, delayed esophago-esophageal anastomosis, colonic esophagoplasty.

Атрезия пищевода (АП) — один из наиболее распространенных врожденных пороков развития пищевода с частотой 1 : 2500–4500 новорожденных [1, 2]. У большинства пациентов удается восстановить проходимость пищевода посредством наложения первичного анастомоза. Однако бессвищевая форма АП, сопутствующие

аномалии и масса тела менее 1500 г препятствуют выполнению этой операции [3–10]. В таких случаях показано наложение отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза либо пластика пищевода толстой кишкой или желудком.

Однако хирург стремится не только создать путь для прохождения пищи, но и с помощью операции добиться

Алхасов Абдуманп Басирович — д. м. н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; врач-детский хирург отделения торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ». 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: 7111957@mail.ru

Гебекова Сафрат Алипашаевна — аспирант кафедры детской хирургии ФГБОУ «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России. 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: saffrat@mail.ru

Куликова Надежда Владимировна — врач-детский хирург отделения торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ». 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: dr.kulikovan.v@gmail.com

Разумовский Александр Юрьевич — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; заведующий отделением торакальной хирургии и хирургической гастроэнтерологии ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ». 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: 1595105@mail.ru

(Окончание на с. 51.)



удовлетворительного качества жизни пациента при минимальных осложнениях.

**Цель исследования:** сравнительный анализ результатов лечения детей с АП после отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза и колоэзофагопластики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы с 2007 по 2017 г. прооперированы 187 детей с АП. Первичный анастомоз пищевода выполнен у 152 (81,3%) детей с трахеопищеводным свищом (ТПС). Перевязка свища сделана 3 (1,6%) детям с изолированным ТПС. У 5 (2,7%) новорожденных с бессвищевой формой АП выведена эзофаго- и гастростомы для последующей колоэзофагопластики. Остальным 27 (14,4%) участникам исследования наложена гастростома для выполнения отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза. В первые 12 дней с момента поступления 7 (26%) из этих 27 новорожденных умерли. В 3 случаях причиной смерти стала сопутствующая аномалия, в 2 — аспирационная пневмония, в 2 — генерализованная инфекция. Впоследствии 20 выжившим детям с гастростомой выполнен отсроченный эзофаго-эзофагоанастомоз.

Кроме того, с 2007 по 2017 г. в ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова поступили еще 47 детей с АП из других клиник после выведения эзофаго- и гастростомы для выполнения колоэзофагопластики. Впоследствии 52 детям с эзофаго- и гастростомой проведена колоэзофагопластика.

В зависимости от метода хирургической коррекции АП для сравнительного анализа результатов лечения выделены две группы прооперированных нами детей: 1-ю группу составили 20 детей после отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза; 2-ю — 52 ребенка после колоэзофагопластики.

Первая группа включала 11 (55%) девочек и 9 (45%) мальчиков. Гестационный возраст детей на момент рождения — 29–40 недель (в среднем — 34,15 недели), средняя масса тела — 1865,5 г. Средний возраст больных к моменту операции — 3 мес, масса тела — 3443,2 г. По классификации Gross, бессвищевую форму АП наблюдали у 7 (35%) детей, АП с дистальным ТПС — у 13 (65%). Девятнадцати больным наложен отсроченный анастомоз пищевода торакоскопически, одному выполнена задне-боковая торакотомия, так как до 2008 г. в ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова торакоскопическую коррекцию АП не делали. Для снижения натяжения в области анастомоза у всех детей проведена протяженная мобилизация орального и аборального концов пищевода от шейного отдела до желудка. В 6 случаях для удлинения орального сегмента пищевода в начале операции выполнена циркулярная миотомия.

Во 2-ю группу входили 23 (44,2%) девочки и 29 (55,8%) мальчиков. Гестационный возраст детей на момент рождения составлял 31–40 недель (в среднем — 36,19 недели), средняя масса тела — 2429,1 г. Средний возраст к моменту операции — 1 год 3 мес, масса тела — 8981,1 г. По классификации Gross, бессвищевая форма АП зарегистрирована у 31 (59,6%), АП с дистальным ТПС — у 18 (34,6%), АП с проксимальным ТПС — у 3 (5,8%) пациентов. Всем детям выполнена заградная колоэзофагопластика.

В 1-й группе сопутствующие пороки развития выявлены у 10 (50%) детей, ассоциацию VACTER наблюдали у 4 (20%),

а порок сердца — у 8 (40%) больных. Во 2-й группе сопутствующие пороки развития обнаружены у 22 (42,3%), ассоциация VACTER — у 4 (7,7%) детей, ассоциация CHARGE — у 1 (1,9%) ребенка, а порок сердца — у 8 (15,4%) (табл. 1).

Таким образом, в 1-й группе преобладали врожденные пороки сердца и крупных сосудов, суммарная доля которых составила 90% всех сочетанных пороков развития. По классификации Spitz (1994), тяжелые пороки развития сердца наряду с массой тела при рождении существенно влияют на выживаемость детей с АП [10–14]. Следовательно, участники 1-й группы поступали в хирургический стационар в более тяжелом состоянии, изначально определявшем худшие прогнозы.

Основные причины, заставившие отложить хирургическую коррекцию АП в обеих группах, представлены в таблице 2.

Таблица 1

### Сопутствующие пороки развития у детей с атрезией пищевода, n (%)

Пороки развития	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 52)
Дефект межпредсердной перегородки	4 (20,0)	1 (1,9)
Дефект межжелудочковой перегородки	4 (20,0)	5 (9,6)
Праворасположенная дуга аорты	3 (15,0)	1 (1,9)
Открытый артериальный проток	2 (10,0)	1 (1,9)
Тетрада Фалло	2 (10,0)	–
Коарктация аорты	1 (5,0)	–
Стеноз легочной артерии	1 (5,0)	2 (3,8)
Сосудистое кольцо (артериальная связка)	1 (5,0)	–
Порок развития тел позвонков	2 (10,0)	1 (1,9)
Гипоплазия нижней челюсти	1 (5,0)	–
Гипоплазия уретры	1 (5,0)	–
Агенезия/аплазия/гипоплазия почки	2 (10,0)	5 (9,6)
Кистозная мальформация почки	1 (5,0)	2 (3,8)
Дуоденальная непроходимость	1 (5,0)	–
Атрезия ануса, свищевая форма	1 (5,0)	2 (3,8)
Аномалия развития ребер	–	1 (1,9)
Лучевая косорукость/синдактилия/гипоплазия I пальца кисти	–	3 (5,8)
Паховая грыжа	1 (5,0)	2 (3,8)
Крипторхизм	–	2 (3,8)
Расщепление мягкого неба	–	1 (1,9)
Гипоплазия легкого	–	1 (1,9)
Удвоение желудка	–	1 (1,9)

Чундокова Мадина Арсеновна — д. м. н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России; врач-детский хирург отделения абдоминальной и гнойной хирургии ГБУЗ «ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ». 103001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15. E-mail: cmadina@yandex.ru (Окончание. Начало см. на с. 50.)

**Таблица 2**
**Причины, заставившие отложить хирургическую коррекцию атрезии пищевода, n (%)**

Причины	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 52)
Большой диастаз между сегментами пищевода	10 (50,0)	51 (98,1)
Врожденный порок сердца	4 (20,0)	—
Масса тела менее 1500 г	3 (15,0)	—
Перфорация желудка	3 (15,0)	1 (1,9)

**Примечание.** Среди детей с большим диастазом между сегментами пищевода у 7 участников 1-й группы и 31 больного 2-й группы была бессвищевая форма атрезии пищевода.

**Методика оперативного вмешательства**

В 1-й группе детям выполняли отсроченный эзофаго-эзофагоанастомоз пищевода. Методика данного вмешательства описана ранее [15]. Ребенка укладывали на живот с приподнятым на 30° правым боком. Мы использовали эндотрахеальную анестезию. В 19 случаях вмешательства осуществляли через правую плевральную полость и в 1 случае, при праворасположенной дуге аорты, — слева. В плевральную полость устанавливали 3 троакара (2 троакара диаметром 4 мм и 1 диаметром 3 мм). Первый троакар (4 мм) для телескопа устанавливали в пятом межреберье по задней подмышечной линии, а второй и третий троакары для эндоскопических инструментов — в третьем и восьмом межреберьях. Инсуффляцию CO<sub>2</sub> в плевральную полость проводили под давлением 4–6 мм рт. ст. Этапы оперативного вмешательства:

- мобилизация орального и аборального отделов пищевода;
- вскрытие просветов обоих концов пищевода;
- формирование эзофаго-эзофагоанастомоза.

В области эзофаго-эзофагоанастомоза во всех случаях оставляли страховочный дренаж. Операцию заканчивали удалением CO<sub>2</sub> и троакаров из плевральной полости. Раны от троакаров на грудной стенке стягивали пластырем.

Во 2-й группе детям выполнена колоэзофагопластика. Положение ребенка — на спине. Доступ — верхнесрединная лапаротомия. Отсекали гастростому и мобилизовали желудок по большой кривизне с выделением и удалением аборального отдела пищевода. Выполняли пилоромиотомию для декомпрессии желудка. Выкраивали изоперистальтический трансплантат поперечной ободочной кишки на левой ободочной артерии и вене.

Пассажи по толстой кишке восстанавливали наложением однорядных швов между приводящим и отводящим отделами кишки по типу «конец в конец». Разрезом на шее выделяли пищевод. Ножку трансплантата помещали позади желудка (в 2 случаях — впереди от желудка). Накладывали антирефлюксный анастомоз между дистальным отделом трансплантата и передней стенкой дна желудка по авторской методике [16].

Вплотную к груди через лапаротомный и шейный доступы вслепую пальцами и тупым инструментом формировали загрудинный тоннель и проводили трансплантат на шею. Анастомоз на шее накладывали однорядным или

двухрядным швом между оральным отделом пищевода и трансплантатом по типу «конец в конец». При этом следили за умеренным натяжением трансплантата и отсутствием лишней петли и перегибов на всем его протяжении.

Желудок позади анастомоза фиксировали к краю диафрагмы, отделенной от грудины. Операцию завершали наложением новой гастростомы для декомпрессии и кормления ребенка.

Во 2-й группе также выполнены симультанные операции 3 больным. В первом случае пациенту с пахово-мошоночной грыжей справа ушивали внутреннее паховое кольцо; во втором ребенку с двусторонней пахово-мошоночной грыжей сделано ушивание внутренних паховых колец; в третьем больному с желчнокаменной болезнью и вентральной грыжей выполнена холицистэктомия, пластика передней брюшной стенки.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Критерии сравнительной оценки результатов лечения:

- течение послеоперационного периода;
- послеоперационные осложнения;
- отдаленные результаты;
- летальность.

В *таблице 3* представлены данные о течении послеоперационного периода и длительности пребывания больных в отделении реанимации и в стационаре.

Участникам 1-й группы была необходима существенно более длительная ИВЛ, они дольше находились в отделении реанимации и в стационаре.

**Интраоперационные осложнения** возникли у 1 (5%) ребенка из 1-й группы и у 3 (5,8%) детей из 2-й группы. У пациента 1-й группы ушита поврежденная ветвь грудного лимфатического протока. Интраоперационные осложнения у больных 2-й группы — ушиты:

- 1) поврежденная артерия на шее;
- 2) трахея, поврежденная при выделении орального сегмента пищевода;
- 3) дуоденум, вскрытый при пилоромиотомии.

**Послеоперационные осложнения** развились у 18 (90%) детей в 1-й группе и у 30 (57,7%) во 2-й. Структура осложнений в зависимости от метода коррекции АП представлена в *таблице 4*.

В целом, в 1-й группе выше частота послеоперационных осложнений, особенно желудочно-пищеводного рефлюкса (ЖПР).

Выбор тактики лечения детей с несостоятельностью анастомоза зависел от тяжести состояния и выраженности дефекта анастомоза. У одного из больных 1-й группы из-за тяжести состояния, обусловленного течением генерализованной инфекции и развитием медиастинита, проводили

**Таблица 3**
**Продолжительность различных этапов послеоперационного периода, сутки**

Этапы	1-я группа	2-я группа
Искусственная вентиляция легких	17	4
Пребывание в отделении реанимации	20	10
Пребывание в стационаре в послеоперационном периоде	46	22



Таблица 4

### Структура послеоперационных осложнений в исследуемых группах, n (%)

Осложнения	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 52)
Несостоятельность анастомоза	5 (25,0)	20 (38,5)
Сужение анастомоза	13 (65,0)	9 (17,3)
Желудочно-пищеводный рефлюкс (желудочно-кишечный рефлюкс)	16 (80,0)	1 (1,9)
Кишечная непроходимость	–	6 (11,5)
Парез гортани	1 (5,0)	5 (9,6)
Подкожная эвентрация	–	1 (1,9)
Нагноение послеоперационной раны на передней брюшной стенке	–	2 (3,8)
Перфорация желудка	–	1 (1,9)
Смерть	3 (15,0)	–

консервативную терапию без положительного эффекта. В 2 случаях вследствие выраженного ЖПР консервативную терапию необходимо было дополнить лапароскопической фундопликацией. У 2 детей обнаружен большой дефект анастомоза, в связи с чем в одном случае выполнено торакоскопическое ушивание дефекта, в другом — экстирпация пищевода. У одного ребенка во 2-й группе ушит большой дефект эзофагоколоанастомоза, в остальных случаях слюнные свищи зажили самостоятельно.

У всех детей со стенозом анастомоза при эндоскопии диаметр просвета пищевода в зоне анастомоза был в пределах 1–9 мм. Всем им производили бужирование пищевода, и лишь одному пациенту во 2-й группе потребовалась реконструкция анастомоза через год после колоэзофагопластики.

В связи с выраженной клинической картиной ЖПР и неэффективностью консервативной терапии 12 (60%) пациентам 1-й группы выполнена лапароскопическая фундопликация по Ниссену. Восемь из них прооперированы в раннем послеоперационном периоде (до 3 месяцев с момента хирургического вмешательства), их не выписывали из стационара. Во 2-й группе выполнена реконструкция кологастроанастомоза в раннем послеоперационном периоде.

Кишечная непроходимость отмечена только у 6 (11,5%) пациентов 2-й группы, из них у 5 — спаечная кишечная непроходимость, у одного ребенка — ущемление петли тонкой кишки в окне брыжейки. Трое из них были оперированы в раннем послеоперационном периоде (до 3 месяцев с момента хирургического вмешательства).

Выбор тактики лечения детей с парезом гортани зависел от выраженности дыхательной недостаточности. Одному пациенту 1-й группы и 3 детям из 2-й проводили консервативную нейротропную терапию с положительным эффектом. Двум детям из 2-й группы, помимо медикаментозного, было необходимо хирургическое лечение: в первом случае — пластика гортани реберным хрящом, трахеостомия через 3 мес, затем, через 1 год 5 мес после колоэзофагопластики, установлена Т-образная трубка; во втором — резекция черпаловидного хряща слева через 5 лет после колоэзофагопластики.

Осложнения послеоперационной раны наблюдали у 3 (5,8%) детей 2-й группы. Ребенку с подкожной эвентрацией

выполнено ушивание дефекта апоневроза на 3-и послеоперационные сутки, нагноение послеоперационной раны зажило консервативно.

У одного ребенка во 2-й группе послеоперационный период осложнился несостоятельностью ушитой ранее гастростомы (отсеченной во время колоэзофагопластики), выполнено ушивание желудка.

Летальные исходы зафиксированы только в 1-й группе, их доля составила 15%. В 2 случаях причиной смерти послужила генерализованная инфекция, в одном — бронхолегочная дисплазия. Двое из умерших детей имели ассоциацию VACTER.

Мы проследили отдаленные результаты лечения пациентов с АП в среднем через 3 года после операции. В 1-й группе удалось оценить отдаленные результаты у 15 из 17 выживших детей, во 2-й группе — у 37, так как остальных (2 из 1-й группы и 15 из 2-й) больше не госпитализировали в отделение.

Для оценки отдаленных результатов лечения мы использовали анкетный опрос родителей. Форма анкеты, содержащей перечень вопросов с вариантами ответов, разработана авторами. Результаты опроса представлены в таблице 5.

Все 15 (100%) опрошенных родителей участников 1-й группы оценивают состояние своих детей как удовлетворительное. Среди родителей детей 2-й группы 4 (10,8%) считали детей полностью здоровыми, 33 (89,2%) оценивали их состояние как удовлетворительное.

Восемь (53,3%) родителей больных 1-й группы и 11 (29,7%) 2-й группы считают своих детей часто болеющими. Основными заболеваниями являлись бронхиты и ОРВИ.

Бужирование пищевода проводили 12 (80,0%) детям в 1-й группе (число бужирований варьировало от 5 до 52, в среднем — 20) и 7 (18,9%) детям во 2-й группе (1–20 бужирований, в среднем — 5).

После операции отсроченного анастомоза пищевода в 1-й группе были повторно оперированы 10 (66,7%) пациентов в среднем на 6-й месяц после коррекции АП. Всем 10 прооперированным была выполнена фундопликация по Ниссену. У 3 из них сформировалась грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) с рецидивирующим ЖПР: двоим проведена хиатопластика и лапароскопическая фундопликация в среднем через год после операции; одному ребенку из-за нарушения адекватного кормления в связи с ГПОД и рецидивирующим неконтролируемым ЖПР пришлось выполнить экстирпацию пищевода в раннем послеоперационном периоде. Во 2-й группе повторно прооперированы 9 (24,3%) детей, средний срок от колоэзофагопластики составил 9 мес. Причины повторных операций:

- кишечная непроходимость (n = 4);
- парез гортани (n = 2);
- выраженный ЖПР (n = 1);
- стеноз эзофагоколоанастомоза (n = 1);
- ущемление петли тонкой кишки в окне брыжейки (n = 1);
- эвентрация (n = 1).

Экстирпация пищевода сделана 6 (40,0%) больным в 1-й группе. В 3 случаях причиной стал рецидив ЖПР, в 2 случаях — ГПОД с рецидивирующим неконтролируемым ЖПР, что не позволило адекватно кормить этих детей, в 1 случае — большой дефект анастомоза. Четверым в настоящее время уже выполнена колоэзофагопластика.

В отдаленном периоде, через 5 мес после наложения отсроченного анастомоза пищевода, в 1-й группе умер один ребенок. Причиной смерти был врожденный порок сердца.

**Распределение респондентов по ответам на вопросы анкеты при оценке отдаленных результатов оперативного лечения пациентов с атрезией пищевода, n (%)**

Показатели	Варианты ответов	1-я группа (n = 15)	2-я группа (n = 37)
Состояние здоровья ребенка в настоящее время	Полностью здоров	–	4 (10,8)
	Удовлетворительное	15 (100,0)	33 (89,2)
	Неудовлетворительное	–	–
Ест любую пищу	Да	5 (33,3)	27 (73,0)
	Измельченную блендером	7 (46,7)	2 (5,4)
	Протертую	3 (20,0)	8 (21,6)
Способ приема пищи	Через рот	13 (86,7)	36 (97,3)
	Через гастростому	2 (13,3)	1 (2,7)
Жалобы на снижение аппетита, срыгивание, рвоту	Да	13 (86,7)	10 (27,0)
	Нет	2 (13,3)	27 (73,0)
Часто ли ребенок болеет	Да	8 (53,4)	11 (29,7)
	Иногда	5 (33,3)	11 (29,7)
	Нет	2 (13,3)	15 (40,6)
Бужирование пищевода	Да	12 (80,0)	7 (18,9)
	Нет	3 (20,0)	30 (81,1)
Хирургические вмешательства после наложения отсроченного анастомоза пищевода	Да	10 (66,7)	9 (24,3)
	Нет	5 (33,3)	28 (75,7)
Экстирпация пищевода	Да	6 (40,0)	–
	Нет	9 (60,0)	–

Во 2-й группе летальных исходов в отдаленном периоде не зафиксировано.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

Невозможность выполнения первичного анастомоза при АП в периоде новорожденности остается актуальной проблемой для большинства детских хирургов. В таких случаях показано наложение отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза либо замена пищевода толстой кишкой или желудком. Однако хирург стремится не только создать путь для прохождения пищи, но и с помощью операции добиться удовлетворительного качества жизни пациента при минимальных осложнениях.

По данным метаанализа 44 статей, выполненного в 2012 г. F. Friedmacher и P. Puri, после наложения отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза частота несостоятельности анастомоза составляла 22,9–35,3%, сужения анастомоза — 50,9–62,9%, ЖПР — 41,8–53,9%, летальных исходов — 7,3–14,1% [17]. Сравнивая наши результаты аналогичных операций с литературными данными, следует подчеркнуть высокую частоту ЖПР (80%) после отсроченного анастомоза пищевода. В связи с выраженной клинической картиной и неэффективностью консервативной терапии 12 (60%) детям выполнена лапароскопическая фундопликация по Ниссену.

Вероятно, высокая частота и значительная тяжесть ЖПР после отсроченного анастомоза пищевода связаны с протяженной мобилизацией аборального конца пищевода до желудка для максимального снижения натяжения в зоне анастомоза, которая приводит к укорочению интраабдоминального отдела пищевода, уменьшению тонуса нижнего пищеводного сфинктера в результате тракции и перерастяжения мышц стенки пищевода, увеличению угла Гиса более 90°.

ЖПР является фактором риска сужения анастомоза, так как к этому предрасполагает заброс кислого желудочного содержимого в сочетании с замедленным опорожнением пищевода [18]. Так, в нашей практике во всех 13 случаях стеноза наблюдали ЖПР. Всем пациентам проводили бужирование пищевода до диаметра 0,5–1,0 см (в среднем — до 0,8 см), а затем как основное лечение выполняли лапароскопическую фундопликацию по Ниссену. У всех пациентов бужирования пищевода были результативными, и никто не нуждался в резекции и повторном анастомозе. Одновременно с бужированием все дети получали антирефлюксную терапию.

По данным литературы, после колоэзофагопластики наиболее ранним и частым осложнением становится несостоятельность анастомоза на шее (более 70%) [19]. В исследовании доля несостоятельности анастомоза составила 38,5%, однако это явление можно отнести к малым осложнениям колоэзофагопластики, так как в большинстве случаев свищ закрывается самостоятельно.

Наиболее грозное осложнение колоэзофагопластики — некроз трансплантата. У наших больных его не наблюдали.

Развитие стеноза и несостоятельности эзофагоколоанастомоза связано с плохим кровоснабжением проксимального конца трансплантата, обусловленным его удаленностью от сосудистой ножки [20]. Мы наблюдали стеноз эзофагоколоанастомоза у 9 (17,3%) детей, но реконструкция анастомоза потребовалась только в одном случае.

ЖПР может приводить к развитию стеноза дистального анастомоза (15–20%), образованию эрозий и язв слизистой оболочки трансплантата в результате воздействия на нее желудочного содержимого с развитием кровотечений [19]. Следовательно, способ наложения дистального анастомоза





имеет большое значение. Разные авторы используют различные методики: формирование манжеты вокруг дистальной части трансплантата, наложение анастомоза низко по отношению ко дну желудка с целью имитации острого угла Гиса, препятствующего рефлюксу [20]. В нашей клинике накладывают антирефлюксный анастомоз между дистальным отделом трансплантата и передней стенкой дна желудка по авторской методике [3].

Вероятно, высокая частота развития пареза гортани во 2-й группе связана с повреждением возвратного нерва при мобилизации орального отдела пищевода.

Несмотря на частые осложнения в 1-й группе, у 11 (64,7%) детей нам удалось сохранить собственный пищевод после наложения отсроченного анастомоза пищевода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При невозможности выполнения первичного анастомоза пищевода выведение эзофаго- и гастростомы обеспечивает 100% выживаемость, в отличие от детей без эзофагостомы,

среди которых летальность составила 26%. После колоэзофагопластики наблюдаются лучшие течение послеоперационного периода и отдаленные результаты хирургического лечения.

Недостатками колоэзофагопластики следует считать техническую сложность и травматичность операции, а также замену естественного пищевода.

После отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза частота послеоперационных осложнений, особенно желудочно-пищеводного рефлюкса, выше, чем после колоэзофагопластики, что, вероятнее всего, связано с натяжением в зоне анастомоза из-за большого диастаза между сегментами пищевода.

Наложение отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза позволяет сохранить собственный пищевод в 64,7% случаев.

Раннее бужирование стеноза эзофаго-эзофагоанастомоза обеспечивает положительный результат и позволяет избежать повторной операции — реконструкции анастомоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пури П., Гольварт М. Атрезия пищевода. В кн.: Атлас детской оперативной хирургии. М.: МЕДпресс-информ; 2009: 43–62. [Puri P., Gol'vart M. Atreziya pishchevoda. V kn.: Atlas detskoj operativnoi khirurgii. M.: MEDpress-inform; 2009: 43–62. (in Russian)]
2. Aminde L. N., Ebenye V. N., Arrey W. T., Takah N. F., Awungafac G. Oesophageal atresia with tracheo-oesophageal fistula in a preterm neonate in Limbe, Cameroon: case report and brief literature review. *BMC Res. Notes.* 2014; 7: 692.
3. Красовская Т. В., Кучеров Ю. И., Батаев Х. М., Толстов К. Н., Мокрушина О. Г. Хирургическая тактика при различных формах атрезии пищевода. *Детская хирургия.* 2000; 5: 46–50. [Krasovskaya T. V., Kucherov Yu. I., Bataev Kh. M., Tolstov K. N., Mokrushina O. G. Khirurgicheskaya taktika pri razlichnykh formakh atrezii pishchevoda // *Detskaya khirurgiya.* 2000; 5: 46–50. (in Russian)]
4. Huh Y. J., Kim H. Y., Lee S. C., Park K. W., Jung S. E. Comparison of outcomes according to the operation for type A esophageal atresia. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2014; 86(2): 83–90.
5. Hunter C. J., Petrosyan M., Connelly M. E., Ford H. R., Nguyen N. X. Repair of long-gap esophageal atresia: gastric conduits may improve outcome—a 20-year single center experience. *Pediatr. Surg. Int.* 2009; 25(12): 1087–91.
6. Ito K., Ashizuka S., Kurobe M., Ohashi S., Kuwashima N., Yoshizawa J. et al. Delayed primary reconstruction of esophageal atresia and distal tracheoesophageal fistula in a 471-g infant. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2013; 4(2): 167–9.
7. Lee H. Q., Hawley A., Doak J., Nightingale M. G., Hutson J. M. Long-gap esophageal atresia: comparison of delayed primary anastomosis and Oesophageal replacement with gastric tube. *J. Pediatr. Surg.* 2014; 49(12): 1762–6.
8. Nasr A., Langer J. C. Mechanical traction techniques for long-gap esophageal atresia: a critical appraisal. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2013; 23(3): 191–7.
9. Petrosyan M., Estrada J., Hunter C., Woo R., Stein J., Ford H. R. et al. Esophageal atresia/tracheoesophageal fistula in very low-birth-weight neonates: improved outcomes with staged repair. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 44(12): 2278–81.
10. Yagyu M., Gitter H., Richter B., Booss D. Esophageal atresia in Bremen, Germany—evaluation of preoperative risk classification in esophageal atresia. *J. Pediatr. Surg.* 2000; 35(4): 584–7.
11. Gupta D. K., Sharma S. Esophageal atresia: the total care in a high-risk population. *Semin. Pediatr. Surg.* 2008; 17(4): 236–43.
12. Houben C. H., Curry J. I. Current status of prenatal diagnosis, operative management and outcome of esophageal atresia/tracheoesophageal fistula. *Prenat. Diagn.* 2008; 28(7): 667–75.
13. Spitz L., Kiely E. M., Morecroft J. A., Drake D. P. Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *J. Pediatr. Surg.* 1994; 29(6): 723–5.
14. Sugito K., Koshinaga T., Hoshino M., Inoue M., Goto H., Ikeda T. et al. Study of 24 cases with congenital esophageal atresia: what are the risk factors? *Pediatr. Int.* 2006; 48(6): 616–21.
15. Разумовский А. Ю., Мокрушина О. Г., Куликова Н. В., Геодакян О. С., Демахин А. А., Гебекова С. А. Результаты отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза при атрезии пищевода. *Детская хирургия.* 2017; 2: 67–72. [Razumovskii A. Yu., Mokrushina O. G., Kulikova N. V., Geodakyan O. S., Demahin A. A., Gebekova S. A. Rezul'taty otsrochennogo ezofago-ezofagoanastomoz pri atrezii pishchevoda. *Detskaya khirurgiya.* 2017; 2: 67–72. (in Russian)]
16. Степанов Э. А., Разумовский А. Ю. Антирефлюксная защита трансплантата при колоэзофагопластике. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 1987; 4: 87. [Stepanov E. A., Razumovskii A. Yu. Antireflyuksnaya zashchita transplantata pri koloezofagoplastika. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 1987; 4: 87. (in Russian)]
17. Friedmacher F., Puri P. Delayed primary anastomosis for management of long-gap esophageal atresia: a metaanalysis of complications and long-term outcome. *Pediatr. Surg. Int.* 2012; 28(9): 899–906.
18. Pieretti R., Shandling B., Stephens C. A. Resistant esophageal atresia associated with reflux after repair of esophageal atresia: a therapeutic approach. *J. Pediatr. Surg.* 1974; 9(3): 355–7.
19. Erdogan E., Emir H., Eroglu E., Danismend N., Yeker D. Esophageal replacement using the colon: a 15-year review. *Pediatr. Surg. Int.* 2000; 16 (8): 546–9.
20. Hamza A. F. Colonic replacement in cases of esophageal atresia. *Semin Pediatr Surg.* 2009; 18(1): 40–43.
21. Tannuri U., Maksound-Filho J. G., Tannuri A. C., Andrade W., Maksoud J. G. Which is better for esophageal substitution in children, esophagocoloplasty or gastric transposition? A 27-year experience of a single center. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42(3): 500–4.

### Библиографическая ссылка:

Разумовский А. Ю., Алхасов А. Б., Чундокова М. А., Куликова Н. В., Гебекова С. А. Сравнение результатов отсроченного эзофаго-эзофагоанастомоза и колоэзофагопластики у детей с атрезией пищевода // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 50–55.

### Citation format for this article:

Razumovsky A. Yu., Alkhasov A. B., Chundokova M. A., Kulikova N. V., Gebekova S. A. Comparing the Outcomes of Delayed Esophago-Esophageal Anastomosis and Colonic Esophagoplasty in Children with Esophageal Atresia. *Doctor.Ru.* 2017; 12(141): 50–55.



# Лечение осложненной болезни Крона у подростков: обзор литературы и собственных наблюдений

И. В. Поддубный<sup>1, 2</sup>, О. В. Щербакова<sup>1</sup>, М. Ю. Козлов<sup>1</sup>, М. У. Исмаилов<sup>2</sup>, В. О. Трунов<sup>1, 3</sup>,  
Э. И. Алиева<sup>1</sup>, С. Р. Манукян<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Морозовская детская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва

**Целью обзора** являлся анализ некоторых тенденций в хирургическом лечении детей старшего возраста с осложненным течением болезни Крона (БК).

**Основные положения.** Особое внимание уделено конкретизации показаний к хирургическому лечению, а также особенностям БК у подростков, в том числе с учетом предстоящего перехода из детской во взрослую гастроэнтерологическую или колопроктологическую сеть. Отдельно проанализирован собственный опыт применения мини-инвазивных хирургических технологий в лечении 29 детей с осложненной БК.

**Заключение.** Существует необходимость выработки единой стратегии и тактики лечения детей с осложнениями БК с применением современных хирургических технологий.

**Ключевые слова:** болезнь Крона, дети, диагностика, лечение, лапароскопическая резекция.



## Treating Complicated Crohn's Disease in Adolescents: Review of the Literature and Authors' Data

I. V. Poddubny<sup>1, 2</sup>, O. V. Shcherbakova<sup>1</sup>, M. Yu. Kozlov<sup>1</sup>, M. U. Ismailov<sup>2</sup>, V. O. Trunov<sup>1, 3</sup>, E. I. Alieva<sup>1</sup>, S. R. Manukyan<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Morozovskaya Pediatric Clinical Hospital, Moscow City Department of Health

<sup>2</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

**Objective of the Review:** To analyze some trends in the surgical treatment of complicated Crohn's disease (CD) in older children.

**Key Points:** Special attention is paid to the clarification of indications for surgical treatment and to specific features of CD in adolescents, including those related to preparation for the upcoming transfer from pediatric to adult gastroenterological or coloproctological care. The authors also analyze their own experience with minimally invasive surgical techniques in treating 29 children with complicated CD.

**Conclusion:** There is an unmet need for uniform treatment strategy and tactics, employing modern surgical techniques, for complicated CD in children.

**Keywords:** Crohn's disease, children, diagnosis, treatment, laparoscopic resection.

**Б**лезнь Крона (БК) — заболевание ЖКТ неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным сегментарным гранулематозным воспалением с развитием кишечных осложнений и внекишечных проявлений [1, 2]. У детей и подростков БК часто протекает в тяжелых формах, с осложнениями, что приводит к нарушению качества жизни и социальной адаптации пациентов не только в результате естественного течения болезни, но и вследствие хирургических операций [3–5]. Непредсказуемый прогноз воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), особенности пубертатного периода, а также организационные трудности учреждений здравоохранения требуют определенного внимания и тщательного планирования перехода пациентов от детских гастроэнтерологов и хирургов к взрослым специалистам [6–10].

В настоящее время заболеваемость БК составляет от 9 до 199 случаев на 100 тыс. населения, достигая максимума в странах Северной Америки, Скандинавии и в Израиле. В 30–50% случаев болезнь дебютирует в детстве [11, 12]. В России также отмечен значительный рост заболеваемости и распространенности БК у взрослых и детей, однако точные статистические данные неизвестны [13–15]. По сведениям нескольких авторов, заболеваемость взрослых в Московской области составляет 3,4 : 100 тыс. населения с постоянным приростом до 7–9 новых случаев в год [16, 17], а заболеваемость ВЗК детей в Санкт-Петербурге — 2 : 100 тыс. населения с распространенностью среди детского населения 6 : 100 тыс. [18].

В 1998 г. на Всемирном съезде гастроэнтерологов предложена Венская классификация БК, в 2005 г. она была

Алиева Эльмира Ибрагимовна — д. м. н., профессор, врач-гастроэнтеролог, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «Морозовская ДКБ ДЗМ». 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. E-mail: Igorpoddubnyi@yandex.ru

Исмаилов Махмуд Угурлу оглы — к. м. н., докторант кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 127473, г. Москва, Делегатская ул., д. 20/1. E-mail: Igorpoddubnyi@yandex.ru

Козлов Михаил Юрьевич — к. м. н., врач-детский хирург, заведующий отделением абдоминальной хирургии ГБУЗ «Морозовская ДКБ ДЗМ». 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. E-mail: Igorpoddubnyi@yandex.ru

Манукян Снежана Рафаиловна — врач-детский хирург ГБУЗ «Морозовская ДКБ ДЗМ»; аспирант кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. E-mail: Igorpoddubnyi@yandex.ru

Поддубный Игорь Витальевич — д. м. н., профессор, руководитель хирургической службы ГБУЗ «Морозовская ДКБ ДЗМ»; заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России. 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. E-mail: Igorpoddubnyi@yandex.ru

Трунов Владимир Олегович — к. м. н., врач-детский хирург ГБУЗ «Морозовская ДКБ ДЗМ»; доцент кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. E-mail: Igorpoddubnyi@yandex.ru

Щербакова Ольга Вячеславовна — к. м. н., врач-детский хирург ГБУЗ «Морозовская ДКБ ДЗМ». 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9. E-mail: Igorpoddubnyi@yandex.ru



модифицирована и получила название Монреальской. Ее используют до настоящего времени [19].

Основные разделы классификации:

- возраст на момент установления диагноза (менее 17 лет, 17–40 лет, старше 40 лет);
- локализация (терминальный илеит, колит, илеоколит и поражение верхних отделов ЖКТ, которое может дополнять любую форму);
- фенотипический вариант (стриктурирующий, пенетрирующий тип, нестриктурирующий/непенетрирующий тип и перианальные поражения, которые могут дополнять любой вариант БК);
- распространенность поражения (локализованная — поражение менее 30 см подвздошной кишки и небольшого участка толстой кишки; распространенная — сумма всех пораженных участков более 100 см).

Диагноз БК устанавливают по совокупности данных анамнеза, клинической картины, лабораторных изменений и результатов эндоскопических, лучевых и гистологических исследований [20, 21]. Вопросы диагностики подробно освещены в российских [22–27] и зарубежных публикациях [28–30].

В отечественной литературе в 2010 г. опубликованы клинические рекомендации по диагностике и лечению БК у детей и подростков [31]. Последние международные рекомендации по диагностике ВЗК у детей и подростков — модифицированные Porto criteria — приняты в 2014 г. Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) [32].

## ПОКАЗАНИЯ К ОПЕРАЦИИ

Лечение БК преимущественно консервативное и включает различные лекарственные препараты, воздействующие на разные звенья аутоиммунного воспаления [31, 33–36]. Однако БК — неизлечимое заболевание, и нередко в течение жизни развиваются осложнения, приводящие к хирургическим вмешательствам [20, 37–39]: наружные и внутренние кишечные свищи, внутрибрюшные абсцессы и инфильтраты, стриктуры и перфорации кишки, кишечные кровотечения и непроходимость, токсический мегаколон, перианальные абсцессы и свищи.

Современная тактика хирургического лечения осложненной БК предполагает ограниченные резекции кишечника или органосохраняющие вмешательства [40–42]. Выбор вида оперативного лечения у взрослых пациентов с БК определяется длительностью анамнеза, тяжестью течения заболевания, протяженностью и локализацией поражения кишечника, внекишечными проявлениями и кишечными осложнениями, эффективностью ранее проведенной терапии, а также учитывает перенесенные хирургические вмешательства [14, 39, 43–45].

Отдельные клинические рекомендации для детей и подростков по хирургическому лечению осложненной БК отсутствуют, этой теме посвящены лишь небольшие разделы в терапевтических консенсусах. Так, в доказательном консенсусе Европейского общества по изучению БК и язвенного колита (European Crohn's and Colitis Organisation) есть указание о возможной целесообразности плановой хирургии для детей при резистентности к консервативному лечению, особенно в препубертатном или пубертатном возрасте, с задержкой роста и при ограниченном поражении кишечника [36].

В начале 1990-х гг. А. М. Griffiths и соавт. [46] показали возможность достижения значительного бессимптомного

интервала после первой резекции кишечника у детей с БК, что существенно повысило привлекательность операции, несмотря на высокий риск послеоперационного рецидива, особенно в случаях сочетания локальной БК с задержкой полового и физического развития, а также при осложнениях гормональной терапии.

Отечественные детские хирурги впервые заявили о проблеме лечения осложненной БК у детей в середине 2000-х гг. [47, 48]. Показаниями к операции служили острые и хронические кишечные осложнения (перфорации кишечника, внутрибрюшные абсцессы и инфильтраты, кровотечения, токсический мегаколон, непроходимость кишечника, параректальные свищи). Важную роль играло выделение особых показаний к плановой операции при БК, включая неэффективность консервативной терапии и задержку физического развития с дефицитом массы тела и задержкой роста.

В 2006 г. К. А. Diefenbach и С. К. Breuer [49] опубликовали обзор литературы по диагностике, консервативному и хирургическому лечению ВЗК у детей. Авторы показали, что более половины детей с БК нуждаются в оперативном вмешательстве. Высока частота (до 30%) послеоперационных осложнений: раневой инфекции, несостоятельности и стеноза анастомоза, кишечных свищей, рецидива, спаечной непроходимости или кровотечения.

В последнее десятилетие, названное эрой биологической терапии ВЗК, широкое признание получила антицитокиновая терапия препаратами моноклональных антител (инфликсимабом и адалимумабом), и интерес к хирургическому лечению БК несколько угас.

В это время в отечественной литературе публикуют единичные работы по хирургическому лечению БК у взрослых пациентов, включая первые обзоры по антицитокиновой терапии ВЗК [50], обсуждению места лапароскопической илеостомии в терапии БК толстой кишки [44, 45, 51] и прогнозированию потребности в хирургическом лечении БК у взрослых [38, 39].

Публикации о хирургических вмешательствах при БК у детей в основном представлены описанием клинических случаев трудной дифференциальной диагностики при осложненном течении болезни [52–60]. В статьях авторы рассматривали такие критерии и показания к операции, как рецидивирующая кишечная непроходимость, пальпируемый внутрибрюшной инфильтрат (без положительной динамики на фоне адекватной терапии), сохраняющаяся гипоальбуминемия, снижение массы тела и задержка роста, клинические признаки абсцедирования инфильтрата брюшной полости и/или забрюшинного пространства.

В одной из последних работ по современной хирургической стратегии терапии ВЗК у детей С. Т. Baillie и J. A. Smith [61] подчеркнули, что показаниями для хирургического лечения детей с БК, кроме тяжелых внекишечных проявлений и внутрибрюшных осложнений, служат неэффективность консервативной терапии и задержка физического развития на фоне адекватного лечения, проводимого в полном объеме. Продемонстрирована прибавка роста у больных при своевременном хирургическом вмешательстве.

## ОСОБЕННОСТИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ПОДРОСТКОВ

Пик заболеваемости БК наблюдают в 15–35 лет, для подростков более характерно тяжелое течение заболевания и распространенное поражение кишечника [6, 7]. Необходимо учитывать особенности и трудности пубертатного периода: физическое, психосоциальное и сексуальное развитие, необходимость получения образования и трудоустройства



[62, 63]. Некоторые исследователи также описывают у подростков с ВЗК частые нарушения психики, тяжелые депрессивные состояния и беспокойство, недостаточно адекватное поведение, значительное нарушение социальной адаптации [64].

В одном из первых ретроспективных популяционных исследований G. Vernier-Massouille и соавт. [65] описали естественное течение БК у 404 пациентов с дебютом заболевания в детском возрасте, отметив высокий риск развития гормонозависимости и осложненного течения БК. Подростки чаще взрослых нуждались в госпитализации (46% против 14%) и пропускали прием противовоспалительных препаратов (20% и 1–2% соответственно).

По данным J. Kelsen и R. N. Baldassano [66], до 85% пациентов с ВЗК страдают задержкой физического развития, связанного не только с тяжелым влиянием болезни (анемией, белковыми нарушениями, интоксикацией, потерей по свищам), но и с интенсивной терапией заболевания, неблагоприятными побочными эффектами препаратов (курсов кортикостероидных гормонов в высоких дозах). Кроме того, исследователи отметили, что задержка роста может предшествовать началу кишечных симптомов при ВЗК.

J. Goodhand и соавт. [62, 67] провели ретроспективный анализ историй болезни 100 подростков с ВЗК, сравнивая их с контрольной группой взрослых пациентов, и сделали выводы о более сложном и агрессивном фенотипе БК в младшей возрастной группе. У подростков чаще, чем у взрослых, регистрировали более обширное поражение — илеоколит (69% и 28% наблюдений соответственно), а также перианальные поражения (33% против 16%).

В метааналитическом обзоре психосоциологического состояния молодежи с ВЗК R. N. Greenley и соавт. [68] объединили результаты 19 исследований, включающих в общей сложности 1167 подростков (средний возраст — 14,33 года). Для достижения удовлетворительных результатов лечения БК в работе с пациентами пубертатного возраста чрезвычайно важно клиническое внимание к депрессивным состояниям, нарушению качества жизни и социальной адаптации.

## ПЕРЕХОД ВО ВЗРОСЛУЮ СЕТЬ

Одна из первых публикаций, посвященных теме перехода детей во взрослую сеть, представлена A. Dabadiea и соавт. [69], которые проанализировали восприятие пациентами и их родителями данного переходного периода.

E. D. Courtney и соавт. [70] отметили важность переходного периода во взрослую сеть и целесообразность объединения при лечении ВЗК детских и взрослых гастроэнтерологов и хирургов, особенно при необходимости обсуждения возможности операций.

Согласно выводам J. Bishop и соавт. [71], многим подросткам с ВЗК нужно хирургическое вмешательство в течение первых лет после установления диагноза. Через 3 года после подтверждения диагноза в хирургическом лечении нуждались 20% детей с БК, а через 5 лет — 34%.

В последнее десятилетие в различных зарубежных публикациях обсуждали сложности переходного этапа у пациентов с такими тяжелыми неизлечимыми болезнями, как муковисцидоз, целиакия, ВЗК и др. Так, Северо-Американская ассоциация гастроэнтерологов (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) опубликовала рекомендации [72] по переходу пациентов с ВЗК из педиатрической во взрослую сеть: «5 шагов для того, чтобы обеспечить транзит»:

- 1) встречаться с подростком без его родителей, помогая обрести независимость и уверенность в своих силах;
- 2) более адекватно решать у взрослых специалистов некоторые «взрослые» задачи, связанные со здоровьем, например обсуждать темы беременности, проблемы фертильности и риск развития колоректального рака;
- 3) выбрать гастроэнтеролога, который интересуется особенностями молодых людей, с детского возраста страдающих ВЗК, и разбирается в них;
- 4) обеспечить все необходимые медицинские отчеты и резюме для передачи коллегам;
- 5) более свободно выбирать время перехода с учетом достижения баланса между зрелостью пациента и готовностью для его перевода (в большинстве североамериканских учреждений — достижение 18 лет).

По сведениям E. J. Hait и соавт. (2009) [73], многие молодые взрослые с ВЗК недостаточно знали историю своей болезни (55%) и режимы лечения (69%). Кроме того, в половине случаев (51%) взрослые гастроэнтерологи сообщали о получении неадекватной истории болезни от коллег-педиатров. Согласно выводам авторов, для успешного перехода во взрослую сеть подросткам с ВЗК необходима полная информация о течении болезни и проведенной консервативной терапии. Детские гастроэнтерологи должны более тесно сотрудничать и взаимодействовать со взрослыми коллегами. Создание регистров и специальных программ поможет пациентам успешнее перейти во взрослые клиники.

V. P. Abraham и S. A. Kahn [8] представили разные варианты преодоления трудностей переходного периода у молодых американцев с ВЗК. Помимо задержки физического и полового развития и нарушений социальной адаптации, существенные затруднения представляют нежелание подростка знать о болезни, низкая приверженность к терапии, а также подростковые депрессии. Единый стандарт работы помогает улучшить результаты лечения таких тяжелых болезней, как язвенный колит и БК. Если в клинике нет специальной программы перехода во взрослую сеть, то детский специалист должен работать индивидуально с каждым подростком, направляя его на консультацию к гастроэнтерологу, хорошо осведомленному об особенностях лечения детей.

В центрах ВЗК Великобритании были распространены почтовые анкетные опросы [74]. Большинство педиатров (80%) восприняли запланированные этапы перехода во взрослую сеть как очень важное мероприятие в отличие от взрослых гастроэнтерологов (47%).

J. N. T. Sattoe и соавт. [75] разработали протокол сравнительного анализа на примере опыта работы «переходных клиник», где сотрудничают детские и взрослые специалисты, продемонстрировав возможности анкетирования для сравнения работы обычных учреждений и клиник переходного типа.

Несмотря на большое количество профильных центров для детей и взрослых, существование обучающих школ ВЗК для детских гастроэнтерологов и педиатров, в Российской Федерации очень остро стоит вопрос преемственности и перехода детей с ВЗК во взрослую сеть. Однако результаты исследований трудностей переходного периода и поиска путей их преодоления до настоящего времени не опубликованы.

## ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА У ДЕТЕЙ: ОБЗОР СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

В краткий обзор включены 29 детей с БК, которым в период с 2005 по 2017 г. в клинике детской хирургии МГМСУ



им. А. И. Евдокимова на базе Измайловской ДГКБ и Морозовской ДГКБ г. Москвы были выполнены лапароскопические операции по поводу хирургических осложнений данного заболевания. Возраст оперированных детей колебался от 4 до 17 лет, при этом 24 ребенка были подростками (12–17 лет).

Показания к хирургическому вмешательству:

1)стриктура кишечной трубки (во всех случаях):

- в проксимальных отделах тонкой кишки (5 наблюдений);
- в дистальном отделе подвздошной кишки с вовлечением в процесс илеоцекального перехода и проксимальных отделов толстой кишки (20 пациентов);
- с изолированным поражением участков или всей толстой кишки (4 ребенка);

2)выраженный воспалительный процесс в брюшной полости с формированием инфильтратов и/или абсцессов (16 больных);

3)свищи между петлями тонкой/толстой кишки на фоне выраженного воспалительного процесса (дооперационно заподозрено и подтверждено в ходе лапароскопического вмешательства у 3 детей).

Все больные были оперированы с применением лапароскопического доступа (3 или 4 троакара 12 мм + 2 или 3 троакара 5 мм), обеспечивающего возможности полноценной ревизии брюшной полости, разделения инфильтратов и свищей, а также точного определения границ максимально поражения кишечника и объема необходимой резекции.

У 2 детей с тотальным поражением толстой кишки и возможностью сохранения прямой кишки лапароскопическая операция включала колэктомия с наложением временной илеостомы. Позже этим детям проведено повторное лапароскопическое вмешательство с наложением илеоректального анастомоза.

Во всех остальных случаях выполнено одноэтапное вмешательство, включавшее:

- ревизию кишечника с разделением инфильтратов, санацией абсцессов, разделением межкишечных свищей с ушиванием дефектов кишечной стенки;
- резекцию наиболее пораженного участка только тонкой кишки (5 детей); участка толстой кишки (2 случая); илеоцекальную резекцию с удалением до 70 см подвздошной кишки и до 40 см проксимальных отделов толстой кишки (большинство случаев — 20 детей);
- наложение межкишечного анастомоза (тонко-тонкокишечного, тонко-толстокишечного, толсто-толстокишечного) «бок в бок» с длиной анастомоза 60 мм.

Длительность лапароскопического оперативного вмешательства колебалась в пределах 120–240 минут (среднее время — около 140 мин).

В ближайшем послеоперационном периоде (2–3 суток) все пациенты находились в отделении интенсивной терапии, где получали полное парентеральное питание с постепенным расширением рациона и обезболивание (путем введения раствора ропивакаина в эпидуральное пространство). Стимуляция моторики ЖКТ с помощью введения неостигмина метилсульфата проводили с 1-х послеоперационных суток, а водную энтеральную нагрузку начинали со 2-х суток, что соответствует современной концепции ранней активизации пациентов. В 27 случаях длительность послеоперационной госпитализации не превышала 10 суток (в среднем — 7 койко-дней). Восстановление нормального пассажа по кишечнику отмечено на 3–4-е сутки после операции.

Противорецидивную терапию в обозначенном гастроэнтерологами объеме начинали в максимально ранние сроки после операции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на активное изучение болезни Крона (БК) в течение последних десятилетий, этиология заболевания до сих пор неизвестна, и единую тактику лечения пациентов продолжают обсуждать [76]. Введение в лечебный арсенал препаратов анти-ФНО в 1990-х гг. и усовершенствование алгоритмов ведения больных позволили изменить естественное течение болезни [77], однако у большинства пациентов развиваются кишечные осложнения, требующие оперативных вмешательств [78]. Послеоперационные эндоскопические и клинические рецидивы не позволяют с энтузиазмом воспринимать подход раннего хирургического вмешательства, но для многих больных с периманальными поражениями операцию следует рассматривать как первый и основной шаг в лечении.

В настоящее время благодаря стремительному развитию малоинвазивных лапароскопических технологий и внедрению протоколов ускоренного восстановления после операций становится возможным минимизировать трудности периоперационного периода у детей. Кроме того, эти методы открывают привлекательную альтернативу длительному консервативному лечению.

Однако главными задачами педиатров и детских хирургов остаются облегчение тяжелых проявлений заболевания, уменьшение вероятности серьезных осложнений и достижение лучшего качества жизни, по возможности консервативно. Дальнейшие исследования помогут разработать оптимальные стратегии лечения БК у детей и подростков с определением прогноза заболевания с учетом возрастных и индивидуальных особенностей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Mamula P., Markowitz J. E., Baldassano R. N., eds. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. Springer Science + Business Media, LLC; 2008. 686 p.
2. Шельгин Ю. А., ред. *Клинические рекомендации. Колопроктология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 528 с. [Shelygin Yu. A., red. *Klinicheskie rekomendatsii. Koloproktologiya*. М.: GEOTAR-Media; 2015. 528 s. (in Russian)]
3. Aloï M., Viola F., D'Arcangelo G., Di Nardo G., Civitelli F., Casciani E. et al. *Disease course and efficacy of medical therapy in stricturing paediatric Crohn's disease*. *Digestive and Liver Disease*. 2013; 45(6): 464–8.
4. Alvarez-Lobos M., Arostegui J. I., Sans M., Tassies D., Plaza S., Delgado S. et al. *Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence*. *Ann. Surg.* 2005; 242(5): 693–700.
5. Von Allmen D. *Surgical management of Crohn's disease in children*. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2005; 8(5): 405–10.
6. Терещенко С. Ю., Прахин Е. И., Горбачева Н. Н. *Современные подходы к терапии болезни Крона у детей и подростков*. *Сиб. мед. обозрение*. 2009; 3(57): 113–6. [Tereshchenko S. Yu., Prakhin E. I., Gorbacheva N. N.

*Sovremennye podkhody k terapii bolezni Krona u detei i podrostkov*. *Sib. med. obozrenie*. 2009; 3(57): 113–6. (in Russian)]

7. Терещенко С. Ю. *Болезнь Крона у детей и подростков: диагностика и современные подходы к терапии*. *Педиатр. фармакология*. 2009; 6(2): 58–66. [Tereshchenko S. Yu. *Bolezni' Krona u detei i podrostkov: diagnostika i sovremennye podkhody k terapii*. *Pediatr. farmakologiya*. 2009; 6(2): 58–66. (in Russian)]
8. Abraham B. P., Kahn S. A. *Transition of care in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterol. Hepatol. (NY)*. 2014; 10(10): 633–40.
9. Crandall W. V., Margolis P. A., Kappelman M. D., King E. C., Pratt J. M., Boyle B. M. et al. *Improved outcomes in a quality improvement collaborative for pediatric inflammatory bowel disease*. *Pediatrics*. 2012; 129(4): 1030–41.
10. Bollegala N., Nguyen G. C. *Transitioning the adolescent with IBD from pediatric to adult care: a review of the literature*. *Gastroenterol. Research Pract.* 2015; 2015: 853530.
11. Dotson J. L., Bashaw H., Nwomeh B., Crandall W. V. *Management of intra-abdominal abscesses in children with Crohn's disease: a 12-year, retrospective single-center review*. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21(5): 1109–14.

12. Lourenc R., Azevedo S., Lopes A. I. Surgery in Pediatric Crohn Disease: case series from a single tertiary referral center. *GE Port. J. Gastroenterol.* 2016; 23(4): 191–6.
13. Федуллова Э. Н., Жукова Е. А., Тутина О. А., Кузнецова Т. А., Шумилова О. В., Фёдорова О. В. Некоторые морфологические критерии прогнозирования степени тяжести течения болезни Крона у детей. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2013; 12(5): 108–11. [Fedulova E. N., Zhukova E. A., Tutina O. A., Kuznetsova T. A., Shumilova O. V., Fedorova O. V. Nekotorye morfolozhicheskie kriterii prognozirovaniya stepeni tyazhesti techeniya bolezni Krona u detei. *Vopr. sovrem. pediatrii.* 2013; 12(5): 108–11. (in Russian)]
14. Щукина О. Б., Горбачева Д. Ш., Григорян В. В., Васильев С. В. Влияние фенотипа болезни Крона и других прогностических факторов на течение заболевания. *Колопроктология.* 2014; 53: 102. [Shchukina O. B., Gorbacheva D. Sh., Grigoryan V. V., Vasil'ev S. V. Vliyaniye fenotipa bolezni Krona i drugikh prognosticheskikh faktorov na techeniye zabolevaniya. *Koloproktologiya.* 2014; 53: 102. (in Russian)]
15. Главнов П. В., Лебедева Н. Н., Кащенко В. А., Варзин С. А. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние, проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы). *Вестн. СПбГУ.* 2015; 11(4): 48–72. [Glavnov P. V., Lebedeva N. N., Kashchenko V. A., Varzin S. A. Yazvennyi kolit i bolezni Krona. *Sovremennoe sostoyaniye, problemy etiologii, rannei diagnostiki i lecheniya (obzor literatury).* *Vestn. SPbGU.* 2015; 11(4): 48–72. (in Russian)]
16. Белоусова Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона. М.: Триада; 2002. 127 с. [Belousova E. A. *Yazvennyi kolit i bolezni Krona.* М.: Triada; 2002. 127 s. (in Russian)]
17. Белоусова Е. А., Морозова Н. А., Цодикова О. М., Сташук Г. А., Гаганов Л. Е. Отдаленные результаты лечения болезни Крона инфликсимабом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2015; 5(117): 76. [Belousova E. A., Morozova N. A., Tsodikova O. M., Stashuk G. A., Gaganov L. E. *Otdalennyye rezul'taty lecheniya bolezni Krona infliksimabom.* *Ekspirim. i klin. gastroenterologiya.* 2015; 5(117): 76. (in Russian)]
18. Корниенко Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт; 2014. 208 с. [Kornienko E. A. *Vospalitel'nyye zabolevaniya kishchnika u detei.* М.: Prima Print; 2014. 208 s. (in Russian)]
19. Satsangi J., Silverberg M. S., Vermeire S., Colombel J. F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006; 55(6): 749–53.
20. Мазанкова Л. Н., Халиф И. Л., Водилова О. В. Болезнь Крона у детей: принципы диагностики и лечения. М.: Медпресс-информ, 2008: 96. [Mazankova L. N., Khalif I. L., Vodilova O. V. *Bolezni Krona u detei: printsipy diagnostiki i lecheniya.* М.: Medpress-inform, 2008: 96. (in Russian)]
21. Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Халиф И. Л., Белоусова Е. А., Шифрин О. С., Абдулганиева Д. И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2017; 2(60): 7–29. [Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Khalif I. L., Belousova E. A., Shifrin O. S., Abdulganieva D. I. i dr. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu bolezni Krona.* *Koloproktologiya.* 2017; 2(60): 7–29. (in Russian)]
22. Лохматов М. М., Щербак П. Л., Шавров А. А., Харитонова А. Ю. Современные методы обследования тонкой кишки у детей и подростков. *Педиатрия.* 2008; 87(6): 64–7. [Lokhmatov M. M., Shcherbakov P. L., Shavrov A. A., Kharitonova A. Yu. *Sovremennyye metody obsledovaniya tonkoi kishki u detei i podrostkov.* *Pediatriya.* 2008; 87(6): 64–7. (in Russian)]
23. Лохматов М. М. Развитие энтероскопии на современном этапе. *Педиатр. фармакология.* 2014; 11(4): 88–92. [Lokhmatov M. M. *Razvitiye enteroskopii na sovremennom etape.* *Pediatr. farmakologiya.* 2014; 11(4): 88–92. (in Russian)]
24. Пыков М. И., Мазанкова Л. Н., Овечкина Н. Р. Ультразвуковая диагностика воспалительных изменений толстой кишки у детей. *Колопроктология.* 2007; 1(19): 27–31. [Pykov M. I., Mazankova L. N., Ovechkina N. R. *Ul'trazvukovaya diagnostika vospalitel'nykh izmenenii tolstoii kishki u detei.* *Koloproktologiya.* 2007; 1(19): 27–31. (in Russian)]
25. Шавров А. А., Харитонова А. Ю., Алиева Э. И., Шавров А. А. (мл.), Налбандян Р. Т. Возможности внутривидеоскопии при болезнях тонкой и толстой кишки у детей. *Вопр. соврем. педиатрии.* 2016; 11(3): 32–42. [Shavrov A. A., Kharitonova A. Yu., Alieva E. I., Shavrov A. A. (ml.), Nalbandyan R. T. *Vozmozhnosti vnutriprirosvetnoi endoskopii pri boleznyakh tonkoi i tolstoii kishki u detei.* *Vopr. sovrem. pediatrii.* 2016; 11(3): 32–42. (in Russian)]
26. Шаплов Д. С. Рентгеноэmiotика воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона) у детей. *Литературный обзор. Вестн. Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России.* 2010; 1(10): 1–32. [Shaplov D. S. *Rentgenosemiotika vospalitel'nykh zabolevaniy kishchnika (nеспetsificheskii yavzennyi kolit, bolezni Krona) u detei.* *Literaturnyy obzor. Vestn. Rossiiskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii.* 2010; 1(10): 1–32. (in Russian)]
27. Шумилов П. В., Хандамирова О. О., Щиголева А. Е., Румянцев С., Щиголева Н. Е., Дубровская М. И. и др. Иммунологическая оценка критериев активности болезни Крона у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2015; 94(6): 57–67. [Shumilov P. V., Khandamirova O. O., Shchigoleva A. E., Romyantsev S., Shchigoleva N. E., Dubrovskaya M. I. i dr. *Immunologicheskaya otsenka kriteriev aktivnosti bolezni Krona u detei.* *Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo.* 2015; 94(6): 57–67. (in Russian)]
28. Carvalho R., Hyams J. S. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *Semin. Pediatr. Surg.* 2007; 16(3): 164–71.
29. Anupindi S. A., Grossman A. B., Nimkin K., Mamula P., Gee M. S. et al. Imaging in the evaluation of the young patient with inflammatory bowel disease: what the gastroenterologist needs to know. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 59(4): 429–39.
30. Barkmeier D. T., Dillman J. R., Al-Hawary M., Heider A., Davenport M. S., Smith E. A. et al. MR enterography-histology comparison in resected pediatric small bowel Crohn disease strictures: can imaging predict fibrosis? *Pediatr. Radiol.* 2016; 46(4): 498–507.
31. Потапов А. С. Болезнь Крона у детей и подростков. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению. М.; 2010: 13.* [Potapov A. S. *Bolezni Krona u detei i podrostkov.* *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu.* М.; 2010: 13. (in Russian)]
32. Levine A., Koletzko S., Turner D., Escher J. C., Cucchiara S., de Ridder L. et al. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58(6): 795–806.
33. Gomollon F., Dignass A., Anness V., Tilg H., Van Assche G., Lindsay J. O. et al. 3<sup>rd</sup> European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J. Crohns Colitis.* 2017; 11(1): 3–25.
34. Kammermeier J., Morris M. A., Garrick V., Furman M., Rodrigues A., Russell R. K. et al. Management of Crohn's disease. *Arch. Dis. Child.* 2016; 101(5): 475–80.
35. Rummel F. M., Veres G., Kolho K. L., Griffiths A., Levine A., Escher J. C. et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohns Colitis.* 2014; 8(10): 1179–207.
36. Van Assche G. V., Dignass A., Reinisch W., van der Woude C. J., Sturm A., De Vos M. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J. Crohns Colitis.* 2010; 4(1): 63–101.
37. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. А. А. Шептулина. М.: GEOTAR-Media; 2001. 527 с. [Adler G. *Bolezni Krona i yavzennyi kolit.* Пер. с нем. А. А. Sheptulina. М.: GEOTAR-Media; 2001. 527 s. (in Russian)]
38. Щукина О. Б., Собко В. Ю., Горбачева Д. Ш., Григорян В. В., Насыхова Ю. А. и др. Прогнозирование хирургического лечения болезни Крона. *Колопроктология.* 2015; 4(54): 33–40. [Shchukina O. B., Sobko V. Yu., Gorbacheva D. Sh., Grigoryan V. V., Nasykhova Yu. A. i dr. *Prognozirovaniye khirurgicheskogo lecheniya bolezni Krona.* *Koloproktologiya.* 2015; 4(54): 33–40. (in Russian)]
39. Щукина О. Б., Собко В. Ю., Горбачева Д. Ш., Григорян В. В., Васильев С. В. Показания к хирургическому лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2016; 51: 107. [Shchukina O. B., Sobko V. Yu., Gorbacheva D. Sh., Grigoryan V. V., Vasil'ev S. V. *Pokazaniya k khirurgicheskomu lecheniyu bolezni Krona.* *Koloproktologiya.* 2016; 51: 107. (in Russian)]
40. Bernstein C. N., Fried M., Krabshuis J. H., Cohen H., Eliakim R., Fedail S. et al. Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010; 16(1): 112–24.
41. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J. O., Lemann M., Söderholm J., Colombel J. F. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J. Crohns Colitis.* 2010; 4(1): 28–62.
42. Gionchetti P., Dignass A., Danese S., Magro Dias F. J., Rogler G., Lakatos P. L. et al. 3<sup>rd</sup> European Evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J. Crohns Colitis.* 2017; 11(2): 135–49.
43. Воробьев Г. И., Болихов К. В., Варданян А. В. Место лапароскопической илеостомии в лечении болезни Крона толстой кишки (обзор литературы). *Колопроктология.* 2009; 3(29): 52–8. [Vorob'ev G. I., Bolikhov K. V., Vardanyan A. V. *Mesto laparoskopicheskoi ileostomii v lechenii bolezni Krona tolstoii kishki (obzor literatury).* *Koloproktologiya.* 2009; 3(29): 52–8. (in Russian)]
44. Шельгин Ю. А., Кашников В. Н., Болихов К. В., Варданян А. В., Халиф И. Л. Эффективность илеостомии при болезни Крона толстой кишки с периферическими поражениями. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2011; 21(6): 64–8. [Shelygin Yu. A., Kashnikov V. N., Bolikhov K. V., Vardanyan A. V., Khalif I. L. *Effektivnost' ileostomii pri bolezni Krona tolstoii kishki s perianal'nymi porazheniyami.* *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2011; 21(6): 64–8. (in Russian)]
45. Шельгин Ю. А., Кашников В. Н., Болихов К. В., Варданян А. В. Илеостомия и ее эффективность при осложненных формах болезни Крона толстой кишки. *Вестн. Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова.* 2012; 4(3): 19–23. [Shelygin Yu. A., Kashnikov V. N., Bolikhov K. V., Vardanyan A. V. *Ileostomiya i ee effektivnost' pri oslozhnennykh formakh bolezni Krona tolstoii kishki.* *Vestn. Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Metchnikova.* 2012; 4(3): 19–23. (in Russian)]



- Vestn. Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova. 2012; 4(3): 19–23. (in Russian)]
46. Griffiths A. M., Wesson D. E., Shandling B., Corey M., Sherman P. M. Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut*. 1991; 32(5): 491–5.
  47. Ионоу А. Л., Щербакoвa О. В., Лука В. А., Щигoлeвa Н. Е. Показания к оперативному лечению воспалительных заболеваний толстой кишки у детей. *Колoпрoктoлoгия*. 2006; 4: 48–9. [Ionov A. L., Shcherbakova O. V., Luka V. A., Shchigoleva N. E. Pokazaniya k operativnomu lecheniyu vospalitel'nykh zabolevaniy tolstoy kishki u detei. *Koloproktologiya*. 2006; 4: 48–9. (in Russian)]
  48. Щербакoвa О. В., Ионоу А. Л., Лука В. А. Опыт оперативного лечения детей с воспалительными заболеваниями толстой кишки. *Дет. хирургия*. 2007; 2: 12–4. [Shcherbakova O. V., Ionov A. L., Luka V. A. Opyt operativnogo lecheniya detei s vospalitel'nymi zabolevaniyami tolstoy kishki. *Det. khirurgiya*. 2007; 2: 12–4. (in Russian)]
  49. Diefenbach K. A., Breuer C. K. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol*. 2006; 12(20): 3204–12.
  50. Воробьев Г. И., Халиф И. Л., Макаrchук П. А., Конович Е. А., Михайлова Т. Л. Антицитокиновая терапия воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы). *Колoпрoктoлoгия*. 2010; 1: 42–8. [Vorob'ev G. I., Khalif I. L., Makarchuk P. A., Konovich E. A., Mikhailova T. L. Antitsitokinovaya terapiya vospalitel'nykh zabolevaniy kishchnika (obzor literatury). *Koloproktologiya*. 2010; 1: 42–8. (in Russian)]
  51. Вardанян А. В., Кашников В. Н., Болихов К. В., Халиф И. Л. Лапароскопическая илеостомия при болезни Крона. *Колoпрoктoлoгия*. 2011; 3: 20–3. [Vardanyan A. V., Kashnikov V. N., Bolikhov K. V., Khalif I. L. Laparoskopicheskaya ileostomiya pri bolezni Krona. *Koloproktologiya*. 2011; 3: 20–3. (in Russian)]
  52. Алиева Э. И. Хирургические маски болезни Крона у детей. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2012; II(2): 78–84. [Alieva E. I. Khirurgicheskie maski bolezni Krona u detei. *Ros. vestn. detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2012; II(2): 78–84. (in Russian)]
  53. Алиева Э. И. Абдоминальный болевой синдром при болезни Крона у детей (клинические случаи). *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2014; 1(101): 107–9. [Alieva E. I. Abdominal'nyi bolevoi sindrom pri bolezni Krona u detei (klinicheskie sluchai). *Eksp. i klin. gastroenterologiya*. 2014; 1(101): 107–9. (in Russian)]
  54. Габруская Т. В., Уланова Н. Б., Филиппов Д. В., Щербакoвa О. В., Вепрева Е. Г. Клинический пример эффективности мультидисциплинарного подхода при ведении пациента с болезнью Крона с перанальным поражением. *Вопр. соврем. педиатрии*. 2016; 15(4): 396–400. [Gabrusskaya T. V., Ulanova N. B., Filippov D. V., Shcherbakova O. V., Vepreva E. G. Klinicheskii primer effektivnosti multidydisciplinarnogo podkhoda pri vedenii patientsa s boleznyu Krona s perianal'nym porazheniem. *Vopr. sovrem. pediatrii*. 2016; 15(4): 396–400. (in Russian)]
  55. Лукьянова Г. М., Цирдава Г. Ю., Рожденкин Е. А., Федулова Э. Н., Тутина О. А. Болезнь Крона. *Мед. вестн. Северного Кавказа*. 2009; 13(1): 41. [Luk'yanova G. M., Tsirdava G. Yu., Rozhdenkin E. A., Fedulova E. N., Tutina O. A. Bolezni Krona. *Med. vestn. Severnogo Kavkaza*. 2009; 13(1): 41. (in Russian)]
  56. Ольхова Е. Б., Серебровская Н. Б., Шумейко Н. К., Глизуцин О. Е. Лучевая диагностика атипичного варианта болезни Крона у ребенка (клиническое наблюдение). *Радиология — практика*. 2008; 6: 28–34. [Ol'khova E. B., Serebrovskaya N. B., Shumeiko N. K., Gliznitsin O. E. Luchevaya diagnostika atipichnogo varianta bolezni Krona u rebenka (klinicheskoe nablyudenie). *Radiologiya — praktika*. 2008; 6: 28–34. (in Russian)]
  57. Федулова Э. Н., Потехин П. П., Лукьянова Г. М., Рожденкин Е. А., Тутина О. А., Федорова О. В. и др. Сложность диагностического поиска в верификации болезни Крона у детей. *Клинический случай. Педиатр. фармакология*. 2010; 7(2): 115–22. [Fedulova E. N., Potekhin P. P., Luk'yanova G. M., Rozhdenkin E. A., Tutina O. A., Fedorova O. V. i dr. Slozhnost' diagnosticheskogo poiska v verifikatsii bolezni Krona u detei. *Klinicheskii sluchai. Pediatr. farmakologiya*. 2010; 7(2): 115–22. (in Russian)]
  58. Щербакoвa О. В. Применение комбинированной терапии с локальным введением инфликсимаба у ребенка с непрерывно рецидивирующей перанальной болезнью Крона. *Педиатр. фармакология*. 2010; 7(4): 117–21. [Shcherbakova O. V. Primenenie kombinirovannoi terapii s lokal'nym vvedeniem infliksimaba u rebenka s nepreryvno retsidiviruyushej perianal'noi boleznyu Krona. *Pediatr. farmakologiya*. 2010; 7(4): 117–21. (in Russian)]
  59. Щербакoвa О. В., Ионоу А. Л. Современные подходы к хирургическому лечению болезни Крона у детей. *Рос. вестн. детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2012; II(4): 21–7. [Shcherbakova O. V., Ionov A. L. Sovremennye podkhody k khirurgicheskomu lecheniyu bolezni Krona u detei. *Ros. vestn. detskoi khirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. 2012; II(4): 21–7. (in Russian)]
  60. Щербакoвa О. В. Практические рекомендации по хирургическому лечению осложненной болезни Крона у детей. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2015; 1(113): 78–83. [Shcherbakova O. V. Prakticheskie rekomendatsii po khirurgicheskomu lecheniyu oslozhnennoi bolezni Krona u detei. *Eksp. i klin. gastroenterologiya*. 2015; 1(113): 78–83. (in Russian)]
  61. Baillie C. T., Smith J. A. Surgical strategies in paediatric inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol*. 2015; 21(20): 6101–16.
  62. Goodhand J., Dawson R., Hefferon M., Tshuma N., Swanson G., Wahed M. et al. Inflammatory bowel disease in young people: the case for transitional clinics. *Inflamm. Bowel Dis*. 2010; 16(6): 947–52.
  63. Rosen M. J., Dhawan A., Saeed S. A. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(11): 1053–60.
  64. Mackner L. M., Crandall W. V., Szigethy E. M. Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2006; 12(3): 239–44.
  65. Vernier-Massouille G., Balde M., Salleron J., Turck D., Dupas J. L., Mouterde O. et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008; 135(4): 1106–13.
  66. Kelsen J., Baldassano R. N. Inflammatory bowel disease: the difference between children and adults. *Inflamm. Bowel Dis*. 2008; 14(suppl. 2): S9–11.
  67. Goodhand J., Hedin C. R., Croft N. M., Lindsay J. O. Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: the importance of structured transition care. *J. Crohns Colitis*. 2011; 5(6): 509–19.
  68. Greenley R. N., Hommel K. A., Nebel J., Raboin T., Li S. H., Simpson P. et al. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Psychol*. 2010; 35(8): 857–69.
  69. Dabadiea A., Troadeb F., Heresbach D., Siproudhis L., Pagenault M., Bretagne J. F. Transition of patients with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 2008; 32(5 pt. 1): 451–9.
  70. Courtney E. D., Brennan M., Noble-Jamieson G., Heuschkel R., Davies R. J. Laparoscopic adult colorectal surgeon and adolescents with inflammatory bowel disease: a safe combination? *Int. J. Colorectal Dis*. 2011; 26(3): 357–60.
  71. Bishop J., Lemberg D. A., Day A. S. Managing inflammatory bowel disease in adolescent patients. *Adolesc. Health Med. Ther*. 2014; 5: 1–13.
  72. Baldassano R., Ferry G., Griffiths A., Mack D., Markowitz J., Winter H. Transition of the patient with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2002; 34(3): 245–8.
  73. Hait E. J., Barendse R. M., Arnold J. H., Valim C., Sands B. E., Korzenik J. R. et al. Transition of adolescents with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: a survey of adult gastroenterologists. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2009; 48(1): 61–5.
  74. Sebastian S., Jenkins H., McCartney S., Ahmad T., Arnott I., Croft N. et al. The requirements and barriers to successful transition of adolescents with inflammatory bowel disease: differing perceptions from a survey of adult and paediatric gastroenterologists. *J. Crohns Colitis*. 2012; 6(8): 830–44.
  75. Sattoo J. N. T., Peeters M. A. C., Hilberink S. R., Ista E., van Staa A. Evaluating outpatient transition clinics: a mixed-methods study protocol. *BMJ Open*. 2016; 6(8): e011926.
  76. de Zoeten E. F., Pasternak B. A., Mattei P., Kramer R. E., Kader H. A. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2013; 57(3): 401–12.
  77. Kumar A., Aaron M., Aneja A., Mohr F., Jain A., Shen B. Inflammatory bowel disease: perioperative pharmacological considerations. *Mayo Clin. Proc*. 2011; 86(8): 748–57.
  78. Yamamoto T., Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20(1): 78–90.

#### Библиографическая ссылка:

Поддубный И. В., Щербакoвa О. В., Козлов М. Ю., Исмаилов М. У., Трунов В. О., Алиева Э. И., Манукян С. Р. Лечение осложненной болезни Крона у подростков: обзор литературы и собственных наблюдений // Доктор.Ру. 2017. № 12 (141). С. 56–61.

#### Citation format for this article:

Poddubny I. V., Shcherbakova O. V., Kozlov M. Yu., Ismailov M. U., Trunov V. O., Alieva E. I., Manukyan S. R. Treating Complicated Crohn's Disease in Adolescents: Review of the Literature and Authors' Data. *Doctor.Ru*. 2017; 12(141): 56–61.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS

---

АЛТ	— аланинаминотрансфераза	КТ	— компьютерная томография
АСТ	— аспаратаминотрансфераза	ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
в/в	— внутривенно	ОРИ	— острая респираторная инфекция
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения	ПЦР	— полимеразная цепная реакция
ГКС	— глюкокортикостероиды	РНК	— рибонуклеиновая кислота
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота	УЗИ	— ультразвуковое исследование
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт	ФНО	— фактор некроза опухоли
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких	Ig	— иммуноглобулин
ИМТ	— индекс массы тела		





## К 175-летию первой в Москве детской больницы

Старейшая в Москве детская больница, начавшая свою работу 6 декабря 1842 г. на Малой Бронной улице, отмечает в 2017 году свой 175-летний юбилей. С 1846 г. в больнице начали проходить практическое обучение студенты-медики Московского университета. В качестве ординатора здесь начал свою медицинскую деятельность Нил Фёдорович Филатов, в последующем профессор-консультант — выдающийся всемирно известный педиатр, имя которого больница носит с 1922 г.

Именно здесь были открыты первые в Москве и в стране отделения патологии и реанимации новорожденных, хирургической реанимации и детской токсикологии, нефрологии и искусственной почки, первый детский травмпункт, отделение микрохирургии и гипербарической оксигенации, ангиографии и рентгенохирургии, хирургии новорожденных и детской кардиохирургии, первый в столице детский хирургический стационар дневного пребывания.

Стационар представлен отделениями, среди которых некоторые являются уникальными — это отделение детской кардиохирургии, торакальной хирургии, ангиографии и рентгенохирургии, хирургии новорожденных, токсикологии, пластической и реконструктивной микрохирургии.

Ряд операций в области торакальной хирургии, хирургии новорожденных выполняются только в Детской городской клинической больнице № 13 им. Н. Ф. Филатова. Одним из показателей высокого уровня медицинской помощи в ней стало проведение успешных разделений трех пар сиамских близнецов, выполненное в разные годы. В 2013 г. в больнице внедрен метод экстракорпоральной оксигенации (ЭКМО) при проведении торакальных операций детям с критической дыхательной недостаточностью.

Отделения реанимации новорожденных, патологии новорожденных, оказывают на высоком профессиональном уровне с применением всех современных методов выхаживания медицинскую помощь детям с проблемами, возникшими еще в период беременности и при родах, с незрелостью, критически малой массой тела. Ежегодно в отделениях неонатального профиля выхаживают около 100 новорожденных весом менее 1000 г.



Нил Фёдорович Филатов



Оперирует академик АМН СССР Юрий Фёдорович Исаков

При внутриутробной диагностике порока развития плода в Филатовской больнице беременные женщины проходят контрольное УЗИ и консультацию неонатальных хирургов с последующим направлением новорожденных детей из роддомов в отделение хирургии новорожденных для оперативной коррекции пороков развития.

Самым большим достоянием Филатовской больницы являются кадры. Более 38% работающих здесь врачей имеют ученую степень. Сотрудники регулярно становятся победителями всероссийских и московских профессиональных конкурсов. За последние 5 лет врачи больницы дважды побеждали во Всероссийском конкурсе врачей, дважды признавались лауреатами Премии лучшим врачам России «Призвание» и девять раз победителями в различных номинациях конкурса «Формула жизни». В 2014 г. коллектив стал лауреатом главной медицинской премии России «Призвание» в номинации «Специальная премия Первого канала» за спасение ребенка с помощью уникальной операции с использованием ЭКМО. В 2017 г. сотрудники больницы дважды удостоены Премии Правительства Москвы в области медицины.

Детская городская клиническая больница, созданная выдающимися представителями столичной общественности, врачами и благотворителями, и сегодня остается верной положению первого Устава «подавать помощь детям с заболеваниями, свойственными их возрасту».

На протяжении всей своей истории она остается высококвалифицированным сообществом врачей и медсестер, профессоров и молодых ученых, оказывающих помощь пациентам и определяющих будущее развитие отечественной педиатрии и детской хирургии.

*Выборнов Д. Ю., д. м. н., профессор, заместитель главного врача  
Детской городской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова  
Департамента здравоохранения города Москвы*